

ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

СПОСОБЫ РАСЧЕТА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ



А. С. Саушкина



E.LANBOOK.COM

А. С. САУШКИНА

СПОСОБЫ РАСЧЕТА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Издание второе, стереотипное



ЛАНЬ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ · МОСКВА · КРАСНОДАР
2020

УДК 615.1
ББК 52.8я73

С 21 Саушкина А. С. Способы расчета в фармацевтическом анализе : учебное пособие / А. С. Саушкина. — 2-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2020. — 428 с. : ил. — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-8114-6783-9

Пособие составлено согласно ФГОС ВО (специалитет) и программе по фармацевтической химии специальности «Фармация», утвержденной Министерством образования и науки РФ в 2016 г.

В пособии приведены краткие характеристики основных способов оценки качества фармацевтических субстанций, лекарственного растительного сырья, готовых лекарственных средств и лекарственных средств аптечного изготовления, используемые в современной нормативной документации.

В пособии подробно рассматриваются примеры выполнения типовых расчетов, охватывающие практически все стороны деятельности провизора-аналитика по контролю качества лекарственных средств. Для выработки и закрепления навыков расчета в пособии приведены задачи для самостоятельного решения и ответы на них для самопроверки. Подбор задач позволяет освоить способы расчета, используемые в химических и физико-химических методах анализа, включенных в действующую нормативную документацию.

Пособие предназначено для студентов фармацевтических вузов и факультетов и фармацевтических училищ и может быть рекомендовано аспирантам, молодым специалистам, занимающимся контролем качества лекарственных средств, молодым преподавателям. Оно может быть полезным для провизоров-аналитиков испытательных центров (лабораторий) контроля качества лекарственных средств, контрольно-аналитических лабораторий, промышленных фармацевтических предприятий и аптек, проходящих повышение квалификации или переподготовку, а также для других специалистов в области контроля качества.

Пособие снабжено необходимыми приложениями и списком использованной литературы.

УДК 615.1
ББК 52.8я73

Рецензенты:

Е. В. КОМПАНИЦЕВА — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института (филиала) Волгоградского государственного медицинского университета;

Е. И. САКАНЯН — доктор фармацевтических наук, профессор Научного центра экспертизы средств медицинского применения, директор Центра фармакопеи и международного сотрудничества.

Обложка
Ю. В. ГРИГОРЬЕВА

© Издательство «Лань», 2020
© А. С. Саушкина, 2020
© Издательство «Лань»,
художественное оформление, 2020

Посвящаю памяти

моих родителей Саушкиных Лидии Алексеевны и Степана Степановича

и моих учителей

*заслуженного деятеля науки РФ, доктора фармацевтических наук, профессора **Беликова Владимира Георгиевича***

*заслуженного работника здравоохранения РФ, доктора фармацевтических наук, профессора **Вергейчика Евгения Николаевича***

*заслуженного деятеля науки РФ, доктора фармацевтических наук, профессора **Муравьевой Дарии Алексеевны***

*заслуженного деятеля науки РФ, доктора фармацевтических наук, профессора **Муравьева Ивана Алексеевича***

*доктора фармацевтических наук, профессора **Пономарева Вениамина Даниловича***

*доктора фармацевтических наук, профессора **Плигина Семена Григорьевича***

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	8
1. Общие методы анализа лекарственных средств	10
1.1. Определение показателя «Потеря в массе при высушивании»	10
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	14
1.2. Определение воды	16
1.2.1. Определение воды методом К. Фишера	16
1.2.2. Определение воды методом дистилляции	21
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	22
1.3. Определение эфирного масла в лекарственном растительном сырье	24
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	26
1.4. Определение золы; потери в массе при прокаливании; остатка после прокаливания; остатка после высушивания	28
1.4.1. Определение золы	28
1.4.2. Определение потери в массе при прокаливании	35
1.4.3. Определение остатка после прокаливания; остатка после высушивания; сухого остатка	36
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	38
1.5. Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье	41
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	43
1.6. Определение плотности	46
1.6.1. Определение плотности с помощью пикнометра	47
1.6.2. Определение плотности с помощью ареометра	50
1.6.3. Определение плотности с помощью плотномера	52
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	53
1.7. Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей	55
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	64
1.8. Титрованные растворы	68
1.8.1. Приготовление титрованных растворов	71
1.8.2. Стандартизация титрованных растворов	77
1.8.3. Правила работы с титрованными растворами	83
1.8.4. Использование титрованных растворов для количественного определения лекарственных веществ титриметрическими методами	84
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	89
2. Гравиметрический и титриметрические методы количественного определения в фармацевтическом анализе	93
2.1. Метод гравиметрии	93
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	96
2.2. Химические методы в количественном анализе фармацевтических субстанций	97
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	111
2.2.1. Методы кислотно-основного титрования в водных и неводных средах	111
2.2.2. Метод иодиметрии	123
2.2.3. Метод броматометрии	127

2.2.4. Метод перманганатометрии	129
2.2.5. Метод цериметрии	130
2.2.6. Метод нитритометрии	131
2.2.7. Метод комплексонометрии	133
2.2.8. Метод аргентометрии	136
2.3. Анализ готовых лекарственных форм	138
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	151
2.4. Анализ лекарственных форм индивидуального изготовления	165
2.4.1. Контроль качества лекарственных средств аптечного изготовления для медицинского применения	165
2.4.2. Экспресс-анализ лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках	177
2.4.3. Расчет и использование среднего ориентировочного титра	193
2.4.4. Расчет и использование условного титра	198
2.4.5. Приказ МЗ РФ № 305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»	200
2.4.6. Анализ лекарственных средств, приготовленных из стандартных растворов	204
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	212
3. Физико-химические методы в анализе фармацевтических субстанций (индивидуальных лекарственных веществ), готовых лекарственных форм, лекарственных форм индивидуального изготовления	230
3.1. Рефрактометрический метод анализа	230
3.1.1. Применение рефрактометрии во внутриаптечном контроле	239
3.1.1.1. Анализ концентратов и полуфабрикатов	239
3.1.1.2. Рефрактометрическое определение концентрации спирта	241
3.1.1.3. Анализ жидких лекарственных форм, содержащих два и более компонента	242
3.1.1.4. Анализ порошков	244
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	250
3.2. Спектроскопические методы в анализе лекарственных средств	261
3.2.1. Количественное определение фармацевтических субстанций индивидуально и в однокомпонентных лекарственных формах	261
3.2.1.1. Расчет количественного содержания фармацевтической субстанции по градуировочному (калибровочному) графику	261
3.2.1.2. Способ расчета количественного содержания по удельному показателю поглощения	264
3.2.1.3. Способ расчета количественного содержания действующего вещества по оптической плотности стандартного образца	267
3.2.2. Сочетание фотометрических и титриметрических методов в анализе многокомпонентных лекарственных форм	270
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	272
3.3. Поляриметрия	285
3.3.1. Измерение угла вращения с помощью поляриметра	290
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	294
3.4. Хроматографические методы анализа	297
3.4.1. Ионообменная хроматография	300
3.4.2. Тонкослойная и бумажная хроматография	301

3.4.3. Газовая хроматография	308
3.4.4. Жидкостная хроматография	317
3.4.5. Использование гжх и вжх в фармацевтическом анализе	319
3.4.5.1. Идентификация лекарственных веществ (качественный анализ)	319
3.4.5.2. Испытание фармацевтических субстанций на чистоту	324
3.4.5.3. Количественное определение примесей, фармацевтических субстанций и ингредиентов ГЛФ	328
<i>Задачи для самостоятельного решения</i>	339
ОТВЕТЫ	368
ПРИЛОЖЕНИЯ	387
<i>Приложение 1. Правила работы и техника безопасности в лаборатории</i>	388
1.1. Правила работы в химической лаборатории	388
1.2. Техника безопасности	390
1.3. Средства огнетушения	391
1.4. Оказание первой помощи при несчастных случаях	392
<i>Приложение 2. Требования к маркировке изготовленных лекарственных препаратов для медицинского применения</i> (К Правилам изготовления и отпуску лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, утвержденным Приказом МЗ РФ № 751н от 26.10.2015)	394
<i>Приложение 3. Инструкция по оценке качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках</i> (Приложение 1 к приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»).	398
<i>Приложение 4. Нормы отклонений, допустимые при изготовлении ЛС (в том числе гомеопатических) в аптеках</i> (Приложение 2 к приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»).	400
<i>Приложение 5. Нормы отклонений, допустимые при фасовке промышленной продукции в аптеках</i> (Приложение 3 к приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»).	404
<i>Приложение 6. Погрешности при измерении величины pH</i> (Приложение 4 к приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»).	406
<i>Приложение 7. Формы журналов</i>	407
<i>Приложение 8. Рефрактометрические таблицы</i>	410
8.1. Факторы показателей преломления (F) водных растворов с массо-объемной концентрацией определяемого вещества	410
8.2. Факторы показателей преломления (F) водных растворов лекарственных веществ с массо-объемной концентрацией [Белиловский]	414
8.3. Факторы показателей преломления (F) спиртовых растворов лекарственных веществ с массо-объемной концентрацией	415
8.4. Показатели преломления ряда жидкостей при 20°C	415
8.5. Показатели преломления твердых жиров и твердых растительных масел при 40°C [Июффе]	416

8.6. Показатели преломления жидких растительных масел [Иоффе]	416
8.7. Показатели преломления эфирных масел [Иоффе]	417
8.8. Показатели преломления спиртоводных растворов, концентрация которых выражена в объемных процентах	418
8.9. Показатели преломления водных растворов сахарозы	419
8.10. Плотность некоторых концентрированных растворов	419
8.11. Поправки на температуру для рефрактометрического анализа водных растворов сахарозы при пониженной и при повышенной температуре	420
Список использованной литературы	421

ВВЕДЕНИЕ

Основной задачей фармацевтического анализа является квалифицированное заключение о качестве анализируемого лекарственного средства. Оно вырабатывается на основе результатов экспериментального исследования и последующих расчетов для получения различных количественных характеристик. Подобные расчеты связаны с определенными трудностями, обусловленными, в частности, их многообразием и специфичностью.

Пособие составлено согласно ФГОС ВО (специалитет) и программе по фармацевтической химии специальности 33.05.01 «Фармация», утвержденной Министерством образования и науки РФ в 2016 г.

Данное пособие представляет собой третье издание, переработанное и дополненное в соответствии с утвержденной программой по фармацевтической химии на основании действующих Государственной фармакопеи, нормативных актов (ГОСТ, Приказов МЗ РФ) и различных руководств по фармацевтическому анализу.

Пособие предназначено для оказания помощи студентам фармацевтических факультетов и фармацевтических вузов, фармацевтических колледжей и фармацевтических техникумов в овладении всеми способами расчета, знание которых необходимо провизору-аналитику в профессиональной деятельности.

Пособие может быть использовано аспирантами фармацевтических специальностей в курсе теоретической подготовки и при разработке способов анализа лекарственных средств титриметрическими и физико-химическими методами, для вывода формул, для расчета количественных характеристик определяемых показателей качества лекарственных средств.

Пособие может быть полезно при проведении тематических курсов повышения квалификации провизоров-аналитиков производственных аптек и контрольно-аналитических лабораторий, промышленных предприятий, а также использовано другими специалистами, занимающимися химическими и физико-химическими методами анализа.

В пособии изложен материал, посвященный общим методам анализа лекарственных средств и лекарственного растительного сырья, титриметрическим и физико-химическим методам анализа фармацевтических субстанций, готовых лекарственных форм и лекарств аптечного изготовления.

Главы пособия состоят из разделов, имеющих близкую структуру. Каждый раздел включает:

- ♦ теоретическую часть, в которой кратко излагается суть метода, характеризуются соответствующие показатели, способы их расчета;
- ♦ примеры выполнения типовых расчетов;
- ♦ условия задач для самостоятельного решения.

В конце пособия приведены список использованной литературы, ответы на задачи, справочная информация, необходимая для выполнения расчетов, и Приложения к Приказу МЗ РФ № 751н от 26.10.15 «Правила изготовления и

отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» и к Приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции».

Автор глубоко благодарен доктору фармацевтических наук, профессору кафедры фармацевтической химии СПХФУ Чакчиру Б. А., доценту кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института (филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ) Лихота Т. Т., заведующей кафедрой фармацевтической химии СПХФУ доценту Стреловой О. Ю., доценту кафедры фармацевтической химии СПХФУ Котовой Н. А., доценту кафедры фармакогнозии СПХФУ Теслову Л. С., Стрелкову С. В. (ОАО «Петербургские аптеки») и всем своим коллегам за помощь, поддержку, ценные советы и замечания, сделанные при подготовке данного пособия.

Автор искренне благодарит за оказанную консультативную помощь и предоставленную возможность использования архивных образцов хроматограмм (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ) фармацевтических субстанций и лекарственных средств директора аналитического центра – начальника ИЛ ЦККЛС СПХФУ доктора фармацевтических наук доцента Тернинко И. И., химика-аналитика аналитического центра ИЛ ЦККЛС СПХФУ Зинчук Л. Н., заведующую лабораторией спектральных анализов, провизора-аналитика ЦККиСЛС (МО РФ) Дукельскую Н. К., заведующую лабораторией хроматографических методов анализа ЦККиСЛС (МО РФ) Кудряшову Е. В.

Автор выражает глубокую благодарность и признательность профессору Саканян Е. И. и профессору Компанцевой Е. В. за труд по рецензированию пособия.

Автор будет признателен коллегам, научным и практическим работникам за все замечания и предложения, касающиеся настоящего издания.

1. ОБЩИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ «ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ»

В фармацевтических субстанциях (индивидуальных лекарственных веществах), лекарственном растительном сырье (ЛРС) и препаратах на их основе (гранулы, экстракты, брикеты и др.) нормативная документация (ГФ, ФС) регламентирует показатель «Потеря в массе при высушивании» (ОФС). Для ЛРС этот показатель в частных ФС обозначают как «Влажность».

«Потеря в массе при высушивании» («Влажность») – суммарный показатель, отражающий содержание в анализируемом объекте воды (гигроскопической или кристаллизационной) и различных летучих веществ, которые при повышении температуры объекта улетучиваются.

В качестве летучих веществ могут быть примеси исходных веществ, различных реагентов или органических растворителей, используемых в процессе получения фармацевтических субстанций, или примеси продуктов разложения, появляющиеся в лекарственных средствах при хранении (даже при соблюдении условий хранения). В ЛРС в качестве летучих веществ наряду с остаточной влагой могут быть биологически активные вещества (терпены, эфирные масла и др.).

Важность этого испытания объясняется тем, что завышенное или заниженное содержание влаги соответственно уменьшает или увеличивает относительное содержание действующего вещества в единице массы, приводя к нарушению дозировки. Избыточная влажность создает предпосылки разложения фармацевтических субстанций, ухудшает товароведческие качества ЛРС (вызывает загнивание, гидролиз биологически активных веществ). Кроме того, показатель потери в массе при высушивании косвенно свидетельствует о степени очистки фармацевтических субстанций от исходных продуктов, реагентов или органических растворителей, использованных при их получении, или о появлении продуктов разложения.

Согласно действующей ГФ потерю в массе при высушивании (влажность) определяют методом гравиметрии, используя **способ высушивания**.

СПОСОБ ВЫСУШИВАНИЯ используется наиболее часто как универсальный и простой. Он заключается в термической обработке (нагревании) пробы и позволяет косвенно судить о количестве летучих веществ и воды в анализируемом объекте по разности масс до и после высушивания.

Высушивание фармацевтических субстанций согласно требованиям ОФС проводят до постоянного значения (значение считают постоянным, если разность результатов двух последовательных взвешиваний после дополнительного высушивания не превышает 0,0005 г) или в течение времени, указанного в частных фармакопейных статьях (ФС). Температурный режим высушивания также указывается в частных ФС. Взвешивание до и после высушивания проводят при одинаковых условиях (температура, давление, влажность), используя одни и те же средства измерения и лабораторную посуду.

Недостатками метода высушивания являются продолжительность определения, пригодность только для термически устойчивых объектов, невозможность дифференцировать содержание влаги и летучих веществ.

В ОФС «Потеря в массе при высушивании» приведены способы определения этого показателя в зависимости от термической стойкости объектов исследования.

Для **термически устойчивых фармацевтических субстанций** потерю в массе при высушивании определяют, высушивая анализируемый образец до постоянной массы в сушильном шкафу в пределах температурного интервала, указанного в частной ФС. Если не указано иначе, то высушивание ведут при атмосферном давлении и температуре 100–105°C.

Для **термолабильных фармацевтических субстанций** (возгоняются, окисляются, гидролизуются в собственной кристаллизационной воде при повышенной температуре, разлагаются с выделением летучих продуктов, реагируют с отдельными компонентами реактива Фишера) содержание летучих веществ и воды определяют, высушивая анализируемый образец до постоянной массы в эксикаторе над оксидом фосфора (V):

- при атмосферном давлении и комнатной температуре;
- при пониженном давлении – остаточное давление от 5 до 30 мм рт. ст. (соответственно 666,61 и 3999,67 Па) – при температуре 60 или 65°C;
- в вакууме при температуре, указанной в частной ФС (комнатная температура; 50 или 60°C);
- в «глубоком вакууме»: при давлении не более 0,1 Па при температуре, указанной в частной ФС.

Эти приемы снижают температуру испарения воды и летучих веществ и ускоряют процесс высушивания, не разрушая анализируемое лекарственное средство. Иногда используют другие условия, указанные в частных ФС.

Потерю в массе при высушивании определяют в стеклянных бюксах с притертой крышкой (рис. 1).



Рис. 1. Бюксы стеклянные с притертой крышкой

Предварительно бюкс вместе с крышкой высушивают до постоянной массы в условиях, описанных для испытуемого ЛС, и взвешивают (m_0 , г).

В бюкс помещают точную навеску ЛС, указанную в частной ФС, и взвешивают вместе с крышкой (m_1 , г). Затем бюкс с навеской ЛС и открытой крышкой помещают в сушильный шкаф или эксикатор для высушивания до постоянной массы или в течение определенного времени (режим высушивания указан в частной ФС).

Если высушивание ведут в течение определенного времени (указано в частной ФС), то по его истечении бюкс с открытой крышкой вынимают из сушильного шкафа. Помещают в эксикатор при атмосферном давлении, охлаждают до комнатной температуры. Затем бюкс закрывают крышкой и взвешивают (m_2 , г).

Если высушивание ведут до постоянной массы (указано в частной ФС), то первое взвешивание проводят после сушки в течение 2 часов (если в частной ФС не указано другое время). Затем бюкс с открытой крышкой вынимают из сушильного шкафа, помещают в эксикатор, охлаждают при атмосферном давлении до комнатной температуры. После чего бюкс закрывают крышкой и взвешивают (m_i , г).

Последующие взвешивания проводят после каждого часа дальнейшего высушивания. Высушивание прекращают, когда разница в массе бюкса с анализируемым образцом после двух последовательно выполненных процессов высушивания и взвешивания не превышает 0,0005 г (достигнута постоянная масса). Для расчета потери в массе при высушивании используют последнее значение массы бюкса (с крышкой) и навеской ЛС (m_2 , г).

Потерю в массе при высушивании фармацевтических субстанций (г, %) рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{(m_1 - m_2) \cdot 100}{(m_1 - m_0)}, \quad (1.1)$$

где m_0 – масса бюкса (с крышкой), предварительно высушенного до постоянного значения, г; m_1 , m_2 – соответственно масса бюкса (с крышкой) с навеской ЛС до высушивания и после высушивания (до постоянного значения или в течение определенного времени), г.

ПРИМЕР: Оцените качество образца кальция лактата по показателю «Потеря в массе при высушивании» (согласно ФС не более 30,0%): масса бюкса – 21,3782 г (m_0), бюкса с навеской субстанции до высушивания – 21,9772 г (m_1), бюкса с навеской субстанции после высушивания: 1-е взвешивание – 21,8115 г, 2-е взвешивание – 21,8105 г, 3-е взвешивание – 21,8102 г (m_2).

РЕШЕНИЕ: Анализируемый образец кальция лактата высушен до постоянной массы, так как разница в массе бюкса с навеской субстанции после высушивания при втором и третьем взвешивании не превышает 0,0005 г: 21,8105 – 21,8102 = 0,0003 г.

Потеря в массе при высушивании кальция лактата (г, %):

$$g, \% = \frac{(21,9772 - 21,8102) \cdot 100}{(21,9772 - 21,3782)} = \frac{0,1670 \cdot 100}{0,5990} = 27,88 = 27,9.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Анализируемый образец кальция лактата соответствует требованиям ФС.

При влажности ЛРС (товароведческий показатель) понимают потерю в массе за счет гигроскопической влаги и летучих веществ при высушивании анализируемого образца до постоянного значения. Постоянная масса при определении влажности ЛРС считается достигнутой, если разница между двумя последовательными взвешиваниями после 30 мин высушивания и 30 мин охлаждения в эксикаторе не превышает 0,01 г.

Методика заключается в следующем: аналитическую пробу ЛРС измельчают до размера частиц около 10 мм, перемешивают. Берут 2 навески массой 3–5 г, взвешенные с погрешностью $\pm 0,01$ г. Каждую навеску помещают в предварительно высушенный до постоянной массы и взвешенный вместе с крышкой бюкс.

Бюкс с навеской ЛРС и открытой крышкой помещают в нагретый до 100–105°C сушильный шкаф. Время высушивания отсчитывают с того момента, когда температура в сушильном шкафу вновь достигнет 100–105°C.

Первое взвешивание листьев, травы и цветков проводят после 2 часов высушивания; корней, корневищ, коры, плодов, семян и др. видов ЛРС – после высушивания в течение 3 часов.

По истечении указанного времени бюкс с навеской ЛРС и открытой крышкой помещают в эксикатор. После охлаждения до комнатной температуры бюкс закрывают крышкой и взвешивают с погрешностью $\pm 0,01$ г.

Затем бюкс с навеской ЛРС и открытой крышкой помещают в нагретый до 100–105°C сушильный шкаф (время высушивания отсчитывают с того момента, когда температура в сушильном шкафу вновь достигнет 100–105°C) и сушат в течение 30 мин.

По истечении указанного времени бюкс с навеской ЛРС и открытой крышкой помещают в эксикатор, охлаждают до комнатной температуры. Бюкс закрывают крышкой и взвешивают с погрешностью $\pm 0,01$ г.

Если разница между двумя последовательными взвешиваниями не превышает $\pm 0,01$ г, то постоянная масса анализируемого образца считается достигнутой.

Методика определения **потери в массе при высушивании для пересчета количества действующего вещества и золы на абсолютно сухое ЛРС** в основном аналогична вышеприведенной, за исключением следующих моментов:

- на анализ берут аналитическую пробу ЛРС массой 1–2 г (точная навеска), взвешенные с погрешностью $\pm 0,0005$ г;

- точная масса считается достигнутой, если разница между двумя последовательными взвешиваниями не превышает 0,0005 г (как и при определении потери в массе при высушивании фармацевтических субстанций).

Потерю в массе при высушивании анализируемых образцов ЛРС (g, %), определяемую как товароведческий показатель или для пересчета содержания действующих веществ и золы на абсолютно сухое сырье, рассчитывают по формуле (1.1). Допускаемое расхождение между результатами двух параллельных определений не должно превышать 0,5%. Окончательный результат пред-

ставляет собой среднее арифметическое двух параллельных определений, вычисленных до десятых долей процента.

Показатель «Потеря в массе при высушивании» является самостоятельной характеристикой качества анализируемых объектов, а также используется для расчета некоторых количественных характеристик качества объектов исследования, таких как:

- содержание действующих веществ в пересчете на сухое вещество (фармацевтическую субстанцию);
- содержание золы в пересчете на абсолютно сухое вещество (фармацевтическую субстанцию) или ЛРС (разделы 1.3; 1.4; 2.1);
- удельное вращение и некоторые др.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

1.1.1. Оцените качество образца магния пероксида по показателю «Потеря в массе при высушивании» (согласно ФС не более 4,5%), если масса бюкса – 18,3176 г; масса бюкса с навеской субстанции до высушивания – 18,8342 г, после высушивания: 1-е взвешивание – 18,8086 г, 2-е взвешивание – 18,8084 г.

1.1.2. Оцените качество образца анальгина по показателю «Потеря в массе при высушивании» (согласно ФС не менее 4,7% и не более 5,5%): масса бюкса – 15,8175 г, масса бюкса с навеской субстанции до высушивания – 16,3280 г, бюкса с навеской субстанции после высушивания до постоянной массы – 16,3055 г.

1.1.3. Оцените качество образца кислоты глутаминовой по показателю «Потеря в массе при высушивании» (согласно ФС не более 0,5%): масса бюкса – 13,8765 г, бюкса с навеской субстанции до высушивания – 14,2872 г. Масса бюкса с навеской субстанции после высушивания: 1-е взвешивание – 14,2865 г, 2-е взвешивание – 14,2856 г, 3-е взвешивание – 14,2852 г.

1.1.4. Оцените качество анализируемого образца ихтиола по показателю «Потеря в массе при высушивании» (согласно ФС не более 46,0%): масса бюкса – 25,3876 г, бюкса с навеской ихтиола до высушивания – 25,8911 г, после высушивания до постоянной массы – 25,6615 г.

1.1.5. Оцените качество анализируемого образца натрия цитрата для инъекций по показателю «Потеря в массе при высушивании» (согласно ФС не менее 25,0% и не более 28,0%): масса бюкса – 19,35785 г, бюкса с навеской субстанции до высушивания – 19,86080 г, после высушивания: 1-е взвешивание – 19,74635 г, 2-е взвешивание – 19,74630 г.

1.1.6. Оцените качество образца цветков боярышника по товароведческому показателю «Влажность» (согласно ФС не более 14,0%): масса бюкса – 12,42 г, бюкса с цветками боярышника до высушивания – 14,42 г, после высушивания: 1-е взвешивание – 14,15 г, 2-е взвешивание – 14,14 г.

1.1.7. Оцените качество образца листьев брусники (измельченное сырье) по товароведческому показателю «Влажность» (согласно ФС не более 13,0%): масса бюкса – 36,28 г, бюкса с навеской сырья до высушивания – 38,30 г, после высушивания до постоянной массы – 38,02 г.

1.1.8. Оцените качество образца травы горицвета весеннего (измельченное сырье) по товароведческому показателю «Влажность» (согласно ФС не более 13,0%). Масса бюкса – 35,45 г, бюкса с навеской сырья до высушивания – 37,45 г. Масса бюкса с навеской сырья после высушивания: 1-е взвешивание – 37,28 г, 2-е взвешивание – 37,21 г, 3-е взвешивание – 37,20 г.

1.1.9. Оцените качество образца корней одуванчика (цельное сырье) по товароведческому показателю «Влажность» (согласно ФС не более 14,0%): масса бюкса – 45,00 г, бюкса с навеской сырья до высушивания – 47,05 г, после достижения постоянной массы – 46,90 г.

1.1.10. Оцените качество образца протаргола по показателю «Потеря в массе при высушивании» (согласно ФС не более 3,5%), если масса бюкса 15,81760 г. Масса бюкса с навеской протаргола до высушивания – 16,82345 г, после высушивания: 1-е взвешивание – 16,80655 г, 2-е взвешивание – 16,79135 г, 3-е взвешивание – 16,79130 г.

1.1.11. Оцените качество образца шишек ели обыкновенной (измельченное сырье) по товароведческому показателю «Влажность» (согласно ФС не более 13,0%): масса бюкса – 25,75 г, бюкса с навеской сырья до высушивания – 27,75 г. Масса бюкса с навеской сырья после высушивания: 1-е взвешивание – 27,48 г, 2-е взвешивание – 27,47 г.

1.1.12. Оцените качество образца резорцина по показателю «Потеря в массе при высушивании» (согласно ФС не более 0,5%): масса бюкса с навеской субстанции до высушивания – 24,38765 г, после высушивания до постоянной массы – 24,37645 г. Масса бюкса – 23,29835 г.

1.1.13. Оцените качество образца кальция лактата по показателю «Потеря в массе при высушивании» (согласно ФС не менее 20,0 и не более 30,0%). Масса бюкса – 17,92355 г. Масса бюкса с навеской субстанции до высушивания – 18,43280 г, после высушивания при 120°C до постоянной массы – 18,33560 г. Поясните причину возможного заниженного содержания воды в кальция лактате.

1.1.14. Оцените качество образца натрия бензоата по показателю «Потеря в массе при высушивании» (согласно ФС не более 2,0%): масса бюкса 15,38495 г, бюкса с навеской субстанции до высушивания – 15,88365 г, после высушивания до постоянной массы – 15,87540 г.

1.1.15. Оцените качество образца листьев эвкалипта прутовидного по товароведческому показателю «Влажность» (согласно ФС не более 14,0%), если масса бюкса с навеской сырья до высушивания – 32,85 г, после высушивания до постоянной массы – 32,55 г. Масса бюкса – 30,85 г.

1.1.16. Оцените качество образца коры крушины по товароведческому показателю «Влажность» (согласно ФС не более 15,0%): масса бюкса 22,35 г, бюкса с навеской измельченной коры до высушивания – 24,35 г, после высушивания до постоянной массы – 24,08 г.

1.1.17. Оцените качество образца плодов аниса по товароведческому показателю «Влажность» (согласно ФС не более 12,0%): масса бюкса 18,37 г, бюкса с навеской плодов до высушивания – 20,37 г, после высушивания до постоянной массы – 20,25 г.

1.1.18. Оцените качество анализируемого образца семян льна по товароведческому показателю «Влажность» (согласно ФС не более 13,0%): масса бюкса – 32,35 г, бюкса с навеской семян до высушивания – 34,35 г. Масса бюкса с навеской семян в процессе высушивания: 1-е взвешивание – 34,28 г, 2-е взвешивание – 34,26 г, 3-е взвешивание – 34,25 г.

1.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ

В фармацевтических субстанциях (индивидуальных лекарственных веществах) нормативная документация (ГФ, ФС, НД) регламентирует содержание гигроскопической или кристаллизационной воды. В частных ФС это отражает показатель «Вода».

Необходимость этого испытания объясняется тем, что избыточная влажность создает предпосылки разложения фармацевтических субстанций (гидролиз при повышении температуры, образование солевых форм под действием воды и углекислого газа воздуха или переход в форму основания вследствие выщелачивания стекла и др.) и нарушения дозировки из-за изменения содержания действующего вещества в единице массы.

Для определения содержания воды согласно ОФС «Определение воды» используют методы:

- **К. Фишера** (классический волюмометрический; полумикрометод; для определения 100 мкг – 500 мг воды в пробе);
- **кулонометрии** (микроопределение воды; для определения 10 мкг – 100 мг воды в пробе);
- **дистиляции** (метод Дина и Старка).

Использование конкретного метода определения содержания воды оговаривается в ОФС и частных ФС. Если в частной ФС не указано, какой из методов используется, то применяют первый метод, описанный в ОФС.

1.2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ МЕТОДОМ К. ФИШЕРА

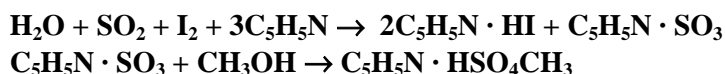
ТИТРОВАНИЕ РЕАКТИВОМ К. ФИШЕРА (метод К. Фишера) используют для определения воды в фармацевтических субстанциях (ЛВ), которые при использовании метода высушивания разлагаются при повышенной температуре под действием собственной кристаллизационной или гигроскопической воды, а также в образцах, плохо отдающих влагу.

Метод характеризуется высокой точностью, быстротой, универсальностью (позволяет определять гигроскопическую и кристаллизационную воду в органических и неорганических соединениях, различных растворителях и летучих веществах).

Однако его нельзя использовать для определения воды в соединениях, представляющих собой альдегиды, кетоны, сульфиды, меркаптаны и другие классы химических соединений, которые реагируют с одним или несколькими компонентами реактива К. Фишера (оксидом серы (IV), иодом). Среди них такие фармацевтические субстанции, как аскорбиновая кислота, гвайфенезин, кеторолак трометамин, питофенона гидрохлорид, ранитидина гидрохлорид, тиоридазин, фенпивериния бромид и другие.

Метод титрования реактивом К. Фишера (классический волюмометрический метод) заключается в измерении объема реактива К. Фишера, необходимого для химического взаимодействия компонентов реактива, которое происходит только при наличии воды в анализируемом образце.

Реактив К. Фишера представляет собой раствор диоксида серы (IV), иода и пиридина в метиловом спирте. Вода взаимодействует с иодсернистым реактивом в две стадии согласно стехиометрическим уравнениям:



Используемые растворы и реактивы должны быть безводными, поэтому их хранят и применяют в условиях, исключающих возможность воздействия на них атмосферной влаги.

В ряде случаев при определении воды по методу К. Фишера необходимо увеличить растворимость анализируемых ЛС в метаноле или исключить протекание побочных реакций в присутствии метанола (этерификация, образование кеталей и т. п.).

Для этого используют некоторые приемы. Так, твердые вещества, нерастворимые в метаноле, тонко измельчают и навеску вещества предварительно взбалтывают с метанолом. Высокомолекулярные соединения, жиры, протеины или смеси анализируемых веществ растворяют в безводной уксусной кислоте, хлороформе, пиридине, пропанолe, смеси метанола с некоторыми апротонными растворителями (чистые апротонные растворители нарушают стехиометрию реакции К. Фишера) и т. д. Однако титрование в этих растворителях протекает медленнее по сравнению с метанолом.

Время взбалтывания навески с метанолом, а также растворитель указывают в частной ФС.

Титрование по методу К. Фишера проводят в приборе для титрования по методу К. Фишера. Созданы различные типы автоматических приборов титраторов для определения воды по методу К. Фишера в зависимости от способа определения (классический волюмометрический или кулонометрический) (рис. 2, 3). Для обоих вариантов метода разработаны соответствующие стандартные методики. Для получения правильных и точных результатов преду-

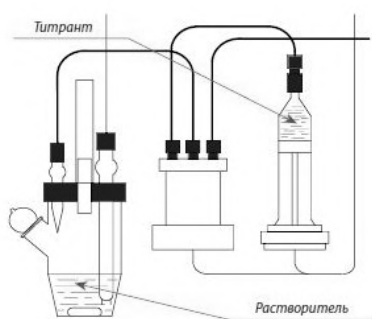
смотрен контроль герметичности (предотвращение доступа атмосферной влаги в ячейки для титрования).



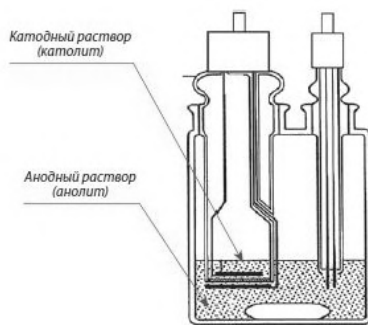
А

Б

Рис. 2. Автоматические приборы для титрования реактивом К. Фишера:
А – классическим волюмометрическим методом; Б – методом кулонометрии.



А



Б

Рис. 3. Схемы приборов для определения воды по методу К. Фишера:
А – классический метод; Б – кулонометрический метод.

Автоматические титраторы при определении воды по методу К. Фишера выполняют три главные задачи: определяют титр реактива К. Фишера; контролируют дрейф (герметичность) ячейки для титрования; проводят анализ образца.

Оба типа приборов (рис. 2, 3) представляют собой закрытую систему, состоящую из бюретки, снабженной осушительной трубкой, сосуда для подачи реактива, колбы для титрования, соединенных с бюреткой. Колба для титрования представляет собой сосуд вместимостью 60–100 мл с двумя платиновыми электродами, трубкой для подвода азота, трубкой, заполненной осушающим агентом, и пробкой, в которую вставляется кончик бюретки.

Анализируемый образец вносят в колбу для титрования через трубку, расположенную с противоположной стороны по отношению к трубке-осушителю и закрываемую притертой пробкой. В процессе титрования раствор перемешивают магнитной мешалкой или продуванием высушенного азота через раствор.

Конечную точку титрования (КТТ) определяют амперометрически или визуально по изменению окраски титруемой жидкости от желтой до красновато-коричневой. Для кулонометрической индикации конечной точки титрования (КТТ) в прибор встроена специальная ячейка. При любом варианте индикации КТТ параллельно проводят контрольный опыт для определения возможного содержания воды в используемом растворителе.

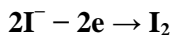
В ОФС «Определение воды» описаны 3 методики (А-В) определения воды по методу К. Фишера. Они различаются:

- вариантами титрования (прямое или обратное);
- используемым объемом растворителя (5,0–20,0 мл в зависимости от предполагаемого содержания воды в анализируемом образце);
- вариантами проведения контрольного опыта:
 - параллельно в другой пробе растворителя;
 - предварительно в указанном объеме растворителя до внесения пробы анализируемого образца;
- вариантами установления КТТ (амперометрически или визуально).

При отсутствии других указаний в частной ФС используют **методику А**: точную навеску испытуемого ЛВ вносят в колбу для титрования, в которую предварительно внесено 5,0 мл метанола безводного. Перемешивают 1 мин, титруют реактивом К. Фишера, прибавляя его вблизи КТТ по 0,1–0,05 мл. Параллельно титруют 5,0 мл метанола безводного (контрольный опыт).

Недостатком волюмометрического титрования воды по методу К. Фишера является необходимость ежедневной стандартизации реактива.

КУЛОНОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД (Микроопределение воды) основан на измерении количества электричества, необходимого для образования иода в кулонометрической ячейке титрования вследствие анодного окисления иодид-иона (рис. 3):



Образующийся иод реагирует с диоксидом серы (IV) в присутствии основания (пиридина) до тех пор, пока в пробе присутствует вода. Избыток иода

указывает на достижение КТТ (контролируется прибором автоматически по величине тока поляризации).

Количество оттитрованной воды пропорционально количеству электричества, пропущенному через ячейку. 1 моль иода соответствует 1 молю воды, а количество электричества 10,71 Кл соответствует 1 мг воды.

Достоинством кулонометрического метода определения воды по методу К. Фишера является:

- высокая точность при определении микроколичеств воды в пробе (ppm – от 10 мкг до 100 мг);
- отсутствие необходимости стандартизации реактива К. Фишера.

Содержание воды (g, %) в анализируемых образцах при использовании метода К. Фишера рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{(V_1 - V_2) \cdot T \cdot 100}{a \cdot 1000}, \quad (1.2)$$

где V_1, V_2 – объем реактива Фишера, пошедший на титрование соответственно в основном и контрольном опытах, мл; T – титр реактива Фишера (приблизительно 4 мг воды на 1 мл реактива; устанавливают каждый раз перед титрованием), мг/мл; a – навеска ЛВ, взятая на анализ, г; 1000 – для пересчета значения титра из мг в г.

ПРИМЕР: Оцените качество образца этилморфина гидрохлорида по содержанию воды (согласно ФС не более 9,5%), если на титрование 0,5012 г субстанции израсходовано 11,80 мл реактива К. Фишера.

При установке титра реактива Фишера на титрование навески воды массой 0,04085 г израсходовано 10,4 мл указанного реактива, контрольного опыта – 0,2 мл.

РЕШЕНИЕ: Предварительно по результатам титрования воды рассчитывают титр реактива Фишера (T , мг/мл) по формуле

$$T, \text{ мг/мл} = \frac{a \cdot 1000}{(V_1 - V_2)}, \quad (1.3)$$

где a – навеска воды, взятая для установки титра реактива, г; $V_1; V_2$ – соответственно объем реактива К. Фишера, пошедший на титрование воды и контрольного опыта, мл.

$$T, \text{ мг/мл} = \frac{a \cdot 1000}{(V_1 - V_2)} = \frac{0,04085 \cdot 1000}{(10,4 - 0,2)} = 4,005.$$

Содержание воды в анализируемом образце этилморфина гидрохлорида (g, %):

$$g, \% = \frac{(V_1 - V_2) \cdot T \cdot 100}{a \cdot 1000} = \frac{(11,8 - 0,2) \cdot 4,005 \cdot 100}{0,5012 \cdot 1000} = 9,269 = 9,3.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Образец этилморфина гидрохлорида соответствует требованиям ФС по содержанию воды.

Вся отогнанная вода собирается в нижней части приемника. После полного разделения слоев определяют объем отогнанной воды (V , мл).

Содержание воды в анализируемом образце (g , %) при определении методом дистилляции рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{V \cdot \rho \cdot 100}{a}, \quad (1.4)$$

где V – объем воды, отсчитанный по градуированной пробирке приемника, мл; ρ – плотность воды (условно принята равной 1 г/см^3); a – навеска испытуемого образца, взятая на анализ, г.

ПРИМЕР: Для определения воды в нефти нафталанской рафинированной методом дистилляции использована навеска массой $20,54810 \text{ г}$ (a). Объем воды в градуированной пробирке приемника составил $0,10 \text{ мл}$ (V). Оцените качество образца нефти нафталанской рафинированной по содержанию воды (согласно требованиям ФС не более $0,5\%$).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{V \cdot \rho \cdot 100}{a} = \frac{0,1 \cdot 1 \cdot 100}{20,5481} = 0,4866 = 0,49.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Образец нефти нафталанской рафинированной по содержанию воды соответствует требованиям ФС.

Найденное любым из указанных способов содержание воды помимо самостоятельной характеристики качества анализируемых объектов используется для расчета содержания действующих веществ в пересчете на безводное вещество и золы (сульфатной, общей, нерастворимой в хлористоводородной кислоте) в пересчете на абсолютно сухое вещество или ЛРС (параграфы 1.2 и 2.1).

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

1.2.1. Оцените качество образца натрия кромогликата по показателю «Вода» (согласно ФС не более $10,0\%$), если при определении методом Фишера на титрование $0,29755 \text{ г}$ субстанции израсходовано $7,5 \text{ мл}$ реактива.

При установке титра реактива К. Фишера на титрование $0,04215 \text{ г}$ воды израсходовано $10,8 \text{ мл}$ реактива, контрольного опыта – $0,4 \text{ мл}$.

1.2.2. Оцените качество образца азитромицина по показателю «Вода» (согласно ФС не менее $1,9\%$ и не более $6,5\%$).

При определении воды методом Фишера на титрование $0,4975 \text{ г}$ субстанции затрачено $6,9 \text{ мл}$ реактива, контрольного опыта – $0,3 \text{ мл}$. Титр реактива К. Фишера $4,0205 \text{ мг/мл}$.

1.2.3. Оцените качество образца арбидола по показателю Вода» (согласно ФС не менее $3,0\%$ и не более $4,0\%$), если на титрование $0,50295 \text{ г}$ субстанции израсходовано $4,40 \text{ мл}$ реактива К. Фишера.

При установке титра реактива К. Фишера на титрование 0,04225 г воды затрачено 10,75 мл реактива, контрольного опыта – 0,25 мл.

1.2.4. Оцените качество образца амлодипина бесилата по показателю «Вода» (согласно ФС не более 0,5%), если на титрование 3,00975 г субстанции израсходовано 4,65 мл реактива К. Фишера.

При установке титра реактива К. Фишера на титрование 0,04005 г воды затрачено 10,15 мл реактива, контрольного опыта – 0,15 мл.

1.2.5. Оцените качество образца ацикловира по показателю «Вода» (согласно ФС не более 6,0%), если при определении методом К. Фишера на титрование 0,4975 г субстанции израсходовано 7,95 мл реактива, контрольного опыта – 0,15 мл. Титр реактива К. Фишера – 4,0105 мг/мл.

1.2.6. Оцените качество образца дротаверина гидрохлорида по показателю «Вода» (согласно ФС не более 3,0%), если на титрование 0,50975 г субстанции израсходовано 3,75 мл реактива К. Фишера.

При установке титра реактива К. Фишера на титрование 0,04235 г воды затрачено 10,75 мл реактива, контрольного опыта – 0,15 мл.

1.2.7. Оцените качество образца лидокаина гидрохлорида по показателю «Вода» (согласно ФС не менее 5,5% и не более 7,0%), если при определении методом К. Фишера на титрование 0,25075 г субстанции затрачено 3,55 мл реактива.

При установке титра реактива К. Фишера на титрование 0,04165 г воды израсходовано 10,8 мл реактива, контрольного опыта – 0,4 мл.

1.2.8. Оцените качество образца лизиноприла по показателю «Вода» (согласно ФС не менее 8,0% и не более 9,5%), если на титрование 0,24975 г субстанции израсходовано 6,25 мл реактива К. Фишера, контрольного опыта – 0,15 мл. Титр реактива К. Фишера – 4,0025 мг/мл.

1.2.9. Оцените качество образца мельдония по показателю «Вода» (согласно ФС не менее 19,7% и не более 21,0%), если при определении по методу Фишера на титрование 0,12045 г субстанции затрачено 6,35 мл реактива.

При установке титра реактива К. Фишера на титрование 0,04215 г воды израсходовано 10,65 мл реактива, контрольного опыта – 0,20 мл.

1.2.10. Оцените качество образца дегтя березового по содержанию воды (согласно ФС не более 0,5%), если для ее определения методом дистилляции использована навеска дегтя березового 10,5042 г. Объем воды в градуированной пробирке приемника – 0,050 мл.

1.2.11. Оцените качество масла кориандрового по содержанию воды (согласно ФС не более 0,5%), если для ее определения методом дистилляции использована навеска масла 50,0954 г. Объем воды в градуированной части приемника – 0,225 мл.

1.2.12. Оцените качество нефти нафталанской рафинированной по содержанию воды (согласно ФС не более 0,5%), если для ее определения методом дистилляции использована навеска образца 19,8755 г. Объем воды в градуированной пробирке приемника – 0,089 мл.

1.2.13. Оцените качество образца мази нафталанной по содержанию воды (согласно ФС не более 0,5%), если при ее определении методом дистилляции

объем воды в градуированной части приемника составил 0,125 мл. Для анализа использована навеска мази массой 20,02565 г.

1.2.14. Оцените качество дегтя березового по содержанию воды (согласно ФС не более 0,5%), если для ее определения методом дистилляции навеска анализируемого образца – 20,05505 г. Объем воды в градуированной пробирке приемника составил 0,15 мл.

1.2.15. Оцените качество образца нефти нафталанской рафинированной по содержанию воды (согласно ФС не более 0,5%), если при ее определении методом дистилляции при навеске образца 20,10755 г объем воды в градуированной пробирке приемника – 0,12 мл.

1.2.16. При определении содержания воды методом дистилляции навеска анализируемого образца дегтя березового 20,05045 г. Объем воды в градуированной пробирке приемника составил 0,125 мл. Оцените качество образца дегтя березового по содержанию воды (согласно ФС не более 0,5%).

1.2.17. Оцените качество образца мази нафталанной по содержанию воды (согласно ФС не более 0,5%). Для определения воды методом дистилляции взята навеска мази 10,05275 г. Объем воды в градуированной части приемника составил 0,075 мл.

1.2.18. При определении содержания воды методом дистилляции навеска масла кориандрового составила 49,87015 г. Объем воды в градуированной части приемника – 0,175 мл. Оцените качество образца масла кориандрового по содержанию воды (согласно ФС не более 0,5%).

1.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Содержание эфирного масла в ЛРС согласно ГФ определяют путем перегонки из сырья с водяным паром и последующего измерения объема.

ГФ нормирует 4 способа определения эфирного масла в ЛРС, различающиеся конструкцией приборов и методиками выполнения испытания (методы 1–4).

Определение эфирного масла по методу 1 проводят в приборе А. С. Гинзберга (рис. 5).

Определение эфирного масла по методу 2–4 проводят в случае изменений, которые претерпевают эфирные масла в процессе перегонки (образуют эмульсию, легко загустевают, имеют плотность, близкую к единице и другие особенности), в приборе Д. Клевенджера (рис. 6).

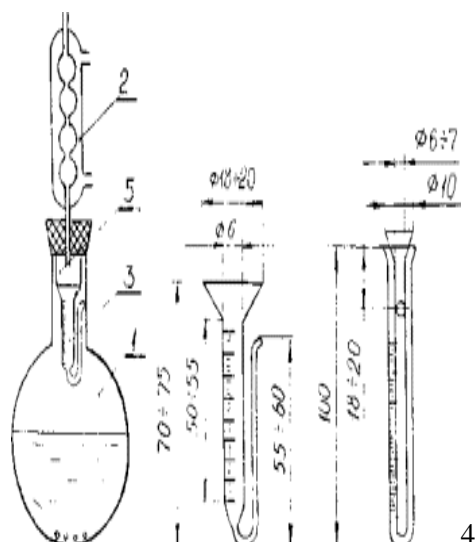


Рис. 5. Прибор А. Гинзберга для определения содержания эфирного масла методом 1: 1 – широкогорлая колба (круглодонная или плоскодонная); 2 – обратный шариковый холодильник; 3, 4 – градуированный приемник (цена деления 0,025 мл); 5 – резиновая пробка.

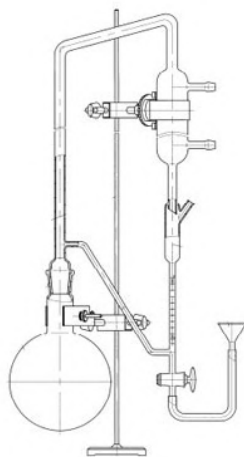


Рис. 6. Прибор Д. Клевенджер для определения содержания эфирного масла методами 2–4: широкогорлая колба (круглодонная или плоскодонная); резиновая пробка; обратный шариковый холодильник; градуированный приемник (цена деления 0,020 мл).

Приборы А. Гинзберга и Д. Клевенджер имеют цену деления приемника (измерительной трубки) соответственно 0,025 мл и 0,02 мл, а поэтому различаются погрешностью определения (соответственно $\pm 2,5$ и $\pm 2,0\%$).

Навеска и предварительная обработка ЛРС (отсев от пыли; измельчение до определенных размеров; растирание в ступке с кварцевым песком или битым стеклом и др.), метод и время перегонки, необходимые растворители указаны в частной ФС на анализируемое ЛРС.

При определении эфирного масла по методу 1 (рис. 5) навеску измельченного ЛРС помещают в широкогорлую круглодонную или плоскодонную колбу (1) вместимостью 1000 мл. Приливают 300 мл воды очищенной, закрывают резиновой пробкой (2) с обратным холодильником (3). К пробке снизу прикрепляют металлический крючок, на который для сбора эфирного масла подвешивают градуированный приемник (4) так, чтобы конец холодильника находился над воронкообразным расширением приемника, не касаясь его. Цена деления градуированной части приемника 0,025 мл.

После окончания перегонки прибор охлаждают до комнатной температуры. Измеряют объем эфирного масла в градуированной части приемника (V , мл).

Содержание эфирного масла в ЛРС в пересчете на абсолютно сухое сырье рассчитывают в объемно-весовых процентах (g , %):

$$g, \% = \frac{V \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot (100 - B)}, \quad (1.5)$$

где V – объем эфирного масла в градуированном приемнике, мл; a – навеска анализируемого ЛРС, г; B – потеря в массе при высушивании ЛРС, %.

ПРИМЕР: Оцените качество образца листьев шалфея по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 0,8%): навеска сырья – 20,1036 г (a), объем эфирного масла в градуированной части приемника – 0,175 мл (V). Потеря в массе при высушивании листьев шалфея – 14% (B).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{V \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot (100 - B)} = \frac{0,175 \cdot 100 \cdot 100}{20,1036 \cdot (100 - 14)} = 1,012 = 1,0.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Образец листьев шалфея соответствует требованиям ФС по содержанию эфирного масла.

Методика определения эфирного масла по методу 2–3 и методу 4 в основном аналогична вышеприведенной.

Содержание эфирного масла в ЛРС в пересчете на абсолютно сухое сырье при использовании для определения методов 2–3 и метода 4 рассчитывают в объемно-весовых процентах (g , %) по формуле (1.5).

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

1.3.1. Оцените качество образца живицы сосновой (терпентина) по содержанию терпентинного масла (согласно ФС 15,0–30,0%), если объем масла в приемнике прибора Гинзберга (метод 1) составил 0,575 мл. Для определения использована навеска терпентина 2,0175 г.

1.3.2. Оцените качество образца побегов багульника болотного (цельное сырье) по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 0,1%), если при навеске сырья 30,0 г объем масла в приемнике прибора Клевенджера (метод 2) составил 0,060 мл. Влажность сырья – 12,5%.

1.3.3. Оцените качество образца цветков ромашки аптечной по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 0,3%), если при навеске сырья 15,0 г объем масла в приемнике прибора Гинзберга (метод 1) составил 0,075 мл. Влажность сырья – 10,5%.

1.3.4. Оцените качество образца листьев эвкалипта прутовидного (цельное сырье) по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 1%), если при навеске сырья 10,0 г объем масла в приемнике прибора Клевенджера (метод 2) составил 0,120 мл. Влажность сырья – 14,0%.

1.3.5. Оцените качество образца листьев мяты перечной по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 1%), если при использовании 30,0 г сырья объем масла в приемнике прибора Гинзберга (метод 1) составил 0,425 мл. Влажность сырья – 12,0%.

1.3.6. Оцените качество образца листьев шалфея по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 0,8%), если при навеске сырья 30,0 г объем масла в приемнике прибора Клевенджера (метод 2) – 0,285 мл. Влажность сырья – 10,0%.

1.3.7. Оцените качество образца плодов укропа пахучего по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 2%), если при использовании для определения 10,0 г сырья объем масла в приемнике прибора Гинзберга (метод 1) – 0,225 мл. Влажность сырья – 10,5%.

1.3.8. Оцените качество образца плодов аниса обыкновенного по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 1,5%), если объем масла в приемнике прибора Клевенджера (метод 3) составил 0,120 мл при использованной навеске сырья – 10,0 г. Влажность сырья – 12,0%.

1.3.9. Оцените качество образца плодов тмина по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 2%), если при навеске сырья массой 10,0 г объем масла в приемнике прибора Гинзберга (метод 1) – 0,175 мл. Влажность сырья – 8,5%.

1.3.10. Оцените качество образца плодов можжевельника по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 0,5%), если объем масла в приемнике прибора Гинзберга (метод 1) составил 0,075 мл при использовании навески сырья 15,0 г. Влажность сырья – 16,7%.

1.3.11. Оцените качество образца почек березовых по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 0,2%), если при навеске сырья 20,0 г объем масла в приемнике прибора Гинзберга (метод 1) – 0,050 мл. Влажность сырья – 10,0%.

1.3.12. Оцените качество образца почек сосны по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 0,3%), если объем масла в приемнике прибора Гинзберга (метод 1) составил 0,050 мл при использовании навески сырья 20,0 г. Влажность сырья – 13,0%.

1.1.13. Оцените качество образца травы тысячелистника (измельченное сырье) по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 0,1%), если при навеске сырья 20,0 г объем масла в приемнике прибора Клевенджера (метод 3) – 0,04 мл. Влажность сырья – 9,0%.

1.3.14. Оцените качество образца травы душицы (цельное сырье) по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 0,1%), если объем масла в приемнике прибора Клевенджера (метод 2) – 0,040 мл при навеске сырья – 25,0 г. Влажность сырья – 12,5%.

1.1.15. Оцените качество образца травы тимьяна обыкновенного по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 1%), если объем масла в приемнике прибора Гинзберга (метод 1) – 0,525 мл при навеске сырья 50,0 г. Влажность сырья – 13,0%.

1.3.16. Оцените качество образца корневищ аира (цельное сырье) по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 2%), если объем масла в приемнике прибора Клевенджера (метод 3) составил 0,200 мл при использовании 10,0 г сырья. Влажность сырья – 14,0%.

1.3.17. Оцените качество анализируемого образца шишек ели обыкновенной (измельченное сырье) по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 0,2%), если при использовании 20,0 г сырья объем масла в приемнике прибора Гинзберга (метод 1) составил 0,050 мл. Влажность сырья – 13,0%.

1.3.18. Оцените качество образца плодов фенхеля по содержанию эфирного масла (согласно ФС не менее 3%), если объем масла в приемнике прибора Клевенджера (метод 2) составил 0,380 мл при использовании навески сырья 15,0 г. Влажность сырья – 10,0%.

1.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОЛЫ; ПОТЕРИ В МАССЕ ПРИ ПРОКАЛИВАНИИ; ОСТАТКА ПОСЛЕ ПРОКАЛИВАНИЯ; ОСТАТКА ПОСЛЕ ВЫСУШИВАНИЯ

1.4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОЛЫ

В фармакопейном анализе золой называют остаток неорганических веществ, который получается в результате сжигания органических фармацевтических субстанций или лекарственного растительного сырья (ЛРС) и последующего прокаливания до постоянной массы.

Определение золы основано на том, что некоторые анализируемые объекты не содержат элементов, способных давать зольный остаток. Поэтому при отсутствии примесей они сгорают без остатка. Другие содержат в своей структуре элементы, способные минерализоваться (озоляться). К их числу относятся органические ЛВ, которые представляют собой соли органических кислот и оснований и содержат катионы металлов (наиболее часто это Na, Ca, Mg и др.)

или анионы неорганических кислот (хлориды, сульфаты, фосфаты, нитраты и т. д.). В этом случае ЛВ сгорают, оставляя минеральный остаток, величина которого имеет примерно постоянное значение, обусловленное массовой долей неорганического компонента в анализируемом объекте. Величина зольного остатка органических ЛВ позволяет судить о наличии примесей, дающих при сжигании минеральный (зольный) остаток.

ЛРС также содержит в своем составе не только органические, но и неорганические (минеральные) вещества. При этом масса зольного остатка ЛРС имеет примерно постоянное значение в зависимости от фазы вегетации и правильности сбора и обработки сырья. Причиной отклонения величины зольного остатка ЛРС от нормативного значения может быть несвоевременный сбор, содержание других частей производящего растения, нарушение условий сушки, хранения, наличие подмесов и т. д. Кроме того, сырье, а особенно подземные части растения, может быть загрязнено посторонними минеральными примесями: кусочками земли, камешками, песком, пылью на густоопушенных листьях и др.

ГФ предусматривает определение следующих видов золы:

- **СУЛЬФАТНАЯ ЗОЛА** (в органических фармацевтических субстанциях);
- **ОБЩАЯ ЗОЛА** (в ЛРС: травы, корни, листья, цветки, плоды, семена и др.);
- **ЗОЛА, НЕРАСТВОРИМАЯ В ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЕ:**
 - в ЛРС: травы, корни, кора, листья, цветки, плоды и др.;
 - в некоторых готовых лекарственных формах (таблетках).

ОБЩАЯ ЗОЛА представляет собой **остаток минеральных веществ, свойственных данному растению, и содержащихся в нем примесей**, попавших в сырье при сборе и сушке (другие части этого растения, родственные растения, посторонние минеральные примеси: земля, песок, камешки, пыль). В состав общей золы наиболее часто входят К, Na, Mg, Ca, Fe, C, Si, P, S, O, Cl в виде солей или оксидов. Реже и в меньших количествах содержатся Al, Cu, Mn, Zn, Co, Mo, Cr, Ba, V, Se, Ni, Sr, Cd, Pb, Li, B, I, Au, Ag, Br и др.

На количество общей золы влияют:

- вид ЛРС (трава, цветки, корни, кора и т. д.);
- фазы и климатические условия вегетации;
- время и способ сбора (ручная или механизированная);
- место сбора (географические и экологические условия);
- условия сушки.

ЗОЛА, НЕРАСТВОРИМАЯ В ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЕ, в основном обусловлена **содержанием солей или оксидов кремния (силикатов)** в лекарственном растительном сырье.

Этот показатель свидетельствует о содержании нативного оксида кремния (песка) в ЛРС (например, в траве хвоща полевого) или о загрязнении минерализующимися до него примесями.

СУЛЬФАТНАЯ ЗОЛА отражает загрязненность органических фармацевтических субстанций катионами металлов (Fe, Cu, Zn, Pb, Mn, As, Cr и др.) в процессе заводского производства (аппаратура, катализаторы, реактивы).

Предварительная минерализация повышает чувствительность обнаружения примесей катионов за счет относительного увеличения содержания примеси в единице массы. Одновременно при минерализации разрушаются возможные связи катионов примесей с анализируемым соединением, возникшие вследствие соле- и комплексообразования, которые зачастую гораздо прочнее, чем с реактивами, применяемыми для их обнаружения.

Органические фармацевтические субстанции (индивидуальные лекарственные вещества) минерализуют с помощью концентрированной серной кислоты, которая переводит примеси металлов в ионогенное состояние. Кроме того, соли серной кислоты (сульфаты) значительно менее летучи, чем соли других кислот, и характеризуются высокой термической стойкостью.

Для ряда органических фармацевтических субстанций **сульфатная зола** (показатель суммарного содержания катионов различных металлов) используется не только как **самостоятельный показатель качества**, но и для **последующего определения в ней содержания тяжелых металлов**. Это вызвано необходимостью дифференцировать содержание в зольном остатке солей железа и других тяжелых металлов, так как в целом ряде фармацевтических субстанций допускается содержание примеси железа в больших количествах, чем солей других тяжелых металлов (Cu, Pb, Zn и др.).

Соли других тяжелых металлов в присутствии солей железа определяют с помощью сульфида натрия в кислой среде. Следует отметить, что озоление в присутствии концентрированной серной кислоты проводят и перед определением тяжелых металлов в настойках. В таких случаях НД регламентирует только содержание тяжелых металлов.

Определение различных видов золы проводят в тиглях: фарфоровых, кварцевых или платиновых (рис. 7, 8).

Фарфоровые тигли используют наиболее часто для прокаливания различных веществ и осадков, сжигания органических веществ, определения зольности и проведения других операций при температурах, не превышающих 1200°C (такую температуру позволяет получить муфельная печь).

В большинстве случаев фарфоровые тигли нагревают прямо на горелках без применения асбестовых сеток или бань. Подогрев ведут постепенно. Сначала фарфоровый тигель нагревают над пламенем горелки только горячим воздухом, потом постепенно вводят в бесцветное пламя горелки. И только затем помещают в ту зону пламени, которая обеспечивает нужную температуру прокаливания (температура различных областей пламени сильно отличается друг от друга: обычно наиболее высокую температуру имеет самый конец внутреннего конуса или центральная часть внешнего конуса пламени).



Рис. 7. Тигли фарфоровые

В фарфоровых тиглях нельзя проводить сплавление со щелочными веществами, например, с карбонатом натрия, или работать с плавиковой кислотой, так как фарфор при этом разрушается.

Новые фарфоровые тигли перед использованием нужно предварительно промыть и прокалить, чтобы кальций из тигля не перешел в золу и не завысил результаты количественного определения.

Для подготовки к работе тигли (новые и длительно бывшие в употреблении) последовательно кипятят в разбавленной хлористоводородной кислоте (1:1), в 5М растворе едкого натра и в дистиллированной воде.

При весовых определениях фарфоровые тигли с анализируемым осадком прокаливают, а затем охлаждают в эксикаторе. Правильность результатов анализа очень зависит от продолжительности охлаждения тиглей в эксикаторе. Для минимизации температурной ошибки за счет разницы в температуре тигля и весов в эксикаторе должно находиться одновременно не более 6 тиглей. Тигли должны выдерживаться в эксикаторе для охлаждения не менее 75 мин. НД рекомендует для охлаждения до комнатной температуры выдерживать тигель в эксикаторе не менее 50 мин.

Сократить время охлаждения тигля позволяет:

- охлаждение тигля на воздухе перед помещением в эксикатор;
- уменьшение количества тиглей, одновременно устанавливаемых в эксикаторе;
- выдерживание тиглей внутри весов перед взвешиванием.

Платиновые и кварцевые тигли (рис. 8) отличаются кислотостойкостью, термостойкостью, постоянством свойств. Их используют для озоления, сплавления, спекания, разложения проб с использованием агрессивных реагентов (например, при спекании со смесью хлорида алюминия и карбоната кальция; при химико-аналитических операциях во фторидных системах и т. д.). Кроме того, платиновые и кварцевые тигли используют для проведения особо точных и ответственных аналитических операций. Например, в случае использования полученного зольного остатка для элементного анализа.

В платиновых тиглях нельзя сплавлять и прокаливать едкие щелочи, перекисные соединения, оксиды и гидроксиды бария и лития, нитраты, нитриты, цианиды, соли тяжелых металлов, оксиды железа, олова, висмута, сурьмы и др.

Платиновые тигли требуют особо осторожного обращения и тщательного ухода. Поверхность платиновых тиглей должна быть серебристой и неокрашенной (следы других металлов). Платиновые тигли перед применением для аналитических целей нужно предварительно хорошо прокалить, а затем промыть 6М раствором хлористоводородной кислоты до исчезновения желтизны (следы железа).



А



Б



В



Г

Рис. 8. Платиновые (А, Б) и кварцевые (В, Г) тигли

Платиновые тигли при прокаливании не должны соприкасаться с другими металлами. Раскаленные платиновые тигли из муфельной печи или с газовой горелки можно брать только с помощью специальных тигельных щипцов с платиновыми наконечниками, чтобы избежать соприкосновения с другими металлами.

Кварцевые тигли (рис. 8) являются высокоогнеупорной посудой, которую используют при необходимости нагревания до температуры свыше 1200°C. Особенностью кварцевой посуды является химическая инертность к большинству химических веществ и высокая термостойкость к действию высокой температуры и ее резким перепадам (нагрев на пламени горелки и немедленное охлаждение нагретого тигля в холодной воде).

Кварцевую посуду нельзя использовать при работе с плавиковой (фтороводородной) кислотой, едкими щелочами и карбонатами щелочных металлов, так как оксид кремния с ними взаимодействует.

Правильные, воспроизводимые и единообразные результаты получают при выполнении требований ОФС «Общая зола» и ОФС «Сульфатная зола», в которых унифицированы методики определения золы в зависимости от ее вида и анализируемого объекта. В частных статьях ГФ (ФС) приведены предельные значения зольного остатка.

ОБЩУЮ ЗОЛУ определяют методом «сухого озоления» анализируемого образца путем простого сжигания (минерализации).

Методика заключается в том, что около 3–5 г измельченного ЛРС (точная навеска) помещают в предварительно прокаленный и точно взвешенный фарфоровый тигель. Сырье равномерно распределяют по дну тигля. Затем тигель осторожно нагревают, давая сначала сырью сгореть при возможно более низкой температуре. Сжигание оставшихся частиц угля также ведут при возможно более низкой температуре. После полного сгорания угля увеличивают пламя.

При неполном сгорании частиц угля остаток охлаждают, смачивают водой или насыщенным раствором аммония нитрата, выпаривают на водяной бане, прокаливают. При необходимости эту операцию повторяют.

После озоления тигель с золой прокаливают в муфельной печи при температуре около 600°C до постоянной массы, избегая появления пламени, сплавления золы и спекания ее со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе до комнатной температуры, взвешивают.

Взвешивание до и после прокаливания при определении золы следует проводить в одинаковых условиях (температура, давление, влажность), используя одни и те же средства измерения и лабораторную посуду.

Недостатками метода «сухого озоления» являются:

- улетучивание некоторых металлов (ртути, таллия, меди, никеля, хрома и др.) или их соединений (хлоридов кадмия, свинца, серебра, цинка, алюминия и др.) вследствие перегрева содержимого тигля в процессе нагревания (свыше 400°C)
- взаимодействие отдельных металлов с материалом тиглей;
- трудность контроля температуры при сухом озолении исследуемого материала в самом тигле.

Для исключения указанных недостатков особо важным фрагментом методики является **необходимость озоления при наиболее низкой температуре.**

ЗОЛУ, НЕРАСТВОРИМУЮ В ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЕ, определяют, используя пробу общей золы в ЛРС, полученную перед этим испытанием.

Методика заключается в том, что к зольному остатку в тигле, полученному при определении общей золы после сжигания и прокаливания до постоянной массы пробы ЛРС или лекарственного препарата, прибавляют 15 мл 10% раствора хлористоводородной кислоты.

Тигель накрывают крышкой и нагревают 10 мин на кипящей водяной бане. Затем к содержимому тигля добавляют 5 мл горячей воды очищенной, отмывая ею часовое стекло. Содержимое тигля фильтруют через беззольный фильтр, перенося на него остаток с помощью горячей воды очищенной. Фильтр с остатком промывают горячей водой, очищенной до отрицательной реакции на хлориды в промывной воде.

Фильтр с остатком помещают в тот же тигель, в котором определяли общую золу, высушивают, сжигают и прокаливают в муфельной печи, как и при определении общей золы (см. выше).

По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе до комнатной температуры и взвешивают.

СУЛЬФАТНУЮ ЗОЛУ определяют методом «мокрой минерализации» путем разрушения органических веществ с использованием в качестве окислителя концентрированной серной кислоты.

Методика заключается в том, что точную навеску около 1 г ЛВ (если нет других указаний в частной ФС) помещают в предварительно прокаленный до постоянной массы и точно взвешенный тигель, смачивают 1 мл концентрированной серной кислоты.

Тигель осторожно нагревают на пламени горелки или на песчаной бане, избегая сильного вспенивания, до удаления паров серной кислоты. Затем продолжают нагревание при более высокой температуре до исчезновения темных частиц. При трудном сгорании остаток охлаждают, прибавляют концентрированную серную кислоту и повторяют процедуру озоления.

После озоления тигель с золой прокаливают в муфельной печи при температуре около 600°C до постоянной массы, избегая появления пламени, сплавления золы и спекания ее со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе до комнатной температуры, взвешивают.

Содержание **сульфатной золы** в фармацевтических субстанциях (g, %) в пересчете на воздушно-сухую массу; **общей золы** в ЛРС (g, %); **золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте**, в ЛРС и других объектах (g, %) в пересчете на абсолютно сухую массу рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100 \cdot 100}{(m_1 - m_0) \cdot (100 - B)} = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot (100 - B)}, \quad (1.6)$$

где m_0 – масса тигля, предварительно прокаленного до постоянного значения, г; m_1 – масса тигля с навеской анализируемого объекта, г; m_2 – масса тигля с золой после прокаливания до постоянной массы, г; a – навеска анализируемого объекта, г; B – влажность анализируемого объекта, %.

ПРИМЕР: Оцените качество образца травы пустырника по показателям «Общая зола» (согласно ФС не более 12,0%) и «Зола, нерастворимая в 10% растворе хлористоводородной кислоты» (согласно ФС не более 6,0%).

Для определения общей золы использован тигель массой (m_0) – 17,84320 г, навеска травы пустырника (a) – 2,10840 г. Масса тигля с общей зо-

лой после прокаливания: 1-е взвешивание – 18,06315 г; 2-е – 18,06310 г (m_2). Влажность травы пустырника (B) – 13,0%.

Масса тигля с золой после обработки 10% раствором хлористоводородной кислоты, сжигания и прокаливания до постоянного значения составила 17,95140 г (m_3).

РЕШЕНИЕ: Так как разница в массах тигля между двумя последовательными взвешиваниями после прокаливания при определении общей золы не превышает 0,0005 г, то постоянная масса достигнута. Результат второго взвешивания можно использовать для расчета общей золы:

$$g, \% = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot (100 - B)} = \frac{(18,0631 - 17,8432) \cdot 100 \cdot 100}{2,1084 \cdot (100 - 13)} = 11,988 = 12,0.$$

Содержание золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, в анализируемом объекте составляет:

$$g, \% = \frac{(m_3 - m_0) \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot (100 - B)} = \frac{(17,95140 - 17,84320) \cdot 100 \cdot 100}{2,1084 \cdot (100 - 13)} = 5,89868 \approx 5,9.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Анализируемый образец травы пустырника соответствует требованиям ФС по показателям «Общая зола» и «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте».

1.4.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТЕРИ В МАССЕ ПРИ ПРОКАЛИВАНИИ

Для некоторых неорганических фармацевтических субстанций в НД рекомендуется определять **потерю в массе при прокаливании**. Это испытание предусмотрено для оценки чистоты фармацевтических субстанций, разлагающихся при нагревании с выделением воды и других летучих соединений: оксида углерода (IV) (углекислого газа), оксидов азота, оксида серы (IV), кислорода и др., или способных адсорбировать указанные соединения (например, субстанции магния трисиликата, магния сульфата, магния сульфата высушенного, магния оксида, натрия гидрокарбоната, висмута нитрата основного, глины белой и др.). В частных ФС приводят допустимые верхние пределы показателя «Потеря в массе при прокаливании».

Методика определения показателя «Потеря в массе при прокаливании»: около 1 г (точная навеска) анализируемой субстанции помещают в точно взвешенный тигель, предварительно высушенный и прокаленный до постоянной массы при температуре, указанной в частной ФС.

Затем прокаливают тигель с анализируемым образцом при температуре красного каления до постоянной массы. После каждого прокаливании тигель с анализируемым образцом охлаждают до комнатной температуры в эксикаторе и взвешивают.

Взвешивание до и после прокаливания проводят в одинаковых условиях (температура, давление, влажность), используя одни и те же средства измерения и лабораторную посуду.

Потерю в массе при прокаливании ($g, \%$) рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{(m_1 - m_2) \cdot 100}{(m_1 - m_0)}, \quad (1.7)$$

где m_1, m_2 – соответственно масса тигля с навеской фармацевтической субстанции до и после прокаливания, г; m_0 – масса тигля, предварительно прокаленного до постоянного значения, г.

ПРИМЕР: Оцените анализируемый образец глины белой (каолина) по показателю «Потеря в массе при прокаливании» (согласно ФС не более 15,0%), если масса тигля (m_0) – 23,2876 г, тигля с навеской глины белой до прокаливания (m_1) – 24,3682 г, после прокаливания до постоянного значения (m_2) – 24,1991 г.

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{(m_1 - m_2) \cdot 100}{(m_1 - m_0)} = \frac{(24,3682 - 24,1991) \cdot 100}{(24,3682 - 23,2876)} = \frac{0,1691 \cdot 100}{1,0806} = 15,6487 = 15,6.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Образец глины белой по показателю «Потеря в массе при прокаливании» соответствует требованиям ФС.

1.4.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТКА ПОСЛЕ ПРОКАЛИВАНИЯ; ОСТАТКА ПОСЛЕ ВЫСУШИВАНИЯ; СУХОГО ОСТАТКА

Иногда согласно требованиям НД для анализируемых объектов определяют **остаток после прокаливания; остаток после высушивания** или **сухой остаток**.

Прокаливанием называют операцию нагревания твердых веществ до высокой температуры (свыше 400°C) с целью:

- освобождения от летучих примесей;
- достижения постоянной массы после предварительного озоления органических веществ;
- обезвоживания анализируемого объекта.

Это испытание позволяет контролировать соответственно полноту очистки или наличие примесей других органических и неорганических соединений в объектах исследования.

Остаток после прокаливания определяют:

- в органических фармацевтических субстанциях, получаемых экстракцией из растительного сырья;

- в некоторых жидких лекарственных средствах (жидкие экстракты из ЛРС; масло терпентинное очищенное; деготь березовый; масло вазелиновое и др.);
- в некоторых неорганических фармацевтических субстанциях (уголь активированный, кальция хлорид $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; натрия сульфат $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ и др.).

Согласно НД остаток после прокаливания органических веществ должен быть **невесомым** (термин «невесомый» означает, что масса не превышает 0,0005 г), неорганических – ограничиваться верхним пределом.

Для определения остатка после прокаливания, как и различных видов зо-лы (параграф 1.4.1), используют фарфоровые, платиновые или кварцевые тигли (рис. 7, 8). При этом тигель с анализируемым образцом вначале нагревают на небольшом пламени, потом пламя понемногу увеличивают. Чтобы избежать потерь при прокаливании, тигли обычно прикрывают крышками. Если предварительно перед прокаливанием нужно минерализовать (озолить) анализируемую пробу, то вещество сначала сжигают при слабом нагревании в открытом тигле, а затем тигель закрывают крышкой и прокаливают.

При использовании платиновых тиглей нагревание на открытом огне нужно вести так, чтобы внутренний конус пламени горелки не касался платины. Иначе образуется карбид платины и тигель прогорит. Наиболее сильные разрушения платины происходят при температуре, близкой к температуре плавления платины.

Кварцевые тигли обладают целым рядом достоинств перед платиновыми и фарфоровыми тиглями: большая термическая прочность, химическая индифферентность (кроме щелочей и щелочных солей).

В ряде случаев для количественного определения летучих действующих веществ в мазях и жидких лекарственных формах для наружного применения (например, камфоры в мази камфорной; канифоли в клеоле; нитроцеллюлозы в коллодии и других) или действующих БАВ в жидких экстрактах используют **остаток после высушивания**.

Методики определения **остатка после высушивания** или **сухого остатка** зависят от объекта исследования.

В ряде случаев (жидкие экстракты; масло терпентинное очищенное; скипидар очищенный; четыреххлористый углерод; хлороформ и другие) выпаривают навеску анализируемого образца на водяной бане в точно взвешенной выпарительной чашке или стеклянном бюксе. Полученный сухой остаток сушат в сушильном шкафу (температура и время высушивания указаны в частной ФС) до постоянной массы.

В других случаях навеску анализируемого образца сначала обрабатывают соответствующим растворителем для извлечения искомой примеси (деготь березовый; уголь активированный; нефть нафталанная очищенная и другие) или для последующей минерализации (озоления) (мазь глицериновая). Затем полученное извлечение помещают в предварительно высушенную и точно взвешенную выпарительную чашку. Сушат сначала на водяной бане, а затем до посто-

янной массы в сушильном шкафу при соответствующих условиях (температура и время высушивания указаны в частной ФС) до постоянной массы.

Для количественного определения действующих веществ в растворах для наружного применения или мазях точно взвешенную навеску анализируемого образца сушат в точно взвешенных выпарительных чашках или широких бюксах:

- на водяной бане (мазь камфорная) до исчезновения запаха камфоры;
- в сушильном шкафу при температуре 100–105°C в течение определенного времени (клеол – в течение 30 минут) или до постоянной массы (коллодий и другие).

Взвешивание до и после высушивания (при определении потери в массе при высушивании или остатка после высушивания) и до и после прокаливании (при определении потери в массе при прокаливании или остатка при прокаливании) проводят в одинаковых условиях (температура, давление, влажность), используя одни и те же средства измерения и лабораторную посуду.

Остаток после прокаливании, или остаток после высушивания, или сухой остаток (g, %), рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100}{(m_1 - m_0)}, \quad (1.8)$$

где m_1 , m_2 – соответственно масса тигля или выпарительной чашки (стеклянного бюкса) с навеской анализируемого образца до и после прокаливании (высушивания), г; m_0 – масса тигля или выпарительной чашки (стеклянного бюкса), г.

ПРИМЕР: Оцените образец угля активированного по показателю «Остаток после прокаливании» (согласно ФС не более 4,0%), если масса тигля (m_0) – 35,8762 г, тигля с навеской анализируемого образца до прокаливании (m_1) – 36,8744 г, после прокаливании до постоянной массы (m_2) – 35,9143 г.

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 100}{(m_1 - m_0)} = \frac{(35,9143 - 35,8762) \cdot 100}{(36,8744 - 35,8762)} = \frac{0,0381 \cdot 100}{0,9982} = 3,8169 \approx 3,8.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Анализируемый образец угля активированного по показателю «Остаток после прокаливании» соответствует требованиям ФС.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

1.4.1. Оцените траву зверобоя по показателю «Общая зола» (согласно ФС не более 8,0%), если на анализ взято 3,0110 г образца. Масса тигля – 15,0621 г, тигля с золой после прокаливании до постоянного значения – 15,2253 г. Влажность травы зверобоя 10,0%.

1.4.2. При определении общей золы в плодах боярышника масса тигля – 10,1731 г, тигля с навеской плодов – 13,4264 г. При прокаливании до постоянного значения масса тигля с золой: 1-е взвешивание – 10,4610 г, 2-е взвешивание – 10,4606 г.

Оцените качество образца плодов боярышника по показателю «Общая зола» (согласно ФС не более 11,0%). Влажность сырья – 14,0%.

1.4.3. Оцените образец корня женьшеня по показателю «Общая зола» (согласно ФС не более 5,0%): масса тигля – 13,8576 г, тигля с навеской сырья – 16,7382 г, тигля с золой после прокаливания до постоянного значения – 13,9686 г. Влажность сырья – 12,5%.

1.4.4. Оцените образец фтивазида по показателю «Сульфатная зола» (согласно ФС не более 0,1%): масса тигля – 11,2874 г, тигля с навеской субстанции до прокаливания – 11,8432 г, тигля с сульфатной золой после прокаливания до постоянного значения – 11,2879 г.

1.4.5. Оцените образец травы зверобоя по показателям «Общая зола» (согласно ФС не более 8,0%) и «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте» (согласно ФС не более 1,0%).

Для определения этих показателей взято 5,0234 г травы зверобоя. Масса тигля – 9,2068 г, тигля с общей золой после сжигания травы и прокаливания до постоянного значения – 9,5986 г. Масса тигля с золой, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, после прокаливания до постоянного значения – 9,2522 г.

1.4.6. Оцените образец дипрофиллина по содержанию сульфатной золы (согласно ФС не более 0,1%) и тяжелых металлов (согласно ФС не более 0,001%), если навеска субстанции 0,49872 г, масса сульфатной золы – 0,00038 г.

При определении примеси тяжелых металлов в сульфатной золе окраска испытуемого раствора была равна окраске эталона, для приготовления которого взяли 1,0 мл эталонного раствора Б на тяжелые металлы, содержащего 0,005 мг/мл свинец-иона.

1.4.7. Оцените образец фурацилина по содержанию сульфатной золы (согласно ФС не более 0,1%) и тяжелых металлов (согласно ФС не более 0,001%): масса тигля – 26,4774 г, тигля с навеской субстанции до озоления – 26,9809 г, тигля после озоления субстанции и доведения до постоянного значения – 26,4781 г.

При определении в сульфатной золе примеси тяжелых металлов окраска испытуемого раствора не превысила окраску эталона, для приготовления которого взяли 1,0 мл эталонного раствора Б, содержащего 0,005 мг/мл свинец-иона.

1.4.8. Оцените образец корня солодки по содержанию общей золы (согласно ФС не более 8,0%) и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте (согласно ФС не более 2,5%). Масса тигля 13,3524 г, тигля с навеской корня солодки до озоления – 18,3645 г, тигля с общей золой после доведения до постоянного значения – 13,7586 г.

Масса тигля с золой, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, после доведения до постоянного значения равна 13,4867 г.

1.4.9. Оцените качество образца магнезия сульфата по показателю «Потеря в массе при прокаливании» (согласно ФС не менее 48,0% и не более 52,0%), если масса тигля – 27,69760 г, тигля с навеской субстанции до прокаливания – 28,76840 г, после прокаливания до постоянной массы – 28,22420 г.

1.4.10. Оцените качество образца ланолина безводного по величине остатка после сжигания и прокаливания (согласно ФС не более 0,1%), если масса тигля – 15,74860 г, тигля с навеской ланолина до прокаливания – 16,24820 г, после прокаливания до постоянного значения – 15,74950 г.

1.4.11. Оцените образец магнезия оксида по показателю «Потеря в массе при прокаливании» (согласно ФС не более 5,0%), если масса тигля – 24,25880 г, тигля с навеской субстанции до прокаливания – 24,76920 г, после прокаливания до постоянной массы – 24,74420 г.

1.4.12. Оцените содержание смол в образце масла терпентинного очищенного по показателю «Остаток после высушивания» (согласно ФС смол не более 0,5%): масса выпарительной чашки – 71,87750 г, выпарительной чашки после испарения навески масла массой 5,0 г и доведения до постоянного значения – 71,90725 г.

1.4.13. Оцените образец угля активированного по показателю «Остаток после прокаливания» (согласно ФС не более 4,0%): масса тигля – 31,79760 г, тигля с навеской угля активированного – 32,87640 г, после сжигания и прокаливания до постоянного значения – 31,84420 г.

1.4.14. Оцените образец масла вазелинового по величине остатка после прокаливания (согласно ФС не более 0,01%): масса тигля – 31,14760 г, тигля с навеской масла до прокаливания – 36,15820 г, после прокаливания до постоянной массы – 31,14800 г.

1.4.15. Оцените образец глины белой по показателю «Потеря в массе после прокаливания» (согласно ФС не более 15,0%), если масса тигля 57,77650 г, тигля с навеской вещества до прокаливания – 58,76840 г, после прокаливания до постоянной массы – 57,92950 г.

1.4.16. Оцените образец мази камфорной по количественному содержанию камфоры (согласно ФС 9,5 – 10,5%), если масса выпарительной чашки – 42,17540 г, чашки с навеской мази – 44,27685 г, чашки после высушивания на водяной бане до удаления запаха камфоры – 44,06215 г.

1.4.17. Оцените образец клеола (канифоли 45,0 г; спирта 95% 37,0 г; эфира 17,0 г; масла подсолнечного 1,0 г) по количественному содержанию канифоли (согласно ФС должно быть 45,0–54,0%). Масса выпарительной чашки 54,21755 г, чашки с навеской клеола – 57,27685 г, чашки после выпаривания и высушивания при 100–105°C в течение 30 мин. – 55,82005 г.

1.4.18. Оцените содержание нерастворимых в бензине веществ в образце дегтя березового по показателю «Остаток после высушивания» (согласно ФС нерастворимых в бензине веществ не более 6,0%), если на анализ взяли 2,01535 г дегтя. Масса выпарительной чашки – 71,87620 г, выпарительной чашки после испарения бензинового извлечения из навески дегтя и доведения до постоянного значения – 72,00315 г.

1.4.19. Оцените образец экстракта боярышника жидкого по показателю «Сухой остаток» (согласно ФС не менее 18,0%), если 5,0 мл экстракта поместили в предварительно высушенный до постоянного значения бюкс массой 28,46545 г. Масса бюкса с сухим остатком – 29,37545 г.

1.4.20. Оцените образец экстракта калины жидкого по показателю «Сухой остаток» (согласно ФС не менее 13,0%), если 5,0 мл экстракта поместили в предварительно высушенный до постоянного значения бюкс массой 42,38565 г. Масса бюкса с сухим остатком – 42,92580 г.

1.4.21. Оцените образец экстракта крапивы жидкого по показателю «Сухой остаток» (согласно ФС не менее 7,0%), если 5,0 мл экстракта поместили в предварительно высушенный до постоянного значения бюкс массой 32,28235 г. Масса бюкса с сухим остатком – 33,70745 г.

1.4.22. Оцените образец экстракта кукурузных рылец жидкого по показателю «Сухой остаток» (согласно ФС не менее 8,0%), если 5,0 мл экстракта поместили в предварительно высушенный до постоянного значения бюкс массой 28,95875 г. Масса бюкса с сухим остатком – 29,34350 г.

1.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Экстрактивные вещества представляют собой массу сухого остатка после упаривания вытяжки из ЛРС, полученной с помощью растворителя, указанного в ФС на анализируемое ЛРС.

Экстрактивные вещества определяют в тех случаях, когда фармакологическое действие ЛРС обусловлено комплексом БАВ или не разработан метод количественного определения БАВ.

На содержание экстрактивных и биологически активных веществ (БАВ) в ЛРС влияют:

- правильность сбора частей растения: трава, корни, плоды, цветки и др., так как БАВ распределены с преимущественной локализацией в определенных органах и тканях растения;
- качественный состав БАВ, обусловленный фазой вегетации, факторами окружающей среды (условия произрастания: химический состав почв, содержание воды, газов, микрофлора почв);
- географическое положение (долгота и широта места, высота над уровнем моря, близость водных бассейнов, смена тепла и холода, интенсивность солнечного света, доступность УФ-лучей и т. д.);
- способ сбора (ручной, механизированный, машинный);
- соблюдение сроков и района заготовки ЛРС;
- условия сушки, хранения, транспортирования и др.

Методика определения содержания экстрактивных веществ унифицирована в ГФ для всех видов ЛРС: около 1 г измельченного ЛРС (точная навеска), просеянного сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм, помещают в коническую колбу вместимостью 200–250 мл.

Прибавляют экстрагент экстрактивных веществ (наименование и объем указаны в частной ФС на ЛРС). Колбу закрывают пробкой, взвешивают (с по-

грешностью $\pm 0,01$ г), оставляют на 1 час. Затем колбу соединяют с обратным холодильником, нагревают в течение 2 часов, поддерживая слабое кипение. Колбу с содержимым охлаждают, закрывают той же пробкой, взвешивают. Потерю в массе восполняют тем же растворителем.

Содержимое колбы тщательно взбалтывают, фильтруют через сухой бумажный фильтр в сухую колбу вместимостью 150–200 мл.

25,0 мл фильтрата вносят в точно взвешенную выпарительную чашку диаметром 7–9 см (рис. 9), предварительно высушенную при температуре 100–105°C до постоянной массы. Выпаривают содержимое чашки на водяной бане досуха. Чашку с остатком сушат при температуре 100–105°C до постоянной массы, охлаждают в эксикаторе в течение 30 мин и немедленно взвешивают.

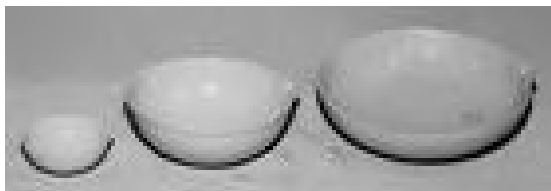


Рис. 9. Чашки выпарительные

Содержание экстрактивных веществ ($g, \%$) в пересчете на абсолютно сухое ЛРС вычисляют по формуле

$$g, \% = \frac{(m_1 - m_0) \cdot 100 \cdot 100 \cdot W}{a \cdot (100 - B) \cdot V_a} = \frac{(m_1 - m_0) \cdot 100 \cdot 100 \cdot W}{a \cdot (100 - B) \cdot 25}, \quad (1.9)$$

где m_1 – масса выпарительной чашки с сухим остатком экстрактивных веществ после достижения постоянного значения, г; m_0 – масса выпарительной чашки, г; W – объем экстрагента экстрактивных веществ согласно ФС, мл; B – потеря в массе при высушивании анализируемого образца ЛРС, %; V_a – аликвота фильтрата, взятая для высушивания и доведения до постоянной массы, мл; a – навеска ЛРС, взятая на анализ, г

ПРИМЕР: Оцените образец цветков ноготков по содержанию экстрактивных веществ (согласно ФС не менее 35,0%), если 1,02545 г (a) измельченного сырья обработали 50 мл (W) 70% спирта согласно методике ОФС. Полученное извлечение довели до первоначальной массы, профильтровали.

25,0 мл (V_a) фильтрата поместили в выпарительную чашку массой 35,47655 г (m_0), предварительно высушенную до постоянного значения. Масса чашки после выпаривания извлечения и последующего высушивания до постоянного значения – 35,66560 г (m_1). Влажность образца цветков ноготков – 10,5% (B).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{(m_1 - m_0) \cdot 100 \cdot 100 \cdot W}{a \cdot (100 - B) \cdot V_a} = \frac{(35,66560 - 35,47655) \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50}{1,02545 \cdot (100 - 10,5) \cdot 25} = \frac{0,18905 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50}{1,02545 \cdot 89,5 \cdot 25} = 41,2.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Анализируемый образец цветков ноготков по содержанию экстрактивных веществ соответствует ФС.

Метод гравиметрии согласно НД используют также для количественного определения полисахаридов (в некоторых видах ЛРС после извлечения из навески анализируемого сырья водой и осаждения 95% спиртом) и хромогенного комплекса (в наростах бесплодной формы трутовика косого – чаги).

ПРИМЕР: Оцените образец листьев череды (цельное сырье) по содержанию полисахаридов (согласно ФС не менее 3,5%), если 10,00545 г измельченного сырья (a) обработали 100 мл воды согласно методике ФС. Экстракцию водой повторили 4 раза по 100 мл. Извлечения профильтровали в мерную колбу вместимостью 500,0 мл (W), довели водой до метки (раствор А).

25,0 мл (V_a) фильтрата обработали 75 мл 95% спирта. Выпавший осадок отцентрифугировали, профильтровали через стеклянный фильтр массой 35,47655 г (m_0), предварительно высушенный до постоянной массы. Масса фильтра с осадком после высушивания до постоянного значения 35,48845 г (m_1). Влажность образца листьев череды – 12,5% (B).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{(m_1 - m_0) \cdot 100 \cdot 100 \cdot W}{a \cdot (100 - B) \cdot V_a} = \frac{(35,48845 - 35,47655) \cdot 100 \cdot 100 \cdot 500}{10,00545 \cdot (100 - 12,5) \cdot 25} = \frac{0,01190 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 500}{1,00545 \cdot 87,5 \cdot 25} = 2,7.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Образец листьев череды (цельное сырье) по содержанию полисахаридов не соответствует ФС.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

1.5.1. Оцените образец корней одуванчика (измельченное сырье) по содержанию экстрактивных веществ (согласно ФС не менее 40,0%), если 0,99025 г измельченного сырья обработали 50 мл воды согласно методике ОФС. Полученное извлечение довели до первоначальной массы, профильтровали.

25,0 мл фильтрата внесли в предварительно высушенную до постоянного значения выпарительную чашку массой 46,54765 г. Масса чашки после выпаривания извлечения и высушивания до постоянного значения – 46,72970 г. Влажность образца сырья – 13,5%.

1.5.2. Оцените образец листьев подорожника большого (цельное сырье) по содержанию полисахаридов (согласно ФС не менее 12,0%), если 9,99845 г измельченного сырья обработали 200 мл воды согласно методике ФС. Экстракцию водой повторили 2 раза, используя первый раз 200 мл воды, второй раз – 100 мл. Полученные извлечения профильтровали в мерную колбу вместимостью 500,0 мл, довели водой до метки (раствор А).

25,0 мл раствора А обработали 75 мл 95% спирта. Выпавший осадок профильтровали через предварительно высушенный до постоянного значения стеклянный фильтр массой 24,7655 г. Масса фильтра с осадком после высушивания до постоянного значения – 24,8104 г. Влажность образца сырья – 12,0%.

1.5.3. Оцените образец корневищ с корнями синюхи (измельченное сырье) по содержанию экстрактивных веществ (согласно ФС не менее 20,0%), ес-

ли 1,03755 г сырья обработали 50 мл воды согласно методике ОФС. Полученное извлечение довели до первоначальной массы, профильтровали.

25,0 мл фильтрата внесли в предварительно высушенную до постоянного значения выпарительную чашку массой 44,65545 г. Масса чашки после выпаривания извлечения и высушивания до постоянного значения – 44,75590 г. Влажность образца сырья – 14,0%.

1.5.4. Оцените образец слоевищ ламинарии (морская капуста) (шинкованное сырье) по содержанию полисахаридов (согласно ФС не менее 8,0%), если 10,01145 г измельченного сырья экстрагировали водой 5 раз по 100 мл согласно методике ФС. Полученные извлечения профильтровали в мерную колбу вместимостью 500,0 мл, довели водой до метки (раствор А).

25,0 мл фильтрата обработали 25 мл 95% спирта. Выпавший осадок профильтровали через предварительно высушенный до постоянного значения стеклянный фильтр массой 32,78435 г. Масса фильтра с осадком после высушивания до постоянного значения – 32,81680 г. Влажность образца сырья – 15,0%.

1.5.5. Оцените образец столбиков с рыльцами кукурузы (цельное сырье) по содержанию экстрактивных веществ (согласно ФС не менее 15,0%), если 0,98575 г измельченного сырья обработали 50 мл 70% спирта согласно методике ОФС. Полученное извлечение довели до первоначальной массы, профильтровали.

25,0 мл фильтрата поместили в предварительно высушенную до постоянного значения выпарительную чашку массой 42,35475 г. Масса чашки после выпаривания извлечения и высушивания до постоянного значения – 42,42170 г. Влажность образца сырья – 13,0%.

1.5.6. Оцените образец листьев череды (цельное сырье) по содержанию полисахаридов (согласно ФС не менее 3,5%), если 9,97885 г сырья экстрагировали водой 5 раз по 100 мл согласно методике ФС. Извлечения профильтровали в мерную колбу вместимостью 500,0 мл, довели водой до метки (раствор А).

25,0 мл раствора А обработали 75 мл 95% спирта. Выпавший осадок профильтровали через предварительно высушенный до постоянного значения стеклянный фильтр массой 48,35475 г. Масса фильтра с осадком после высушивания до постоянного значения – 48,35925 г. Влажность анализируемого образца сырья – 10,2%.

1.5.7. Оцените образец травы чабреца по содержанию экстрактивных веществ (согласно ФС не менее 18,0%), если 1,02545 г измельченного сырья обработали 50 мл 30% спирта согласно методике ОФС. Полученное извлечение довели до первоначальной массы, профильтровали.

25,0 мл фильтрата внесли в предварительно высушенную до постоянного значения выпарительную чашку массой 47,65275 г. Масса чашки после выпаривания извлечения и высушивания до постоянного значения – 47,74285 г. Влажность образца сырья – 10,5%.

1.5.8. Оцените образец листьев череды (измельченное сырье) по содержанию полисахаридов (согласно ФС не менее 3,5%), если 10,01385 г сырья экстрагировали 5 раз по 100 мл воды согласно методике ФС. Извлечения про-

фильтровали в мерную колбу вместимостью 500,0 мл, довели водой до метки (раствор А).

25,0 мл раствора А обработали 75 мл 95% спирта. Выпавший осадок профильтровали через предварительно высушенный до постоянного значения стеклянный фильтр массой 23,73655 г. Масса фильтра с осадком после высушивания до постоянного значения – 23,75070 г. Влажность образца листьев череды – 12,3%.

1.5.9. Оцените образец листьев ортосифона тычиночного (почечного чая) (цельное сырье) по содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых водой (согласно ФС не менее 30%), если 1,00545 г измельченного сырья обработали 50 мл воды согласно методике ОФС. Полученное извлечение довели до первоначальной массы, профильтровали.

25,0 мл фильтрата внесли в предварительно высушенную до постоянного значения выпарительную чашку массой 44,65545 г. Масса чашки после выпаривания извлечения и высушивания до постоянного значения составила 44,81030 г. Влажность образца сырья – 12,0%.

1.5.10. Оцените образец чаги (измельченное сырье) по содержанию хромогенного комплекса (согласно ФС не менее 10%), если 10,0 г сырья обработали согласно методике ФС, профильтровали в мерную колбу вместимостью 500 мл, довели водой до метки, тщательно перемешали (раствор А).

Для определения содержания хромогенного комплекса 25,0 мл фильтрата (раствор А) поместили в предварительно высушенную до постоянного значения выпарительную чашку массой 55,26195 г. Масса чашки после выпаривания, извлечения и высушивания до постоянного значения составила 55,96515 г.

Затем осадили хромогенный комплекс, обработав 100 мл полученного фильтрата (раствор А) 25% раствором хлористоводородной кислоты по методике ФС. Выпавший осадок темно-бурого цвета (хромогенный комплекс) отфильтровали.

25,0 мл фильтрата, полученного после осаждения хромогенного комплекса, поместили в предварительно высушенную до постоянного значения выпарительную чашку массой 57,86445 г. Масса чашки после выпаривания, извлечения и высушивания до постоянного значения составила 58,52295 г. Влажность образца сырья – 14,0%.

1.5.11. Оцените образец чаги (цельное сырье) по содержанию хромогенного комплекса (согласно ФС не менее 10%), если 10,0 г измельченного сырья обработали согласно методике ФС, профильтровали в мерную колбу вместимостью 500 мл, довели водой до метки, тщательно перемешали (раствор А).

Для определения содержания хромогенного комплекса 25,0 мл фильтрата (раствор А) поместили в предварительно высушенную до постоянного значения выпарительную чашку массой 46,52615 г. Масса чашки после выпаривания, извлечения и высушивания до постоянного значения составила 47,16465 г.

Затем осадили хромогенный комплекс, обработав 100 мл полученного фильтрата (раствор А) 25% раствором хлористоводородной кислоты по методике ФС. Выпавший осадок темно-бурого цвета (хромогенный комплекс) отфильтровали.

25,0 мл фильтрата, полученного после осаждения хромогенного комплекса, поместили в предварительно высушенную до постоянного значения выпарительную чашку массой 52,78865 г. Масса чашки после выпаривания извлечения и высушивания до постоянного значения – 53,38400 г. Влажность образца сырья – 12,0%.

1.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОТНОСТИ

Согласно ГФ одним из показателей качества некоторых фармацевтических субстанций (индивидуальных лекарственных веществ), жирных и эфирных масел, парафинов, восков и других объектов является плотность. Этот показатель позволяет оценивать подлинность, чистоту анализируемого объекта или определять концентрацию вещества в растворе.

Плотность является одной из важнейших физических величин, характеризующих свойства вещества, которая, в отличие от удельного веса, не зависит от географического расположения объекта.

Плотностью (ρ , г/см³) называют массу единицы объема вещества и рассчитывают как отношение массы тела к его объему по формуле

$$\rho, \text{ г/см}^3 = \frac{m}{V}, \quad (1.10)$$

где m – масса вещества, г; V – объем вещества, см³.

Различают **плотность абсолютную** и **относительную**. Наиболее часто используют относительную плотность, так как она является постоянной величиной для каждого химически однородного вещества и растворов веществ при данной температуре.

Относительная плотность (d) представляет собой отношение плотности анализируемого вещества к плотности другого вещества при определенных условиях и выражается отвлеченным числом. Относительная плотность с увеличением температуры уменьшается, с понижением – увеличивается.

Согласно ГФ относительную плотность жидких и твердых веществ определяют по отношению к воде дистиллированной. Так как относительная плотность зависит от температуры, то ее определяют при стандартной температуре 20°C или при 4°C (при которой вода имеет максимальную плотность). В связи с этим с помощью индексов указывают температуру, при которой определяли плотность анализируемого вещества, и температуру воды, объем которой принят за единицу d_{20}^{20} или d_4^{20} :

$$d_{20}^{20}, \text{ г/см}^3 = \frac{\rho}{\rho_{20}} = \frac{m \cdot V_0}{V \cdot m_0}; \quad (1.11)$$

$$d_4^{20}, \text{ г/см}^3 = \frac{\rho}{\rho_4} = \frac{m \cdot V_0}{V \cdot m_0}, \quad (1.12)$$

где $\rho = \frac{m}{V}$ – плотность анализируемого вещества, г/см³; ρ_{20} ; $\rho_4 = \frac{m_0}{V_0}$ – плотность дистиллированной воды соответственно при 20 или 4°C.

ОФС «Плотность» нормирует способы определения плотности с помощью:

- пикнометра методом гравиметрии;
- ареометра;
- плотномера.

Указанные методы различаются точностью и экспрессностью. При отсутствии указаний в частной ФС о методе определения плотности применяют первый метод, описанный в ОФС, т. е. метод гравиметрии с помощью пикнометра.

1.6.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОТНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ПИКНОМЕТРА

Относительную плотность жидкостей (в том числе и сильнолетучих), твердых жиров и восков с точностью $\pm 0,001 \text{ г/см}^3$ определяют методом гравиметрии с помощью **пикнометров**.

Конструкция пикнометра зависит от агрегатного состояния анализируемых объектов: газообразного, жидкого и твердого. В фармацевтическом анализе применяют в основном стеклянные пикнометры, представляющие собой сосуды специальной формы и определенной вместимости (рис. 10).

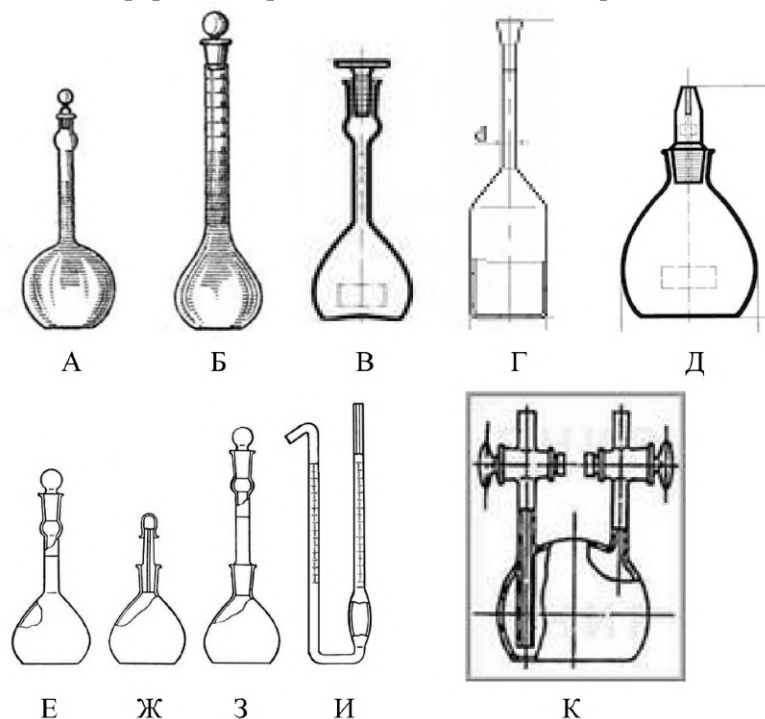


Рис. 10. Пикнометры для определения плотности: А – с притертой пробкой; Б – с градуированным горлом; В – Рейшауэра; Г – Ренье; Д – Гей-Люссака; Е – с меткой и глухой пробкой; Ж – с капиллярным отверстием в пробке; З – со съемной горловиной (для твердых веществ); И – Оствальда (для летучих жидкостей); К – Д. И. Менделеева.

Все указанные пикнометры (рис. 10) пригодны для определения относительной плотности только легкоподвижных жидкостей, не обладающих большой вязкостью. Плотность вязких жидкостей лучше определять ареометром.

Достоинства определения плотности пикнометром (методом гравиметрии):

- высокая точность измерений (до четвертого знака после запятой);
- использование малых количеств вещества ($0,5\text{--}100\text{ см}^3$);
- малая площадь свободной поверхности жидкости в пикнометре, что практически исключает испарение жидкости и поглощение влаги из воздуха;
- раздельное проведение операций термостатирования и последующего взвешивания.

Определение относительной плотности с помощью пикнометра заключается в последовательном взвешивании пустого пикнометра, пикнометра с водой и пикнометра с исследуемой жидкостью. Это позволяет найти массы равных объемов исследуемой жидкости и воды.

Относительная плотность исследуемой жидкости равна отношению ее массы к массе воды дистиллированной. Для более точного определения относительной плотности вводят поправку на массу объема воздуха в пикнометре.

Методики определения плотности жидкостей, твердых веществ и восков имеют некоторые различия, связанные с агрегатным состоянием анализируемых объектов (методы 1 и 2).

Для определения плотности жидкостей взвешивают чистый сухой пикнометр вместе с пробкой с точностью $\pm 0,0002$ г. С помощью маленькой воронки (с вытянутым носиком) заполняют пикнометр дистиллированной водой немного выше метки, закрывают пробкой. Помещают закрытый пробкой пикнометр в термостат и выдерживают при температуре $20 \pm 0,01^\circ\text{C}$ в течение 20 мин.

Пикнометр вынимают и быстро (чтобы не изменилась температура пикнометра) доводят уровень воды в пикнометре до метки, отбирая излишек воды с помощью пипетки или свернутой в трубку полоски фильтровальной бумаги. Пикнометр вновь закрывают пробкой и выдерживают в термостате при той же температуре ($20 \pm 0,01^\circ\text{C}$) ещё в течение 10 мин.

Затем пикнометр вынимают из термостата, проверяют положение мениска воды относительно уровня метки. Если мениск воды находится на уровне метки, вытирают свернутой в трубку полоской фильтровальной бумаги внутреннюю поверхность горлышка пикнометра. Также вытирают фильтровальной бумагой весь пикнометр снаружи, закрывают пробкой.

Если мениск ниже или выше уровня метки, то воду соответственно доливают с помощью пипетки или отбирают с помощью свернутой в трубку фильтровальной бумагой.

Выдерживают пикнометр под стеклом аналитических весов в течение 10 мин и взвешивают с точностью $\pm 0,0002$ г.

Пикнометр освобождают от воды. Высушивают, ополаскивая последовательно спиртом и эфиром (сушить пикнометр нагреванием не допускается). Для удаления остатков эфира продувают пикнометр воздухом.

Заполняют пикнометр анализируемой жидкостью (раствором) и проводят те же операции, что и с водой.

Плотность анализируемой жидкости (раствора) ρ_{20} , г/см³, рассчитывают относительно воды дистиллированной по формуле

$$d_{20}^{20}, \text{г/см}^3 = \frac{m \cdot V_0}{m_0} = \frac{(m_2 - m) \cdot \rho_{20}}{(m_1 - m)} + \rho_s = \frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{(m_1 - m)} + 0,0012, \quad (1.13)$$

где m – масса пустого пикнометра (с пробкой), г; m_1 – масса пикнометра (с пробкой) с дистиллированной водой, г; m_2 – масса пикнометра (с пробкой) с анализируемой жидкостью (раствором), г; ρ_{20} – плотность воды при 20°C (с учетом плотности воздуха), равна 0,99703 г/см³; ρ_s – плотность воздуха при 20°C и барометрическом давлении 101,1кПа (760 мм рт. ст.).

Для оценки степени чистоты анализируемого объекта определяют его плотность и сравнивают со значением этого показателя в частной ФС.

ПРИМЕР: При определении плотности масла эвкалиптового масса пикнометра (m) – 18,23585 г; пикнометра с дистиллированной водой – 28,24005 г (m_1); пикнометра с маслом эвкалиптовым – 27,50525 г (m_2).

Оцените качество анализируемого образца масла эвкалиптового по показателю «Плотность» (согласно ФС 0,910–0,930).

РЕШЕНИЕ:

$$\begin{aligned} d_{20}^{20} &= \frac{(m_2 - m) \cdot \rho_{20}}{(m_1 - m)} + \rho_s = \frac{(27,50525 - 18,23585) \cdot 0,99703}{(28,24005 - 18,23585)} + 0,0012 = \\ &= \frac{9,26940 \cdot 0,99703}{10,00420} + 0,0012 = 0,924998 \approx 0,925. \end{aligned}$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Анализируемый образец масла эвкалиптового соответствует требованиям ФС по показателю «Плотность».

Для оценки количественного содержания вещества в анализируемом объекте определяют плотность анализируемого объекта и сравнивают полученное значение с его значением в частной ФС.

ПРИМЕР: Оцените качество образца спирта этилового 90% по показателю «Плотность» и количественному содержанию спирта (согласно ФС относительная плотность 0,830–0,826 соответствует содержанию спирта 90–91%). Масса пикнометра (m) – 24,18235 г; пикнометра с дистиллированной водой – 39,28240 г (m_1); пикнометра с образцом спирта – 38,47520 г (m_2).

РЕШЕНИЕ:

$$\begin{aligned} d_{20}^{20} &= \frac{(m_2 - m) \cdot \rho_{20}}{(m_1 - m)} + \rho_s = \frac{(38,47620 - 24,18235) \cdot 0,99703}{(39,28240 - 24,18235)} + 0,0012 = \\ &= \frac{14,29385 \cdot 0,99703}{15,10005} + 0,0012 = 0,944998 \approx 0,945. \end{aligned}$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Анализируемый образец спирта этилового 90% не соответствует требованиям ФС по показателю «Плотность» и количественному содержанию спирта.

1.6.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОТНОСТИ С ПОМОЩЬЮ АРЕОМЕТРА

Метод определения плотности с помощью ареометра используют для быстрого определения плотности с погрешностью $\pm 0,01 \text{ г/см}^3$.

Ареометр (рис. 11) представляет собой стеклянную трубку, расширяющаяся (нижняя) часть которого заполнена балластом (сухая и чистая дробь, залитая слоем смолы, сургуча или другого связывающего вещества с температурой плавления не ниже 80°C ; иногда ртутью).

Различают ареометры общего и специального назначения: для сахара; спирта; молока и молочных продуктов; электролитов; нефти; урины; кислот; грунта и др. (рис. 11).

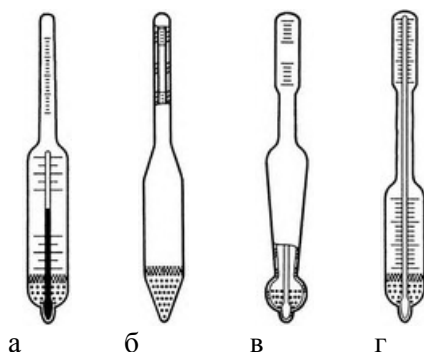


Рис. 11. Виды ареометров: а – общего назначения; б – для сахара; в – для спирта; г – для электролитов.

Ареометры специального назначения проградуированы для определения соответствующей характеристики анализируемой жидкости: **спиртометры** позволяют сразу находить процентную концентрацию спирта, **лактометры** – содержание жира в молоке и т. д. Ареометры могут быть снабжены термометрами. На каждом ареометре есть обозначения, при какой температуре необходимо производить измерения. **Ареометры требуют осторожного обращения** из-за хрупкости конструкции.

Ареометры содержат разное количество балласта, позволяющее ареометру при погружении в жидкость находиться на плаву или опускаться на дно в зависимости от плотности анализируемого вещества. Верхняя узкая часть ареометра имеет шкалу, проградуированную в кг/м^3 или %, согласно назначению ареометра. Чем меньше относительная плотность жидкости, тем глубже погружается в нее ареометр. Поэтому верхняя часть градуировки шкалы соответствует наименьшему значению относительной плотности, нижнее – наибольшему, которые можно измерить с помощью данного ареометра.

Промышленность выпускает наборы ареометров, различающиеся точностью шкалы, перекрываемым диапазоном относительной плотности (в интервале от 0,65 до 1,98) и назначением (рис. 11). Шкала наиболее точных ареометров охватывает значения относительной плотности в пределах 0,2–0,4 единицы. Промежутки между этими значениями шкалы разделены на более мелкие ин-

тервалы для определения относительной плотности с точностью до третьего знака после запятой.

Для определения относительной плотности испытуемую жидкость (раствор) наливают в стеклянный цилиндр вместимостью не менее 0,5 л (размер цилиндра должен соответствовать размеру ареометра; к каждому набору ареометров прилагается стеклянный цилиндр для измерения относительной плотности) так, чтобы уровень жидкости был ниже края цилиндра на несколько сантиметров и при погружении ареометра в цилиндр жидкость не перелилась через край (это опасно в случае анализа концентрированных кислот или щелочей и других агрессивных жидкостей) (рис. 12).

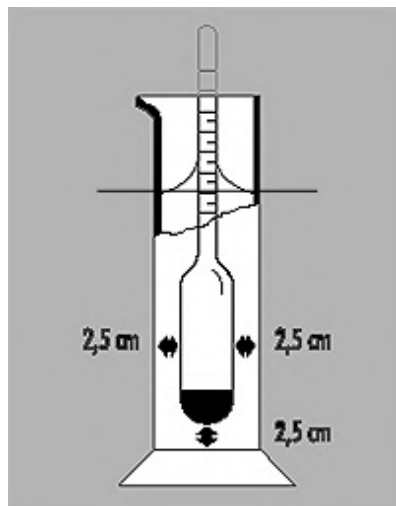


Рис. 12. Ареометр при правильном погружении в цилиндр с анализируемой жидкостью

Выбирают ареометр с ожидаемым интервалом шкалы плотности. Осторожно погружают ареометр в жидкость, не выпуская его из рук до тех пор, пока не станет очевидным, что он плавает. Затем ареометр плавно отпускают, чтобы он принял нужное положение.

При измерении ареометр должен находиться в центре цилиндра и ни в коем случае не касаться стенок цилиндра или быть к ним очень близко, так как положение ареометра в цилиндре существенно отражается на точности показаний. Точно так же недопустимо, чтобы ареометр касался дна цилиндра.

Отсчет проводят по делению шкалы ареометра, которое соответствует нижнему (для прозрачных неокрашенных жидкостей) или верхнему мениску (для сильноокрашенных жидкостей) анализируемой жидкости.

После измерения ареометр обмывают водой (если определяли плотность водных растворов), вытирают и убирают в специальный футляр.

Если ареометром определяли плотность жидкости, нерастворимой в воде (несмешивающейся с водой), то его нужно сначала обмыть подходящим органическим растворителем, затем водой, вытереть и убрать в футляр.

1.6.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОТНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ПЛОТНОМЕРА

Плотномеры применяют для определения плотности малых объемов (1–2 мл) жидкостей и газов с точностью до $\pm 0,0001 \text{ г/см}^3$.

Промышленностью выпускаются плотномеры разной конструкции в зависимости от назначения (общего и специального) (рис. 13).



Рис. 13. Виды плотномеров: 1 – плотномер/рефрактометр цифровой ДМ 45; 2 – плотномер ДМ 40; 3 – плотномер ВИП-2МР; 4 – плотномер лабораторный; 5 – плотномер проточный и погружной ПЛОТ-35 (спиртомер); 6 – портативный погружной плотномер ДМ-230.2В; 7 – портативный плотномер Densito-30px; 8 – портативные плотномеры ДМА-35п.

Принцип измерения плотности плотномером основан на определении периода колебаний U-образной измерительной трубки определенного объема, вызываемых электромагнитным генератором.

Частота собственных колебаний трубки зависит от ее конструктивных особенностей – упругости и массы и определяется в процессе калибровки при заполнении ее веществом с известной плотностью.

При заполнении трубки испытуемым веществом частота колебаний трубки меняется в зависимости от массы (плотности) вещества. Измеряемый специальным датчиком период колебаний измерительной трубки автоматически пересчитывается на плотность образца в г/см³.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

1.6.1. Оцените образец диэтиламида никотиновой кислоты (никетамида) по показателю «Плотность» (согласно ФС 1,058–1,066): масса пикнометра – 23,18385 г; пикнометра с дистиллированной водой – 38,24005 г; пикнометра с диэтиламидом никотиновой кислоты (никетамидом) – 39,20470 г.

1.6.2. Оцените образец раствора камфоры в масле 20% для инъекций по показателю «Плотность» (согласно ФС 0,923–0,926), если масса пикнометра – 11,24785 г; пикнометра с дистиллированной водой – 21,24005 г; пикнометра с образцом раствора камфоры – 20,50615 г.

1.6.3. Оцените образец рыбьего жира трескового по показателю «Плотность» (согласно ФС 0,917–0,927), если масса пикнометра – 15,12325 г; пикнометра с дистиллированной водой – 25,22415 г; пикнометра с анализируемым маслом – 24,58480 г.

1.6.4. Оцените образец масла мяты перечной по показателю «Плотность» (согласно ФС 0,900–0,910), если масса пикнометра – 9,17635 г; пикнометра с дистиллированной водой – 14,18025 г; пикнометра с образцом масла – 13,56180 г.

1.6.5. Оцените качество анализируемого образца масла персикового по показателю «Плотность» (согласно ФС 0,914–0,920).

При определении плотности масла персикового масса пикнометра – 16,32175 г; пикнометра с дистиллированной водой – 26,24775 г; пикнометра с маслом персиковым – 25,41915 г.

1.6.6. Оцените качество анализируемого образца эфира медицинского по показателю «Плотность» (согласно ФС 0,714–0,717).

При определении плотности эфира медицинского масса пикнометра – 21,23585 г; пикнометра с дистиллированной водой – 31,21105 г; пикнометра с эфиром медицинским – 28,37735 г.

1.6.7. Оцените образец масла вазелинового по показателю «Плотность» (согласно ФС 0,875–0,890), если масса пикнометра 12,23445 г; пикнометра с дистиллированной водой – 27,24005 г; пикнометра с образцом масла – 24,97905 г.

1.6.8. Оцените образец фторотана по показателю «Плотность» (согласно ФС 1,865–1,870), если масса пикнометра – 10,18865 г; пикнометра с дистиллированной водой – 20,24005 г; пикнометра с образцом фторотана – 28,97825 г.

1.6.9. Оцените образец хлороформа по показателю «Плотность» (согласно ФС 1,474–1,484), если масса пикнометра – 18,23585 г; пикнометра с дистиллированной водой – 28,24005 г; пикнометра с образцом хлороформа – 32,83595 г.

1.6.10. Оцените образец спирта этилового 90% по показателю «Плотность» и количественному содержанию спирта (согласно ФС относительная плотность 0,830–0,826 соответствует содержанию спирта 90–91%). Масса пикнометра – 24,18235 г; пикнометра с дистиллированной водой – 39,28240 г; пикнометра с образцом спирта – 38,47520 г.

1.6.11. Оцените образец спирта этилового 90% по показателю «Плотность» и количественному содержанию спирта (согласно ФС относительная плотность 0,830–0,826 соответствует содержанию спирта 90–91%). Масса пикнометра 10,14445 г; пикнометра с дистиллированной водой – 24,26345 г; пикнометра с образцом спирта – 22,01940 г.

1.6.12. Оцените образец спирта этилового 90% по показателю «Плотность» и количественному содержанию спирта (согласно ФС относительная плотность 0,830–0,826 соответствует содержанию спирта 90–91%).

Масса пикнометра – 24,06615 г; пикнометра с дистиллированной водой – 39,27415 г; пикнометра с образцом спирта – 36,67760 г.

1.6.13. Оцените образец спирта этилового 70% по показателю «Плотность» и количественному содержанию спирта (согласно ФС относительная плотность 0,886–0,883 соответствует содержанию спирта 70–71%).

Масса пикнометра – 41,82355 г; пикнометра с дистиллированной водой – 61,82485 г; пикнометра с анализируемым образцом спирта – 59,45305 г.

1.6.14. Оцените образец спирта этилового 70% по показателю «Плотность» и количественному содержанию спирта (согласно ФС относительная плотность 0,886–0,883 соответствует содержанию спирта 70–71%).

Масса пикнометра – 41,82355 г; пикнометра с дистиллированной водой – 61,82485 г; пикнометра с образцом спирта – 59,55335 г.

1.6.15. Оцените образец спирта этилового 70% по показателю «Плотность» и количественному содержанию спирта (согласно ФС относительная плотность 0,886–0,883 соответствует содержанию спирта 70–71%).

Масса пикнометра – 41,82355 г; пикнометра с дистиллированной водой – 61,82485 г; пикнометра с образцом спирта – 59,65365 г.

1.6.16. Оцените образец спирта этилового 40% по показателю «Плотность» и количественному содержанию спирта (согласно ФС относительная плотность 0,949–0,947 соответствует содержанию спирта 39,5–40,5%).

Масса пикнометра – 24,18235 г; пикнометра с дистиллированной водой – 39,28240 г; пикнометра с анализируемым образцом спирта – 36,67395 г.

1.6.17. Оцените образец спирта этилового 40% по показателю «Плотность» и количественному содержанию спирта (согласно ФС относительная плотность 0,830–0,826 соответствует содержанию спирта 39,5–40,5%).

Масса пикнометра – 24,18235 г; пикнометра с дистиллированной водой – 39,28240 г; пикнометра с образцом спирта – 36,73455 г.

1.6.18. Оцените образец спирта этилового 40% по показателю «Плотность» и количественному содержанию спирта (согласно ФС относительная плотность 0,949–0,947 соответствует содержанию спирта 39,5–40,5%).

Масса пикнометра – 24,18235 г; пикнометра с дистиллированной водой – 39,28240 г; пикнометра с образцом спирта – 38,47520 г.

1.7. ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ И ДОПУСТИМЫЕ ПРЕДЕЛЫ ПРИМЕСЕЙ

Чистое вещество – это система молекул, которая при исчерпывающем ряде операций очистки не дает фракцию с отличающимися свойствами.

Степень чистоты ЛВ зависит от **методов очистки и способа определения чистоты**. Изучение отечественных ГФ разных лет издания отражает тенденцию повышения требований к чистоте ЛВ путем совершенствования технологии и использования новейших аналитических методов контроля чистоты.

Содержание примесей обусловлено:

♦ технологическим процессом производства фармацевтических субстанций. Обычно это примеси хлоридов; сульфатов; фосфатов; кальция; алюминия; ртути; селена; мышьяка; цинка; железа; тяжелых металлов; солей аммония; специфические примеси; органические примеси; примеси органических растворителей;

♦ изменениями ЛС вследствие взаимодействия с окружающей средой (влаги, углекислый газ, кислород воздуха, выщелачивание стекла, ультрафиолетовые лучи, высокая или низкая температура) в процессе хранения, транспортирования и других причин.

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ЧИСТОТЕ ЛВ

- Примеси **не должны вызывать токсичность ЛС** (примеси не допускаются в концентрациях, вызывающих токсический эффект);
- если даже примесь нетоксична, то она **не должна влиять на стабильность** (способствовать разложению ЛВ при хранении и т. д.);
- если даже примесь нетоксична, то она **не должна влиять на точность дозирования ЛС**;
- примеси **не должны существенно влиять на биофармацевтические свойства ЛВ** (растворимость; гидрофильность и гидрофобность; всасываемость) и **не должны влиять на фармакологическое действие ЛС**.

Содержание примесей в ЛС определяют согласно указаниям ОФС «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей».

Требования ОФС к проведению испытаний на чистоту:

- ♦ вода и все реактивы не должны содержать ионы, которые определяют в процессе испытания;
- ♦ пробирки для проведения испытания должны быть бесцветными и одинакового диаметра (около 1,5 см, если не указано иначе); в ряде случаев (когда сравнение результатов в испытуемой и эталонной пробирках проводят по оси пробирки) оговаривается, что пробирки должны иметь плоское дно;
- ♦ навески реактивов для приготовления стандартных эталонных растворов примесей отвешивают с точностью до 0,001 г, если не указано иначе;
- ♦ стандартные эталонные растворы меньшей концентрации готовят непосредственно перед использованием разбавлением соответствующих исходных стандартных эталонных растворов согласно указаниям ОФС;
- ♦ наблюдение мути и опалесценции растворов проводят в проходящем свете на темном фоне, а окраски – по оси пробирки при дневном отраженном свете на матово-белом фоне;
- ♦ реактивы к испытуемому и эталонному растворам прибавляют одновременно и в одинаковых количествах;
- ♦ в случае, когда в соответствующей частной ФС указано, что в данной концентрации раствора не должно обнаруживаться той или иной примеси, испытание проводят следующим образом: к 10 мл испытуемого раствора прибавляют указанные в методике вспомогательные реактивы, необходимые для используемой реакции, перемешивают, делят содержимое пробирки на две равные части. Затем к одной части прибавляют основной реактив, открывающий искомую примесь. После выдержки во времени в зависимости от искомой примеси сравнивают содержимое обеих пробирок. Между ними не должно быть заметной разницы (пробирка с анализируемым образцом и вспомогательными реактивами используется для контроля в качестве раствора сравнения).

Согласно ОФС «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» содержание примесей в ЛВ определяют:

- **полуколичественно**, оценивая результаты реакции анализируемого образца с соответствующим реактивом **колориметрически** (по образованию окрашенных продуктов) или **нефелометрически** (по образованию осадка);
- путем сравнения результатов (окраски или опалесценции) параллельно выполненных испытаний с анализируемым образцом и раствором сравнения:
 - **эталонным способом** (допустимые в определенном количестве);
 - **безэталонным способом** (не должны обнаруживаться в указанной в ФС концентрации раствора; недопустимые).

В зависимости от категории примеси (определяемой эталонным или безэталонным способом) раствором сравнения служит **эталонный раствор**, устанавливающий пределы содержания искомой примеси, или **раствор сравнения**, содержащий анализируемое ЛВ и вспомогательные (неосновные) реактивы для проведения соответствующего испытания.

Согласно категории примеси (допустимая или недопустимая) в ОФС приведены стандартные методики их определения соответственно эталонным

или безэталоным способами (перечень и количества основных и вспомогательных реактивов, порядок их добавления) и время экспозиции (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Условия определения технологических примесей

Искомая примесь	Реактивы		Стандартный раствор, г/мл (С)	Результат реакции	Время, мин
	основной	вспомогательные			
Хлориды	AgNO_3	HNO_3	0,002 Cl^-	Белые творожистый осадок, муть или опалесценция	5
Сульфаты	BaCl_2	HCl	0,01 SO_4^{2-}	Белые осадок или муть	10
Аммоний (метод I)	<u>Реактив Несслера</u> K_2HgI_4 + KOH		0,002 NH_4^+	Желто-бурый осадок или желтое окрашивание	5
Аммоний (метод II)	NaOH			Запах аммиака или синяя окраска влажной красной лакмусовой бумаги	
Кальций	$(\text{COONH}_4)_2$	NH_4Cl NH_4OH	0,03 Ca^{2+}	Белый осадок или муть	10
Железо	К-та сульфосалициловая	NH_4OH	0,003 Fe^{3+}	Коричнево-красное или желтое окрашивание	5
Цинк	$\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	HCl	0,005 Zn^{2+}	Белый осадок или муть	10
Тяжелые металлы	Na_2S	CH_3COOH H	0,005 Pb^{2+}	Черный осадок или бурое окрашивание	1
Мышьяк	HgCl_2	HCl ; SnCl_2 Zn гранулы	0,001 As^{3+}	Оранжевое или желтое окрашивание	60
Фосфаты	Сульфомolibденовый реактив	SnCl_2	0,005 PO_4^{3-}	Синее окрашивание	10
Алюминий	1. Флуориметрия 2. Атомно-адсорбционная спектрофотометрия		0,002; 0,01 или 0,1 Al^{3+}		
Ртуть	1. Экстракционная фотометрия 2. Атомно-адсорбционная спектрофотометрия		0,001 Hg^{2+}		
Селен	Спектрофотометрия		0,001 Se^{2+}		

Методика подготовки пробы ЛС к испытанию на содержание искомой примеси (навеска, растворители, другие манипуляции) и нормы содержания приведены в соответствующем разделе частной ФС на ЛС.

Согласно частным ФС для определения примесей эталонным способом используют разные схемы приготовления испытуемого и эталонных растворов сравнения для испытания (рис. 14).

I вариант – без разведения

$$g, \% \rightarrow P (100,0 \text{ г})$$

↓

$$a, \text{ г} \rightarrow W_1, \text{ мл} = W_1, \text{ мл стандартного раствора } (C, \text{ мг/мл})$$

II вариант – с разведением испытуемого раствора

$$g, \% \rightarrow P (100,0 \text{ г})$$

↓

$$a, \text{ г} \rightarrow W_1, \text{ мл}$$

↓

$$V_a, \text{ мл} \rightarrow W_2, \text{ мл} = W_2, \text{ мл стандартного раствора } (C, \text{ мг/мл})$$

III вариант – с разведением стандартного раствора

$$g, \% \rightarrow P (100,0 \text{ г})$$

$$(V_a, \text{ мл} + V_{\text{H}_2\text{O}}, \text{ мл}) - \text{до объема } W_1, \text{ мл}$$

↓

↓

$$a, \text{ г} \rightarrow W_1, \text{ мл} = W_1, \text{ мл стандартного раствора } (C, \text{ мг/мл})$$

IV вариант – с разведением испытуемого и стандартного растворов

$$g, \% \rightarrow P (100,0 \text{ г})$$

↓

$$a, \text{ г} \rightarrow W_1, \text{ мл}$$

$$(V_a, \text{ мл} + V_{\text{H}_2\text{O}}, \text{ мл}) - \text{до объема } W_2, \text{ мл}$$

↓

↓

$$V_a, \text{ мл} \rightarrow W_2, \text{ мл} = W_2, \text{ мл стандартного раствора } (C, \text{ мг/мл})$$

Рис. 14. Схемы методик определения примесей эталонным способом:
 $g, \%$ – предельно допустимое содержание примеси в анализируемом образце;
 $P - 100,0 \text{ г}$ анализируемого образца (для выражения содержания примеси в %);
 a – навеска испытуемого ЛС, г; W_1, W_2 – объемы разведения, мл; V_a – объем испытуемого раствора, взятый на анализ, и стандартного раствора, взятого для приготовления эталонного раствора, мл.

Результаты испытания оценивают на альтернативной основе: «да» – «нет» («положительно» или «отрицательно»); **соответствует** или **не соответствует требованиям НД**.

При эталонном способе определения (допустимая примесь; в соответствующем разделе ФС на ЛС приведено допустимое содержание в %) количество примеси в пробе сравнивают с **эталонным раствором**, содержащим максимально допустимое количество искомой примеси (рис. 15).

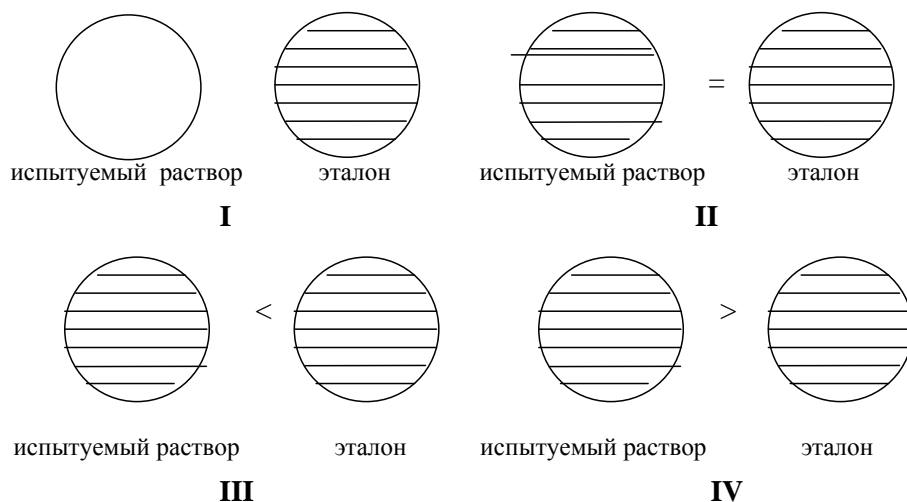


Рис. 15. Результаты определения допустимой примеси: **требованиям ФС соответствуют** варианты I–III; **не соответствует** вариант IV.

Если примесь определяется безэталонным способом (недопустимая примесь), то в частной ФС на фармацевтическую субстанцию дается указание, что проба **не должна давать реакции** на искомую примесь. **Недопустимые** примеси определяют унифицированной методикой, приведенной в ОФС.

Для определения примесей хлоридов, сульфатов, фосфатов, кальция, алюминия, ртути, селена, мышьяка, цинка, железа, тяжелых металлов, аммония в качестве недопустимых в частных ФС указана **только стандартная навеска фармацевтической субстанции** для проведения испытания или **стандартизованная методика подготовки пробы к испытанию** (навеска субстанции, объем и наименования реактивов и растворителей). Все остальные особенности методики определения недопустимой примеси приведены в ОФС «Испытание на чистоту и допустимые пределы примесей».

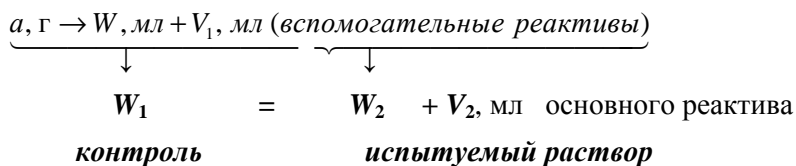
Недопустимые примеси (как и допустимые) **определяют** колориметрически или нефелометрически, но результаты сравнивают не с эталоном, а с

контрольным раствором (контроль содержит такое же количество анализируемого раствора и вспомогательных реактивов, как и испытуемый раствор).

Если в ФС указано, что **в данной концентрации раствора не должно обнаруживаться той или иной примеси**, то используют методику определения примеси безэталоным способом: к 10 мл испытуемого раствора прибавляют **вспомогательные реактивы (кроме основного, открывающего искомую примесь)**, делят раствор на две равные части. К одной части прибавляют основной реактив. Выдержав экспозицию во времени (согласно искомой примеси), сравнивают оба раствора.

Между испытуемым и контрольным растворами не должно быть заметных различий (рис. 16).

I вариант – без разведения



II вариант – с разведением испытуемого раствора

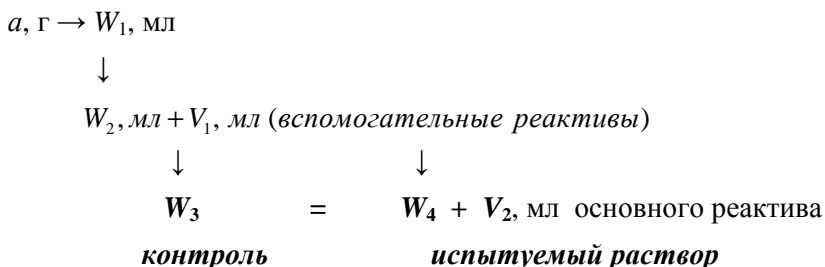


Рис. 16. Схема определения примеси безэталоным способом (недопустимая примесь): a – навеска испытуемого ЛС, г; W_1, W_2 – объемы разведения, мл; V_1 – объем вспомогательных реактивов, мл; V_2 – объем основного реактива, мл.

Использование для сравнения контрольного раствора (содержит испытуемое вещество и вспомогательные реактивы) обусловлено тем, что после добавления вспомогательных реактивов в испытуемом растворе может наблюдаться опалесценция или окрашивание. Эти визуальные изменения могут быть обусловлены изменением растворимости (образование солевой, кислотной, основной форм) или образования окрашенных продуктов взаимодействия анализируемого ЛВ или других примесей под действием неосновных (вспомогательных) реактивов (это, как правило, кислоты, щелочи или буферные растворы с определенным значением pH).

Использование контрольного раствора согласно методике проведения испытания исключает ошибочную оценку присутствия примеси («переоткрывание» примеси) вследствие наблюдения изменения в анализируемом растворе уже после добавления неосновных (вспомогательных) реактивов (рис. 17).

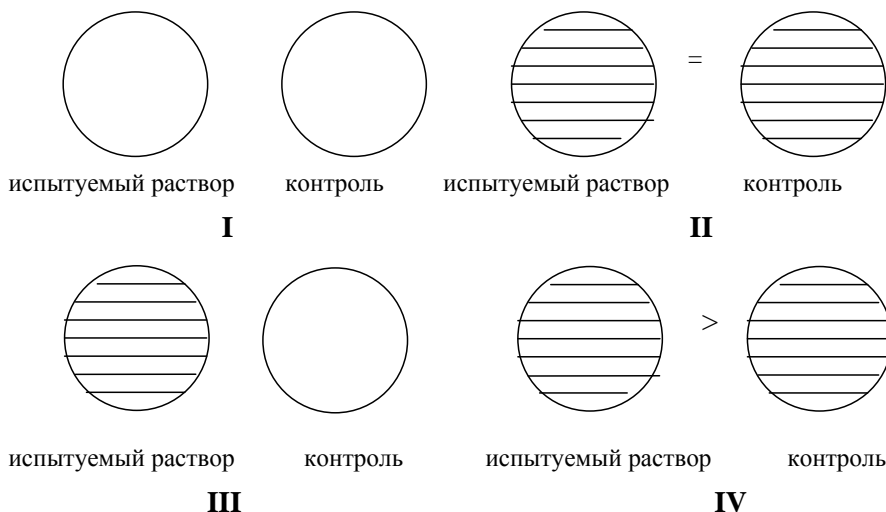


Рис. 17. Результаты определения недопустимой примеси: **требованиям ФС соответствуют** варианты I–II; **не соответствуют** варианты III–IV.

Для определения **специфических** примесей, характерных только для данного ЛВ (примесь кислоты салициловой в кислоте ацетилсалициловой; примесь пара-аминофенола в парацетамоле и др.), в соответствующем разделе частной ФС на ЛВ приводится подробная методика проведения испытания, способ оценки результата и норматив содержания.

При выборе **способа определения примеси** особенно важно учитывать **специфичность**, **воспроизводимость** и **чувствительность** используемых реакций или методов анализа. При этом **чувствительность** должна быть **выше допустимого предела содержания**.

Для испытания ЛС на наличие примесей нужно уметь рассчитывать:

- **навеску**, создающую концентрацию искомой примеси, обеспечивающую ее проявление в допустимых пределах;
- **объем стандартного раствора**, необходимый для приготовления эталонного раствора при проведении испытания;
- **предельно допустимое содержание примеси** в анализируемом образце.

Известно, что концентрация каждого стандартного раствора, используемого для определения примесей, нормируется ОФС и имеет постоянное значение.

ние. Однако одни и те же стандартные растворы позволяют контролировать разное количество допустимых примесей в разных объектах исследования. Это достигается варьированием навесками и разведением анализируемых образцов ЛВ и объемами стандартных растворов примесей для приготовления эталонных растворов (рис. 14, 17).

НАВЕСКУ для создания концентрации искомой примеси, обеспечивающей ее проявление в допустимых пределах, в зависимости от методики приготовления анализируемого раствора рассчитывают по формулам (1.14) и (1.15) (соответственно без разведения и с разведением):

$$a, \text{ г} = \frac{V \cdot C \cdot 100}{1000 \cdot g}; \quad (1.14)$$

$$a, \text{ г} = \frac{V_s \cdot C \cdot 100 \cdot W}{1000 \cdot g \cdot V_u}, \quad (1.15)$$

где a – навеска ЛС (субстанции) для анализа, г; V (V_s) – объем стандартного раствора искомой примеси, взятый на анализ, мл; C – концентрация стандартного раствора искомой примеси, мг/мл; W – объем растворителя для приготовления анализируемого раствора, мл; g – предельно допустимое содержание искомой примеси в анализируемом образце согласно ФС, %; V_u – объем приготовленного раствора, взятый на анализ, мл; 1000 – для пересчета мг в г.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску кальция глюконата (a , г) для определения примеси мышьяка, если ее предельно допустимое содержание 0,0002% (g , %). Для испытания по методу I используют 0,5 мл стандартного раствора (V , мл), содержащего 0,001 мг мышьяка в 1 мл (C).

РЕШЕНИЕ:
$$a, \text{ г} = \frac{V \cdot C \cdot 100}{1000 \cdot g} = \frac{0,5 \cdot 0,001 \cdot 100}{1000 \cdot 0,0002} = 0,25.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Навеска кальция глюконата для определения примеси мышьяка равна 0,25 г.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску натрия цитрата для инъекций (a , г) для определения примеси тяжелых металлов (предельно допустимо содержание 0,001%; g , %), если навеску субстанции растворили в 30 мл воды (W , мл). 5,0 мл полученного раствора (V_u , мл) довели водой до 10 мл.

После выполнения соответствующих реакций сравнили результат с эталонным раствором, содержащим 10 мл (V_s , мл) стандартного раствора с концентрацией свинец-иона 0,0005 мг в 1 мл (C).

РЕШЕНИЕ:

$$a, \text{ г} = \frac{V_s \cdot C \cdot 100 \cdot W}{1000 \cdot g \cdot V_u} = \frac{10 \cdot 0,0005 \cdot 100 \cdot 30}{1000 \cdot 0,001 \cdot 5} = 3,0.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Навеска натрия цитрата для инъекций для определения примеси тяжелых металлов равна 3,0 г.

ОБЪЕМ СТАНДАРТНОГО РАСТВОРА, необходимый для проведения испытания при отсутствии разведений испытуемого и стандартного раствора искомой примеси, рассчитывают по формуле

$$V, \text{ мл} = \frac{g \cdot a \cdot 1000}{C \cdot 100} = \frac{g \cdot a \cdot 10}{C}, \quad (1.16)$$

обозначения см. выше (формулы (1.14)–(1.15)).

ПРИМЕР: Рассчитайте объем стандартного раствора мышьяка (V , мл) для определения примеси мышьяка в 0,25 г субстанции кальция глюконата (метод I), если ее предельно допустимое содержание не должно превышать 0,0002% (g , %). Стандартный раствор содержит 0,001 мг мышьяка в 1 мл (C).

РЕШЕНИЕ:

$$V, \text{ мл} = \frac{g \cdot a \cdot 1000}{C \cdot 100} = \frac{0,0002 \cdot 0,25 \cdot 1000}{0,001 \cdot 100} = 0,5.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Объем стандартного раствора мышьяка 0,5 мл.

Если испытание проводят с разведением стандартного раствора искомой примеси, то объем стандартного раствора, необходимый для испытания, рассчитывают по формуле

$$V, \text{ мл} = \frac{g \cdot a \cdot 1000 \cdot V_a}{C \cdot W \cdot 100} = \frac{g \cdot a \cdot 10 \cdot V_a}{C \cdot W}, \quad (1.17)$$

обозначения см. выше (формулы (1.14)–(1.15)).

ПРИМЕР: Рассчитайте объем стандартного раствора железа (V , мл) для определения примеси железа, если на анализ взяли 10 мл (V_a , мл) испытуемого раствора, приготовленного растворением 16 г (a , г) субстанции калия хлорида в 160 мл (W , мл) воды. Предельно допустимое содержание примеси железа не должно превышать 0,0003% (g , %). Стандартный раствор содержит 0,003 мг железа в 1 мл (C).

РЕШЕНИЕ:

$$V, \text{ мл} = \frac{g \cdot a \cdot 1000 \cdot V_a}{C \cdot W \cdot 100} = \frac{0,0003 \cdot 16 \cdot 1000 \cdot 10}{0,001 \cdot 160 \cdot 100} = 1,0.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Объем стандартного раствора железа – 1,0 мл.

Если испытание проводят с разведением испытуемого раствора, то объем испытуемого раствора (V_a , мл), необходимый для испытания, рассчитывают по формуле:

$$V_a, \text{ мл} = \frac{V \cdot C \cdot W \cdot 100_a}{g \cdot a \cdot 1000} = \frac{V \cdot C \cdot W_a}{g \cdot a \cdot 10}, \quad (1.18)$$

обозначения см. выше (формулы (1.14)–(1.15)).

ПРИМЕР: Рассчитайте аликвоту испытуемого раствора натрия сульфата (V_a , мл), приготовленного растворением 10 г (a , г) субстанции в 100 мл (W , мл) воды, необходимую для определения примеси хлоридов, если на анализ взяли 10 мл (V , мл) стандартного раствора хлорид-иона. Предельно допустимое содержание примеси хлорид-иона в субстанции 0,01% (g , %). Стандартный раствор содержит 0,002 мг хлорид-иона в 1 мл (C).

РЕШЕНИЕ:

$$V_a, \text{ мл} = \frac{V \cdot C \cdot W \cdot 100_a}{g \cdot a \cdot 1000} = \frac{V \cdot C \cdot W_a}{g \cdot a \cdot 10} = \frac{10 \cdot 0,002 \cdot 100 \cdot 100}{0,01 \cdot 10 \cdot 1000} = 2,0.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Объем испытуемого раствора (аликвота) натрия сульфата для определения примеси хлоридов 2,0 мл.

ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСИ в анализируемом образце рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{V \cdot C \cdot W \cdot 100}{a \cdot V_a \cdot 1000}, \quad (1.19)$$

обозначения см. формулы (1.14)–(1.15).

ПРИМЕР: Рассчитайте предельно допустимое содержание примеси хлоридов в азитромицине, если 0,75 г (a) субстанции взболтали с 25 мл (W) воды, профильтровали.

10 мл фильтрата (V_a) выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 10 мл (V) стандартного раствора хлорид-иона (1 мл стандартного раствора содержит 0,002 мг (C) хлорид-иона).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{V \cdot C \cdot W \cdot 100}{a \cdot V_a \cdot 1000} = \frac{10 \cdot 0,002 \cdot 25 \cdot 100}{0,75 \cdot 10 \cdot 1000} = 0,0066666 \approx 0,01.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Предельно допустимое содержание примеси хлоридов в азитромицине 0,01%.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

1.7.1. Рассчитайте предельно допустимое содержание примеси сульфатов в анальгине, если 0,1 г субстанции растворили в 10 мл воды. После добавления необходимых реактивов полученный раствор выдержал испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора сульфат-иона (1 мл содержит 0,01 мг сульфат-иона).

1.7.2. Рассчитайте предельно допустимое содержание примеси хлоридов в сульфадиметоксине, если 0,5 г субстанции взболтали со смесью 0,5 мл азотной кислоты разведенной и 9,5 мл воды, профильтровали.

4 мл фильтрата, разведенные водой до 10 мл, выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора хлорид-иона (1 мл содержит 0,002 мг хлорид-иона).

1.7.3. Рассчитайте предельно допустимое содержание примеси хлоридов в ацетилсалициловой кислоте, если 1,5 г субстанции взболтали с 30 мл воды, профильтровали.

10 мл фильтрата выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора хлорид-иона (1 мл содержит 0,002 мг хлорид-иона).

1.7.4. Рассчитайте предельно допустимое содержание примеси аммиака в воде очищенной, если проба воды объемом 10 мл выдержала испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 1 мл стандартного раствора аммоний-иона (1 мл содержит 0,002 мг иона аммония), разведенного водой до 10 мл.

1.7.5. Рассчитайте предельно допустимое содержание примеси железа в калия ацетате, если 5,0 г субстанции растворили в 50 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды.

3 мл полученного раствора, разбавленные водой до 10 мл, выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора железо(III)-иона (1 мл содержит 0,003 мг железо(III)-иона).

1.7.6. Рассчитайте предельно допустимое содержание примеси тяжелых металлов в бария сульфате, если 20,0 г субстанции прокипятити со смесью 90 мл воды и 10 мл уксусной кислоты ледяной, профильтровали.

10 мл фильтрата выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора свинец-иона (1 мл содержит 0,01 мг свинец-иона).

1.7.7. Рассчитайте предельно допустимое содержание примеси кальция в калия хлориде, если 16 г субстанции растворили в 160 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды.

10 мл полученного раствора выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 2 мл стандартного раствора кальций-иона (1 мл содержит 0,03 мг кальций-иона), разбавленного водой до 10 мл.

1.7.8. Рассчитайте предельно допустимое содержание примеси цинка в метиленовом синем, если сульфатную золу из 1 г субстанции растворили в 2 мл разведенной хлористоводородной кислоты, профильтровали и разбавили водой до 10 мл.

Полученный раствор выдержал испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора цинк-иона (1 мл содержит 0,005 мг цинк-иона).

1.7.9. Рассчитайте предельно допустимое содержание примеси железа в калия хлориде, если 16,0 г субстанции растворили в 160 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды.

10 мл полученного раствора выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 1 мл стандартного раствора железо(III)-иона (содержит 0,003 мг/мл железо(III)-иона), разбавленного водой до 10 мл.

1.7.10. Рассчитайте объем стандартного раствора мышьяка (содержит 0,001 мг/мл), необходимый для определения искомой примеси по методу I в 1 г субстанции бария сульфата (согласно ФС не более 0,00005%).

1.7.11. Рассчитайте объем стандартного раствора мышьяка (содержит 0,001 мг/мл), необходимый для определения искомой примеси по методу I в 0,5 г субстанции угля активированного (согласно ФС не более 0,0001%).

1.7.12. Рассчитайте объем стандартного раствора мышьяка (содержит 0,001 мг/мл), необходимый для определения искомой примеси по методу I в 0,25 г субстанции магния пероксида (согласно ФС не более 0,0002%).

1.7.13. Рассчитайте объем стандартного раствора мышьяка (содержит 0,001 мг/мл), необходимый для определения искомой примеси по методу I в 0,175 г субстанции магния сульфата высушенного (согласно ФС не более 0,0003%).

1.7.14. Рассчитайте объем стандартного раствора железо(III)-иона (содержит 0,003 мг/мл) для определения искомой примеси в калия ацетате, если 5,0 г субстанции растворили в 50 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды.

3 мл полученного раствора, разбавленные водой до 10 мл, выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором железо(III)-иона.

1.7.15. Рассчитайте объем стандартного раствора хлорид-иона (содержит 0,002 мг/мл) для определения искомой примеси в изониазиде, если 0,5 г субстанции растворили в 25 мл воды.

10 мл полученного раствора выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором хлорид-иона.

1.7.16. Рассчитайте объем стандартного раствора аммоний-иона (содержит 0,002 мг/мл) для определения искомой примеси, если 10 мл анализируемого образца воды очищенной выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором.

1.7.17. Рассчитайте объем стандартного раствора кальций-иона (содержит 0,03 мг/мл) для определения искомой примеси в калия хлориде, если 16 г субстанции растворили в 160 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды.

10 мл полученного раствора выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором кальций-иона.

1.7.18. Рассчитайте объем стандартного раствора железо(III)-иона (содержит 0,003 мг/мл) для определения искомой примеси в калия хлориде, если 16 г субстанции растворили в 160 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды.

10 мл полученного раствора выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором железо(III)-иона.

1.7.19. Рассчитайте навеску кислоты салициловой для определения примеси хлоридов (согласно ФС не более 0,004%), если ее взболтали с 30 мл воды, профильтровали.

10 мл фильтрата выдержали сравнение с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора хлорид-ионов (1 мл содержит 0,002 мг хлорид-иона).

1.7.20. Рассчитайте навеску натрия хлорида для определения примеси солей аммония (согласно ФС не более 0,004%). Для сравнения использовали 10 мл испытуемого раствора и эталонный раствор, содержащий 10 мл стандартного раствора ионов аммония (содержит 0,002 мг/мл ионов аммония).

1.7.21. Рассчитайте навеску калия ацетата для определения примеси железа (согласно ФС не более 0,01%), если ее растворили в 50 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды.

3 мл полученного раствора, разведенные водой до 10 мл, после проведения соответствующих реакций выдержали испытание с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора железо(III)-иона (1 мл содержит 0,003 мг железо(III)-иона).

1.7.22. Рассчитайте навеску натрия гидрокарбоната для определения примеси хлоридов (согласно ФС не более 0,02%), если навеску растворили в 50 мл воды.

Для испытания 2 мл полученного раствора довели водой до 10 мл и после проведения соответствующих реакций сравнили с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора хлорид-ионов (содержит 0,002 мг/мл хлорид-ионов).

1.7.23. Рассчитайте навеску натрия салицилата для определения примеси сульфатов (согласно ФС не 0,02%), если ее растворили в 30 мл смеси воды и хлористоводородной кислоты.

10 мл полученного раствора после проведения соответствующих реакций выдержали испытание с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора сульфат-ионов (1 мл содержит 0,01 мг сульфат-ионов).

1.7.24. Рассчитайте навеску натрия тетрабората для определения примеси железа (согласно ФС не более 0,004%), если ее растворили в 10 мл воды. Для испытания 7,5 мл полученного раствора довели водой до 10 мл.

После проведения соответствующих реакций испытуемый раствор выдержал испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора железо(III)-ионов (1 мл содержит 0,003 мг железо(III)-ионов).

1.7.25. Рассчитайте навеску натрия тиосульфата для определения примеси железа (согласно ФС не более 0,002%), если ее растворили в 30 мл воды.

10 мл полученного раствора после проведения соответствующих реакций выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 3,5 мл стандартного раствора железо(III)-ионов (1 мл содержит 0,003 мг) и 6,5 мл воды.

1.7.26. Рассчитайте навеску кальция глюконата для определения примеси тяжелых металлов (согласно ФС не более 0,001%), если ее растворили в смеси из 2 мл разведенной хлористоводородной кислоты и 8 мл воды.

Полученный раствор выдержал испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора свинец-ионов (1 мл содержит 0,0005 мг свинец-ионов).

1.7.27. Рассчитайте навеску фурсемида для определения примеси хлоридов (согласно ФС не более 0,02%), если навеску встряхивали с 30 мл воды, профильтровали.

3 мл фильтрата выдержали испытание по сравнению с эталонным раствором, содержащим 10 мл стандартного раствора хлорид-ионов (1 мл содержит 0,002 мг хлорид-ионов).

1.8. ТИТРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ

Титрованными, стандартными или рабочими называются растворы точно известной концентрации, предназначенные для количественного определения фармацевтических субстанций (лекарственных веществ) титриметрическими методами.

Титрование – постепенное прибавление дробными частями контролируемого количества титранта к аналиту до наступления точки конца титрования.

Согласно международной системе единиц (СИ) в НД [ГОСТ, ГФ] **основная единица количества вещества – моль**, поэтому **содержание вещества в титрованных растворах** выражают **молярной концентрацией (моль/л)**.

Моль – количество вещества, содержащее столько определенных условных частиц, сколько атомов содержится в 0,012 кг (в 12 г) углерода-12.

Основной единицей молярной массы является кг/моль, однако на практике в качестве такой единицы чаще всего используют г/моль. Слово «моль» после числа не склоняется.

Наряду с обозначением концентрации титрованных растворов в «**моль**» используют обозначение концентрации числом грамм-эквивалентов.

Под **эквивалентом** в ГФ подразумевают **реальную или условную частицу вещества (долю иона, атома или молекулы)**. Понятие **эквивалент** относится ко всем типам химических реакций, в которых участвуют как простые, так и сложные лекарственные вещества.

Эквивалент (условная частица) вещества:

- в кислотно-основных реакциях присоединяет, высвобождает или любым другим способом взаимодействует с одним ионом водорода или одновалентного металла;

- в окислительно-восстановительных реакциях присоединяет или высвобождает один электрон.

Применяя термин «**моль**», всегда нужно указывать, какие условные частицы имеются в виду. Например, $n(\text{H}_2\text{SO}_4) = 1$ моль; $n(1/2 \text{H}_2\text{SO}_4) = 0,5$ моль и т.д.

В титриметрическом анализе используют следующие основные способы выражения концентрации титрованных растворов:

- молярная концентрация вещества – $C(B)$;

- молярная концентрация эквивалента $C(1/zB)$ или нормальная концентрация эквивалента $N(B)$;
- титр титранта (Т), г/мл или мг/мл;
- титр титранта по определяемому веществу ($T_{B/A}$), г/мл или мг/мл.

МОЛЯРНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ВЕЩЕСТВА – $C(B)$ – количество моль растворенного вещества B , содержащееся в одном литре титрованного раствора; измеряется в моль/л или М:

$$C(B) = \frac{n(B)}{V(B)} = \frac{m(B)}{M(B) \cdot V(B)}, \quad (1.20)$$

где $n(B)$ – количество растворенного вещества B , моль; $V(B)$ – объем раствора, л; $m(B)$ – масса растворенного вещества B , г; $M(B)$ – молярная масса растворенного вещества, г/моль.

Молярный раствор – раствор, в 1 л которого содержится 1 моль вещества, или 1 моль ионов, или 1 моль эквивалентов и т. д.

Растворы, содержащие в 1 л 0,1 моль, 0,01 моль, 0,001 моль и т. д., называют соответственно деци -, санти -, миллимолярными растворами.

МОЛЯРНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭКВИВАЛЕНТА – $C(1/zB)$ или НОРМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭКВИВАЛЕНТА $N(B)$ – количество моль-эквивалентов растворенного вещества B , содержащееся в одном литре титрованного раствора (измеряется в моль/л или н.):

$$C(1/zB) = \frac{m(B)}{1/z(B) \cdot M(B) \cdot V(B)} = \frac{m(B)}{f_{\text{эKB}}(B) \cdot M(B) \cdot V(B)}, \quad (1.21)$$

где $1/z(B)$; $f_{\text{эKB}}(B)$ – фактор эквивалентности (рассчитывается для каждого вещества по стехиометрической реакции); $m(B)$ – масса растворенного вещества B , г; $M(B)$ – молярная масса растворенного вещества, г/моль; $V(B)$ – объем титрованного раствора, л.

Согласно ГОСТу за основу расчетов при приготовлении и проверке титрованных растворов принято понятие «**молярная масса эквивалента**».

Молярная масса эквивалента вещества B – $M_{\text{эKB}}(B)$ – представляет собой массу одного моль эквивалента этого вещества. Она равна произведению фактора эквивалентности $f_{\text{эKB}}$ на молярную массу вещества $M(B)$:

$$M_{\text{эKB}}(B) = 1/z(B) \cdot M(B) = f_{\text{эKB}}(B) \cdot M(B) = \mathcal{E}(B), \quad (1.22)$$

где $M_{\text{эKB}}(B)$; $\mathcal{E}(B)$ – молярная масса эквивалента, г/моль; $M(B)$ – молярная масса вещества B , г/моль; $1/z(B)$; $f_{\text{эKB}}(B)$ – фактор эквивалентности вещества B (титранта) в химической реакции.

Фактор эквивалентности ($1/z$; $f_{\text{эKB}}$) – число, обозначающее долю реальной частицы вещества X , эквивалентную одному атому водорода в реакции

кислотно-основного титрования или одному электрону в окислительно-восстановительной реакции.

Молярная масса эквивалента и фактор эквивалентности одного и того же вещества могут иметь разные значения в зависимости от конкретных реакций, в которых участвует это вещество.

Если $f_{\text{экв}}(B) = 1$, а $\mathcal{E}(B) = f_{\text{экв}}(B) \cdot M(B) = M(B)$, **титрованный раствор, содержащий в 1 литре 1 моль вещества B** , называют **молярным** – $C(B)$. Концентрацию молярных растворов обозначают буквой M .

Если $f_{\text{экв}}(B) = 1/z$ (z – число эквивалентности вещества B (титранта) в используемой реакции), а $\mathcal{E}(B) = f_{\text{экв}}(B) \cdot M(B) = 1/z \cdot M(B)$, то **титрованный раствор, содержащий в 1 литре 1 моль эквивалента вещества B** , называют **нормальным раствором**.

В таких случаях допускается концентрацию титрованного раствора обозначать символом «**н.**» или « **$N(B)$** ». Например, 0,05 М раствор серной кислоты можно обозначить как 0,1 н. раствор серной кислоты.

Различие в выражении концентрации титрованных растворов связано с зависимостью молярной массы эквивалента титранта B от фактора эквивалентности в используемых для количественного определения методах кислотно-основного или окислительно-восстановительного титрования.

Молярная (C) и нормальная (N) концентрации титрованного раствора вещества B связаны между собой следующей зависимостью:

$$C(B) = N(B) \cdot f_{\text{экв}}(B). \quad (1.23)$$

Например, $N(\text{H}_2\text{SO}_4) = 0,1$ н., тогда $C(\text{H}_2\text{SO}_4) = 0,1 \cdot 1/2 = 0,05$ М.

ТИТР ТИТРАНТА (T , мг/мл) соответствует массе растворенного вещества в миллиграммах, содержащейся в 1 мл раствора. Его вычисляют как отношение массы растворенного вещества к объему раствора:

$$T, \text{ мг/мл} = \frac{a \cdot 1000}{V}, \quad (1.24)$$

где T – титр титрованного раствора, мг/мл; a – навеска вещества для приготовления заданного объема титрованного раствора, г; V – заданный объем титрованного раствора, мл.

Значение титра каждого титрованного раствора (теоретическое содержание химически чистого вещества) в миллиграммах на 1 мл является постоянной величиной, зависящей от концентрации вещества. Численное значение титра титранта стандартной концентрации приведено в разделе на соответствующий титрованный раствор в ОФС «Титрованные растворы». Например, в ОФС «Титрованные растворы» в разделе «0,1 М раствор аммония тиоцианата» указано, что 1 мл раствора содержит 7,612 мг аммония тиоцианата.

1.8.1. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ТИТРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

Титрованные растворы (рабочие растворы, вторичные стандарты), применяемые в фармацевтическом анализе, согласно НД готовят двумя способами:

– **по точной навеске** (первичный стандарт) соответствующего химически чистого вещества – **приготовленные растворы**;

– **по навеске вещества**, позволяющей приготовить раствор приблизительно требуемой концентрации с последующим доведением ее значения до норматива по указанному в НД установочному веществу (первичный стандарт) или титрованному раствору (вторичный стандарт) – **установленные растворы**.

Первым способом согласно ГФ готовят титрованные растворы калия дихромата и калия иодата (приготовленные растворы).

Второй способ является наиболее употребительным в ГФ. Его используют, если вещество нельзя получить в достаточно чистом виде или его концентрация меняется при хранении. В этом случае готовят растворы желательной большей концентрации, чем требуемая, так как такие растворы при уточнении концентрации (определение молярной концентрации и поправочного коэффициента) проще и точнее разбавить, чем укрепить. Этим способом готовят титрованные растворы кислот (серной, хлорной, хлористоводородной), тиоцианата аммония (аммония роданида), щелочей (натрия и калия гидроксида) и других веществ.

Приготовленные растворы (первичные стандарты) имеют более точную концентрацию, чем установленные растворы (вторичные стандарты).

Навеску вещества (a), необходимую для приготовления заданного объема титрованного раствора, рассчитывают в зависимости от способа выражения его концентрации.

Если концентрация титрованного раствора выражена молярной массой вещества, то навеску рассчитывают по формуле

$$a(B) = \frac{C(B) \cdot M(B) \cdot W}{1000} = C(B) \cdot M(B) \cdot W_i, \quad (1.25)$$

где $a(B)$ – навеска вещества, необходимая для приготовления заданного объема титрованного раствора, г; $C(B)$ – молярная концентрация титрованного раствора, М; $M(B)$ – молярная масса вещества, г/моль; W – заданный объем титрованного раствора, мл; W_i – заданный объем титрованного раствора, л.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску натрия гидроксида (М 40,0) для приготовления 2 литров (W) 0,1 М титрованного раствора.

РЕШЕНИЕ:

$$a(\text{NaOH}), \text{ г} = \frac{C(B) \cdot M(B) \cdot W}{1000} = \frac{0,1 \cdot 40 \cdot 2000}{1000} = 8,0$$

или

$$a(\text{NaOH}) = C(B) \cdot M(B) \cdot W = 0,1 \cdot 40 \cdot 2 = 8,0.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Навеска натрия гидроксида для приготовления 2 л 0,1 М титрованного раствора равна 8,0 г.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску калия бромата (М 167,0) для приготовления 5 л (W) 0,0167 М титрованного раствора.

РЕШЕНИЕ:

$$a(\text{KBrO}_3), \text{ г} = C(\text{KBrO}_3) \cdot M(\text{KBrO}_3) \cdot W = 0,0167 \cdot 167,0 \cdot 5 = 13,9445 \approx 13,94.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Навеска калия бромата для приготовления 5 л 0,0167 М титрованного раствора – 13,94 г.

Если концентрация титрованного раствора выражена молярной массой эквивалента (нормальная концентрация), то навеску ($a(B)$, г) рассчитывают по формуле

$$a(B), \text{ г} = \frac{N(B) \cdot \Xi(B) \cdot W}{1000}, \quad (1.26)$$

где $N(B)$ – концентрация титрованного раствора, выраженная молярной концентрацией эквивалента; н.; моль УЧ/л; $\Xi(B)$ – молярная масса эквивалента, г/моль; W – заданный объем титрованного раствора, мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску калия бромата (М 167,0) для приготовления 5 л (W) 0,1 н. (0,0167 М) титрованного раствора.

РЕШЕНИЕ:

$$0,1 \text{ н. } (\text{KBrO}_3) = 0,0167 \text{ М } (\text{KBrO}_3);$$

$$\begin{aligned} \Xi(\text{KBrO}_3) &= f_{\text{экв}}(\text{KBrO}_3) \cdot M(\text{KBrO}_3) = 1/6 \cdot M(\text{KBrO}_3) = \\ &= 1/6 \cdot 167,0 = 27,8333 = 27,83 \text{ г/моль}; \end{aligned}$$

$$a(\text{KBrO}_3), \text{ г} = \frac{N(\text{KBrO}_3) \cdot \Xi(\text{KBrO}_3) \cdot W}{1000} = \frac{0,1 \cdot 27,83 \cdot 5000}{1000} = 13,915 \approx 13,92.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Навеска калия бромата для приготовления 5 л 0,1 н. (0,0167 М) титрованного раствора – 13,92 г.

Навеску вещества $a(B)$, г, для приготовления титрованного раствора можно рассчитать по величине титра (указан в ОФС «Титрованные растворы» в статье на соответствующий титрованный раствор):

$$a(B), \text{ г} = \frac{T_{(x)} \cdot W}{1000}; \quad (1.27)$$

где $T(B)$ – титр вещества B в титрованном растворе, мг/мл; W – заданный объем титрованного раствора, мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску для приготовления 3 л (W) 0,1 М раствора серебра нитрата, если 1 мл этого раствора согласно ГФ должен содержать 16,99 мг вещества.

РЕШЕНИЕ:

$$\alpha(\text{AgNO}_3), \text{ г} = \frac{T_{(\text{AgNO}_3)} \cdot W}{1000} = \frac{16,99 \cdot 3000}{1000} = 50,97 \approx 51,0.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Навеска серебра нитрата для приготовления 3 литров 0,1 М раствора равна 51,0 г.

Для приготовления титрованных растворов из концентрированных растворов веществ, концентрация или плотность которых известна (например, концентрированные растворы серной, хлорной, хлористоводородной кислот), навеску концентрированного раствора вещества ($\alpha(X)$) по массе или объему рассчитывают соответственно по формулам:

$$\alpha(B), \text{ г} = \frac{C(B) \cdot M(B) \cdot W \cdot 100}{1000 \cdot \omega(B)} = \frac{N(B) \cdot \varepsilon(B) \cdot W \cdot 100}{1000 \cdot \omega(B)} = \frac{T(B) \cdot W \cdot 100}{1000 \cdot \omega(B)}; \quad (1.28)$$

$$\alpha(B), \text{ мл} = \frac{C(B) \cdot M(B) \cdot W \cdot 100}{1000 \cdot \omega(B) \cdot \rho(B)} = \frac{N(B) \cdot \varepsilon(B) \cdot W \cdot 100}{1000 \cdot \omega(B) \cdot \rho(B)} = \frac{T(B) \cdot W \cdot 100}{1000 \cdot \omega(B) \cdot \rho(B)}. \quad (1.29)$$

где $\omega(B)$ – массовая доля вещества (B) в исходном растворе, используемом для приготовления титрованного раствора, %; $\rho(B)$ – плотность исходного раствора, г/см³, г/мл. Остальные обозначения приведены выше.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску концентрированной хлористоводородной кислоты (М 36,46) для приготовления 1 л (W) 0,5 М ($C(\text{HCl})$) раствора хлористоводородной кислоты, если хлористоводородная кислота концентрированная содержит 36,5% $\omega(\text{HCl})$ хлороводорода.

РЕШЕНИЕ:

$$\alpha(\text{HCl}), \text{ г} = \frac{C(\text{HCl}) \cdot M(\text{HCl}) \cdot W \cdot 100}{1000 \cdot \omega(\text{HCl})} = \frac{0,5 \cdot 36,46 \cdot 1000 \cdot 100}{1000 \cdot 36,5} = 49,945 \approx 50.$$

Навеску в данном случае можно рассчитать и по объему. Для этого нужно знать плотность (ρ) хлористоводородной кислоты концентрированной (согласно ФС должна быть 1,174–1,188, г/см³ или г/мл).

$$\alpha(\text{HCl}), \text{ мл} = \frac{C(\text{HCl}) \cdot M(\text{HCl}) \cdot W \cdot 100}{1000 \cdot \omega(\text{HCl}) \cdot \rho(\text{HCl})} = \frac{0,5 \cdot 36,46 \cdot 1000 \cdot 100}{1000 \cdot 36,5 \cdot 1,18} = 42,326 \approx 42,0.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Для приготовления 1 л 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты нужно взять 50 г или 42 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

Титрованные растворы готовят из веществ квалификации «хч» (химически чистые) в мерных емкостях исключительно класса А.

Согласно ГОСТ 27025 при приготовлении титрованных растворов по первому способу (приготовленные) навески отвешивают на аналитических ве-

сах, по второму (установленные) – на ручных весах или отмеривают по объему. При этом твердые вещества взвешивают с точностью до второго десятичного знака, концентрированные растворы веществ отмеряют пипетками (ГОСТ 29227) или бюретками (ГОСТ 29251) с ценой деления $0,1 \text{ см}^3$.

При взвешивании применяют лабораторные весы общего назначения типов ВЛР-200 г и ВЛКТ-500 г-М или ВЛЭ-200 г. При приготовлении больших объемов титрованных растворов твердые вещества взвешивают на весах ВЛКТ-1000, а концентрированные растворы отмеривают цилиндром.

Допускается применять другие средства измерения и оборудование с аналогичными метрологическими и техническими характеристиками, а реактивы по качеству, указанному в НД, или более высокого качества.

Навески вносят в мерные колбы требуемой вместимости, растворяют в небольшом количестве соответствующих растворителей (вода, метанол, ледяная уксусная кислота и другие), доводят ими до метки, перемешивают.

Согласно НД (ГОСТ; ГФ) допускается готовить титрованные растворы с помощью **стандарт-титров** для титриметрии (**фиксаналов; норма-доз**) промышленного производства.

Стандарт-титры (фиксаналы) представляют собой запаянные стеклянные ампулы или герметично укупоренные пластмассовые контейнеры, содержащие точно отвешенное количество реактива или его раствора для приготовления, как правило, 1 литра соответствующего титрованного раствора (рис. 18).

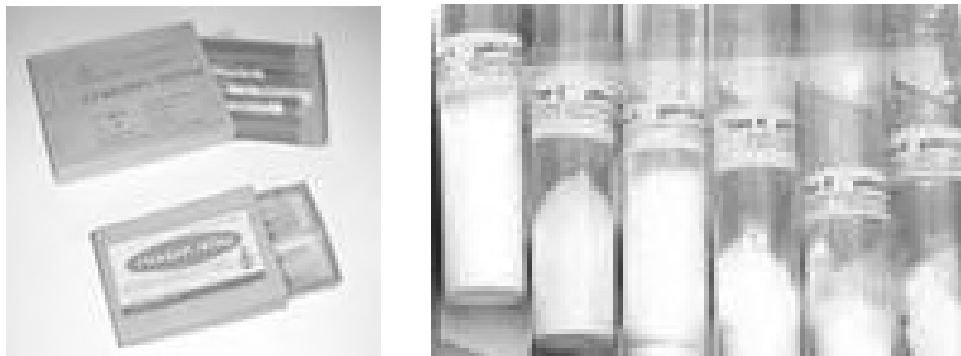


Рис. 18. Фиксаналы

На каждом фиксанале обозначают формулу и количество вещества, находящегося в нем (0,1 М; 0,1 н. и др.).

Промышленность выпускает фиксаналы почти всех титрантов, используемых согласно ГФ:

- кислоты серная, азотная, хлористоводородная, уксусная, янтарная, щавелевая;
- аммония тиоцианат (роданид), аммония хлорид, аммоний щавелевокислый (аммония оксалат);

– калия гидроксид, калия бромид, калия бромат, калия бромид-бромат, калия дихромат, калия перманганат, калий железистосинеродистый, калий железосинеродистый, калия иодид, калия иодат, калия тиоцианат (роданид), калия карбонат, калия хлорид, калия хромат, калия оксалат;

– натрия гидроксид, натрия карбонат, натрия гидрокарбонат, натрия сульфит, натрия тетраборат, натрия хлорид, натрия оксалат;

– магния сульфат, магния хлорид, бария хлорид, серебра нитрат, иод, натрия эдетат (трилон Б) и др.

Фиксаналы едких щелочей хранят не более 6 мес., так как при более длительном хранении они загрязняются продуктами выщелачивания стекла. Фиксаналы солей и кислот имеют длительный срок годности.

При приготовлении 0,05 М (0,1 н.) титрованного раствора иода из фиксанала необходимо перед вскрытием ампулы внести в мерную колбу 30–40 г иодида калия. Если же ампула содержит 0,005 М (0,01 н.) иода, то добавлять калия иодид не нужно. Для растворения иода вполне достаточно того количества иодида, которое имеется в ампуле. Обычно навеска иода в фиксанале рассчитана на приготовление 500 мл 0,05 М (0,1 н.) титрованного раствора.

Для приготовления титрованных (рабочих) растворов из фиксанала содержимое ампулы *количественно* переносят в мерную колбу соответствующей вместимости, доводят соответствующим растворителем до метки, перемешивают. Получают раствор точной концентрации (0,1М; 0,05М; 0,1 н.; 0,01 н. или другой).

Перед приготовлением раствора из фиксанала сначала удаляют теплой водой штампель (или этикетку) с ампулы, затем обмывают ее водой дистиллированной. В мерную колбу (5) соответствующей вместимости (для получения титрованных растворов нужной концентрации) вставляют стеклянную воронку (4). Помещают в нее боек с крестовидным утолщением (2) коротким острым концом вверх (обычно прилагается к каждой коробке фиксанала) (рис. 19).

Затем дно ампулы фиксанала (1) разбивают осторожным ударом об острый конец бойка. После чего пробивают вторым бойком (3) верхнее углубление ампулы. Содержимое ампулы фиксанала тщательно промывают через верхнее отверстие струей воды из промывалки в мерную колбу. Для промывания нужен не менее чем шестикратный объем воды по сравнению с вместимостью ампулы. Вещество в колбе растворяют в воде при взбалтывании, доводят объем раствора до метки. Колбу закрывают пробкой, раствор хорошо перемешивают.

В остальном приготовление титрованного раствора из фиксанала аналогично вышеприведенному способу (установление титра, поправочного коэффициента и др.).

Из фиксаналов можно приготовить растворы различной концентрации, используя мерные колбы соответствующей вместимости. Например, из фиксанала, содержащего 0,1 моль вещества, можно приготовить 0,1М раствор в мерной колбе вместимостью 1000,0 мл; 0,05 М раствор – вместимостью 2000,0 мл; 0,02 М – 500,0 мл и т. д.

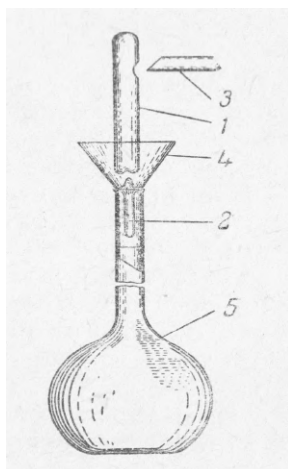


Рис. 19. Приготовление титрованного раствора из фиксанала

При использовании мерных колб вместимостью больше, чем 1000,0 мл, титрованные растворы будут меньшей концентрации:

$$N(B), \text{ н.} = \frac{\mathcal{E}(B) \cdot W_0}{W_1}; \quad \text{или} \quad C_1(B), \text{ моль/л} = \frac{C_0(B) \cdot W_0}{W_1}. \quad (1.30)$$

При использовании мерных колб вместимостью меньше, чем 1000 мл, титрованные растворы будут большей концентрации:

$$N(B), \text{ н.} = \frac{\mathcal{E}(B) \cdot W_1}{W_0} \quad \text{или} \quad C_1(B), \text{ моль/л} = \frac{C_0(B) \cdot W_1}{W_0}, \quad (1.31)$$

где $N(B)$ – заданная молярная концентрация эквивалента титрованного раствора, М, УЧ, н.; $C_1(B)$ – заданная молярная концентрация вещества титрованного раствора, М/л; $\mathcal{E}(B)$ – молярная масса эквивалента, содержащаяся в фиксанале, г/моль; $C_0(B)$ – молярная масса эквивалента, содержащаяся в фиксанале, г/моль; W_0 – вместимость мерной колбы, на которую рассчитана навеска в фиксанале, мл; W_1 – вместимость мерной колбы для приготовления титрованного раствора заданной концентрации, мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте вместимость мерной колбы (W_1) для приготовления 1 н. ($N(B)$) раствора серной кислоты из фиксанала, содержащего 0,1 моль-эквивалента серной кислоты ($\mathcal{E}(B)$).

РЕШЕНИЕ:

$$N(B), \text{ н.} = \frac{\mathcal{E}(B) \cdot W_0}{W_1}, \quad \text{отсюда} \quad W_1, \text{ мл} = \frac{\mathcal{E}(B) \cdot W_0}{N(B)} = \frac{0,1 \cdot 1000}{1} = 100.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Для приготовления 1 н. (0,05 М) раствора серной кислоты из фиксанала нужна мерная колба вместимостью 100 мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте концентрацию титрованного раствора, если навеску из фиксанала, равную 0,1 М ($C_0(B)$) натрия нитрита, растворили в мерной колбе вместимостью 2000 мл (W_1).

РЕШЕНИЕ:

$$C_1(B), \text{ моль / л} = \frac{C_0(B) \cdot W_1}{W_0} = \frac{0,1 \cdot 1000}{2000} = 0,05;$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: При использовании мерной колбы вместимостью 2000 мл из фиксанала приготовлен 0,05 М раствор натрия нитрита.

1.8.2. СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТИТРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

После приготовления проводят **стандартизацию** титрованных растворов. Под **стандартизацией титрованного раствора** понимают процесс нахождения точной концентрации активного реагента в растворе.

Точность приготовления титрованных растворов является необходимым условием высокой точности титриметрических способов количественного определения фармацевтических субстанций и лекарственных средств.

Результатом стандартизации титрованного раствора является определение его поправочного коэффициента (K).

Поправочный коэффициент показывает отношение реально полученной (экспериментально установленной; фактической) концентрации титрованного раствора к теоретически заданной (C_m) или отношение его истинного и теоретического титров:

$$K = \frac{C_\phi}{C_m} = \frac{M_\phi}{M_m} = \frac{T_\phi}{T_m}, \quad (1.32)$$

где M_ϕ , M_m – соответственно экспериментально установленная и теоретическая концентрация стандартизуемого титрованного раствора, М (моль/л); T_ϕ , T_m – соответственно истинное и теоретическое содержание растворенного вещества в стандартизуемом титрованном растворе, мг/мл.

В основе стандартизации лежит стехиометрическое взаимодействие между приготовленным титрованным раствором и установочным веществом.

Перед стандартизацией титрованный раствор необходимо тщательно перемешать. При определении поправочного коэффициента проводят не менее трех параллельных титрований. Титрование ведут в конических колбах вместимостью 250 мл.

Для обеспечения точности измерения молярной концентрации и поправочного коэффициента используют калиброванную посуду (мерные колбы и пипетки), предварительно проверенные на точность калибровки. При ручном титровании используют бюретки соответствующей вместимости с ценой деления в пределах 0,01–0,05 мл.

Если результаты титрования отличаются друг от друга менее чем на 0,05 мл, то по каждой навеске установочного вещества (первичного стандарта) или по каждому объему раствора установочного вещества (вторичный стандарт) рассчитывают коэффициент поправки приготовленного титрованного раствора с точностью до четвертого десятичного знака после запятой. Расхождения между коэффициентами поправки не должно превышать 0,001. Для окончательного расчета коэффициента поправки (К) берут среднее арифметическое из полученных результатов.

Если расхождения между параллельными титрованиями превышают 0,05 мл, титрование повторяют до тех пор, пока не будут получены сходимые результаты.

Относительная погрешность определения поправочного коэффициента не должна превышать $\pm 0,2\%$. Для этого титруют не менее 20,0–30,0 мл раствора установочного вещества ($0,05 \cdot 100/25 = 0,2\%$).

Поправочный коэффициент рекомендуется определять при 20°C. При этой же температуре рекомендуется проводить количественное определение титриметрическими методами с помощью титрованных растворов. Если титрованные растворы применяют при других температурах, то коэффициент поправки устанавливают при соответствующей температуре и используют температурную поправку.

Точку конца титрования (ТКТ) при стандартизации приготовленного титрованного раствора определяют тем же методом, которым она будет устанавливаться в методике количественного определения анализируемого ЛС согласно НД: по индикатору, методом потенциометрии, амперометрии и др. При стандартизации титрованного раствора должен быть использован тот же состав среды, в котором он будет использоваться.

Если титрованный раствор устойчив, соблюдены условия хранения и нет других указаний в НД, то коэффициент поправки проверяют один раз в месяц. В случае изменения титра титрованного раствора в процессе хранения под действием различных факторов окружающей среды согласно НД каждый раз перед применением заново определяют его титр (например, реактив Фишера) или параллельно проводят контрольный опыт на титрованный раствор (раствор иод-монохлорида, раствор иода и др.).

Согласно ГОСТ для определения и расчета концентрации приготовленных титрованных растворов используют 2 способа:

- по навеске химически чистого установочного вещества (первичный стандарт);
- по титрованному раствору установочного вещества известной концентрации (вторичный стандарт).

В соответствии с ГОСТ в ГФ при установке концентрации титрованных растворов *в качестве первичных стандартов* рекомендовано использовать специальные установочные вещества – *исходные стандартные вещества*. Их обозначают буквами **РО (реактив основной)**.

Исходные стандартные вещества (первичные стандарты) – вещества определенной степени чистоты. Согласно указаниям ОФС «Титрованные рас-

творы» первичные стандарты готовят из реактивов, подвергая дополнительной очистке (сублимируют, перекристаллизовывают).

Вещества, используемые в качестве первичных стандартов (РО), должны иметь:

- состав, точно соответствующий формуле;
- высокую чистоту (строгая стехиометричность состава);
- устойчивость на воздухе при комнатной температуре (не должны изменяться при хранении);
- отсутствие гигроскопической влаги (должны быть негигроскопичными);
- по возможности большую молярную массу эквивалента для обеспечения минимальной погрешности взвешивания;
- доступность;
- отсутствие токсичности.

Согласно ОФС «Титрованные растворы» в качестве исходных стандартных веществ (реактивов основных (РО); первичных стандартов) для установки концентрации титрованных растворов в титриметрическом анализе используют:

- калия бромат (РО) KBrO_3 ;
- калия гидрофталат (РО) $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4$;
- кислоту бензойную (РО) $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$;
- мышьяка оксид (РО) As_2O_3 ;
- натрия карбонат безводный (РО) Na_2CO_3 ;
- натрия хлорид (РО) NaCl ;
- сульфаниловую кислоту (РО) $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$;
- цинк (РО) Zn .

При стандартизации титрованных растворов по титрованному раствору известной концентрации используют **вторичные стандарты**, содержание активного компонента в которых установлено с помощью первичных стандартов.

В *качестве вторичных стандартов* при стандартизации титрованных растворов согласно ГФ выступают **титрованные растворы с установленной концентрацией**, которые стехиометрически взаимодействуют со стандартизуемым титрованным раствором.

Например, стандартизацию титрованных растворов аммония тиоцианата (аммония роданида) согласно ГФ следует проводить, используя в качестве вторичного стандарта титрованные растворы серебра нитрата.

Для стандартизации заполняют бюретку приготовленным титрованным раствором и титруют точно отмеренный объем стандартного титрованного раствора (вторичный стандарт) или точную навеску исходного стандартного вещества (реактив основной (РО); первичный стандарт). В ряде случаев при стандартизации точно отмеренный объем приготовленного титрованного раствора титруют стандартным титрованным раствором (вторичный стандарт).

Способ приготовления титрованного раствора, методика стандартизации, установочное вещество, температурный режим, скорость титрования (при не-

обходимости), защита от воздействия окружающей среды (титрование в атмосфере инертного газа и др.), способ расчета поправочного коэффициента (K) титрованного раствора приводится в статье на титрованный раствор соответствующего наименования в ОФС «Титрованные растворы».

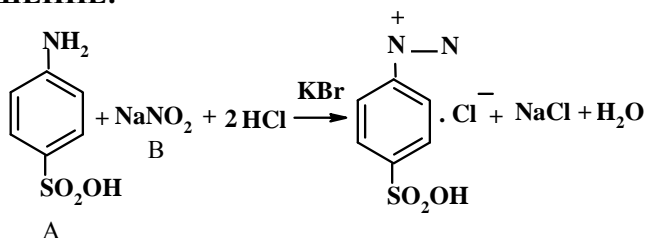
Концентрацию приготовленного титрованного раствора при использовании **первого способа** (по первичному стандарту) рассчитывают по формуле:

$$C(B) = \frac{a \cdot 1000 \cdot K(B)}{M(A) \cdot V \cdot K(A)} \quad \text{или} \quad N(B) = \frac{a \cdot 1000}{\Xi(A) \cdot V}, \quad (1.33)$$

где $C(B)$ – молярная концентрация стандартизуемого раствора, М; $N(B)$ – нормальная концентрация стандартизуемого раствора, н.; a – навеска исходного стандартного вещества A (первичного стандарта), г; $M(A)$ – молярная масса исходного стандартного вещества (первичного стандарта), г/моль; $K(A)$ – стехиометрический коэффициент исходного стандартного вещества (первичного стандарта) в уравнении реакции; $K(B)$ – стехиометрический коэффициент вещества титранта в уравнении реакции; $\Xi(A)$ – молярная масса эквивалента первичного стандарта, г/моль; V – объем стандартного раствора, пошедшего на титрование первичного стандарта, мл; 1000 – количество мл в 1 л раствора.

ПРИМЕР: Рассчитайте молярную концентрацию титрованного раствора натрия нитрита, если на титрование 0,30015 г (a) сульфаниловой кислоты РО (М 173,19) по методике ГФ затрачено 16,20 (V) мл приготовленного титранта.

РЕШЕНИЕ:



$$M_{\text{NaNO}_2}, \text{ моль/л} = \frac{a \cdot 1000 \cdot K(B)}{M(A) \cdot V \cdot K(A)} = \frac{0,30015 \cdot 1000 \cdot 1}{173,19 \cdot 16,20 \cdot 1} = 0,106979 \approx 0,107$$

или

$$f_{\text{экв}}(\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)\text{SO}_3) = 1;$$

$$\Xi(\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)\text{SO}_3) = f_{\text{экв}} \cdot M = 1 \cdot 173,19 = 173,19 \text{ (г/моль)};$$

$$M_{(\text{Na}_2\text{SO}_4)}, \text{ моль/л} = \frac{a \cdot 1000}{\Xi(A) \cdot W} = \frac{0,30015 \cdot 1000}{173,19 \cdot 16,20} = 0,106979 \approx 0,107.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Концентрация титрованного раствора натрия нитрита 0,107 моль/л или 0,107 М.

Концентрацию приготовленного титрованного раствора при использовании **второго способа** (по вторичному стандарту) рассчитывают по формулам:

$$C(B), \text{ моль/л} = \frac{C(A)_0 \cdot V_0 \cdot K(A)}{V \cdot K(B)} \quad (1.34)$$

или

$$C(B), \text{ моль/л} = \frac{V_0 \cdot K_0}{V}, \quad (1.35)$$

где $C(B)_0$ – концентрация титрованного раствора (вторичный стандарт), по которому устанавливается титр, моль/л; V_0 – объем раствора вторичного стандарта, пошедший на титрование стандартизуемого раствора, мл; V – объем стандартизуемого раствора, взятый на анализ (обычно 20–25 мл), мл; $K(A)$ – стехиометрический коэффициент стандартного вещества (вторичного стандарта) в уравнении реакции; $K(B)$ – стехиометрический коэффициент вещества титранта в уравнении реакции.

ПРИМЕР: Рассчитайте концентрацию раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) $C(B)$ (М; моль/л), если на титрование 20,0 мл (V) 0,1М ($C(A)_0$) раствора серебра нитрата по методике ОФС затрачено 22,50 мл (V_0) раствора аммония тиоцианата (аммония роданида).

РЕШЕНИЕ:

$$C(B), \text{ моль/л} = \frac{C(A)_0 \cdot V_0 \cdot K(A)}{V \cdot K(B)} = \frac{0,1 \cdot 20,0 \cdot 1}{22,50 \cdot 1} = 0,08888 \approx 0,09.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Концентрация титрованного раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) 0,09 моль/л или 0,09М.

Найденную истинную концентрацию приготовленного титрованного раствора используют для расчета **поправочного коэффициента** к молярной концентрации (K), который характеризует точность приготовления титрованного раствора.

Поправочный коэффициент согласно ГФ должен укладываться в интервал **0,98–1,02** (т. е. отличаться от заданной концентрации не более чем на $\pm 2\%$). Разрешается использовать титрованные растворы со значением поправочного коэффициента, представленного после округления тремя десятичными значащими цифрами после запятой.

В случаях, когда значения поправочных коэффициентов не укладываются в указанные пределы, растворы необходимо укрепить или разбавить.

Для **РАЗБАВЛЕНИЯ** титрованных растворов (поправочный коэффициент K больше 1,02) нужно добавить растворитель, рассчитав его объем по формуле

$$V, \text{ мл} = (K - 1,0) \cdot (W - W_i), \quad (1.36)$$

где V – объем растворителя, который нужно добавить для доведения поправочного коэффициента (K) до нормы, мл; W – заданный для приготовления объем титрованного раствора, мл; W_i – объем приготовленного титрованного раствора, израсходованный при установлении концентрации, мл.

Результат умножения соответствует количеству растворителя в мл, которое нужно прибавить к приготовленному раствору для доведения поправочного коэффициента (K) до требуемого значения.

ПРИМЕР: Поправочный коэффициент 0,1М раствора натрия гидроксида, приготовленного в количестве 500 мл, равен 1,15. Приведите расчет доведения поправочного коэффициента (K) до нормы.

РЕШЕНИЕ: Так как поправочный коэффициент (K) больше 1,10, то раствор следует разбавить, добавив воду в количестве:

$$(1,15 - 1,0) \cdot 500 = 75 \text{ (мл)}.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Раствор следует разбавить, добавив 75 мл воды.

Для **УКРЕПЛЕНИЯ** титрованного раствора (поправочный коэффициент K меньше 0,98) нужно добавить вещество, рассчитав его количество по формуле

$$a, \text{ г} = (1,0 - K) \cdot m; \quad (1.37)$$

где a – количество вещества, которое нужно добавить для доведения поправочного коэффициента до нормы, г; m – навеска вещества, взятая для приготовления заданного объема титрованного раствора, г.

ПРИМЕР: Для приготовления 2000 мл 0,1М раствора натрия гидроксида (M 40,0) взята навеска массой 8,0 г (m). Поправочный коэффициент полученного раствора равен 0,85 (K). Приведите расчет доведения поправочного коэффициента (K) до нормы.

РЕШЕНИЕ: Раствор следует укрепить (поправочный коэффициент (K) меньше 1,0), добавив натрия гидроксид в количестве:

$$a, \text{ г} = (1,0 - K) \cdot m = (1,0 - 0,85) \cdot 8 = 1,2.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Раствор следует укрепить, добавив 1,2 г натрия гидроксида.

После добавления рассчитанного количества растворителя или исходного вещества проводят повторное (трехкратное) определение поправочного коэффициента. При соответствии поправочного коэффициента (K) требованиям ГФ титрованный раствор готов к употреблению.

Титрованные растворы, более разбавленные, чем представленные в ОФС «Титрованные растворы» (0,05; 0,02; 0,01; 0,001М), готовят **непосредственно перед использованием** путем разведения водой, свободной от углерода диоксида. При этом поправочные коэффициенты титрованных растворов для кислотно-основного и осадительного титрования, полученных путем разбавления более концентрированных исходных титрованных растворов, используют такие же, как и у исходных растворов.

Поправочные коэффициенты титрованных растворов для окислительно-восстановительного титрования, полученных путем разбавления более концентрированных исходных титрованных растворов, устанавливают заново.

Титрованные растворы готовят и хранят в стеклянных бутылках, склянках с тубусом, растворы щелочей – в полиэтиленовых бутылках, плотно закрытых пробками. Слянки с тубусом или бутылки для титрованных растворов све-

точувствительных веществ должны быть темного стекла или окрашены черным лаком.

Титрованные растворы следует тщательно оберегать от потери влаги и от разбавления водой, так как при этом изменяется их титр. Титрованные растворы хранят в помещениях при комнатной температуре в местах, защищенных от попадания прямых солнечных лучей, возможно дальше от источников тепла. При необходимости титрованные растворы защищают от воздействия углерода диоксида и влаги воздуха. При появлении капель испарившейся жидкости в верхней части бутылей с титрованным раствором бутылки необходимо тщательно взболтать. Титрованные растворы, в которых при хранении появились хлопья или осадок, применять нельзя.

На склянках с титрованными растворами должно быть указано название раствора, заданная молярная концентрация, коэффициент поправки, применяемый индикатор, дата (число, месяц, год) и температура установления поправочного коэффициента. Согласно ГОСТу допускается вместо заданной молярной концентрации и коэффициента поправки указывать значение точной молярной концентрации с четырьмя значащими цифрами после запятой.

1.8.3. ПРАВИЛА РАБОТЫ С ТИТРОВАННЫМИ РАСТВОРАМИ

- Вся посуда, используемая при работе с титрованными растворами, должна быть безукоризненно чистой;
- бюретку перед заполнением титрованным раствором предварительно нужно промыть дистиллированной водой, а затем два раза ополоснуть титрованным раствором;
- необходимо следить, чтобы в носике бюретки не было пузырьков воздуха или кристаллов вещества;
- титрование из бюретки всегда надо начинать от какого-нибудь определенного деления, лучше всего от нуля;
- во всех измерительных сосудах отсчет проводят по нижней точке мениска при нахождении глаза наблюдателя на одном уровне с краем мениска;
- для более четкого наблюдения мениска к противоположной от наблюдателя стенке сосуда прикладывают белую бумагу;
- при титровании титрант добавляют по каплям, причем носик бюретки должен быть настолько узким, чтобы объем одной капли не превышал 0,03 мл;
- емкость измерительных сосудов от нагревания изменяется, поэтому их необходимо держать вдали от источников тепла;
- при титровании пипеткой для наполнения титрованным раствором пипетку держат большим и средним пальцами за верхний конец. Указательный палец закрывает верхнее отверстие пипетки. Объем отмеривают следующим образом. Набирают в пипетку жидкость выше метки, кончик ее вытирают кусочками фильтровальной бумаги или чистой тряпочкой, доводят уровень жидкости до метки и, прислонив кончик пипетки к стенке конической колбы, про-

мытой дистиллированной водой, дают жидкости стечь. Затем считают до десяти и после этого отводят кончик пипетки от стенки колбы.

1.8.4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИТРОВАННЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ТИТРИМЕТРИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Приготовленные титрованные растворы используют для количественного определения фармацевтических субстанций (лекарственных веществ) титриметрическими методами.

Химические реакции, используемые для количественного определения лекарственных средств титриметрическими методами, должны удовлетворять следующим основным требованиям:

- протекать количественно, т. е. константа равновесия реакции должна быть достаточно велика;
- протекать с большой скоростью;
- не должны осложняться протеканием побочных реакций;
- должны иметь способ индикации окончания реакции.

Расчет результатов количественного определения титриметрическими методами основан на соблюдении *принципа эквивалентности*, согласно которому определяемое вещество и титрант вступают во взаимодействие друг с другом.

Для расчета содержания ЛВ по результатам титрования используют **титр титранта по определяемому веществу** (титр рабочего раствора по определяемому веществу; титр-соответствие). В некоторых случаях используют **условный титр титранта по определяемому веществу** (условный титр рабочего раствора по определяемому веществу).

Для расчета титра титранта по определяемому веществу необходимо написать уравнение химической реакции между определяемым веществом (А) и титрантом (В) и уравнивать его, расставив стехиометрические коэффициенты (стехиометрические числа) компонентов реакции – соответственно К(А) и К(В).

Для уравнивания количеств реагирующих веществ в качестве общей единицы кислотно-основного взаимодействия используют ионы водорода. Для окислительно-восстановительных реакций в качестве общей единицы используют количество электронов, принимаемых или отдаваемых веществом в происходящей реакции.

Стехиометрические коэффициенты уравнений химических реакций или факторы эквивалентности реагирующих веществ используют для расчета **титра титранта по определяемому веществу** ($T_{B/A}$, мг/мл) ((1.36), (1.37), (1.38)).

Титр титранта по определяемому веществу ($T_{B/A}$, мг/мл) согласно НД рассчитывают по формулам:

$$T_{B/A}, \text{ мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A)}{K(B)} \quad (1.38)$$

или

$$T_{B/A}, \text{ мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{N(B) \cdot f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) \cdot 1000}{1000} = N(B) \cdot f_{\text{кв}}(A) \cdot M(A), \quad (1.39)$$

где $T_{B/A}$ – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл или г/мл; $C(B)$; $N(B)$ – соответственно концентрация титрованного раствора, выраженная в М (моль/л); н. (грамм-эквивалент/л); моль/л УЧ; $M(A)$ – молярная масса определяемой фармацевтической субстанции; $\mathcal{E}(A)$ – эквивалентная масса определяемой фармацевтической субстанции, г/моль; $K(A)$; $K(B)$ – соответственно стехиометрические коэффициенты определяемой фармацевтической субстанции (ЛВ) и титранта в уравнении реакции количественного определения; $f_{\text{экв}}(A)$ – фактор эквивалентности определяемой фармацевтической субстанции в уравнении реакции; 1000 – для пересчета г/моль в мг/моль; 1000 – объем титрованного раствора, содержащего моль; грамм-эквивалент; моль соответствующей УЧ, мл; 1000 – для пересчета массы в мг.

Титр титранта по определяемому веществу ($T_{B/A}$, мг/мл или $T_{B/A}$, г/мл) соответствует выраженной в миллиграммах (граммах) массе определяемой фармацевтической субстанции (ЛВ), эквивалентной 1 мл данного титранта (взаимодействующей с 1 мл данного титранта).

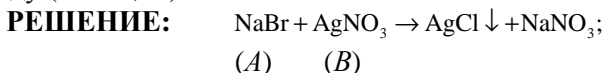
Для краткости титр титранта по определяемому веществу чаще называют **титром по определяемому веществу** или **титром соответствия**.

Из приведенных расчетных формул (1.36), (1.37) следует, что значение титра титрованного раствора по определяемому веществу зависит от концентрации титранта, определяемой фармацевтической субстанции и реакции, происходящей между титрантом и определяемым веществом (примеры расчета титра титранта по определяемому веществу приведены ниже).

Титр титранта по определяемому веществу ($T_{B/A}$) является для **титранта переменной величиной**, так как зависит от молекулярной массы определяемой фармацевтической субстанции и реакции, происходящей между титрантом и фармацевтической субстанцией. Например, титр 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты по натрия гидрокарбонату равен 44,00 мг/мл; натрия бензоату – 72,05 мг/мл; натрия салицилату – 80,05 мг/мл.

Титр титранта по определяемому веществу ($T_{B/A}$) является **константой для каждой фармацевтической субстанции**. Его численное значение зависит от молярной массы определяемого вещества, концентрации используемого титранта и той конкретной реакции, в которой участвуют фармацевтическая субстанция и титрант. Например, титр 0,1М раствора хлористоводородной кислоты по натрия бензоату равен 14,411 мг/мл; 0,2М – 28,822 мг/мл; 0,5М раствора – 72,05 мг/мл; 0,01М – 1,4411 мг/мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте титр 0,1М раствора серебра нитрата по натрия бромиду (М 102,90).



$$T_{B/A}, \text{ мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 102,90 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 10,29$$

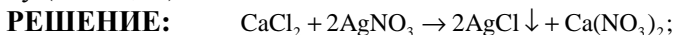
или

$$f_{\text{экв}}(\text{NaBr}) = 1; \quad \mathcal{E}(\text{NaBr}) = f_{\text{экв}} \cdot M(A) = 1 \cdot 102,9 = 102,9 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{\text{AgNO}_3/\text{NaBr}}, \text{ мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(\text{NaBr}) \cdot 1000}{1000} = 0,1 \cdot 102,9 = 10,29.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Титр 0,1М раствора серебра нитрата по натрия бромиду равен 10,29 мг/мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте титр 0,1М раствора серебра нитрата по кальция хлориду (М 219,08).



$$T_{B/A}, \text{ мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 219,08 \cdot 1 \cdot 1000}{2 \cdot 1000} = 10,95$$

или

$$f_{\text{экв}}(\text{CaCl}_2) = 1/2; \quad \mathcal{E}(\text{CaCl}_2) = f_{\text{экв}} \cdot M(A) = 1/2 \cdot 219,08 = 109,54 \text{ (г/моль)};$$

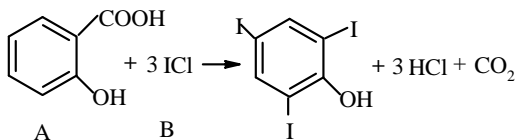
$$T_{\text{AgNO}_3/\text{CaCl}_2}, \text{ мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(\text{CaCl}_2) \cdot 1000}{1000} = 0,1 \cdot 109,54 = 10,95.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Титр 0,1М раствора серебра нитрата по кальция хлориду равен 10,95 мг/мл.

Приведенные выше примеры показывают, что титр одного и того же титранта по определяемому веществу является величиной переменной, зависящей от молярной массы определяемого вещества. Кроме того, титр титранта по определяемому веществу зависит от типа реакции (реакции замещения, окисления и др.), в которой участвуют определяемое лекарственное вещество и титрант.

ПРИМЕР: Рассчитайте титр 0,05М (0,1 н.) раствора иода монохлорида по кислоте салициловой (М 138,12).

РЕШЕНИЕ:



$$T_{B/A}, \text{ мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 138,12 \cdot 1 \cdot 1000}{3 \cdot 1000} = 2,302$$

или

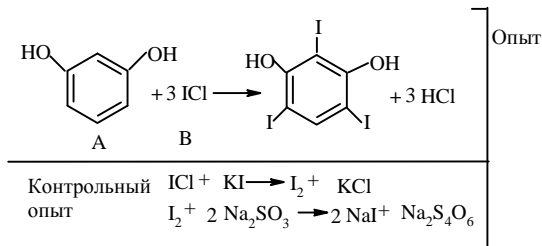
$$f_{\text{экв}}(A) = 1/6; \quad \mathcal{E}(A) = f_{\text{экв}} \cdot M(A) = 1/6 \cdot 138,12 = 23,02 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{\text{AgNO}_3/\text{NaBr}}, \text{ мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(\text{NaBr}) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 23,01 \cdot 1000}{1000} = 2,302.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Титр 0,05М (0,1 н.) раствора иода монохлорида по кислоте салициловой равен 2,302 мг/мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте титр 0,05М (0,1 н.) раствора иода монохлорида по резорцину (М 110,0).

РЕШЕНИЕ:



$$T_{B/A}, \text{ мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 110,0 \cdot 0,1 \cdot 1000}{3 \cdot 1000} = 1,833$$

или

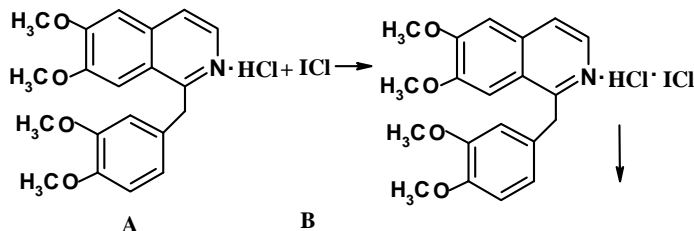
$$f_{\text{экв}}(A) = 1/6; \quad \mathcal{E}(A) = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = 1/6 \cdot M(A) = 1/6 \cdot 110,0 = 18,333 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{B/A}, \text{ мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 18,333 \cdot 1000}{1000} = 1,833.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Титр 0,05М раствора иода монохлорида по резорцину равен 1,833 мг **или** 1 мл 0,1 н. раствора иода монохлорида соответствует 1,833 мг резорцина.

ПРИМЕР: Рассчитайте титр 0,05М (0,1 н.) раствора иода монохлорида по папаверина гидрохлориду (М 375,84).

РЕШЕНИЕ:



$$T_{B/A}, \text{ мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 375,84 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 18,792$$

или

$$f_{\text{экв}}(A) = 1/2; \quad \mathcal{E}(A) = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = 1/2 \cdot 375,84 = 187,92 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{\text{AgNO}_3/\text{NaBr}}, \text{ мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 187,92 \cdot 1000}{1000} = 18,792.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Титр 0,05М (0,1 н.) раствора иода монохлорида по папаверина гидрохлориду равен 18,792 мг/мл.

В некоторых органических фармацевтических субстанциях, получаемых экстракцией из лекарственного растительного сырья (соли алкалоидов производных тропана: атропина сульфат $(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; морфина: апоморфина гидрохлорид $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$; кодеина фосфат $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ и др.), допускается содержание определенного количества остаточной влаги. Од-

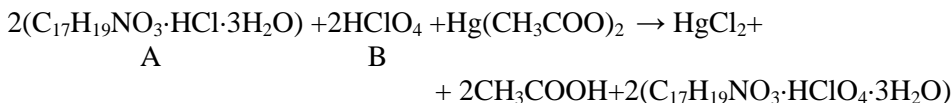
В этом случае для расчета титра по определяемому веществу ($T_{B/A}$) в пересчете на сухое/безводное вещество используют формулы:

ИЛИ

где $M(A)$ – молярная масса анализируемой фармацевтической субстанции, г/моль; n – количество молекул воды в анализируемой фармацевтической субстанции согласно брутто-формуле; $M(H_2O)$ – молярная масса воды, г/моль.

ПРИМЕР: Рассчитайте титр 0,1М раствора хлорной кислоты по морфина гидрохлориду ($M_{C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O}$ 375,85; M_{H_2O} 18,0) в пересчете на безводное вещество.

РЕШЕНИЕ:



$$T_{B/A, \text{МГ/МЛ}} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{C(B) \cdot [M(A) - n \cdot M(H_2O)] \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} =$$

$$= \frac{0,1 \cdot [375,85 - 3 \cdot 18,0] \cdot 2 \cdot 1000}{2 \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot (375,85 - 54,0) \cdot 2 \cdot 1000}{2 \cdot 1000} = 32,185 \approx 32,19$$

ИЛИ

$$f_{\text{эKB}}(A) = 1$$

$$\text{Э}(A) = f_{\text{эKB}}(A) \cdot [M(A) - n \cdot M(\text{H}_2\text{O})] = 1 \cdot (375,85 - 3 \cdot 18) = 321,85 \text{ (г/моль)}$$

$$T_{B/A, M\mathcal{Z}/M\mathcal{I}} = \frac{N(B) \cdot \mathfrak{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{N(B) \cdot f_{\mathfrak{K}B}(A) \cdot [M(A) - n \cdot M(H_2O) \cdot 1000]}{1000} =$$

$$\frac{1 \cdot 0,1 \cdot 321,85 \cdot 1000}{1000} = 32,185 \approx 32,19.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: титр 0,1М раствора хлорной кислоты по морфина гидрохлориду в пересчете на безводное вещество 32,19 мг/мл.

В частной ФС на соответствующую фармацевтическую субстанцию в разделе «Количественное определение» приведено значение титра титранта по определяемому веществу в миллиграммах на 1 мл при определении фармакопейным методом. Например, титр 0,1М раствора хлорной кислоты по платифиллина гидротартрату равен 48,75 мг/мл; 0,05М раствора серной кислоты по метенамину (гексаметилентетрамину) – 3,505 мг/мл; 0,1М раствора серебра нитрата по натрия хлориду – 5,855 мг/мл.

Титры титрованного раствора по определяемому веществу ($T_{B/A}$) используют в титриметрическом анализе для расчета:

- навески ЛС для количественного определения фармацевтической субстанции (a , г) или лекарственного вещества в готовых лекарственных формах или лекарственных формах аптечного изготовления (a , г; a , мл);
- теоретического объема титранта на навеску, заданную в методике количественного определения в нормативном документе ($V_{\text{теор.}}$, мл);
- количественного содержания ингредиента в анализируемом объекте по результатам титрования (g , %).

Примеры использования титра титранта по определяемому веществу для указанных расчетов приведены в параграфах 2.2 и 3.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

1.8.1. Рассчитайте титр-соответствие 0,1М раствора хлористоводородной кислоты по *натрия бензоату* (М 144,11); *барбитал-натрию* (М 206,18); *сульфацил-натрию* (М 254,24).

1.8.2. Рассчитайте титр 0,1М раствора серебра нитрата по *натрия хлориду* (М 58,44); *калия иодида* (М 166,01); *натрия бромиду* (М 102,90).

1.8.3. Рассчитайте титр 0,1М раствора натрия гидроксида по *борной кислоте* (М 61,83); *аскорбиновой кислоте* (М 176,13); *бензойной кислоте* (М 122,12); *салициловой кислоте* (М 138,12); *ацетилсалициловой кислоте* (М 180,16); *никотиновой кислоте* (М 123,11).

1.8.4. Рассчитайте титры соответственно 1М; 0,5М; 0,1М; 0,05М; 0,02М; 0,01М растворов натрия гидроксида по *хлористоводородной кислоте* (М36,46).

1.8.5. Рассчитайте титры соответственно 1М; 0,5М; 0,1М; 0,01М растворов хлористоводородной кислоты по *натрия гидроксиду* (М 40,00).

1.8.6. Рассчитайте титр 0,1М раствора хлорной кислоты в пересчете на *безводное вещество* (М H_2O – 18,02):

- по *кофеину* (М $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 212,21);
- *апоморфина гидрохлориду* (М $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$ 317,30);
- *хинина гидрохлориду* (М $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 396,92);
- *кодеина фосфату* (М $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ 424,4).

1.8.7. Рассчитайте титр 0,05М раствора хлорной кислоты в пересчете на *безводное вещество* (М H_2O 18,02):

- по *кодеина фосфату* (М $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ 424,4);

- *апоморфина гидрохлориду* ($M_{C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot 3/4H_2O}$ 317,30);
- *кофеину* ($M_{C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O}$ 212,21);
- *хинина гидрохлориду* ($M_{C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O}$ 396,92).

1.8.8. Рассчитайте навеску для приготовления 2 л 0,02М раствора калия перманганата (M 158,0). Рассчитайте доведение значения поправочного коэффициента (K) до нормы, если его значение равно 1,13.

1.8.9. Рассчитайте навеску (в г и мл) концентрированной хлористоводородной кислоты ($\rho = 1,17\text{--}1,19$ с содержанием хлористоводородной кислоты 35–38%), чтобы приготовить 5,0 л 0,1М раствора хлористоводородной кислоты (M 36,46).

Приведите расчет доведения значения поправочного коэффициента (K) до нормы, если его значение равно 1,12.

1.8.10. При стандартизации 0,0167М (0,1 н.) раствора калия иодата по методике ГФ на титрование 20,0 мл титрованного раствора затрачено 19,2 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата. Приведите уравнения происходящих реакций. Рассчитайте поправочный коэффициент (K).

При необходимости приведите расчет доведения поправочного коэффициента (K) до нормы, если для приготовления 3 л указанного титрованного раствора использована навеска калия иодата массой 10,701 г.

1.8.11. а. При стандартизации 1М раствора натрия гидроксида (M 40,0) на титрование 20,0 мл 1М раствора хлористоводородной кислоты затрачено 18,0 мл приготовленного раствора. Приведите уравнения происходящих реакций. Рассчитайте поправочный коэффициент (K).

При необходимости приведите расчет доведения поправочного коэффициента (K) до нормы, если приготовлено 2 л указанного титрованного раствора, а на установку титра израсходовано 18,0; 18,05 и 17,95 мл 1М раствора натрия гидроксида.

б. При стандартизации 1М раствора натрия гидроксида (M 40,0) на титрование 5,09805 г калия гидрофталата PO (M 204,23) затрачено 28,35 мл приготовленного раствора. Приведите уравнения происходящих реакций. Рассчитайте поправочный коэффициент (K).

При необходимости приведите расчет доведения поправочного коэффициента (K) до нормы, если 2 л указанного титрованного раствора приготовлены из навески натрия гидроксида массой 84,0 г.

1.8.12. При стандартизации 0,1М раствора натрия тиосульфата на титрование 20,0 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата затрачено 22,7 мл приготовленного раствора натрия тиосульфата. Приведите уравнения происходящих реакций. Рассчитайте молярную концентрацию и поправочный коэффициент приготовленного раствора.

При необходимости приведите расчет доведения поправочного коэффициента (K) до нормы, если 2 л 0,1 М раствора приготовлены из 50 г натрия тиосульфата

1.8.13. При стандартизации 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата на титрование 20,0 мл указанного раствора затрачено 23,2 мл 0,1М раствора тио-

сульфата натрия. Приведите уравнения происходящих химических реакций. Рассчитайте поправочный коэффициент титрованного раствора (К).

При необходимости приведите расчет доведения поправочного коэффициента (К) до нормы, если 5 л указанного раствора приготовлены из 16,0 граммов калия перманганата. При установке титра израсходовано 93 мл приготовленного 0,02М раствора калия перманганата.

1.8.14. Рассчитайте вместимость мерных колб для приготовления соответственно 0,033М; 0,0083М растворов калия бромата из фиксанала, содержащего 0,0167 моль/л калия бромата.

1.8.15. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия тиосульфата для приготовления 200 мл 0,005М раствора тиосульфата натрия.

1.8.16. Рассчитайте вместимость мерных колб для приготовления соответственно 1М; 0,5М; 0,05М растворов натрия гидроксида из фиксанала, содержащего 0,1 моль/0,5 л указанного вещества.

1.8.17. Рассчитайте вместимость мерных колб для приготовления соответственно 1М; 0,5М; 0,1М растворов хлористоводородной кислоты из фиксанала, содержащего 0,1 моль/л указанного вещества.

1.8.18. Рассчитайте вместимость мерных колб для приготовления соответственно 0,5М; 0,1М; 0,05М растворов иода из фиксанала, содержащего 0,1 моль/0,5 л указанного вещества.

1.8.19. Рассчитайте концентрацию титрованных растворов, если в мерные колбы вместимостью 500 мл внесли соответственно 5,0 мл; 50,0 мл; 250,0 мл 1М раствора хлористоводородной кислоты и довели водой до метки.

1.8.20. При стандартизации 0,1М раствора нитрита натрия (М 69,0) на титрование 0,30065 г сульфаниловой кислоты РО (М 173,20) израсходовано 17,0 мл приготовленного раствора. Рассчитайте поправочный коэффициент.

При необходимости приведите расчет доведения значения поправочного коэффициента (К) до нормы, если приготовлено 2 л титрованного раствора.

1.8.21. При стандартизации 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата (М 167,01) на титрование 20,0 мл приготовленного раствора израсходовано 22,75 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата. Приведите уравнения происходящих химических реакций. Рассчитайте поправочный коэффициент.

При необходимости произведите расчет для доведения поправочного коэффициента (К) до нормы, если 1,5 л раствора приготовлены из 4,18335 г калия бромата. На установку титра израсходовано 68 мл приготовленного 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата.

1.8.22. При стандартизации 0,1М раствора аммония тиоцианата (роданида) по методике ГФ на титрование 25,0 мл 0,1М раствора серебра нитрата затрачено 25,5 мл приготовленного раствора аммония тиоцианата (роданида). Рассчитайте поправочный коэффициент (К) приготовленного раствора.

При необходимости рассчитайте доведение поправочного коэффициента (К) до нормы, если 5 л титрованного раствора приготовлены из 38,0 г аммония тиоцианата (роданида). На установку титра израсходовано 78 мл приготовленного 0,1 М раствора аммония тиоцианата (роданида).

1.8.23. При стандартизации 0,1М раствора натрия метилата по методике ГФ на титрование 0,20015 г бензойной кислоты РО (М 122,12) затрачено 16,65 мл раствора метилата натрия. Приведите уравнения происходящих химических реакций. Рассчитайте поправочный коэффициент титрованного раствора.

При необходимости рассчитайте доведение поправочного коэффициента (К) до нормы, если 0,5 л титрованного раствора приготовлены из навески металлического натрия массой 1,25 г.

1.8.24. При стандартизации 0,5М раствора хлористоводородной кислоты по методике ГФ на титрование 0,60005 г натрия карбоната безводного РО (М 106,01) израсходовано 26,4 мл приготовленного раствора кислоты. Приведите уравнения происходящих химических реакций. Рассчитайте поправочный коэффициент (К) приготовленного раствора.

При необходимости приведите расчет доведения поправочного коэффициента (К) до нормы, если 2 л указанного титрованного раствора приготовлены из 87 мл концентрированной хлористоводородной кислоты ($\rho = 1,17-1,19$ с содержанием хлористоводородной кислоты 35–38%).

1.8.25. При стандартизации 0,05М (0,1 н.) раствора церия сульфата по методике ГФ на титрование 25,0 мл приготовленного титрованного раствора израсходовано 26,0 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата. Приведите уравнения происходящих химических реакций. Рассчитайте поправочный коэффициент (К) приготовленного раствора.

При необходимости приведите расчет доведения поправочного коэффициента (К) до нормы, если 1 л указанного титрованного раствора приготовлен из 42,0 г церия сульфата.

2. ГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ И ТИТРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

На протяжении многих лет химические методы являлись единственными методами количественного определения фармацевтических субстанций (индивидуальных лекарственных веществ; ЛВ) и ингредиентов разнообразных лекарственных форм промышленного и аптечного изготовления из-за высокой точности и достаточной простоты выполнения. Сейчас они являются основными методами количественного определения фармацевтических субстанций (индивидуальных лекарственных веществ; ЛВ) согласно методикам частных ФС. Это следует из анализа отечественных и зарубежных фармакопей разных лет издания.

В действующую ГФ РФ включено около 20 химических методов количественного определения фармацевтических субстанций, основанных на оценке их содержания по фармакофорным группам (фармакологически активная часть молекулы – функциональная группа или структурный фрагмент, обуславливающие фармакологическое действие).

Другие структурные фрагменты и функциональные группы используют для количественного определения фармацевтических субстанций в готовых лекарственных формах (ГЛФ) и лекарственных формах аптечного изготовления, учитывая содержание и влияние сопутствующих ингредиентов.

В этом разделе приведены задачи, в которых для количественного определения фармацевтических субстанций использованы фармакопейные и другие возможные химические методы.

2.1. МЕТОД ГРАВИМЕТРИИ

Метод гравиметрии используют в фармакопейном анализе для количественного определения некоторых фармацевтических субстанций (натрия сульфата, хинина дигидрохлорида, хинина гидрохлорида, хинина сульфата, тиамина бромид и др.) и таких показателей качества лекарственных средств, как потеря в массе при высушивании, остаток после прокаливании, различные виды золы и др. (см. Главу 1, разделы 1.1; 1.4; 1.5; 1.6). Метод гравиметрии является одним из наиболее точных методов анализа.

Достоинства метода гравиметрии являются:

- высокая точность (0,1–0,2%) и хорошая воспроизводимость;
- отсутствие стандартизаций или градуировок по стандартным образцам;
- возможность рассчитать результаты анализа по значению молярных масс и стехиометрических соотношений реагирующих компонентов.

Недостаток метода гравиметрии – длительность выполнения.

В связи с этим метод гравиметрии чаще всего применяют:

- для определения основных компонентов пробы, если анализ можно выполнять в течение нескольких часов;
- для анализа эталонов, используемых при определении физико-химическими методами серийно выпускаемых фармацевтических субстанций и ГЛФ;

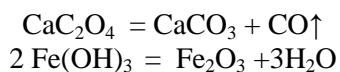
– в арбитражном анализе при получении сомнительных результатов другими методами;

– при определении состава различных минералов, композиций, фармацевтических субстанций, получаемых из ЛРС, впервые синтезированных БАС и др.

В фармацевтическом анализе наиболее часто используют разновидность гравиметрии, основанную на химическом осаждении анализируемого ЛВ в виде малорастворимого соединения (**форма осаждения**) при взаимодействии с каким-либо реагентом. Например, при осаждении сульфатов солями бария формой осаждения является бария сульфат (BaSO_4). Выпавший осадок фильтруют, промывают, высушивают или прокаливают (если нужно) до постоянной массы, взвешивают. Соединение, в виде которого производят взвешивание, называется **гравиметрической формой**.

Осадки собственно органических соединений или полученные в результате реакции с органическим осадителем обычно высушивают. Осадки неорганических соединений, как правило, прокаливают.

Гравиметрическая форма может отличаться по составу от формы осаждения, так как при высушивании и прокаливании осадков могут происходить химические процессы, например:



Зачастую форма осаждения и гравиметрическая форма совпадают (например, BaSO_4).

Требования к форме осаждения:

– осадок должен быть практически нерастворимым, чтобы осаждение анализируемого ЛВ было достаточно полным. В растворе должна остаться масса ЛВ меньше чувствительности аналитических весов – $1,0 \cdot 10^{-4}$ г. На полноту осаждения анализируемого ЛВ и свойства осадка влияют: концентрация (количество) осадителя; температура; концентрация посторонних солей;

– осадок должен быть чистым (крупнокристаллические осадки меньше адсорбируют посторонние примеси);

– осадок должен легко фильтроваться (скорость фильтрования зависит от размера кристаллов; легко фильтруются крупнокристаллические осадки);

– из формы осаждения должна легко получаться гравиметрическая форма.

Необходимое условие получения точных результатов в гравиметрическом анализе – образование незагрязненных крупнокристаллических осадков.

Требования к гравиметрической форме:

– точное соответствие состава определенной химической формуле (после высушивания и прокаливания);

– большая относительная молекулярная масса гравиметрической формы при возможно меньшем содержании в ней определяемого элемента;

– химическая устойчивость в достаточно широком интервале температур (должна получаться по возможности при сравнительно низкой температуре: $400\text{--}500^\circ\text{C}$; не изменяться при более высокой температуре: $700\text{--}1000^\circ\text{C}$);

– химическая устойчивость на воздухе при обычной температуре к воздействию окружающей среды: кислорода, углекислого газа, воды (отсутствие гигроскопичности) и др.

Гравиметрический анализ методом осаждения включает следующие операции:

- **отбор** средней пробы;
- **взвешивание** навески анализируемого образца и **растворение**;
- **осаждение** определяемой фармацевтической субстанции соответствующими реактивами;
- **отделение осадка** фильтрованием и **промывание** до отрицательной реакции на соответствующие ионы;
- **термическая обработка осадка** (высушивание или прокаливание при определенных условиях);
- **охлаждение осадка** до определенной температуры и **взвешивание**;
- **расчет** результатов.

Содержание фармацевтической субстанции (лекарственного вещества) (g, %) при гравиметрическом определении рассчитывают по формуле:

$$g, \% = \frac{a_2 \cdot F \cdot 100}{a_1}, \quad (2.1)$$

где a_2 – масса гравиметрической формы, доведенная до постоянного значения, г; a_1 – навеска фармацевтической субстанции (ЛВ), взятая на анализ, г; F – фактор пересчета или гравиметрический фактор (численные значения указаны в соответствующих частных ФС).

Фактор пересчета (гравиметрический фактор) рассчитывают из уравнения химической реакции по формуле

$$F = \frac{M_1}{M_2}, \quad (2.2)$$

где M_1 – молярная масса определяемой фармацевтической субстанции (ЛВ), г/моль; M_2 – молярная масса гравиметрической формы, г/моль.

ПРИМЕР: Рассчитайте фактор пересчета и содержание в образце (g, %) хинина дигидрохлорида ($M[\text{Хинин} \cdot 2\text{HCl}]$ 397,35; $M \text{HCl}$ 36,46), если для количественного определения методом гравиметрии использована навеска 0,5042 г (a_1). Масса хинина-основания (гравиметрическая форма), доведенная до постоянного значения, – 0,4096 г (a_2).

РЕШЕНИЕ:



$$F = \frac{M_1}{M_2} = \frac{a_1}{M(\text{Хинин} - \text{основание})} = \frac{a_2}{M(\text{Хинин} \cdot 2\text{HCl})} = \frac{397,35}{397,35 - 72,92} = 1,225;$$

$$g, \% = \frac{a_2 \cdot F \cdot 100}{a_1} = \frac{0,4095 \cdot 1,225 \cdot 100}{0,5042} = 99,516065 \approx 99,5.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Фактор пересчета хинина-основания на хинина дигидрохлорид – 1,225; количественное содержание хинина дигидрохлорида – 99,5%.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

2.1.1. Приведите методику гравиметрического количественного определения бария сульфата (М 233,40) согласно ФС.

Оцените качество анализируемого образца бария сульфата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 97,5%), если масса тигля 35,47865 г, тигля с навеской бария сульфата – 37,48390 г, тигля с остатком (гравиметрическая форма), доведенная до постоянного значения после прокаливания при температуре 800-850°C, – 37,42950 г.

2.1.2. Приведите методику ФС и уравнения реакций гравиметрического количественного определения хинина сульфата (М [Хинин·Н₂SO₄· 2Н₂O] 783,0; М Н₂O 18,0; М Н₂SO₄ 98,0).

Рассчитайте фактор пересчета (гравиметрический фактор) хинина основания на хинина сульфат (безводный).

Оцените качество образца хинина сульфата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если для анализа использована навеска субстанции 0,51760 г.

Масса остатка (гравиметрическая форма) после доведения до постоянного значения – 0,42645 г. Потеря в массе при высушивании образца хинина сульфата 4,5%.

2.1.3. Приведите методику и уравнения реакций гравиметрического количественного определения хинина дигидрохлорида (М [Хинин·2HCl] 397,35; М HCl 36,46).

Рассчитайте гравиметрический фактор и оцените качество хинина дигидрохлорида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на анализ взяли 0,49625 г субстанции.

Масса гравиметрической формы после доведения до постоянного значения – 0,38825 г. Потеря в массе при высушивании анализируемой субстанции – 3,0%.

2.1.4. Приведите методику и уравнения реакций количественного определения хинина гидрохлорида (М [Хинин·HCl·2Н₂O] 396,92; М HCl 36,46; М Н₂O 18,0) методом гравиметрии.

Рассчитайте фактор пересчета (гравиметрический фактор) хинина-основания на хинина гидрохлорид (безводный).

Оцените качество образца хинина гидрохлорида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если при навеске 0,51585 г субстанции масса остатка (гравиметрическая форма), доведенная до постоянного значения, – 0,41540 г. Потеря в массе при высушивании хинина гидрохлорида – 10,0%.

2.1.5. При количественном определении тиамин хлорида методом гравиметрии тиамин осаждают в кислой среде кремневольфрамовой кислотой.

Приведите схему и уравнения реакций количественного определения тиамина хлорида (М 337,27) методом гравиметрии. Поясните расчет гравиметрического фактора.

Оцените качество образца тиамина хлорида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% в пересчете на сухое вещество). На анализ взята навеска субстанции – 0,04985 г. Масса гравиметрической формы (осадка комплекса тиамина с кремневольфрамовой кислотой), доведенная до постоянного значения, – 0,24375 г. Гравиметрический фактор – 0,1929. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца тиамина хлорида – 3,6%.

2.1.6. Приведите схему и уравнения реакций количественного определения тиамина бромидом (М 435,2) методом гравиметрии путем осаждения в кислой среде кремневольфрамовой кислотой согласно методике ФС. Поясните расчет гравиметрического фактора.

Оцените качество образца тиамина бромида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0%), если навеска субстанции 0,05050 г, масса гравиметрической формы (осадок комплекса тиамина с кремневольфрамовой кислотой) – 0,19835 г. Гравиметрический фактор согласно ФС – 0,25.

2.2. ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В КОЛИЧЕСТВЕННОМ АНАЛИЗЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Титрование – метод химического анализа, заключающийся в прибавлении раствора известной концентрации (титрованного раствора; стандартного раствора) к анализируемому раствору дробными частями с целью точного измерения объема титрованного раствора, расходуемого на реакцию с определяемым веществом до эквивалентной точки, и установления концентрации (количественного содержания) последнего.

В титриметрическом анализе используют следующие типы химических реакций:

- **кисотно-основное титрование в водных и неводных растворителях** (методы нейтрализации), протекающие с изменением pH растворов;

- **окислительно-восстановительное титрование** (редоксметрическое титрование: перманганатометрия, цериметрия, броматометрия, иодиметрия и др.), протекающее с изменением окислительно-восстановительных потенциалов в системе титрования;

- **осадительное титрование** (аргентометрия, меркуриметрия и др.), протекающее с образованием малорастворимого соединения и изменением концентрации осаждаемых ионов в растворе;

- **комплексиметрическое титрование** (комплексометрия), основанное на образовании прочных комплексных соединений ионов металлов (кроме одновалентных) с натрия эдетатом (трилоном Б; комплексоном III; динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты; ЭДТА) и изменении концентрации ионов металлов в титруемом растворе;

– **нитритометрическое титрование**, основанное на взаимодействии с нитритом натрия первичных и вторичных ароматических аминов (в кислой среде при пониженной температуре в присутствии катализатора бромида калия) с образованием соответственно солей диазония и нитрозопроизводных.

Реакции, применяемые в титриметрии, должны отвечать следующим требованиям:

- протекать количественно, стехиометрически, быстро;
- иметь достаточно большую константу равновесия;
- не осложняться побочными реакциями;
- иметь способ индикации окончания реакции.

Титрование производят с помощью бюреток (пипеток), **заполненных титрантом до нулевой отметки**. Титровать от других отметок не рекомендуется, так как шкала бюретки (пипетки) может иметь неравномерную градуировку. Бюретки заполняют рабочим раствором с помощью воронки или специальных приспособлений, если бюретки (пипетка) полуавтоматическая или автоматическая.

Точку конца титрования (точку эквивалентности) определяют с помощью индикаторов или физико-химических методов:

- потенциала индикаторного электрода (потенциометрия);
- по изменению электропроводности (кондуктометрия);
- диффузного тока (амперометрия);
- силы тока от напряжения (полярография);
- светопропускания (турбидиметрия и нефелометрия) и др.

Физико-химические методы определения точки конца титрования (ТКТ) имеют ряд преимуществ перед обычными индикаторными методами:

- отличаются высокой чувствительностью, скоростью выполнения, объективностью результатов анализа, возможностью автоматизировать процесс титрования;
- позволяют титровать окрашенные и мутные растворы, слабые и очень слабые кислоты и основания;
- дифференцированно (раздельно) титровать смеси разнообразных кислот и оснований.

Для унификации способов оценки качества ЛВ и единообразия получаемых результатов в нормативной документации (НД) приведены **методики количественного определения** (массы навесок и точность их взвешивания; перечень, концентрации, порядок добавления реактивов; необходимые манипуляции по подготовке пробы к испытанию: разведение, охлаждение, нагревание и прочие). Одновременно в НД приводят **допустимые пределы содержания действующего вещества** (g, %).

Навески ЛВ, приведенные в НД, рассчитаны по формуле

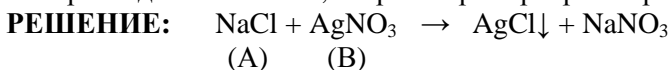
$$a, \Gamma = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A}}{1000}; \quad (2.3)$$

где a – навеска фармацевтической субстанции (ЛВ) для анализа, г; V – оптимальный объем раствора титранта, мл; $T_{B/A}$ – титр-соответствие или титр титрованного раствора по определяемому веществу, мг/мл (см. раздел 1.8); K – поправочный коэффициент титрованного раствора (при расчете принят равным 1).

Оптимальный объем титрованного раствора при фармакопейном анализе фармацевтических субстанций в водных средах согласно НД составляет 20–25 мл, чтобы погрешность единичного титрования не превышала $\pm 0,2\%$ ($0,05 \cdot 100/25 = 0,2$). Минимальная навеска фармацевтических субстанций (ЛВ) в этом случае около 0,1 г, погрешность взвешивания которой на аналитических весах составляет $\pm 0,2\%$ ($0,0002 \cdot 100/0,1 = 0,2$).

Для титрования фармацевтических субстанций в неводных растворителях при фармакопейном анализе согласно НД используют объем титрованного раствора, равный 8–10 мл. Титруют с помощью полумикро- и микробюреток, чтобы погрешность единичного титрования не превышала $\pm 0,2\%$ ($0,02 \cdot 100/10 = 0,2$).

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску натрия хлорида (М 58,44), чтобы на титрование израсходовать 25 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$).



$$T_{B/A, \text{мг} / \text{мл}} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 58,44 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 5,844$$

или

$$f_{\text{экв}}(\text{NaCl}) = 1;$$

$$\text{Э}(\text{NaCl}) = f_{\text{экв}}(\text{NaCl}) \cdot M(\text{NaCl}) = M(\text{NaCl}) = 58,44 \text{ (г/моль)}$$

$$T_{B/A, \text{мг} / \text{мл}} = \frac{N(\text{AgNO}_3) \cdot \text{Э}(\text{NaCl}) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 58,44 \cdot 1000}{1000} = 5,844;$$

$$a, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A}}{1000} = \frac{25,0 \cdot 1,01 \cdot 5,844}{1000} = 0,14756 \approx 0,15.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Навеска натрия хлорида 0,15 г.

Однако для некоторых ЛВ при объеме титранта 20–25 мл масса навески может иметь значение, при котором погрешность взвешивания значительно превышает $\pm 0,2\%$. В этом случае при расчете навески в НД используют **метод пипетирования**. Он заключается в кратном увеличении массы навески (например, в 5; 10 и т. д. раз) и растворении ее в мерной колбе соответствующей вместимости (W). Для последующего титрования отбирают аликвоту (V_a), соизмеримую с объемом колбы. Объем мерной колбы и аликвоты подбирают таким образом, чтобы на титрование расходовался оптимальный объем титранта (20–25 мл).

При использовании метода пипетирования навеску ЛВ (a , г) рассчитывают по формуле

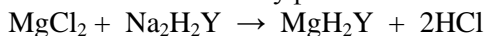
$$a, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot n}{1000} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot W}{1000 \cdot V_a}, \quad (2.4)$$

где V – оптимальный объем раствора титранта, мл; $T_{B/A}$ – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора; n – кратность увеличения массы навески для достижения оптимального значения (чтобы погрешность взвешивания не превышала 0,2%); W – объем мерной колбы, использованной для разведения, мл; V_a – аликвота, взятая на анализ, мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску магния оксида (М 40,31), чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,99$).

РЕШЕНИЕ: $\text{MgO} + 2 \text{HCl} \rightarrow \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$

амм. буф.



(А) (В)

$$T_{B/A, \text{мг/мл}} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 40,31 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 2,02;$$

$$a_{1, \text{г}} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A}}{1000} = \frac{25 \cdot 0,99 \cdot 2,02}{1000} = 0,049995 \approx 0,05$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Навеска магния оксида 0,05 г.

При указанной величине навески погрешность взвешивания на аналитических весах составит 0,4% ($0,0002 \cdot 100/0,05 = 0,4$), т. е. превысит допустимую ($\pm 0,2\%$). Поэтому навеску нужно увеличить до оптимального значения, например, в 10 раз:

$$a, \text{г} = a_1 \cdot n = 0,05 \cdot 10 = 0,5$$

Погрешность взвешивания навески массой 0,5 г на аналитических весах составит 0,04% ($0,0002 \cdot 100/0,5 = 0,04$).

Чтобы на титрование израсходовать заданный объем титранта (V) (в нашем примере 25 мл), навеску (a) растворяют в мерной колбе соответствующей вместимости (W), например 50; 100; 250 мл.

На титрование отбирают аликвоту (V_a), соизмеримую с вместимостью мерной колбы и кратностью увеличения навески (соответственно 5; 10; 25 мл), т. е.

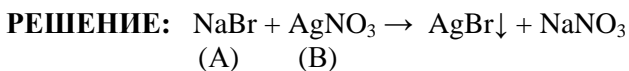
$$V_{a, \text{мл}} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot W}{a \cdot 1000} = \frac{25 \cdot 0,99 \cdot 20,16 \cdot 250}{0,5 \cdot 1000} = 25,0.$$

Обычно формулы (2.3) и (2.4) после соответствующих преобразований провизор-аналитик использует для предварительного расчета объема титранта, который пойдет на титрование навески, указанной в НД:

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot 1000}{K \cdot T_{B/A}}; \quad (2.5)$$

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot 1000 \cdot V_a}{K \cdot T_{B/A} \cdot W}. \quad (2.6)$$

ПРИМЕР: Рассчитайте объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 0,1964 г натрия бромида (М 102,90).



$$(T_{B|A}, \text{мг/мл}) = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 102,90 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 10,29$$

или

$$f_{\text{экв}}(\text{NaBr}) = 1$$

$$\mathcal{E}(\text{NaBr}) = f_{\text{экв}}(\text{NaBr}) \cdot M(\text{NaBr}) = M(\text{NaBr}) = 102,90 \text{ (г/моль)}$$

$$T_{B|A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 102,90 \cdot 1000}{1000} = 10,29;$$

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot 1000}{K \cdot T_{B|A}} = \frac{0,1964 \cdot 1000}{1,02 \cdot 10,29} = 18,71 \approx 18,7.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: 18,7 мл 0,1М раствора серебра нитрата.

ПРИМЕР: Рассчитайте объем (V , мл) 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 25,0 мл аликвоты (V_a), если 0,5042 г (a) магния оксида обработали соответствующим образом и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250,0 мл (W).

1 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) соответствует 2,016 мг магния оксида.

РЕШЕНИЕ:

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot 1000 \cdot V_a}{K \cdot T_{B|A} \cdot W} = \frac{0,5042 \cdot 1000 \cdot 25}{0,98 \cdot 2,016 \cdot 250} = 25,52 \approx 25,5.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: На титрование аликвоты пойдет 25,5 мл 0,05 М раствора натрия эдетата (трилона Б).

Количественное определение фармацевтических субстанций (ЛВ) согласно НД проводят различными вариантами титрования – прямым, обратным, заместительным (косвенным).

При **прямом титровании** определяемое вещество непосредственно взаимодействует с титрантом (рабочим раствором). Для проведения анализа этим методом используют один титрованный раствор.

При **обратном титровании** к раствору определяемого вещества сначала добавляют заведомый избыток одного титранта, а затем титруют не вступивший в реакцию избыток этого титранта другим титрантом.

При **заместительном (косвенном) титровании** к раствору определяемого вещества добавляют заведомый избыток одного титранта (реактива), а затем титруют другим титрованным раствором продукт реакции анализируемого вещества и добавленного титранта (реактива).

По количеству пошедшего на титрование рабочего раствора рассчитывают результаты анализа. Часто проводят контрольный опыт на индикатор или титрованный раствор. Эти особенности учитывают при расчете содержания действующего вещества в анализируемом образце (г, %).

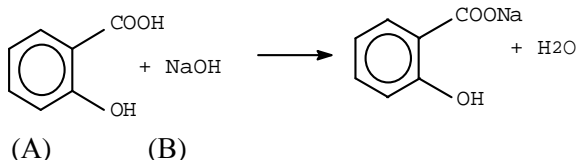
При **прямом титровании без контрольного опыта на индикатор** содержание действующего вещества рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100}{a \cdot 1000}; \quad (2.7)$$

где V – объем титрованного раствора, пошедший на титрование, мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора; $T_{B/A}$ – титр рабочего раствора (титранта) по определяемому веществу, г/мл; a – навеска анализируемого вещества, взятая на анализ, г.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ($g, \%$) салициловой кислоты (М 138,12), если на титрование 0,2518 г субстанции затрачено 18,25 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

РЕШЕНИЕ:



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 138,12 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 13,81$$

или

$$f_{\text{экв}}(A) = 1; \quad \mathcal{E}(A) = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = 1 \cdot 138,12 = 138,12 \text{ (г/моль)}$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 138,12 \cdot 1000}{1000} = 13,81;$$

$$g, \% = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100}{a \cdot 1000} = \frac{18,25 \cdot 0,99 \cdot 13,81 \cdot 100}{0,2518 \cdot 1000} = 98,97 \approx 99,0.$$

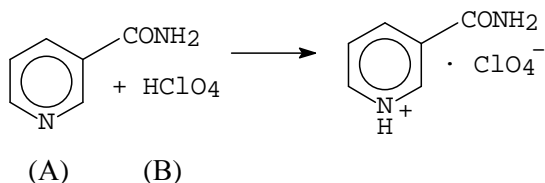
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание салициловой кислоты – 99,0%.

При **прямом титровании с контрольным опытом на индикатор** содержание действующего вещества ($g, \%$) рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100}{a \cdot 1000}; \quad (2.8)$$

где V_1, V_2 – соответственно объемы титрованного раствора, израсходованные на титрование анализируемого вещества и контрольного опыта, мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание никотинамида (М 122,13), если на титрование 0,1495 г субстанции затрачено 12,45 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,99$), контрольного опыта – 0,2 мл того же титранта.

РЕШЕНИЕ:

$$T_{B/A, \text{ МГ/МЛ}} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 122,13 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 12,21$$

или

$$f_{\text{ЭКВ}}(A) = 1; \quad \mathcal{E}(A) = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = 1 \cdot 122,13 = 122,13 \text{ (г/моль)}$$

$$T_{B/A, \text{ МГ/МЛ}} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 122,13 \cdot 1000}{1000} = 12,21;$$

$$g, \% = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100}{a \cdot 1000} = \frac{(12,45 - 0,2) \cdot 0,99 \cdot 12,21 \cdot 100}{0,1495 \cdot 1000} = 98,97 \approx 99,0;$$

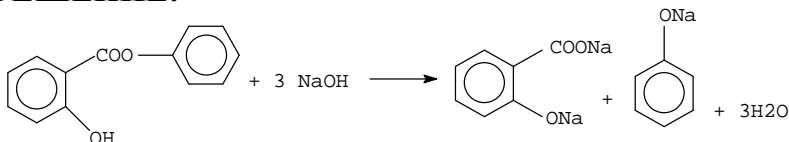
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание никотинамида 99,0%.

При **обратном титровании без контрольного опыта на титрант** содержание действующего вещества (g, %) рассчитывают по формуле:

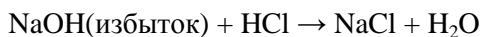
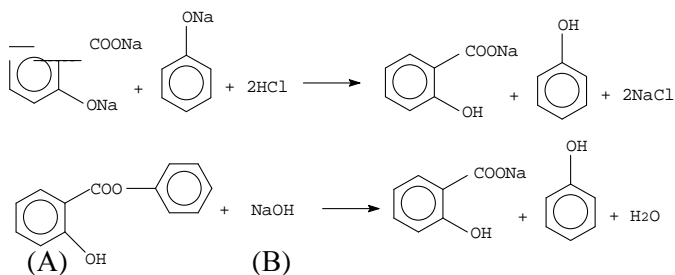
$$g, \% = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T_{B/A} \cdot 100}{a \cdot 1000}, \quad (2.9)$$

где V_1, V_2 – объемы титрованных растворов, соответственно первого, взятого в избытке, и второго, затраченного на титрование избытка первого титранта, мл; K_1, K_2 – соответственно поправочные коэффициенты использованных титрованных растворов.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание фенолсалицилата (М 214,22), если к 1,0124 г субстанции добавлено 25,0 мл 0,5М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0$). На титрование избытка указанного титранта затрачено 15,45 мл 0,5М хлористоводородной кислоты ($K = 1,01$).

РЕШЕНИЕ:

Постадийно при титровании происходят следующие реакции:



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,5 \cdot 214,22 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 10,71$$

или

$$f_{\text{экв}}(A) = 1; \quad \mathcal{E}(A) = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = 1 \cdot 214,22 = 214,22 \text{ (г/моль)}$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,5 \cdot 214,22 \cdot 1000}{1000} = 10,71;$$

$$g, \% = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T_{B/A} \cdot 100}{a \cdot 1000} = \frac{(25,0 \cdot 1,0 - 15,45 \cdot 1,01) \cdot 10,71 \cdot 100}{1,0124 \cdot 1000} = 99,44 \approx 99,4.$$

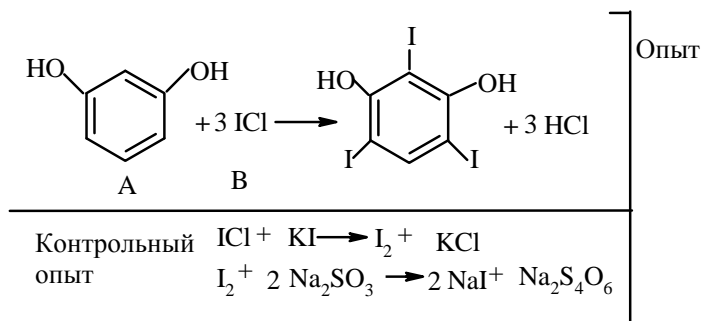
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание фенолсалицилата – 99,4%.

При **обратном титровании с контрольным опытом на титруемые растворы** (обычно методы редоксметрии, такие как броматометрия, иодхлорметрия и другие), содержание действующего вещества ($g, \%$) рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100}{a \cdot 1000}, \quad (2.10)$$

где V_1, V_2 – соответственно объем титрованного раствора, пошедший на титрование в опыте и контрольном опыте, мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание резорцина ($M 110,0$), если к $0,07225$ г субстанции добавили $50,0$ мл $0,05M$ ($0,1$ н.) раствора иода монохлорида ($K = 1,0$). На титрование избытка иода монохлорида в основном опыте затрачено $10,8$ мл $0,1M$ раствора натрия тиосульфата ($K = 1,01$), в контрольном – $49,5$ мл того же титранта.

РЕШЕНИЕ:

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 110,0 \cdot 0,1 \cdot 1000}{3 \cdot 1000} = 18,35$$

ИЛИ

$$f_{\text{экв}}(A) = 1/6$$

$$\Xi(A) = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = 1/6 \cdot M(A) = 1/6 \cdot 110,0 = 18,35 \text{ (г/моль)};$$

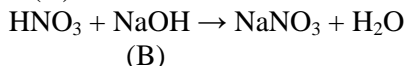
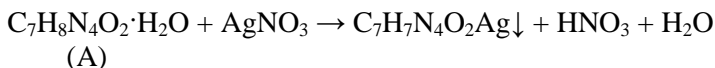
$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \Xi(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 18,35 \cdot 1000}{1000} = 18,35;$$

$$g, \% = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100}{a \cdot 1000} = \frac{(49,5 - 10,8) \cdot 1,01 \cdot 18,35 \cdot 100}{0,07225 \cdot 1000} = 99,2286 \approx 99,3.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание резорцина 99,3%.

При **заместительном (косвенном) титровании** содержание действующего вещества ($g, \%$) рассчитывают так же, как и при прямом варианте титрования (формула (2.7)). В этом случае титр соответствия ($T_{B/A}$) рассчитывают не по титруемому заместителю, а по определяемому веществу.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание теофиллина ($M \text{ C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 198,18; $M \text{ H}_2\text{O}$ 18,01) в пересчете на сухое вещество, если на титрование 0,40125 г ($a, \text{г}$) субстанции после добавления 25,0 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$) затрачено 19,80 мл ($V, \text{мл}$) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$). Потеря в массе при высушивании теофиллина – 9,0% (B).

РЕШЕНИЕ:

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 180,17 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 18,02$$

ИЛИ

$$f_{\text{экв}}(A) = 1;$$

$$\Xi(A) = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = M(A) = M(\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}) - M(\text{H}_2\text{O}) =$$

$$= 198,18 - 18,01 = 180,17 \text{ (г/моль)}$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 180,17 \cdot 1000}{1000} = 18,02;$$

$$g, \% = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot 1000 \cdot (100 - B)} = \frac{19,8 \cdot 1,02 \cdot 18,02 \cdot 100 \cdot 100}{0,40125 \cdot 1000 \cdot (100 - 9)} = 99,6698 \approx 99,7.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание теофиллина в образце 99,7%.

В ряде случаев для уменьшения погрешности взвешивания навески (допустимая погрешность $\pm 0,2\%$) количественное определение действующего вещества проводят в аликвотной части раствора или фильтрата. В таких случаях в расчетные формулы (2.7)–(2.10) дополнительно вводят объем мерной колбы (W , мл) и объем аликвоты (V_a , мл), взятой на титрование (2.11). Формулы (2.8)–(2.10) преобразуются аналогично.

Например, при **прямом титровании аликвоты без контрольного опыта** формула (2.5) преобразуется следующим образом:

$$g, \% = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100 \cdot W}{a \cdot 1000 \cdot V_a}, \quad (2.11)$$

где V – объем раствора титранта, пошедший на титрование, мл; $T_{B/A}$ – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора; W – объем мерной колбы, использованной для разведения, мл; V_a – аликвота, взятая на анализ, мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание кальция хлорида (М 219,08), если 0,8036 г (a) субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл (W). На титрование 25,0 мл аликвоты (V_a) затрачено 18,0 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$).

1,0 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) соответствует 10,95 мг кальция хлорида.

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100 \cdot W}{a \cdot 1000 \cdot V_a} = \frac{18,0 \cdot 1,02 \cdot 10,95 \cdot 100 \cdot 100}{0,8036 \cdot 1000 \cdot 25} = 100,07 \approx 100,1.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание кальция хлорида 100,1%.

Фармацевтические субстанции (ЛВ), содержащие кристаллизационную воду или обладающие гигроскопичностью, в процессе хранения могут соответственно терять или поглощать воду. Это изменяет относительное содержания действующего вещества в единице массы и, следовательно, приводит к нарушению дозировки.

В таких случаях, согласно требованиям частной ФС, количественное содержание субстанции ($g, \%$) в анализируемых образцах нормируется в пересчете на сухое (если определяется потеря в массе при высушивании) или на безводное (если определяется содержание воды по методу К. Фишера) ЛВ. При этом потерю в массе при высушивании или содержание воды определяют тем

методом, который регламентирует частная ФС на анализируемую субстанцию (действующие вещества в ЛРС рассчитывают на абсолютно сухое сырье).

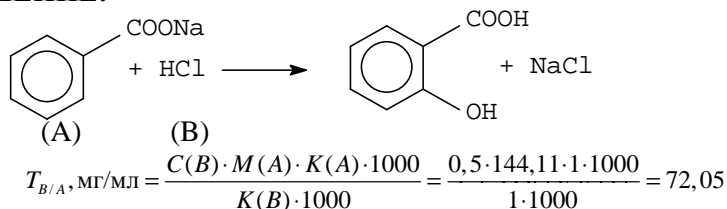
Для пересчета количественного содержания на сухое (безводное) вещество в формулы (2.7)–(2.11) вводят величину навески сухого (безводного) вещества, рассчитанную согласно фактической влажности (B , %) по формуле: $a(100 - B)/100$. В связи с этим расчетные формулы (например, (2.11)) преобразуются следующим образом:

$$g, \% = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100 \cdot W \cdot 100}{a \cdot 1000 \cdot V_a \cdot (100 - B)}, \quad (2.12)$$

обозначения к формуле приведены выше.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание натрия бензоата (М 144,11) в пересчете на сухое вещество, если на титрование 1,5065 г субстанции затрачено 20,5 мл 0,5М раствора хлористоводородной кислоты ($K=0,99$). Потеря в массе при высушивании анализируемого образца субстанции – 3,0%.

РЕШЕНИЕ:



или

$$\begin{aligned}
 f_{\text{экв}}(A) &= 1; \quad \mathcal{E}(A) = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = 1 \cdot 144,11 = 144,11 \text{ (г/моль)}; \\
 T_{B/A}, \text{мг/мл} &= \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,5 \cdot 144,11 \cdot 1000}{1000} = 72,05; \\
 g, \% &= \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot 1000 \cdot (100 - B)} = \frac{20,5 \cdot 0,99 \cdot 72,05 \cdot 100 \cdot 100}{1,5065 \cdot 1000 \cdot (100 - 3)} = 100,06 \approx 100,1.
 \end{aligned}$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание натрия бензоата 100,1%.

В ряде случаев при количественном определении фармацевтических субстанций проводят контрольный опыт с использованием для его проведения анализируемого вещества. Этот прием применяют при количественном анализе природных антибиотиков из группы пенициллинов и цефалоспоринов, которые могут содержать примеси побочных продуктов микробиологического синтеза или при хранении гидролизаться с потерей фармакологической активности. Зачастую при их анализе используют соответствующие государственные стандартные образцы (ГСО), с которыми параллельно проводят аналогичные испытания. Это связано с тем, что процессы, происходящие при количественном определении некоторых антибиотиков из группы пенициллинов и цефалоспоринов, существенно зависят от условий протекания химических реакций, в част-

ности, температуры. Использование стандартных образцов позволяет нивелировать это воздействие.

В качестве стандартных образцов в НД предусмотрено использование Фармакопейных стандартных образцов, введенных в действие уполномоченным фармакопейным органом (EP CRS, BP CRS, USP RS, Государственные стандартные образцы (ГСО) и др.).

Иногда для проведения текущих анализов в качестве стандартных образцов разрешено использовать серийно выпускаемые субстанции при условии, что они удовлетворяют требованиям НД и откалиброваны по Фармакопейным стандартным образцам (PCO).

Содержание действующего вещества в испытуемом образце ($g, \%$) при использовании стандартных образцов рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{V \cdot a_2 \cdot A \cdot 100}{V_{cm} \cdot a_1 \cdot (100 - B)} = \frac{(V_1^x - V_2^x) \cdot a_2 \cdot A \cdot 100}{(V_1^{cm} - V_2^{cm}) \cdot a_1 \cdot (100 - B)}, \quad (2.13)$$

где $V, (V_1^x - V_2^x)$ – разность объемов титрованного раствора натрия тиосульфата в контрольном и основном опытах при титровании испытуемого образца антибиотика, мл; $V_{ct}; (V_1^{ct} - V_2^{ct})$ – разность объемов титрованного раствора натрия тиосульфата в контрольном и основном опытах при титровании стандартного образца антибиотика, мл; a_1, a_2 – соответственно навески анализируемого и стандартного образцов антибиотика, г; A – содержание антибиотика в стандартном образце, %; B – содержание воды в анализируемом образце антибиотика (определено методом К. Фишера) или потеря в массе при высушивании, %.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание бензилпенициллина натриевой соли в анализируемом образце ($g, \%$), если 0,05995 г (a_1) субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

К 5,0 мл аликвоты добавили 20,0 мл 0,005М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,01$), на титрование избытка которого в основном опыте израсходовано 11,50 мл (V_1^x , мл) 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), в контрольном – 19,20 мл (V_2^x , мл) того же титранта.

Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 0,5% ($B, \%$).

Параллельно по той же методике провели иодиметрическое определение стандартного образца бензилпенициллина натриевой соли, содержащего 99,8% ($A, \%$) субстанции, используя навеску 0,06005 г (a_2). В основном опыте при титровании стандартного образца затрачено 11,80 мл (V_1^{cm} , мл) 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном опыте – 19,60 мл (V_2^{cm} , мл) того же титранта.

РЕШЕНИЕ: Содержание бензилпенициллина натриевой соли в испытуемом образце в пересчете на сухое вещество равно:

$$g, \% = \frac{V \cdot a_2 \cdot A \cdot 100}{V_{cm} \cdot a_1 \cdot (100 - B)} = \frac{(V_1^x - V_2^x) \cdot a_2 \cdot A \cdot 100}{(V_1^{cm} - V_2^{cm}) \cdot a_1 \cdot (100 - B)} = \frac{(19,20 - 11,5) \cdot 0,06005 \cdot 99,8 \cdot 100}{(19,6 - 11,8) \cdot 0,05995 \cdot (100 - 0,5)} = 99,18 \approx 99,2.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание бензилпенициллина натриевой соли в анализируемом образце 99,2%.

В некоторых ЛВ наличие примесей влияет на результаты количественного определения основного действующего вещества (например, примесь свободной щелочи в натриевых солях производных барбитуровой кислоты). В таких случаях в НД регламентируется содержание свободной щелочи, количество которой учитывают при расчете содержания фармацевтической субстанции (ЛВ):

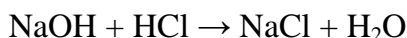
$$g, \% = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100}{a \cdot 1000} - g_1 \cdot F, \quad (2.14)$$

где g_1 – содержание свободной щелочи, %; F – фактор (коэффициент) пересчета, рассчитанный по формуле: $F = M_1/M_2$ (M_1, M_2 – соответственно моль-массы натриевой соли анализируемого производного барбитуровой кислоты и натрия гидроксида).

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание этаминал-натрия (g_2 , %) в образце, содержащем примесь свободной щелочи; фактор (коэффициент) пересчета (F) содержания свободной щелочи на эквивалентное количество этаминал-натрия; содержание свободной щелочи (g_1 , %) в анализируемом образце по приведенным результатам.

На титрование свободной щелочи (М NaOH 40,00) в 0,5 г (a_1) субстанции затрачено 1,2 мл (V_1) 0,05М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,02$); этаминал-натрия (М 248,26) в 0,5062 г (a_2) субстанции – 21,4 мл (V_2) 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$).

РЕШЕНИЕ:



(A) (B)

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 40,00 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 2,0$$

ИЛИ

$$f_{\text{экв}}(\text{NaOH}) = 1;$$

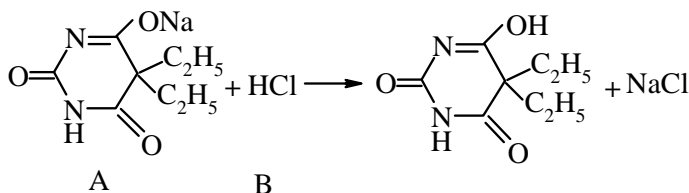
$$\text{Э}(\text{NaOH}) = f_{\text{экв}}(\text{NaOH}) \cdot M(\text{NaOH}) = M(\text{NaOH}) = 40,0 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \text{Э}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,05 \cdot 40,00 \cdot 1000}{1000} = 2,0;$$

$$g, \% = \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot T_{B/A} \cdot 100}{a \cdot 1000} = \frac{1,2 \cdot 1,02 \cdot 2,0 \cdot 100}{0,5 \cdot 1000} = 0,4896 \approx 0,49.$$

Для учета содержания свободной щелочи при расчете количественного содержания этаминал-натрия рассчитывают фактор (коэффициент) пересчета F :

$$F = \frac{M(\text{этакминал-натрий})}{M(\text{NaOH})} = \frac{248,26}{40,0} = 6,2065 \approx 6,21;$$



$$T_{B/A, \text{мг/мл}} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 24,83 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 24,83$$

ИЛИ

$$f_{\text{экв}}(A) = 1; \quad \mathcal{E}(A) = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 248,26 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{B/A, \text{мг/мл}} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 248,26 \cdot 1000}{1000} = 24,83;$$

$$g, \% = \frac{V_2 \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100}{a_2 \cdot 1000} - g_1 \cdot F = \frac{21,4 \cdot 0,98 \cdot 24,83 \cdot 100}{0,5062 \cdot 1000} - 0,49 \cdot 6,21 = 102,87 - 3,04 = 99,83 \approx 99,8.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Фактор (коэффициент) пересчета (F) – 6,21; содержание свободной щелочи в анализируемом образце субстанции, – 0,49%; этиминал-натрия – 99,8%.

Целью количественного определения является оценка качества анализируемого образца по содержанию действующего вещества. Для этого полученные результаты сравнивают с допустимыми пределами количественного содержания (нижний и верхний пределы; $g, \%$) анализируемой фармацевтической субстанции (ЛВ), приведенными в ФС. Результаты оценивают с помощью условных терминов: *соответствует* или *не соответствует* требованиям ФС.

Результаты количественного определения зависят не только от правильного выполнения методики анализа, но и грамотного математического представления.

Первичные результаты количественного определения вычисляют на 2 десятичных знака больше, чем число десятичных знаков, указанное в частной ФС (если это допустимо с точки зрения точности метода). Затем цифры округляют до указанного в пределах количественного содержания количества значащих цифр (если нет других указаний). При этом последнюю цифру увеличивают на единицу, если цифра, отбрасываемая при округлении, больше или равна 5. Если цифра, отбрасываемая при округлении, меньше 5, то последнюю цифру оставляют неизменной.

В приведенных в частных ФС пределах содержания фармацевтических субстанций учтены аналитические погрешности методик количественного определения (взвешивания, отмеривания, разведения и др.), способы получения фармацевтических субстанций и др. Кроме того, в них учтено приемлемое ухудшение качества при хранении ЛС согласно требованиям ФС в течение срока годности. При определении соответствия ЛС требованиям ФС к указанным пределам не добавляют никакие дополнительные допуски.

Если в разделе «Количественное определение» для фармацевтических субстанций (индивидуальных лекарственных веществ) не указан верхний предел содержания, то согласно ГФ он составляет не более 100,5% определяемого вещества.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

2.2.1. МЕТОДЫ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ В ВОДНЫХ И НЕВОДНЫХ СРЕДАХ

2.1.7. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия бензоата (М 144,11) методом ацидиметрии в водно-эфирной среде. Укажите название, формулу индикатора, переход окраски в точке конца титрования. Поясните необходимость добавления эфира в реакционную среду.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску натрия бензоата, чтобы на титрование было израсходовано 20 мл 0,5М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,0$).

б. Оцените качество натрия бензоата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 1,50485 г субстанции затрачено 21,05 мл 0,5М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$). Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 1,8%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания натрия бензоата в субстанции согласно ФС.

2.1.8. Приведите уравнения реакций количественного определения ацетилсалициловой кислоты (М 180,16) методом нейтрализации в этаноле. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Как и почему проводят нейтрализацию этанола? Когда вносят анализируемое вещество в растворитель? Почему титрование проводят при температуре 8–10°C?

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску субстанции, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0$).

б. Оцените качество ацетилсалициловой кислоты по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,5% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,5012 г субстанции израсходовано 27,50 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

Потеря в массе при высушивании анализируемой субстанции – 0,5%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания ацетилсалициловой кислоты в субстанции согласно ФС.

2.1.9. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия салицилата (М 160,12) методом ацидиметрии в неводной среде. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора хлорной кислоты, который пойдет на титрование 0,10015 г натрия салицилата.

б. Оцените качество натрия салицилата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,09955 г субстанции затрачено 6,10 мл 0,1М раствора хлор-

ной кислоты ($K = 1,02$). Потеря в массе при высушивании образца натрия салицилата – 0,3%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания натрия салицилата в субстанции согласно ФС.

2.1.10. Приведите уравнения реакций количественного определения оксафенамида (осалмида) ($M = 229,93$) методом неводного титрования в среде диметилформамида. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора натрия метилата ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 0,10015 г оксафенамида (осалмида).

б. Оцените качество оксафенамида (осалмида) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,10175 г субстанции затрачено 4,45 мл 0,1М раствора натрия метилата ($K = 1,02$), контрольного опыта – 0,15 мл того же титранта. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца субстанции – 0,75%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания оксафенамида (осалмида) в субстанции согласно ФС.

2.1.11. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия тетрабората ($M = 381,37$) методом нейтрализации. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску натрия тетрабората, чтобы на титрование пошло 20 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,0$).

б. Оцените качество натрия тетрабората по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,5 и не более 103,0%), если на титрование 0,49875 г субстанции затрачено 31,90 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,02$).

Поясните нормативные показатели количественного содержания натрия тетрабората в субстанции согласно ФС и укажите причину возможного получения завышенных результатов.

2.1.12. Приведите уравнения реакций количественного определения кислоты борной ($M = 61,83$) методом нейтрализации. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$), который пойдет на титрование 0,2104 г кислоты борной.

2.1.13. Приведите уравнения реакций количественного определения калия ацетата ($M = 216,59$) методом ацидиметрии в среде ледяной уксусной кислоты. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,0$), который пойдет на титрование 0,0795 г предварительно высушенного калия ацетата.

2.1.14. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия цитрата для инъекций ($M_{C_6H_5Na_3O_7 \cdot 5,5H_2O}$ 357,16; M_{H_2O} 18,0) методом ацидиметрии в среде ледяной уксусной кислоты. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость проведения контрольного опыта на индикатор.

Оцените качество натрия цитрата для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 99,0–101,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,20040 г субстанции затрачено 18,15 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$), контрольного опыта – 0,15 мл того же титранта. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца – 25,0%.

Поясните нормативные показатели количественного содержания натрия цитрата в субстанции согласно ФС и укажите причину возможного получения завышенных результатов.

2.1.15. Приведите уравнения реакций количественного определения салициловой кислоты (M 138,12) методом нейтрализации (ФС). Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску салициловой кислоты, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05М раствора натрия гидроксида ($K = 1,00$).

Как и почему нейтрализуют этанол? Когда вносят анализируемое лекарственное вещество в этанол?

2.1.16. Приведите уравнения реакций количественного определения метенамина (гексаметилентетрамина) (M 140,19) по методике ФС. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость проведения контрольного опыта на титрант.

Рассчитайте титр титранта по метенамину (гексаметилентетрамину).

Оцените качество образца метенамина (гексаметилентетрамина) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если к 0,1226 г субстанции добавлено 50,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора серной кислоты ($K = 1,01$).

На титрование избытка серной кислоты в опыте затрачено 15,60 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$), в контрольном опыте – 51,0 мл того же титранта.

Поясните причину проведения контрольного опыта в данной методике.

2.1.17. Приведите уравнения реакций количественного определения хлоралгидрата (M 165,40) по методике ФС. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Оцените качество образца хлоралгидрата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0 и не более 101,0%), если к 0,3308 г субстанции добавлено 35,0 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$).

На титрование избытка указанного титранта в основном опыте израсходовано 16,40 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,99$), в контрольном опыте – 36,0 мл того же титранта.

Поясните нормативные показатели количественного содержания хлорал-гидрата в субстанции согласно ФС и укажите причину возможного получения завышенных результатов.

2.1.18. Приведите уравнения реакций количественного определения хинозола (М 388,40) методом алкалиметрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску хинозола, чтобы на титрование пошло 20 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

б. Оцените качество образца хинозола по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0%), если на титрование 0,4896 г субстанции затрачено 24,90 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$).

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания хинозола в субстанции согласно ФС.

2.1.19. Приведите уравнения реакций количественного определения барбитал-натрия (М 232,24) методом ацидиметрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу.

Оцените качество образца барбитал-натрия по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,5%), если на титрование 0,5042 г субстанции затрачено 25,0 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,99$).

При расчете учтите содержание свободной щелочи (М (NaOH) 40,0) в субстанции барбитал-натрия, которое равно 0,2%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания барбитал-натрия в субстанции согласно ФС.

2.1.20. Приведите уравнения реакций количественного определения хинина гидрохлорида (М [Хинин·HCl·2H₂O] 396,92; М H₂O 18,0) методом неводного титрования (МФ, 3 изд.). Укажите индикатор (название, формулу, возможные переходы окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

Оцените качество образца хинина гидрохлорида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,1947 г субстанции затрачено 9,80 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,01$), контрольного опыта – 0,20 мл того же титранта. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца 10,0%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания хинина гидрохлорида в субстанции согласно ФС и причину возможного получения завышенных результатов.

2.1.21. Приведите уравнения реакций количественного определения хинина сульфата (М [Хинин·H₂SO₄·2H₂O] 783,0; М H₂O 18,0) методом неводного титрования (МФ, 3 изд.). Укажите индикатор (название, формулу, возможные переходы окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу в пересчете на сухое вещество.

Оцените качество образца хинина сульфата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,5138 г субстанции затрачено 19,40 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,01$), контрольного опыта – 0,15 мл того же титранта. Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 5,0%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания хинина сульфата в субстанции согласно ФС и причину возможного получения завышенных результатов.

2.1.22. Приведите уравнения реакций количественного определения фенобарбитала (М 232,24) методом неводного титрования. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску фенобарбитала, чтобы на титрование пошло 5 мл 0,1М раствора метилата натрия ($K = 1,01$).

б. Оцените качество образца фенобарбитала по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0 и не более 101,0%), если на титрование 0,19765 г субстанции израсходовано 8,40 мл 0,1М раствора натрия гидроксида в смеси метанола и бензола ($K = 1,02$).

2.1.23. Приведите уравнения реакций количественного определения глутаминовой кислоты (М 147,13) методом алкалиметрии. Укажите переход окраски индикатора бромтимолового синего в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 0,2974 г глутаминовой кислоты.

Поясните особенность кислотно-основных свойств глутаминовой кислоты и проявление этой особенности в методе алкалиметрии и значении фактора эквивалентности. Укажите прием, позволяющий изменить фактор эквивалентности глутаминовой кислоты в методе нейтрализации.

б. Оцените качество образца глутаминовой кислоты по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,5% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,29765 г субстанции затрачено 19,55 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$), контрольного опыта – 0,10 мл.

Потеря в массе при высушивании анализируемой субстанции – 0,5%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания глутаминовой кислоты в субстанции согласно ФС.

2.1.24. Приведите уравнения реакций количественного определения аминокaproновой кислоты (М 131,18) методом ацидиметрии в среде ледяной уксусной кислоты. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 0,09740 г аминокaproновой кислоты.

б. Оцените качество аминапроновой кислоты по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,1027 г субстанции затрачено 7,90 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$), контрольного опыта – 0,15 мл того же титранта. Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 0,5%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания аминапроновой кислоты согласно ФС.

2.1.25. Приведите уравнения реакций количественного определения аминалона (М 103,12) методом ацидиметрии в среде ледяной уксусной кислоты. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску аминалона, чтобы на титрование пошло 5 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,01$).

б. Оцените качество аминалона по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,1021 г субстанции затрачено 9,85 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,02$), контрольного опыта – 0,15 мл того же титранта. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца аминалона – 0,5%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания аминалона в субстанции согласно ФС.

2.1.26. Приведите уравнения реакций количественного определения этаминал-натрия (М 248,26) методом ацидиметрии (ФС). Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу.

Оцените качество этаминал-натрия по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,5024 г субстанции затрачено 19,90 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$).

При расчете учтите содержание в этаминал-натрии 0,3% свободной щелочи (М NaOH 40,0). Фактор (коэффициент) пересчета содержания свободной щелочи на этаминал-натрия равен 6,21.

Потеря в массе при высушивании образца этаминал-натрия – 4,5%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания этаминал-натрия в субстанции согласно ФС.

2.1.27. Приведите уравнения реакций количественного определения метилурацила (М 126,12) методом неводного титрования. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу.

Оцените качество метилурацила по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,14980 г субстанции затрачено 11,75 мл 0,1М раствора метилата натрия ($K = 1,00$). Потеря в массе при высушивании анализируемого образца – 0,3%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания метилурацила в субстанции согласно ФС.

2.1.28. Приведите уравнения реакций количественного определения калия оротата (М 194,0) методом ацидиметрии после минерализации. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу.

Оцените качество калия оротата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если на титрование 0,3764 г субстанции затрачено 19,40 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$).

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания калия оротата в субстанции согласно ФС.

2.1.29. Приведите уравнения реакций количественного определения фторурацила (М 130,00) методом заместительной (косвенной) нейтрализации. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску фторурацила, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$).

2.1.30. Приведите уравнения реакций количественного определения теобромина (М 180,17) методом ацидиметрии в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида согласно методике ФС. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску теобромина, чтобы на титрование пошло 15 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,00$).

б. Оцените качество теобромина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,09985 г субстанции затрачено 5,75 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$), контрольного опыта – 0,15 мл. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца – 0,4%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания теобромина в субстанции согласно ФС.

2.1.31. Приведите уравнения реакций количественного определения теофиллина (М 180,17) методом заместительной (косвенной) нейтрализации согласно методике ФС. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, ожидаемый объем 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$) на титрование продукта реакции 0,40045 г теофиллина с 0,1М раствором серебра нитрата ($K = 1,0$).

б. Оцените качество теофиллина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,39875 г субстанции затрачено 20,45 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$). Потеря в массе при высушивании образца теофиллина – 0,4%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания теофиллина в субстанции согласно ФС.

2.1.32. Приведите уравнения реакций количественного определения в эуфиллине теофиллина методом заместительной алкалиметрии и 1,2-этилендиамина методом ацидиметрии согласно ФС. Укажите индикаторы, используемые в каждом из указанных методов (названия, формулы, переход окраски в точке конца титрования).

Поясните необходимость предварительного высушивания до исчезновения запаха аминов при определении одного из компонентов эуфиллина (какого именно?).

а. Рассчитайте титр титранта по теофиллину ($M_{180,17}$), навеску эуфиллина (содержание теофиллина в анализируемом образце эуфиллина 84,5%), чтобы на титрование в ней теофиллина пошло 20 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,00$).

б. Оцените качество образца эуфиллина по количественному содержанию теофиллина (согласно ФС должно быть не менее 82,0% и не более 86,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование теофиллина в навеске 0,4025 г методом заместительной алкалиметрии израсходовано 17,80 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$). Потеря в массе при высушивании образца эуфиллина – 4,5%.

в. Рассчитайте титр титранта по 1,2-этилендиамину ($M_{60,10}$), навеску эуфиллина (содержание 1,2-этилендиамина в анализируемом образце эуфиллина 15,0%), чтобы на титрование в ней 1,2-этилендиамина было затрачено 15 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,00$).

г. Оцените качество образца эуфиллина по количественному содержанию 1,2-этилендиамина (согласно ФС должно быть не менее 13,5% и не более 15,0%), если на титрование 1,2-этилендиамина в навеске 0,2979 г затрачено 17,70 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$). Потеря в массе при высушивании анализируемого образца эуфиллина 3,2%.

2.1.33. Приведите уравнения реакций количественного определения кофеина ($M_{C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O} 212,21$; $M_{H_2O} 18,0$) методом неводного титрования согласно методике ФС. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по кофеину в пересчете на сухое вещество, навеску кофеина, чтобы на титрование пошло 8 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,00$).

б. Оцените качество образца кофеина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,1515 г субстанции затрачено 7,30 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$), контрольного опыта – 0,2 мл. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца – 8,5%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания кофеина в субстанции согласно ФС.

2.1.34. Приведите уравнения реакций количественного определения дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) (М 291,82) методом ацидиметрии в среде уксусного ангидрида. Укажите индикатор (название, формулу, возможные переходы окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола), чтобы на титрование пошло 10 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,00$).

б. Оцените качество дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,30245 г субстанции затрачено 10,50 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$), контрольного опыта – 0,15 мл. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца – 0,5%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в субстанции согласно ФС.

2.1.35. Приведите уравнения реакций количественного определения тиамин хлорида (М 337,26) методом ацидиметрии в смеси муравьиной и уксусной кислот. Поясните установление точки конца титрования методом потенциометрии.

Оцените качество тиамин хлорида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,15035 г субстанции затрачено 8,30 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,02$). Потеря в массе при высушивании образца тиамин хлорида 4,5%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания тиамин хлорида в субстанции согласно ФС.

2.1.36. Приведите уравнения реакций количественного определения ацикловира (М 225,21) методом ацидиметрии в ледяной уксусной кислоте. Поясните установление точки конца титрования методом потенциометрии.

Оцените качество образца ацикловира по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,5 и не более 101,0% в пересчете на безводное вещество), если на титрование 0,14985 г субстанции затрачено 6,25 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,00$).

Содержание воды в анализируемом образце – 5,5%.

2.1.37. Приведите уравнения реакций количественного определения феназепам (М 349,62) методом ацидиметрии в смеси уксусного ангидрида и муравьиной кислоты.

Укажите индикатор (название, формулу, возможные переходы окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

Оцените качество образца феназепам по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если на титрование 0,30015 г субстанции затрачено 8,70 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,01$), контрольного опыта – 0,15 мл.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания феназепама в субстанции согласно ФС.

2.1.38. Приведите уравнения реакций количественного определения кодеина фосфата ($M [C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 0,5H_2O]$ 406,4; $M H_2O$ 18,0) методом кислотного-основного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и диоксана.

Укажите индикатор (название, формулу, возможные переходы окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по кодеина фосфату в пересчете на безводное вещество, объем 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,01$), который пойдет на титрование 0,33875 г кодеина фосфата. Потеря в массе при высушивании образца кодеина фосфата – 3,0%.

б. Оцените качество кодеина фосфата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0 и не более 101,5% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,34585 г субстанции затрачено 8,70 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,00$), контрольного опыта – 0,15 мл. Потеря в массе при высушивании образца кодеина фосфата – 1,5%.

Поясните нормативные показатели количественного содержания кодеина фосфата в субстанции согласно ФС и укажите причину возможного получения завышенных результатов.

2.1.39. Приведите уравнения реакций количественного определения папаверина гидрохлорида (M 375,84) методом неводного титрования в среде уксусного ангидрида и муравьиной кислоты. Укажите индикатор (название, формулу, возможные переходы окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,99$), который пойдет на титрование 0,29975 г папаверина гидрохлорида. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца папаверина гидрохлорида – 0,5%.

б. Оцените качество образца папаверина гидрохлорида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0 и не более 101,5% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,30125 г субстанции затрачено 8,35 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$), контрольного опыта – 0,15 мл. Потеря в массе при высушивании образца папаверина гидрохлорида – 0,5%.

2.1.40. Приведите уравнения реакций количественного определения фтивазида ($M C_{14}H_{13}N_3O_3 \cdot H_2O$ 289,29; $M H_2O$ 18,0) методом ацидиметрии в среде муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Укажите индикатор (название, формулу, возможные переходы окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по фтивазиду в пересчете на сухое вещество, навеску, чтобы на титрование фтивазида пошло 10 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,01$).

б. Оцените качество фтивазида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% в пересчете на сухое вещество), если на

титрование 0,15015 г субстанции затрачено 5,4 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$), контрольного опыта – 0,15 мл. Потеря в массе при высушивании образца фтивазида – 6,5%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания фтивазида в субстанции согласно ФС.

2.1.41. Приведите уравнения реакций количественного определения изониазида (М 137,15) методом ацидиметрии в среде ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида.

Укажите индикатор (название, формулу, возможные переходы окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по изониазиду, объем 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,99$), который пойдет на титрование 0,09785 г изониазида.

б. Оцените качество изониазида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,10015 г субстанции затрачено 7,30 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,02$), контрольного опыта – 0,15 мл. Потеря в массе при высушивании образца изониазида – 0,2%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания изониазида в субстанции согласно ФС.

2.1.42. Приведите уравнения реакций количественного определения пиридоксина гидрохлорида (М 205,64) методом ацидиметрии в среде муравьиной кислоты безводной и уксусного ангидрида.

Укажите индикатор (название, формулу, возможные переходы окраски в точке конца титрования). Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор и установление точки конца титрования методом потенциометрии.

а. Рассчитайте титр титранта по пиридоксина гидрохлориду, объем 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,99$), который пойдет на титрование 0,14935 г субстанции. Потеря в массе при высушивании образца пиридоксина гидрохлорида – 0,5%.

б. Оцените качество пиридоксина гидрохлорида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% и не более 101,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,14765 г субстанции затрачено 7,30 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,02$), контрольного опыта – 0,15 мл. Потеря в массе при высушивании образца пиридоксина гидрохлорида – 0,2%.

2.1.43. Приведите уравнения реакций количественного определения пирасетама (М 142,2) методом Къельдаля (упрощенный вариант).

Укажите состав смешанного индикатора, применяемого для установки точки конца титрования, и переход окраски в точке конца титрования. Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску пирасетама, чтобы на титрование упрощенным вариантом метода Къельдаля было затрачено 15 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,99$). Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 0,5%.

б. Оцените качество пирацетама по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0 и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,15205 г субстанции затрачено 10,60 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,02$), контрольного опыта – 0,15 мл. Потеря в массе при высушивании образца пирацетама – 0,4%.

2.1.44. Приведите уравнения реакций количественного определения никетамида (диэтиламида никотиновой кислоты) ($M 178,24$) методом Кьельдаля (упрощенный вариант).

Укажите состав смешанного индикатора, применяемого для установки точки конца титрования, и переход окраски в точке конца титрования. Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,00$), который пойдет на титрование 0,30025 г никетамида (диэтиламида никотиновой кислоты) упрощенным вариантом метода Кьельдаля.

б. Оцените качество никетамида (диэтиламида никотиновой кислоты) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0%), если на титрование 0,30925 г субстанции израсходовано 17,20 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,99$).

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания никетамида (диэтиламида никотиновой кислоты) в субстанции согласно ФС.

2.1.45. Приведите уравнения реакций количественного определения фуросемида ($M 330,74$) методом алкалиметрии в среде диметилформамида. Укажите переход окраски индикатора бромтимолового синего в точке конца титрования. Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$), который пойдет на титрование 0,25025 г фуросемида. Потеря в массе при высушивании образца фуросемида – 0,5%.

б. Оцените качество фуросемида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,5% и не более 101,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,24775 г субстанции затрачено 7,50 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$), контрольного опыта – 0,1 мл. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца – 0,2%.

2.1.46. Приведите уравнения реакций количественного определения бромгексина гидрохлорида ($M 412,6$) методом алкалиметрии в среде 96% спирта. Поясните установление точки конца титрования методом потенциометрии.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,00$), который пойдет на титрование 0,29785 г бромгексина гидрохлорида. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца субстанции – 0,8%.

б. Оцените качество бромгексина гидрохлорида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,5% и не более 101,5% в пересчете на сухое вещество), если при титровании 0,30705 г субстанции разность объемов 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$) между двумя точками пе-

региба кривой титрования 7,1 мл. Потеря в массе при высушивании анализируемой субстанции 1,0%

2.2.2. МЕТОД ИОДИМЕТРИИ

2.1.47. Приведите уравнения реакций количественного определения меди сульфата ($M [CuSO_4 \cdot 5H_2O]$ 249,68; $M H_2O$ 18,01) методом заместительной (косвенной) иодиметрии согласно ФС. Укажите индикатор (название, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр по определяемому веществу, объем 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 0,5012 г меди сульфата.

б. Оцените качество образца меди сульфата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% и не более 101,0%), если на титрование 0,49860 г субстанции затрачено 20,80 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,01$).

Поясните нормативные показатели количественного содержания меди сульфата в субстанции согласно ФС и укажите причину возможного получения завышенных результатов.

2.1.48. Приведите уравнения реакций количественного определения резорцина (M 110,11) методом обратной иодиметрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,00$), который пойдет на титрование избытка 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,0$), добавленного к 20,0 мл аликвоты анализируемого раствора в количестве 30,0 мл. Для приготовления анализируемого раствора 0,1836 г резорцина растворили в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

б. Оцените качество образца резорцина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%). Согласно методике ФС 0,2035 г резорцина растворили в воде в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, довели водой до метки, перемешали (раствор А).

К 20,0 мл раствора А добавили 40,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,01$), на титрование избытка которого затрачено 18,30 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,99$), контрольного опыта – 40,50 мл того же титранта.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания резорцина в субстанции согласно ФС.

2.1.49. Приведите уравнения реакций количественного определения изониазида (M 137,14) методом иодиметрии.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), который пойдет на титрование избытка 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,00$), добавленного к 0,1024 г изониазида в количестве 50,0 мл. В контрольном опыте пошло 49,5 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата.

б. Оцените качество изониазида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0%), если на титрование избытка 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,01$), добавленного в количестве 50,0 мл к 0,1078 г субстанции, затрачено 19,2 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,99$). В контрольном опыте затрачено 51,0 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания изониазида в субстанции согласно ФС.

2.1.50. Приведите уравнения реакций количественного определения никодина (М 152,15) методом иодиметрии.

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,00$), который пойдет на титрование избытка иода, если к 0,1092 г субстанции прибавлено 20,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,01$). В контрольном опыте на титрование затрачено 20,2 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата.

2.1.51. Приведите уравнения реакций количественного определения меркаптопурина (М [Меркаптопурин·Н₂O] 170,19; М Н₂O 18,01) методом иодиметрии. Поясните установление точки конца титрования методом потенциометрии.

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу в пересчете на безводное вещество.

Оцените качество образца меркаптопурина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0 и не более 102,0% в пересчете на безводное вещество), если на титрование 0,10120 г субстанции затрачено 23,65 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,98$). Содержание воды в анализируемой субстанции (метод К. Фишера) – 12,0%.

Поясните нормативные показатели количественного содержания меркаптопурина в субстанции согласно ФС и укажите причину возможного получения завышенных результатов.

2.1.52. Приведите уравнения реакций количественного определения бензилпенициллина натриевой соли методом иодиметрии согласно ФС.

Оцените качество бензилпенициллина натриевой соли по количественному содержанию суммы пенициллинов (согласно ФС должно быть не менее 96,0% в пересчете на сухое вещество), если 0,0612 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл.

К 5,0 мл аликвоты добавили 20,0 мл 0,005М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,01$), на титрование избытка которого в основном опыте затрачено 11,60 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), в контрольном – 19,40 мл того же титранта.

Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 0,5%.

Параллельно аналогичным образом провели количественное определение стандартного образца (СО) антибиотика, содержащего 99,8% субстанции, используя навеску 0,06015 г. При титровании СО антибиотика в основном опыте затрачено 11,95 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном – 19,60 мл.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания суммы пенициллинов в субстанции согласно ФС.

2.1.53. Приведите уравнения реакций количественного определения бензилпенициллина калиевой соли методом иодиметрии согласно ФС.

Оцените качество образца бензилпенициллина калиевой соли по количественному содержанию суммы пенициллинов (согласно ФС должно быть не менее 96,0% в пересчете на сухое вещество), 0,06025 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

К 5,0 мл аликвоты добавили 20,0 мл 0,005М (0,01 н.) раствора иода ($K = 0,98$), на титрование избытка которого в основном опыте израсходовано 12,50 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,01$), в контрольном опыте – 19,20 мл того же титранта.

Потеря в массе при высушивании образца бензилпенициллина калиевой соли – 0,8%.

Параллельно аналогичным образом провели количественное определение СО антибиотика, содержащего 99,9% действующего вещества, используя навеску 0,06000 г. На титрование СО антибиотика в основном опыте затрачено 12,40 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном – 19,40 мл.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания суммы пенициллинов в субстанции согласно ФС.

2.1.54. Приведите уравнения реакций количественного определения бензилпенициллина новокаиновой соли методом иодиметрии.

Оцените качество образца бензилпенициллина новокаиновой соли по количественному содержанию суммы пенициллинов (согласно ФС должно быть не менее 37,5,0% и не более 40,5%).

0,08180 г субстанции растворили в 20 мл 1/15М раствора фосфатного буфера с рН 7,0, довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 200,0 мл, перемешали.

К 10,0 мл аликвоты добавили 20,0 мл 0,005М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,00$), на титрование избытка которого в основном опыте затрачено 17,80 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,98$), в контрольном – 19,85 мл того же титранта.

Параллельно провели количественное определение СО антибиотика, содержащего 100,1% действующего вещества, используя навеску 0,08025 г. В основном опыте на титрование СО антибиотика затрачено 14,70 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном – 20,20 мл.

2.1.55. Приведите уравнения реакций количественного определения феноксиметилпенициллина методом иодиметрии.

Оцените качество феноксиметилпенициллина по количественному содержанию суммы пенициллинов (согласно ФС должно быть не менее 95,0% в пересчете на сухое вещество).

0,06385 г субстанции в 20 мл 1/15М раствора фосфатного буфера с рН 7,0 довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, перемешали.

К 2,5 мл аликвоты добавили 20,0 мл 0,005М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,98$), на титрование избытка которого в основном опыте затрачено 12,85 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), в контрольном – 19,65 мл того же титранта.

Потеря в массе при высушивании анализируемого образца феноксиметилпенициллина – 1,5%.

Параллельно провели количественное определение СО антибиотика, содержащего 99,8% действующего вещества, используя навеску 0,06005 г. В основном опыте на титрование СО антибиотика затрачено 13,35 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном – 20,15 мл.

2.1.56. Приведите уравнения реакций количественного определения цефалексина (М 365,4) методом иодиметрии, индикатор (название, переход окраски в точке конца титрования).

Оцените качество образца цефалексина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% в пересчете на безводное вещество), если 0,1032 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл.

К 5,0 мл аликвоты добавили наряду с другими реактивами 25,0 мл 0,005М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,01$), на титрование которого в основном опыте затрачено 12,5 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), в контрольном опыте – 23,7 мл того же титранта.

Влажность образца цефалексина (метод К. Фишера) – 7,5%.

Параллельно по той же методике провели количественное определение СО цефалексина, содержащего 99,8% действующего вещества, используя навеску 0,0992 г. На титрование СО цефалексина в основном опыте затрачено 12,3 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата, на контрольном – 24,5 мл.

2.1.57. а. Приведите уравнения реакций количественного определения **кофеина** в кофеин-бензоате натрия методом иодиметрии согласно ФС. Укажите индикатор (название, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте титр титранта по кофеину безводному (М 194,19).

Оцените качество образца кофеин-бензоата натрия по количественному содержанию кофеина (согласно ФС должно быть не менее 38,0% и не более 40,0% в пересчете на сухое вещество).

0,3010 г кофеин-бензоата натрия обработали соответствующим образом в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, добавили 50,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,01$), довели объем раствора водой до метки, перемешали. На титрование избытка иода в 50,0 мл фильтрата в основном опыте затрачено 13,65 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,99$), в контрольном опыте – 25,85 мл.

Потеря в массе при высушивании образца кофеин-бензоата натрия 2,1%.

б. Приведите уравнения реакций количественного определения **бензоата натрия** в кофеин-бензоате натрия методом ацидиметрии согласно ФС. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Рассчитайте титр титранта по бензоату натрия (М 144,11).

Оцените качество образца кофеин-бензоата натрия по количественному содержанию бензоата натрия (согласно ФС должно быть не менее 58,0% и не более 62,0% в пересчете на сухое вещество).

На титрование 1,5018 г субстанции затрачено 12,10 мл 0,5М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,02$). Поясните необходимость добавления эфира в смесь для титрования.

Потеря в массе при высушивании образца кофеин-бензоата натрия 3,6%.

в. Рассчитайте объем 0,5М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$), который пойдет на титрование натрия бензоата в 1,4982 г кофеин-бензоата натрия, если содержание натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия согласно ФС в среднем составляет 60,0%, потеря в массе при высушивании испытуемого образца – 5,0%.

2.1.58. Приведите уравнения реакций количественного определения метионина ($M 149,21$) методом обратной иодиметрии.

Укажите индикатор (название, переход окраски в точке конца титрования). Поясните особенности добавления индикатора при титровании.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску метионина, чтобы на титрование пошло 20 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,0$). Укажите объем 0,05М (0,1 н.) раствора иода, который нужно добавить к рассчитанной навеске метионина для количественного определения методом обратной иодиметрии.

б. Оцените качество образца метионина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,5% в пересчете на сухое вещество), если к 0,30005 г метионина добавили 50,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,98$), на титрование избытка которого в основном опыте затрачено 9,35 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), в контрольном опыте – 48,55 мл.

Потеря в массе при высушивании образца метионина – 0,5%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания метионина в субстанции согласно ФС.

2.2.3. МЕТОД БРОМАТОМЕТРИИ

2.1.59. Приведите уравнения реакций количественного определения тимола ($M 150,22$) методом броматометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования и процесс, происходящий с индикатором.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску тимола, чтобы на титрование пошло 20 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 0,98$).

б. Рассчитайте объем 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 10,0 мл аликвоты раствора, полученного растворением и доведением до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл навески тимола 0,5042 г.

в. Оцените качество тимола по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если 0,50025 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали.

На титрование 10,0 мл аликвоты по методике ФС затрачено 12,85 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 1,02$).

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания тимола в субстанции согласно ФС.

2.1.60. Приведите уравнения реакций количественного определения резорцина (М 110,11) методом обратной броматометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Оцените качество резорцина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если 0,19715 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

К 20,0 мл аликвоты добавлено 40,0 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 1,00$), на титрование избытка которого затрачено 19,15 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,01$). В контрольном опыте на титрование затрачено 39,50 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата.

б. Для количественного определения резорцина методом обратной иодиметрии 0,19450 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

Согласно методике ФС к 20,0 мл аликвоты добавили 40,0 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 1,0$). Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,0$), который пойдет на титрование избытка 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата.

2.1.61. Приведите уравнения реакций количественного определения фенола (М 94,11) методом обратной броматометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество фенола жидкого чистого по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 89,0% и не более 92,0%), если 0,49815 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250,0 мл.

К 25,0 мл аликвоты добавлено 50,0 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 1,02$), на титрование избытка которого затрачено 23,05 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,01$). В контрольном опыте израсходовано 50,50 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата.

2.1.62. Приведите уравнения реакций количественного определения салициловой кислоты (М 138,12) методом обратной броматометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу.

Оцените качество салициловой кислоты по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,5%), если к 0,0576 г субстанции добавлено 50,0 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 0,98$).

На титрование избытка указанного титранта в основном опыте затрачено 23,75 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), в контрольном опыте – 48,0 мл.

б. Для количественного определения салициловой кислоты методом обратной броматометрии 0,21340 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

Согласно методике к 20,0 мл аликвоты добавили 40,0 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 1,0$). Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,0$), который пойдет на титрование избытка 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата.

2.1.63. Приведите уравнения реакций количественного определения тегафура (фторафура) (М 200,17) методом обратной броматометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр по определяемому веществу, навеску тегафура (фторафура), чтобы на титрование пошло 20 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 1,02$).

Укажите объем 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата, который нужно добавить к рассчитанной навеске для варианта обратной броматометрии.

б. Оцените качество тегафура (фторафура) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если к 0,1512 г субстанции добавлено 25,0 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 1,0$).

На титрование избытка указанного титранта затрачено 9,8 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$).

в. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,0$), который пойдет на титрование избытка 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 1,0$), добавленного к 0,1495 г тегафура (фторафура) в объеме 20,0 мл.

2.2.4. МЕТОД ПЕРМАНГАНАТОМЕТРИИ

2.1.64. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия нитрита (М 69,0) методом перманганатометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску натрия нитрита, чтобы на титрование пошло 20 мл 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата ($K = 1,01$).

б. Оцените качество натрия нитрита по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0%), если 0,9874 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

К 10,0 мл аликвоты добавили 40,0 мл 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата ($K = 1,0$), на титрование избытка которого затрачено 11,5 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,98$). В контрольном опыте затрачено 40,8 мл того же титранта.

в. Для количественного определения методом перманганатометрии 1,0213 г натрия нитрита растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

Согласно методике ФС к 10,0 мл аликвоты добавлено 50,0 мл 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата ($K = 1,02$). Рассчитайте объем 0,1М рас-

твора натрия тиосульфата ($K = 0,99$), который пойдет на титрование избытка указанного титранта.

2.1.65. Приведите уравнения реакций количественного определения пероксида водорода ($M\ 34,01$) методом перманганатометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр по определяемому веществу, навеску 3,0% раствора пероксида водорода, чтобы на титрование пошло 5 мл 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата ($K = 1,02$).

б. Оцените качество раствора пероксида водорода 3% по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 2,7–3,3%), если 10,0 мл препарата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

На титрование 10,0 мл полученного раствора затрачено 18,9 мл 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата ($K = 0,98$).

в. Рассчитайте объем 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата ($K = 1,0$), который пойдет на титрование 5,0 мл раствора, полученного доведением 10,0 мл препарата (2,7% раствора пероксида водорода) водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл.

2.2.5. МЕТОД ЦЕРИМЕТРИИ

2.1.66. Приведите уравнения реакций количественного определения менадиона натрия бисульфита (викасола) ($M\ 330,29$) методом цериметрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр по определяемому веществу, навеску менадиона натрия бисульфита (викасола), чтобы на титрование пошло 15 мл 0,1М раствора церия сульфата ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора церия сульфата ($K = 1,01$), который пойдет на титрование 0,3024 г менадиона натрия бисульфита (викасола).

в. Оцените качество образца менадиона натрия бисульфита (викасола) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 95,0%), если на титрование 0,2968 г субстанции пошло 17,85 мл 0,1М раствора церия сульфата ($K = 0,98$), в контрольном опыте – 0,4 мл того же титранта.

2.1.67. Приведите уравнения реакций количественного определения токоферола ацетата ($M\ 472,8$) методом цериметрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования), тип индикатора (по механизму действия).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску токоферола ацетата, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,01М раствора церия сульфата ($K = 0,99$).

б. Рассчитайте объем 0,01М раствора церия сульфата ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 25,0 мл аликвоты, если 0,1264 г токоферола ацетата растворили и довели до метки этанолом в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

в. Оцените качество токоферола ацетата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 95,0%), если 0,1136 г субстанции после предварительного гидролиза довели до метки этанолом в мерной колбе вместимостью 50,0 мл.

На титрование 20,0 мл полученного раствора затрачено 19,45 мл 0,01М раствора церия сульфата ($K = 0,98$), контрольного опыта – 0,50 мл того же титранта.

2.2.6. МЕТОД НИТРИТОМЕТРИИ

2.1.68. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия пара-аминосалицилата (М 211,15) методом нитритометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования) и особенности установления точки конца титрования с его помощью. Объясните причину использования данного индикатора.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску натрия пара-аминосалицилата, чтобы на титрование пошло 20 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,98$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 0,3864 г натрия пара-аминосалицилата.

в. Оцените качество натрия пара-аминосалицилата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если на титрование 0,4028 г субстанции пошло 19,2 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,99$).

Объясните причину возможного получения завышенных результатов при нарушении условий хранения.

2.1.69. Приведите уравнения реакций количественного определения прокаинамида гидрохлорида (новокаидамида) (М 271,79) методом нитритометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Объясните, в каких случаях в нитритометрии применяют внутренние индикаторы.

а. Рассчитайте навеску прокаинамида гидрохлорида (новокаидамида), чтобы на титрование пошло 15 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 0,2362 г прокаинамида гидрохлорида (новокаидамида).

в. Оцените качество прокаинамида гидрохлорида (новокаидамида) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если на титрование 0,3104 г субстанции затрачено 11,10 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,02$).

2.1.70. Приведите уравнения реакций количественного определения бензокаина (анестезина) (М 165,19) методом нитритометрии. Укажите переход ок-

раски индикатора тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску бензокаина (анестезина), чтобы на титрование пошло 10 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,98$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,99$), который пойдет на титрование 0,1936 г бензокаина (анестезина).

в. Оцените качество бензокаина (анестезина) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,5%), если на титрование 0,20760 г субстанции пошло 12,2 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,02$).

2.1.71. Приведите уравнения реакций количественного определения сульфаниламида (стрептоцида) ($M\ 172,21$) методом нитритометрии. Укажите переход окраски тропеолина 00 в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску сульфаниламида (стрептоцида), чтобы на титрование пошло 10 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,01$), который пойдет на титрование 0,2436 г сульфаниламида (стрептоцида).

в. Оцените качество сульфаниламида (стрептоцида) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если на титрование 0,2476 г субстанции затрачено 14,05 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,02$).

2.1.72. Приведите уравнения реакций количественного определения сульфацил-натрия (сульфацетамид-натрия) ($M\ 254,24$) методом нитритометрии. Укажите переход окраски индикатора нейтрального красного в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску сульфацил-натрия (сульфацетамид-натрия), чтобы на титрование пошло 15 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 0,1564 г сульфацил-натрия (сульфацетамид-натрия).

в. Оцените качество образца сульфацил-натрия (сульфацетамид-натрия) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если на титрование 0,2894 г субстанции затрачено 11,4 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,99$).

Укажите допустимый верхний предел содержания сульфацил-натрия (сульфацетамид-натрия) в субстанции согласно ФС.

Поясните причину возможного получения завышенных результатов количественного содержания.

2.1.73. Приведите уравнения реакций количественного определения тетракаина гидрохлорида (дикаина) ($M\ 300,83$) методом нитритометрии. Укажите переход окраски индикатора тропеолина 00 в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску тетракаина гидрохлорида (дикаина), чтобы на титрование пошло 12 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 0,1534 г тетракаина гидрохлорида (дикаина).

в. Оцените качество образца тетракаина гидрохлорида (дикаина) по количественному содержанию (согласно ФС не менее 99,5% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,3057 г субстанции затрачено 10,25 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,98$). Потеря в массе при высушивании тетракаина гидрохлорида (дикаина) – 0,5%.

2.1.74. Приведите уравнения реакций количественного определения хлорамфеникола (левомицетина) (М 323,13) методом нитритометрии согласно ФС.

Назовите внутренние индикаторы, применяемые для установления точки конца титрования в нитритометрии. Поясните условия их применения.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску хлорамфеникола (левомицетина), чтобы на титрование пошло 15 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,00$).

б. Оцените качество хлорамфеникола (левомицетина) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,50015 г субстанции затрачено 15,25 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,02$). Потеря в массе при высушивании анализируемого образца субстанции – 0,35%.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания хлорамфеникола (левомицетина) в субстанции согласно ФС.

2.2.7. МЕТОД КОМПЛЕКСОМЕТРИИ

2.1.75. Приведите уравнения реакций количественного определения цинка оксида (М 81,37) методом комплексометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску цинка оксида, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,98$).

б. Рассчитайте объем 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,99$), который пойдет на титрование 10,0 мл раствора, полученного после растворения в мерной колбе вместимостью 100,0 мл в 50 мл разведенной хлористоводородной кислоты и доведения водой до метки 0,3564 г субстанции цинка оксида.

в. Оцените качество цинка оксида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если 0,7028 г субстанции растворили в разведенной хлористоводородной кислоте и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 200,0 мл.

На титрование 20,0 мл аликвоты затрачено 16,95 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$).

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания цинка оксида в субстанции согласно ФС.

2.1.76. Приведите уравнения реакций количественного определения цинка сульфата (М 287,54) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр рабочего раствора по определяемому веществу, навеску цинка сульфата, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$).

б. Рассчитайте объем 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 0,2436 г цинка сульфата.

в. Оцените качество цинка сульфата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,5 и не более 101,0%), если на титрование 0,3002 г субстанции затрачено 21,5 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,01$).

Объясните причину возможного получения завышенных результатов количественного определения.

2.1.77. Приведите уравнения реакций количественного определения магния сульфата (М 246,48) методом комплексонометрии.

Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Объясните роль аммиачного буферного раствора в комплексонометрии.

а. Рассчитайте титр натрия эдетата (трилона Б) по магния сульфату, навеску субстанции, чтобы на титрование пошло 20,0 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,99$).

б. Рассчитайте объем 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,00$), который пойдет на титрование 0,1176 г магния сульфата.

в. Оцените качество магния сульфата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0% и не более 102,0%), если на титрование 0,1542 г субстанции израсходовано 14,7 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$).

Поясните причину возможного получения завышенных или заниженных результатов количественного определения.

2.1.78. Приведите уравнения реакций количественного определения магния оксида (М 40,31) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску магния оксида, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05М натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте объем 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 25,0 мл аликвоты, взятой после растворения в соответствующем растворителе 0,5024 г магния оксида и доведения до метки в мерной колбе вместимостью 250,0 мл.

в. Оцените качество магния оксида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 95,0%), если на титрование 20,0 мл аликвоты, взятой после растворения в соответствующем растворителе и доведения до метки 0,4932 г субстанции в мерной колбе вместимостью 200,0 мл, затрачено 24,5 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,98$).

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания магния оксида в субстанции согласно ФС.

2.1.79. Приведите уравнения реакций количественного определения кальция хлорида (М 219,08) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску кальция хлорида, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,98$).

б. Рассчитайте объем 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 20,0 мл аликвоты, взятой после растворения и доведения до метки 0,7846 г кальция хлорида в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

в. Оцените качество кальция хлорида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0%), если на титрование 25,0 мл аликвоты, взятой после растворения и доведения до метки 0,8042 г субстанции в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, израсходовано 17,35 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$).

Поясните причину возможного получения заниженных результатов количественного определения.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания кальция хлорида в субстанции согласно ФС.

2.1.80. Приведите уравнения реакций количественного определения кальция лактата (М $[C_6H_{10}CaO_3 \cdot 5H_2O]$ 308,30; М H_2O 18,01) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу в пересчете на сухое вещество, навеску кальция лактата, чтобы на титрование израсходовать 20 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,98$). Потеря в массе при высушивании анализируемого образца субстанции – 28,5%.

б. Рассчитайте объем 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 0,30015 г кальция лактата. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца субстанции – 25,5%.

в. Оцените качество образца кальция лактата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,29465 г субстанции затрачено 18,95 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$). Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 30,0%.

Поясните причину возможного получения завышенных результатов количественного определения.

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания кальция лактата в субстанции согласно ФС.

2.1.81. Приведите уравнения реакций количественного определения кальция глюконата (М 448,40) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску кальция лактата, чтобы на титрование израсходовать 20 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,00$).

б. Оцените качество образца кальция глюконата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,5 и не более 103,0%), если на титрование 0,39995 г субстанции затрачено 17,75 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,99$).

Поясните причину возможного получения завышенных результатов количественного определения.

2.2.8. МЕТОД АРГЕНТОМЕТРИИ

2.1.82. Приведите уравнения реакций количественного определения калия иодида ($M 166,01$) методом аргентометрии по Фаянсу. Укажите индикатор (название, формулу, механизм его действия, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску калия иодида, чтобы на титрование израсходовать 15 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K=1,01$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 0,3320 г калия иодида.

в. Оцените качество образца калия иодида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,5% в пересчете на сухое вещество), если на титрование 0,3046 г субстанции затрачено 18,2 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$).

Потеря в массе при высушивании образца калия иодида – 0,8%.

2.1.83. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия бромида ($M 102,90$) методом аргентометрии по Фольгарду. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску натрия бромида, чтобы на титрование израсходовать 20 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) ($K = 1,02$), который пойдет на титрование избытка 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$), добавленного в количестве 30,0 мл к 0,2046 г натрия бромида.

в. Оцените качество образца натрия бромида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0 и не более 100,6% в пересчете на сухое вещество), если к 0,20465 г субстанции добавлено 30,0 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$).

На титрование избытка указанного титранта по методу Фольгарда затрачено 10,5 мл 0,1М раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) ($K = 1,0$). Потеря в массе при высушивании образца натрия бромида – 4,0%.

2.1.84. Приведите уравнения реакций количественного определения калия хлорида (М 74,56) методом аргентометрии по Фаянсу. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования и принцип индикации).

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 5,0 мл аликвоты, если 0,9976 г калия хлорида растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл.

2.1.85. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия хлорида (М 58,44) методом аргентометрии по Мору. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования), условия титрования.

Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу.

Оцените качество образца натрия хлорида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,5%), если 0,9024 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 25,0 мл. На титрование 2,5 мл аликвоты затрачено 15,2 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$).

2.1.86. Приведите уравнения реакций количественного определения серебра нитрата (М 169,87) методом тиоцианатометрии (роданометрии) по методике ФС. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,1М раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) ($K=0,99$), который пойдет на титрование 0,3264 г серебра нитрата.

б. Оцените качество серебра нитрата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,75%), если на титрование 0,30245 г субстанции затрачено 17,5 мл 0,1М раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) ($K = 1,01$).

Укажите допустимый верхний предел количественного содержания серебра нитрата в субстанции согласно ФС.

2.1.87. Приведите уравнения реакций количественного определения иодоформа (М 393,73) методом аргентометрии по Фольгарду. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования).

Оцените качество иодоформа по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 99,0%), если к 0,2056 г субстанции добавлено 25,0 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$).

На титрование избытка серебра нитрата в основном опыте затрачено 9,55 мл 0,1М раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) ($K = 1,01$), в контрольном опыте – 24,75 мл того же титранта.

2.1.88. Приведите уравнения реакций количественного определения фенобарбитала (М 232,24) методом аргентометрии. Укажите особенность установления точки конца титрования.

Рассчитайте титр титранта по фенобарбиталу, объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 0,2132 г фенобарбитала.

2.3. АНАЛИЗ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Готовые лекарственные формы (ГЛФ) характеризуются большим разнообразием: таблетки, мази, инъекционные лекарственные формы, суппозитории, гранулы и другие. По количеству действующих веществ ГЛФ подразделяют на одно-, двух-, трех-, многокомпонентные. Особенностью ГЛФ является содержание в их составе наряду с фармацевтическими субстанциями (лекарственными веществами) различных вспомогательных веществ: формообразующих, стабилизирующих, пролонгирующих, солюбилизирующих, изотонирующих, корригирующих, консервирующих, красящих и др.

Качество ГЛФ нормируют общие фармакопейные статьи (ОФС) на лекарственную форму («Аэрозоли», «Гранулы», «Таблетки», «Инъекционные лекарственные формы», «Капсулы», «Мази» и др.) и частные фармакопейные статьи (ФС) на соответствующий лекарственный препарат (например, таблетки анальгина по 0,5 г).

ОФС на каждую из перечисленных лекарственных форм содержит перечень фармако-технологических испытаний, методики их определения и нормативы. Например, ОФС «Таблетки» регламентирует определение следующих показателей качества: «Описание», «Однородность массы», «Распадаемость», «Растворение», «Однородность дозирования» (для таблеток без оболочки; покрытых пленочной оболочкой; покрытых оболочкой методом наращивания или прессования с содержанием ЛВ 25 мг и менее), «Содержание талька», «Прочность на истирание» и другие.

Одновременно в ГФ включены ОФС на перечисленные фармако-технологические испытания и процессы (например, ОФС «Прочность на истирание», ОФС «Прочность таблеток на раздавливание», ОФС «Распадаемость таблеток и капсул» и др.), в которых приведены валидированные и унифицированные аппаратура и стандартные методики для определения каждого показателя, средства измерения, обработки, представления и интерпретации результатов.

В частных ФС на конкретный лекарственный препарат приведены подробные унифицированные методики соответствующих испытаний (или ссылки на ОФС по их проведению) и нормативы для оценки полученных результатов.

Способы идентификации и количественного определения фармацевтических субстанций (индивидуальных лекарственных веществ) зависят от состава ГЛФ: влияния сопутствующих ингредиентов (лекарственных, вспомогательных

веществ, наполнителей и др.) и количественного содержания фармацевтической субстанции в лекарственном препарате.

Если сопутствующие вещества химически индифферентны, а содержание действующего вещества в анализируемом лекарственном препарате достаточно велико (более 0,1 г), то согласно ФС его количественное определение выполняют теми же методами, что и в фармацевтической субстанции. Например, норсульфазол в субстанции и таблетках по 0,25 г и 0,5 г определяют методом нитритометрии.

В случаях, когда сопутствующие вещества мешают количественному определению ЛВ по фармакологически активной части молекулы, то используют другие функциональные группы или структурные фрагменты ЛВ для выбора оптимальных титриметрических методов. Например, согласно ФС количественное содержание аскорбиновой кислоты в субстанции определяют методом иодатометрии. В то же время в некоторых лекарственных препаратах аскорбиновую кислоту определяют методом ацидиметрии.

Если содержание ЛВ в анализируемом лекарственном препарате менее 0,1 г, используют физико-химические методы анализа, характеризующиеся более высокой чувствительностью по сравнению с титриметрическими методами. Например, папаверина гидрохлорид в субстанции согласно ФС определяют методом ацидиметрии в неводной среде, а в таблетках папаверина гидрохлорида по 0,02 г – методом спектрофотометрии. Адреналина гидротартрат в субстанции определяют методом ацидиметрии в неводной среде, в 0,18% растворе для инъекций – методом фотоколориметрии по реакции с железо-цитратным реактивом. Никотиновую кислоту в субстанции определяют методом алкалиметрии, а в 1% растворе для инъекций – методом спектрофотометрии по собственному поглощению или по поглощению продуктов реакции с бромродановым реактивом. С одной стороны, это связано с тем, что в состав раствора для инъекций входит натрия гидрокарбонат. Он частично нейтрализует никотиновую кислоту и делает невозможным ее определение методом алкалиметрии. С другой стороны, содержание кислоты никотиновой в препарате невелико, поэтому метод титриметрии при малом содержании субстанции даст большую погрешность.

Навески ГЛФ для количественного определения действующих веществ титриметрическими методами, приведенные в ФС, рассчитаны по формуле

$$a = \frac{V \cdot K \cdot T_{b/A} \cdot P}{b \cdot 1000}; \quad (2.15)$$

где a – навеска ГЛФ, г или мл; V – оптимальный объем титрованного раствора, мл; $T_{b/A}$ – титр рабочего раствора по определяемому веществу, мг/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора (при расчетах принимают равным 1); b – содержание определяемой фармацевтической субстанции (лекарственного вещества) в ГЛФ согласно прописи, г; P – масса или объем ГЛФ по прописи, соответственно г или мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток аскорбиновой кислоты по 0,05 г (b), чтобы на титрование израсходовать 10 мл (V) 0,0167М (0,1 н.) раствора калия иодата ($K = 0,99$). Средняя масса одной таблетки – 0,202 г (P).

1 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия иодата ($T_{B/A}$) соответствует 8,806 мг кислоты аскорбиновой.

РЕШЕНИЕ

$$a, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{b/A} \cdot P}{b \cdot 1000} = \frac{10 \cdot 0,99 \cdot 8,806 \cdot 0,202}{0,05 \cdot 1000} = 0,3522 \approx 0,4.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Навеска порошка растертых таблеток аскорбиновой кислоты по 0,05 г составляет 0,4 г.

Согласно НД количественное определение фармацевтических субстанций (лекарственных веществ) в ГЛФ допускается проводить с погрешностью $\pm 1-2\%$ в зависимости от состава лекарственного препарата. При этом погрешность титрования не должна превышать $\pm 0,5\%$. Такая точность титрования достигается при использовании 10 мл титрованного раствора в качестве оптимального объема титранта ($0,05 \cdot 100/10 = 0,5$).

В ряде случаев, как и при анализе фармацевтических субстанций (индивидуальных лекарственных веществ) (параграф 2.1), приходитсякратно увеличивать рассчитанную навеску для достижения достаточной точности ее отweighивания или отмеривания. Формула расчета навески ГЛФ в этом случае

$$a = \frac{V \cdot K \cdot T_{b/A} \cdot P \cdot W}{b \cdot 1000 \cdot V_a}, \quad (2.16)$$

где a – навеска ГЛФ, г или мл; V – оптимальный объем титрованного раствора, мл; $T_{B/A}$ – титр рабочего раствора по определяемому веществу, мг/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора; b – содержание определяемой фармацевтической субстанции (лекарственного вещества) в ГЛФ согласно прописи, г; P – масса или объем ГЛФ по прописи, соответственно г или мл; W – объем мерной колбы, мл; V_a – аликвота, мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток кальция глюконата по 0,5 г (b), чтобы на титрование затратить 10 мл (V) 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,0$). Средняя масса одной таблетки – 0,603 г (P).

1 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) соответствует 22,42 мг кальция глюконата ($T_{B/A}$).

РЕШЕНИЕ:

$$a, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{b/A} \cdot P}{b \cdot 1000} = \frac{10 \cdot 1,0 \cdot 22,42 \cdot 0,603}{0,5 \cdot 1000} = 0,27038 \approx 0,3.$$

Для уменьшения погрешности взвешивания в ФС навеска увеличена в 10 раз, т. е. $a_1 = a \cdot 10 = 0,27 \cdot 10 = 2,7$ (г).

Указанную навеску растворяют в мерной колбе соответствующей вместимости, например, 100 мл (W). На титрование берут аликвоту, соизмеримую с вместимостью мерной колбы и кратностью увеличения навески, т. е. 10 мл (V_a):

$$a, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{b/A} \cdot P \cdot W}{b \cdot 1000 \cdot V_a} = \frac{10 \cdot 1,0 \cdot 22,42 \cdot 0,603 \cdot 100}{0,5 \cdot 1000 \cdot 10} = 2,7038 \approx 0,3.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Навеска порошка растертых таблеток кальция глюконата по 0,5 г при титровании без разведения составляет 0,3 г; при титровании в аликвоте после разведения – 2,7 г.

В нормативной документации (ГФ, ФС и др.) приведены унифицированные методики количественного определения ингредиентов лекарственных препаратов и оптимальные навески для выполнения анализа. Поэтому провизор-аналитик обычно преобразует формулы (2.15) и (2.16) для предварительного расчета объема титранта на заданную в НД величину навески:

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot b \cdot 1000}{T_{b/A} \cdot K \cdot P}; \quad (2.17)$$

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot b \cdot 1000 \cdot V_a}{T_{b/A} \cdot K \cdot P \cdot W}, \quad (2.18)$$

где V – ожидаемый объем раствора титранта на заданную навеску, мл; $T_{b/A}$ – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора; W – объем мерной колбы, использованной для разведения, мл; V_a – аликвота, взятая на анализ, мл; a – навеска ГЛФ, взятая на анализ, г или мл; b – содержание определяемой фармацевтической субстанции (лекарственного вещества) в ГЛФ согласно прописи, г; P – масса или объем ГЛФ по прописи, соответственно г или мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте объем 0,02М раствора хлорной кислоты ($K = 1,0$), который пойдет на титрование 5,0 мл (a) 1% (b) раствора дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) для инъекций.

1 мл 0,02М раствора хлорной кислоты соответствует 5,836 мг дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола).

РЕШЕНИЕ:

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot b \cdot 1000}{T_{b/A} \cdot K \cdot P} = \frac{5 \cdot 1 \cdot 1000}{5,836 \cdot 1,0 \cdot 100} = 8,5675 \approx 8,6.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: На титрование пойдет 8,6 мл 0,02М раствора хлорной кислоты.

ПРИМЕР: Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 0,3015 г (a) порошка растертых таблеток ацетилсалициловой кислоты по 0,25 г (b). Средняя масса одной таблетки – 0,504 г (P).

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

РЕШЕНИЕ

$$V_{\text{мл}} = \frac{a \cdot b \cdot 1000}{T_{B/A} \cdot K \cdot P} = \frac{0,3015 \cdot 0,25 \cdot 1000}{18,02 \cdot 1,02 \cdot 0,504} = 8,136578 \approx 8,1.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: На титрование пойдет 8,1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

ПРИМЕР: Рассчитайте объем 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 50,0 мл (V_a) аликвоты, если 5,0 мл (a) 20% (b) раствора магния сульфата для инъекций довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл (W).

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата (трилона Б) соответствует 12,32 мг магния сульфата ($T_{B/A}$).

РЕШЕНИЕ:

$$V_{\text{мл}} = \frac{a \cdot b \cdot 1000 \cdot V_a}{T_{B/A} \cdot K \cdot P \cdot W} = \frac{5 \cdot 25 \cdot 1000 \cdot 50}{12,32 \cdot 1,02 \cdot 100 \cdot 250} = 15,915 \approx 15,9.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: На титрование пойдет 15,9 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б).

Если сопутствующие ингредиенты не вступают в реакцию с титрованными растворами, используемыми для количественного анализа определяемой фармацевтической субстанции (индивидуального лекарственного вещества) в лекарственном препарате, то ее содержание (g , г) рассчитывают согласно варианту титрования (прямой, обратный, заместительный), учитывая прописанную массу (объем) ГЛФ, разведение, объем аликвоты.

В случае прямого титрования без контрольного опыта на индикатор или титрованный раствор содержание фармацевтической субстанции (лекарственного вещества) в ГЛФ (g , г) рассчитывают по формуле

$$g, \text{ г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{a \cdot 1000}, \quad (2.19)$$

где P – масса (объем) ГЛФ, г (мл); соответственно равняется в случае анализа:

- **таблеток** – согласно указаниям НД массе одной таблетки или средней массе одной таблетки (суммируют массу 20 таблеток, взвешенных порознь на аналитических весах, делят полученное число на 20), г;

- **растворов для инъекций** – 1 мл инъекционного раствора, независимо от номинального объема ампулы;

- **растворов для инфузий** – 100 мл раствора;

- **суппозиториев** – средней массе суппозитория, г;

- **мазей** – массе мази в одной упаковке (туба, стеклянная баночка и т. д.), г;

- **гранул** – 100 г массы гранул (массовая доля, %);

- **капель глазных** – номинальному объему флакона, мл;

- **капсул** – согласно указаниям НД массе одной капсулы или средней массе одной капсулы (суммируют массу 20 капсул, взвешенных порознь на аналитических весах, делят полученное число на 20), г;

- **настоек** – согласно указаниям ФС 1 мл или 100 мл;

- **пластырей** – массе одной дозы или 100 г (согласно ФС);

- *сиропов, экстрактов, суспензий, аэрозолей* – 100 г;
- *порошков дозированных* – массе одной дозы, г;
- *порошков недозированных* – 100 г порошка.

ПРИМЕР: Оцените качество таблеток сульфаниламида (стрептоцида) по 0,3 г (согласно ФС должно быть 0,285–0,315 г на среднюю массу одной таблетки), если на титрование 0,2574 г (*a*) порошка растертых таблеток затрачено 8,5 мл (*V*) 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,01$). Средняя масса одной таблетки – 0,501 г (*P*).

1 мл 0,1М раствора натрия нитрита соответствует 17,22 мг сульфаниламида (стрептоцида) ($T_{B/A}$).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \text{ г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{8,5 \cdot 1,01 \cdot 17,22 \cdot 0,501}{0,2574 \cdot 1000} = 0,2877 \approx 0,29.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание сульфаниламида (стрептоцида) в пересчете на среднюю массу таблетки – 0,29 г (соответствует ФС).

При обратном варианте титрования содержание определяемого вещества (*g*, г) рассчитывают по формуле

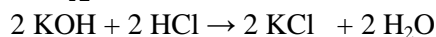
$$g, \text{ г} = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T_{B/A} \cdot P}{a \cdot 1000}; \quad (2.20)$$

где V_1, V_2 – соответственно объемы титрованных растворов: первого, добавленного к навеске лекарственного препарата в избытке, и второго, пошедшего на титрование избытка, мл; $T_{B/A}$ – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл; K_1, K_2 – соответственно поправочные коэффициенты использованных титрованных растворов; *a* – навеска лекарственного препарата, взятая на анализ, г или мл; *P* – масса или объем ГЛФ по прописи, соответственно г или мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание оксида ртути желтого (М 216,59) в мази, если к 2,0164 г (*a*) мази после соответствующей обработки добавили 5 мл 10% раствора калия иодида и 10,0 мл (V_1) 0,1М раствора кислоты хлористоводородной ($K_1 = 1,02$). На титрование избытка кислоты хлористоводородной затрачено 6,5 мл (V_2) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K_2 = 1,0$). Масса мази в тубе 100,0 г (*P*).

РЕШЕНИЕ: $\text{HgO} + 4 \text{KI} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{K}_2\text{HgI}_4 + 2 \text{KOH}$

А



В

$$\text{HCl (избыток)} + \text{NaOH} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$$

$$T_{B/A, \text{ мг/мл}} = \frac{M(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 108,30 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 10,83$$

или

$$f_{\text{экв}}(\text{HgO}) = 1/2$$

$$\text{Э}(\text{HgO}) = f_{\text{экв}}(\text{HgO}) \cdot M(\text{HgO}) = 1/2 \cdot M(\text{HgO}) = 108,30 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(\text{HCl}) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 108,30 \cdot 1000}{1000} = 10,83;$$

$$g, \text{г/100 г, \%} = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T_{B/A} \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{(10,0 \cdot 1,02 - 6,5 \cdot 1,0) \cdot 10,83 \cdot 100}{2,0164 \cdot 1000} = 1,987 \approx 2,0.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание оксида ртути желтого в мази 2,0%.

В ряде ГЛФ количественное содержание фармацевтических субстанций (лекарственных веществ) определяют методом заместительного (косвенного) титрования. В этом случае при расчете количественного содержания определяемого ингредиента используют формулу прямого титрования и объем титранта, пошедшего на титрование выделившегося эквивалентного количества продукта реакции определяемого вещества с первым титрантом (реактивом):

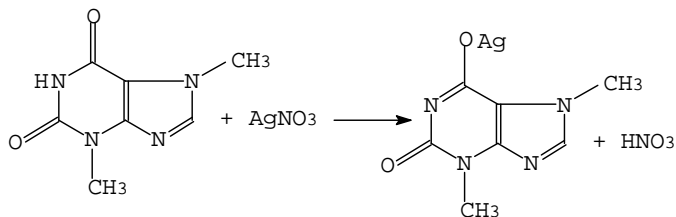
$$g, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{a \cdot 1000}, \quad (2.21)$$

где V – объем титрованного раствора, затраченный на титрование продукта реакции определяемого вещества с первым титрантом (реактивом), мл; $T_{B/A}$ – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора; a – навеска лекарственной формы, взятая на анализ, г или мл; P – масса или объем ГЛФ по прописи, соответственно г или мл.

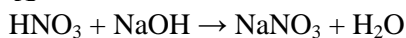
ПРИМЕР: Оцените качество таблеток теобромина по 0,25 г по количественному содержанию теобромина (M 180,17), если к 0,3026 г (a) порошка растертых таблеток добавлено 25,0 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$). На титрование выделившегося эквивалентного количества азотной кислоты затрачено 12,6 мл (V) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$). Средняя масса одной таблетки 0,343 г (P).

Согласно ФС должно быть 0,238–0,262 г теобромина в пересчете на среднюю массу одной таблетки.

РЕШЕНИЕ:



A



B

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{M(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 180,17 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 18,02$$

ИЛИ

$$f_{\text{ЭКВ}}(A) = 1;$$

$$\mathcal{E}(A) = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 180,17 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(\text{NaOH}) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 180,17 \cdot 1000}{1000} = 18,02;$$

$$g, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{12,6 \cdot 1,01 \cdot 18,02 \cdot 0,343}{0,3026 \cdot 1000} = 0,2599 \approx 0,26.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание теобромина в пересчете на среднюю массу одной таблетки – 0,26 г (соответствует ФС).

При прямом титровании с контрольным опытом на индикатор содержание фармацевтической субстанции (лекарственного вещества) в ГЛФ (g, г) рассчитывают по формуле

$$g, \text{г} = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T_{b/A} \cdot P}{a \cdot 1000}, \quad (2.22)$$

где V_1 , V_2 – соответственно объем титранта в опыте и контрольном опыте, мл; $T_{B/A}$ – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора; a – навеска лекарственной формы, взятая на анализ, г или мл; P – масса или объем ГЛФ по прописи, соответственно г или мл.

ПРИМЕР: Оцените качество таблеток папаверина гидрохлорида по 0,02 г (согласно ФС должно быть 0,018–0,022 г на среднюю массу одной таблетки), если на титрование 0,4985 г (a) порошка растертых таблеток затрачено 2,4 мл (V_1) 0,05М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$), контрольного опыта – 0,25 мл (V_2). Средняя масса одной таблетки – 0,263 г (P).

1 мл 0,05 М раствора хлорной кислоты соответствует 18,79 мг папаверина гидрохлорида ($T_{B/A}$).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \text{г} = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T_{b/A} \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{(2,4 - 0,25) \cdot 0,98 \cdot 18,79 \cdot 0,263}{0,4985 \cdot 1000} = 0,02088 \approx 0,0209.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание папаверина гидрохлорида в пересчете на среднюю массу одной таблетки 0,021 г (соответствует ФС).

В ряде случаев количественное определение фармацевтической субстанции (ЛВ) проводят в аликвотной части навески ГЛФ и содержание (g, г) рассчитывают по формуле

$$g, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{b/A} \cdot P \cdot W}{a \cdot 1000 \cdot V_a}, \quad (2.23)$$

где V – объем раствора титранта, пошедший на титрование, мл; $T_{B/A}$ – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора; W – объем мерной колбы, использованной для разведения, мл; V_a – аликвота, взятая на анализ, мл;

a – навеска ГЛФ, взятая на анализ, г или мл; P – масса или объем ГЛФ по прописи, соответственно г или мл.

ПРИМЕР: Оцените качество раствора хинина дигидрохлорида 50% для инъекций (согласно ФС должно быть 0,485–0,515 г/мл), если 5,0 мл (a) препарата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл (W).

На титрование 25,0 мл (V_a) аликвоты затрачено 30,8 мл (V) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$).

1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 19,87 мг хинина дигидрохлорида ($T_{B/A}$).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \text{ г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P \cdot W}{a \cdot 1000 \cdot V_a} = \frac{30,8 \cdot 1,02 \cdot 19,87 \cdot 1 \cdot 100}{5 \cdot 1000 \cdot 25} = 0,499 \approx 0,5.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание хинина дигидрохлорида в растворе для инъекций 0,5 г/мл (соответствует ФС).

В случае количественного определения фармацевтической субстанции (лекарственного вещества) в аликвотной части навески ГЛФ и проведении контрольного опыта на титрованный раствор содержание ЛВ (g , г) рассчитывают по формуле

$$g, \text{ г} = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P \cdot W}{a \cdot 1000 \cdot V_a}, \quad (2.24)$$

где V_1 , V_2 – соответственно объем титранта в контроле и опыте, мл; $T_{B/A}$ – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора; W – объем мерной колбы, использованной для разведения, мл; V_a – аликвота, взятая на анализ, мл; a – навеска ГЛФ, взятая на анализ, г или мл; P – масса или объем ГЛФ по прописи, соответственно г или мл.

ПРИМЕР: Оцените качество таблеток фурацилина по 0,02 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,018–0,022 г на среднюю массу одной таблетки), если 0,8016 г (a) порошка растертых таблеток растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл (W).

На титрование избытка 0,005М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,0$), добавленного к 5,0 мл (V_a) аликвоты в количестве 5,0 мл, затрачено 3,15 мл (V_2) 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,01$), контрольного опыта – 4,95 мл (V_1) того же титранта. Средняя масса одной таблетки – 0,902 г (P).

1 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,4954 мг фурацилина ($T_{B/A}$).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \text{ г} = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P \cdot W}{a \cdot 1000 \cdot V_a} = \frac{(4,95 - 3,15) \cdot 1,01 \cdot 0,4954 \cdot 0,902 \cdot 100}{0,8016 \cdot 1000 \cdot 5} = 0,0202688 \approx 0,02.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание фурацилина в пересчете на среднюю массу одной таблетки 0,02 г (соответствует ФС).

В параграфе 2.2 было показано, что при количественном определении некоторых фармацевтических субстанций из группы антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов и др.) параллельно проводят контрольный опыт с использованием анализируемого вещества. Одновременно проводят аналогичные испытания с соответствующим государственным стандартным образцом (ГСО).

При использовании указанного варианта количественного определения антибиотиков в готовых лекарственных формах содержание действующего вещества в испытуемом образце (g, %) рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{V \cdot a_2 \cdot A \cdot 100}{V_{cm} \cdot a_1 \cdot (100 - B)} = \frac{(V_1^x - V_2^x) \cdot a_2 \cdot A \cdot 100}{(V_1^{cm} - V_2^{cm}) \cdot a_1 \cdot (100 - B)}, \quad (2.25)$$

где V , $(V_1^x - V_2^x)$ – разность объемов титрованного раствора натрия тиосульфата в контрольном и основном опытах при титровании испытуемого образца антибиотика, мл; V_{cm} , $(V_1^{cm} - V_2^{cm})$ – разность объемов титрованного раствора натрия тиосульфата в контрольном и основном опытах при титровании стандартного образца антибиотика, мл; a_1 , a_2 – соответственно навески анализируемого и стандартного образцов антибиотика, г; A – содержание антибиотика в стандартном образце, %; B – содержание воды в анализируемом образце антибиотика или потеря в массе при высушивании, %.

При оценке качества ГЛФ антибиотиков помимо определения количественного содержания действующего вещества титриметрическими методами (g, %) определяют микробиологическую активность антибиотиков (в ЕД) согласно методикам ГФ и рассчитывают количество ЕД во флаконе по формуле

$$g, \text{ ЕД} = \frac{P \cdot (100 - B) \cdot 1000 \cdot A}{100} = P \cdot (100 - B) \cdot 10 \cdot A, \quad (2.26)$$

где P – масса анализируемого образца антибиотика во флаконе, г; B – потеря в массе при высушивании анализируемого образца или содержание воды, %; A – активность анализируемого образца антибиотика, найденная микробиологическим путем, в пересчете на 1 мг; 1000 – пересчет массы ЛС во флаконе в миллиграммы.

ПРИМЕР: Оцените качество бензилпенициллина калиевой соли во флаконе по 125 000 ЕД по содержанию суммы пенициллинов (согласно ФС должно быть не менее 96%) и количеству единиц действия (ЕД) (согласно ФС каждый флакон должен содержать не менее 90% и не более 110% от количества ЕД, указанных на флаконе).

0,05925 г (a) субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. К 5,0 мл аликвоты добавили наряду с другими реактивами 20,0 мл 0,005М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,01$).

На титрование избытка указанного титранта в опыте затрачено 12,35 мл (V_1^x) 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), в контрольном опыте – 19,55 мл (V_2^x) того же титранта.

Параллельно по аналогичной методике провели количественное определение стандартного образца антибиотика, содержащего 99,8% субстанции, используя навеску 0,06005 г ($a_{ст}$).

При титровании стандартного образца антибиотика в основном опыте затрачено 11,95 мл ($V_1^{ст}$) 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном опыте – 19,60 мл ($V_2^{ст}$).

Масса препарата во флаконе 0,0795 г. Потеря в массе при высушивании образца бензилпенициллина калиевой соли 0,3%.

По результатам микробиологического контроля активность 1 мг анализируемого образца бензилпенициллина калиевой соли составляет 1575 ЕД.

РЕШЕНИЕ: Содержание бензилпенициллина калиевой соли в испытуемом образце в пересчете на сухое вещество равно:

$$g, \% = \frac{V \cdot a_2 \cdot A \cdot 100}{V_{cm} \cdot a_1 \cdot (100 - B)} = \frac{(V_1^x - V_2^x) \cdot a_2 \cdot A \cdot 100}{(V_1^{cm} - V_2^{cm}) \cdot a_1 \cdot (100 - B)} = \frac{(19,55 - 12,35) \cdot 0,06005 \cdot 99,8 \cdot 100}{(19,60 - 11,95) \cdot 0,05925 \cdot (100 - 0,3)} = 95,484 \approx 95,5.$$

Количество единиц действия (g , ЕД) во флаконе анализируемого образца составляет:

$$g, \text{ ЕД} = \frac{P \cdot (100 - B) \cdot 1000 \cdot A}{100} = P \cdot (100 - B) \cdot 10 \cdot A = 0,0795 \cdot (100 - 0,3) \cdot 10 \cdot 1575 = 124836,8625 \approx 124836,9.$$

Найденная активность бензилпенициллина калиевой соли составляет от количества ЕД, указанных на флаконе: $124836,9 \cdot 100 / 125000 = 99,8695 \approx 99,9\%$, что соответствует требованиям ФС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Образец бензилпенициллина калиевой соли соответствует требованиям ФС: содержание суммы пенициллинов в анализируемом образце – 95,5%; количество ЕД во флаконе – 124836,9 (99,9%).

В некоторых ГЛС содержатся ЛВ, очень близкие по химическим свойствам, такие как соли одноименных галогенводородных кислот и щелочных металлов и др. Например, кровезамещающие растворы для инфузий «Ацесоль», «Хлосоль», «Реамберин» и другие содержат различные количества натрия и калия хлоридов. В таких случаях трудно или невозможно провести раздельное количественное определение ингредиентов титриметрическими методами. Как исключение в подобных случаях разрешается рассчитывать суммарное содержание ЛВ, используя средний ориентировочный титр (T_{cp}).

Средний ориентировочный титр зависит от концентрации (прописанного количества) ЛВ, входящих в состав ЛС. Поэтому даже для одних и тех же со-

четаний ЛВ, но прописанных в разных количествах, средний ориентировочный титр имеет разные значения.

Подробно способы расчета среднего ориентировочного титра и варианты использования в количественном анализе приведены в параграфе 2.4 на примере лекарственных форм аптечного изготовления.

В зависимости от задачи, стоящей перед провизором-аналитиком, **средний ориентировочный титр** рассчитывают по упрощенной формуле (2.33) (имеет приблизительное значение) или по формулам (2.34)–(2.35) (имеет более точное значение).

Средний ориентировочный титр, рассчитанный по формуле (2.33), удобен для предварительного расчета объема титранта в том случае, когда этим титрантом одновременно титруются несколько ингредиентов ЛС. Однако далее каждый из суммарно титруемых ЛВ будет определен по результатам титрования селективными методами.

ПРИМЕР: Рассчитайте средний ориентировочный титр и объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$), который пойдет на суммарное титрование хлоридов натрия, калия, магния в 1,0 мл раствора для инфузий «Реамберин».

Состав раствора для инфузий «Реамберин»: меглюмина натрия сукцината – 15,00 г; натрия хлорида (М 58,44) – 6,00 г (b_1); калия хлорида (М 74,56) – 0,30 г (b_2); магния хлорида в пересчете на безводный (М 95,211) – 0,12 г (b_3); натрия гидроксида – 1,788 г; воды для инъекций до 1,0 л).

РЕШЕНИЕ: Учитывая то, что согласно методике ФС магния хлорид будет далее титроваться методом комплексонометрии и рассчитываться отдельно от натрия и калия хлоридов, для расчета теоретического объема 0,1М раствора серебра нитрата можно использовать средний ориентировочный титр, рассчитанный по упрощенной формуле (2.27):

$$(T_{B/A})_{cp}, \text{ мг/мл} = \frac{b_1 \cdot (T_{B/A})_1 + b_2 \cdot (T_{B/A})_2 + \dots + b_i \cdot (T_{B/A})_i}{b_1 + b_2 + \dots + b_i}, \quad (2.27)$$

где $(T_{B/A})_1$; $(T_{B/A})_2$; ...; $(T_{B/A})_i$ – титры соответствия ЛВ по используемому для количественного определения титрованному раствору, мг/мл; b_1 ; b_2 ; ...; b_i – содержание ЛВ в ЛС (по прописи), определяемых по среднему титру, г.

$$\begin{aligned} (T_{B/A})_{cp}, \text{ мг/мл} &= \frac{b_1 \cdot (T_{B/A})_1 + b_2 \cdot (T_{B/A})_2 + b_3 \cdot (T_{B/A})_3}{b_1 + b_2 + b_3} = \frac{6,0 \cdot 5,844 + 0,30 \cdot 7,456 + 0,12 \cdot 4,761}{6,00 + 0,30 + 0,12} = \\ &= \frac{35,0640 + 2,2368 + 0,5713}{6,42} = \frac{37,8721}{6,42} = 5,899. \end{aligned}$$

Теоретический объем 0,1М раствора серебра нитрата, который пойдет на суммарное титрование хлоридов натрия, калия, магния равен:

$$V_{\text{теор}}, \text{ мл} = \frac{a \cdot (b_1 + b_2 + b_3)}{K \cdot T_{B/A} \cdot P} = \frac{1 \cdot 6,42 \cdot 1000}{1,02 \cdot 5,899 \cdot 1000} = 1,088 \approx 1,1 \text{ мл.}$$

ОТВЕТ: Средний ориентировочный титр 0,1М раствора серебра нитрата по сумме хлоридов натрия, калия, магния равен 5,899 мг/мл.

Теоретический объем 0,1М раствора серебра нитрата на суммарное титрование хлоридов натрия, калия, магния – 1,1 мл.

В случае использования *среднего ориентировочного титра* для расчета суммарного содержания ЛВ, которые невозможно оттитровать отдельно, его рассчитывают по формулам (2.28) или (2.29), дающим более точное значение, а следовательно, и наиболее точные результаты количественного определения:

$$(T_{B/A})_{cp., \text{мг/мл}} = \frac{(T_{B/A})_1 \cdot (T_{B/A})_2 \cdot (b_1 + b_2)}{b_1 \cdot (T_{B/A})_2 + b_2 \cdot (T_{B/A})_1}; \quad (2.28)$$

$$(T_{B/A})_{cp., \text{мг/мл}} = \frac{\mathcal{E}_1 \cdot \mathcal{E}_2 \cdot (b_1 + b_2) \cdot C \cdot 1000}{(b_1 \cdot \mathcal{E}_2 + b_2 \cdot \mathcal{E}_1) \cdot 1000}, \quad (2.29)$$

где C – концентрация титрованного раствора, используемого для титрования суммы веществ, М; n . Остальные обозначения приведены выше.

ПРИМЕР: Рассчитайте средний ориентировочный титр и количественное содержание хлоридов натрия и калия в растворе для инфузий «Реамберин», если на суммарное титрование хлоридов натрия, калия, магния в 25,0 мл препарата по методу Мора затрачено 26,35 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

Состав раствора для инфузий «Реамберин»: меглюмина натрия сукцината – 15,00 г; натрия хлорида (М 58,44) – 6,00 г (b_1); калия хлорида (М 74,56) – 0,30 г (b_2), магния хлорида в пересчете на безводный (М 95,211) – 0,12 г (b_3); натрия гидроксида – 1,788 г; воды для инъекций до 1,0 л.

РЕШЕНИЕ: Для расчета суммарного количественного содержания хлоридов натрия и калия в препарате «Реамберин» необходимо рассчитать средний ориентировочный титр по формуле (2.28), дающей точное значение:

$$(T_{B/A})_{cp., \text{мг/мл}} = \frac{(T_{B/A})_1 \cdot (T_{B/A})_2 \cdot (b_1 + b_2)}{b_1 \cdot (T_{B/A})_2 + b_2 \cdot (T_{B/A})_1} = \frac{(6000 + 300) \cdot 5,844 \cdot 7,456}{6000 \cdot 7,456 + 5,844 \cdot 300} = 5,90479 \approx 5,905.$$

Предварительный расчет показал, что объемом 0,1М раствора серебра нитрата, идущим на титрование магния хлорида в аликвоте, можно пренебречь, так как он составляет 0,025 мл, т. е. менее 0,1% ($0,025 \cdot 100 / 26,350,09487 \approx 0,095\%$). Следовательно, количественное содержание хлоридов натрия и калия равно:

$$g, \text{ г} = \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot (T_{B/A})_{cp.} \cdot 1000 \cdot 100}{10,0 \cdot 10,0 \cdot 1000} = \frac{26,35 \cdot 1,02 \cdot 5,905 \cdot 1000}{25,0 \cdot 1000} = 6,3483 \approx 6,35.$$

ОТВЕТ: Суммарное содержание хлоридов натрия и калия в растворе для инфузий «Реамберин» – 6,35 г.

Для количественного определения фармацевтических субстанций (ЛВ) в многокомпонентных ГЛФ в случае мешающего влияния сопутствующих ингредиентов используют сочетание различных титриметрических и физико-химических методов. В этом случае способы расчета содержания действующих веществ значительно усложняются.

Некоторые примеры комбинирования титриметрических и физико-химических методов в анализе лекарственных форм сложного состава будут рассмотрены на примере лекарственных форм индивидуального изготовления сложного состава (параграф **2.4 АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ**).

Для заключения о качестве ГЛФ по показателю «Количественное определение» полученные результаты сравнивают со значениями, приведенными в указанном разделе частной ФС. Эти значения рассчитаны согласно нормам допустимых отклонений, утвержденным Фармакопейным комитетом для соответствующего вида ГЛФ (таблетки, инъекционные лекарственные формы и др.) и приведенным в действующей ГФ РФ.

Провизор-аналитик должен уметь рассчитывать значения допустимых норм содержания фармацевтической субстанции (лекарственного вещества) в ГЛФ согласно НД.

ПРИМЕР: Рассчитайте допустимые пределы содержания изониазида в таблетках по 0,2 г (b , г).

РЕШЕНИЕ: Согласно ОФС «Таблетки» действующей ГФ допустимые отклонения в содержании фармацевтической субстанции при дозировке 0,1–0,3 г должны составлять $\pm 5\%$ (ω).

Прописанное количество действующего вещества (0,2 г) принимают за 100%. Затем рассчитывают массу ЛВ (Δb , г), приходящуюся на допустимое отклонение ($\omega \pm 5\%$):

$$0,2 \text{ г } (b) - 100\%$$

$$(\Delta b, \text{ г}) - 5\% (\omega).$$

$$\Delta b, \text{ г} = b \cdot \omega / 100 = 0,2 \cdot 5,0 / 100 = \pm 0,01 \text{ (г)}.$$

Нижний предел содержания изониазида в таблетках по 0,2 г равен:

$$b - \Delta b = 0,2 - 0,01 = 0,19 \text{ г; верхний предел: } b + \Delta b = 0,2 + 0,01 = 0,21 \text{ г}.$$

ОТВЕТ: Допустимое содержание изониазида в таблетках по 0,2 г равно: $0,2 \pm 0,01$ г или 0,19–0,21 г.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

2.2.1. Приведите уравнения реакций количественного определения метенамина (гексаметилентетрамина) в таблетках и растворе для инъекций согласно методике ФС. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Оцените качество таблеток метенамина (гексаметиленetetрамина) (М 140,19) по 0,25 г (согласно ФС должно быть 0,238–0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки), если к 0,1241 г порошка растертых таблеток добавлено 50,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора серной кислоты ($K = 1,00$).

На титрование избытка серной кислоты в основном опыте затрачено 21,6 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$), в контрольном опыте – 49,8 мл того же титранта. Средняя масса одной таблетки – 0,314 г.

б. Оцените качество раствора метенамина (гексаметиленetetрамина) 40% для инъекций (согласно ФС должно быть 0,388–0,412 г/мл), если 5,0 мл препарата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

К 5,0 мл аликвоты добавили 50,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора серной кислоты ($K = 0,98$). На титрование избытка серной кислоты в основном опыте затрачено 21,4 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$), в контрольном опыте – 49,9 мл того же титранта.

2.2.2. Приведите уравнения реакций количественного определения барбитала (М 184,20) в таблетках методом неводного титрования. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток барбитала по 0,25 г, чтобы на титрование пошло 15 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$). Масса 20 таблеток 10,252 г.

б. Оцените качество таблеток барбитала по 0,25 г (согласно ФС должно быть 0,238–0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки), если на титрование 0,1523 г порошка растертых таблеток израсходовано 4,05 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$), в контрольном опыте – 0,5 мл того же титранта. Масса 20 таблеток – 10,514 г.

2.2.3. Приведите уравнения реакций количественного определения фтивазида (М 289,29) в таблетках методом неводного титрования. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток фтивазида по 0,3 г, чтобы на титрование пошло 10 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$). Масса 20 таблеток – 10,184 г.

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,01$), который пойдет на титрование 0,1496 г порошка растертых таблеток фтивазида по 0,5 г. Масса 20 таблеток – 12,343 г.

в. Оцените качество таблеток фтивазида по 0,3 г (согласно ФС должно быть 0,285–0,315 г, считая на среднюю массу одной таблетки), если на титрование 0,1521 г порошка растертых таблеток затрачено 5,10 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,02$), контрольного опыта – 0,2 мл того же титранта. Масса 20 таблеток – 6,218 г.

2.2.4. Приведите уравнения реакций количественного определения фенобарбитала (М 232,24) в таблетках методом неводного титрования. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток фенобарбитала по 0,05 г, чтобы на титрование затра-

тить 5 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$). Масса 20 таблеток – 5,064 г.

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 0,1496 г порошка растертых таблеток фенобарбитала по 0,1 г. Масса 20 таблеток – 3,056 г.

в. Оцените качество таблеток фенобарбитала по 0,1 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,095–0,105 г в пересчете на среднюю массу одной таблетки), если на титрование 0,1505 г порошка растертых таблеток затрачено 3,55 мл 0,1М раствора натрия гидроксида в смеси метанола и бензола ($K = 1,02$). Масса 20 таблеток – 3,210 г.

2.2.5. Приведите уравнения реакций количественного определения глутаминовой кислоты (М 147,13) в таблетках методом алкалиметрии по методике ФС.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску таблеток глутаминовой кислоты по 0,25 г, покрытых оболочкой, чтобы на титрование пошло 10 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$). Масса одной таблетки с оболочкой равна 0,503 г.

б. Оцените качество таблеток глутаминовой кислоты по 0,25 г, покрытых оболочкой, по количественному содержанию (согласно ФС в одной таблетке должно быть 0,238–0,262 г), если на суммарное титрование 2 таблеток по методике ФС пошло 35,50 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$).

в. Рассчитайте допустимые нормы содержания глутаминовой кислоты в таблетках по 0,25 г, покрытых оболочкой, если согласно ГФ они не должны превышать $\pm 5\%$

2.2.6. Приведите уравнения реакций количественного определения изониазида (М 137,14) в таблетках методом иодиметрии.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток изониазида по 0,1 г, чтобы на титрование пошло 20 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,98$). Масса 20 таблеток – 4,290 г.

Укажите объем титранта, который необходимо добавить к рассчитанной навеске для варианта обратной иодиметрии.

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,00$), который пойдет на титрование избытка титрованного раствора иода, если 0,2103 г порошка растертых таблеток изониазида по 0,2 г растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

К 50,0 мл фильтрата добавили 50,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,02$). Масса 20 таблеток – 5,128 г.

в. Оцените качество таблеток изониазида по 0,3 г по количественному содержанию (должно быть согласно ФС 0,285–0,315 г, считая на среднюю массу одной таблетки), если 0,1984 г порошка растертых таблеток растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, профильтровали.

К 50,0 мл фильтрата добавили 50,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,98$), на титрование избытка которого затрачено 30,7 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$). В контрольном опыте затрачено 48,0 мл того же титранта. Масса 20 таблеток – 10,248 г.

г. Рассчитайте допустимые пределы количественного содержания изониазида в таблетках, содержащих соответственно по 0,01 г; 0,2 г; 0,3 г действующего вещества, если согласно ГФ они не должны превышать $\pm 5\%$.

2.2.7. Приведите уравнения реакций количественного определения бензилпенициллина натриевой соли методом иодиметрии. Поясните особенность выполнения контрольного опыта.

а. Оцените качество бензилпенициллина натриевой соли во флаконе по 500 000 ЕД по содержанию суммы пенициллинов (согласно ФС должно быть не менее 96%) и количеству единиц действия (ЕД) (согласно ФС каждый флакон должен содержать не менее 90 и не более 110% от количества ЕД, указанных на флаконе)

0,06495 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. К 5,0 мл аликвоты добавили наряду с другими реактивами 20,0 мл 0,005М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,01$).

На титрование избытка указанного титранта в опыте израсходовано 11,60 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), в контрольном опыте – 19,40 мл того же титранта.

Параллельно по аналогичной методике провели количественное определение стандартного образца антибиотика, содержащего 99,8% субстанции, используя навеску 0,06015 г. При титровании стандартного образца антибиотика в основном опыте затрачено 11,95 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном опыте – 19,60 мл.

Масса препарата во флаконе 0,3156 г. Потеря в массе при высушивании образца бензилпенициллина натриевой соли 0,5%.

По результатам микробиологического контроля активность 1 мг анализируемого образца бензилпенициллина натриевой соли составляет 1650 ЕД.

б. Оцените качество бензилпенициллина натриевой соли во флаконе по 125 000 ЕД по содержанию суммы пенициллинов (согласно ФС должно быть не менее 96%) и количеству единиц действия (ЕД) (согласно ФС каждый флакон должен содержать не менее 90 и не более 110% от количества ЕД, указанных на флаконе).

0,05985 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. К 5,0 мл аликвоты добавили наряду с другими реактивами 20,0 мл 0,005М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,01$). На титрование избытка указанного титранта в основном опыте затрачено 12,45 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), в контрольном опыте – 19,40 мл того же титранта.

Параллельно по аналогичной методике провели количественное определение стандартного образца антибиотика, содержащего 99,8% субстанции, используя навеску 0,06015 г. При титровании стандартного образца антибиотика в основном опыте затрачено 11,95 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном опыте – 19,60 мл.

Масса препарата во флаконе 0,07465 г. Потеря в массе при высушивании образца бензилпенициллина натриевой соли – 1,0%.

По результатам микробиологического контроля активность 1 мг анализируемого образца бензилпенициллина натриевой соли составляет 1600 ЕД.

2.2.8. Приведите уравнения реакций количественного определения бензилпенициллина новокаиновой соли методом иодиметрии.

а. Оцените качество бензилпенициллина новокаиновой соли во флаконе по 300 000 ЕД по содержанию суммы пенициллинов (согласно ФС должно быть не менее 96%) и количеству единиц действия (ЕД) (согласно ФС каждый флакон должен содержать не менее 90 и не более 110% от количества ЕД, указанных на флаконе).

0,07885 г субстанции растворили в 20 мл 1/15М фосфатного буфера рН 7,0, довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, перемешали. К 10,0 мл аликвоты добавили 20,0 мл 0,005М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,00$), на титрование избытка которого в основном опыте пошло 14,05 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,98$), в контрольном опыте – 19,00 мл того же титранта.

Параллельно по аналогичной методике провели количественное определение стандартного образца антибиотика, содержащего 100,1% действующего вещества, используя навеску 0,08025 г. В основном опыте на титрование стандартного образца антибиотика затрачено 13,70 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном опыте – 19,20 мл.

Масса препарата во флаконе 0,309 г. Содержание воды в анализируемом образце составляет 4,0%.

По результатам микробиологического контроля активность 1 мг анализируемого образца бензилпенициллина новокаиновой соли – 920 ЕД.

б. Оцените качество бензилпенициллина новокаиновой соли во флаконе по 1 200 000 ЕД по содержанию суммы пенициллинов (согласно ФС должно быть не менее 96%) и количеству единиц действия (ЕД) (согласно ФС каждый флакон должен содержать не менее 90 и не более 110% от количества ЕД, указанных на флаконе).

0,07990 г субстанции растворили в 20 мл 1/15М фосфатного буфера рН 7,0, довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, перемешали. К 10,0 мл аликвоты добавили 20,0 мл 0,005 М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,00$), на титрование избытка которого в основном опыте израсходовано 14,35 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,98$), в контрольном опыте – 19,50 мл того же титранта.

Параллельно по аналогичной методике провели количественное определение стандартного образца антибиотика, содержащего 99,8% действующего вещества, используя навеску 0,08005 г. В основном опыте на титрование стандартного образца антибиотика затрачено 14,30 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном опыте – 19,80 мл.

Масса препарата во флаконе 1,205 г. Содержание воды в анализируемом образце составляет 4,2%.

По результатам микробиологического контроля активность 1 мг анализируемого образца бензилпенициллина новокаиновой соли – 965 ЕД.

2.2.9. Приведите уравнения реакций количественного определения бензилпенициллина калиевой соли методом иодиметрии.

а. Оцените качество бензилпенициллина калиевой соли во флаконе по 250 000 ЕД по содержанию суммы пенициллинов (согласно ФС должно быть не менее 96%) и количеству единиц действия (ЕД) (согласно ФС каждый флакон должен содержать не менее 90% и не более 110% от количества ЕД, указанных на флаконе).

0,05925 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. К 5,0 мл аликвоты добавили наряду с другими реактивами 20,0 мл 0,005М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,01$). На титрование избытка указанного титранта в основном опыте затрачено 12,35 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), в контрольном опыте – 19,55 мл того же титранта.

Параллельно по аналогичной методике провели количественное определение стандартного образца антибиотика, содержащего 99,8% субстанции, используя навеску 0,06005 г. При титровании стандартного образца антибиотика в основном опыте затрачено 11,95 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном опыте – 19,60 мл.

Масса препарата во флаконе 0,165 г. Потеря в массе при высушивании образца бензилпенициллина калиевой соли 0,3%.

По результатам микробиологического контроля активность 1 мг анализируемого образца бензилпенициллина калиевой соли составляет 1575 ЕД.

б. Оцените качество бензилпенициллина калиевой соли во флаконе по 1 000 000 ЕД по содержанию суммы пенициллинов (согласно ФС должно быть не менее 96%) и количеству единиц действия (ЕД) (согласно ФС каждый флакон должен содержать не менее 90% и не более 110% от количества ЕД, указанных на флаконе).

0,06025 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. К 5,0 мл аликвоты добавили наряду с другими реактивами 20,0 мл 0,005 М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,01$), на титрование избытка которого в опыте израсходовано 12,15 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$), в контрольном опыте – 19,55 мл того же титранта.

Параллельно по аналогичной методике провели количественное определение стандартного образца антибиотика, содержащего 99,8% субстанции, используя навеску 0,06005 г. При титровании стандартного образца антибиотика в основном опыте затрачено 11,95 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата, в контрольном опыте – 19,60 мл.

Масса препарата во флаконе 0,732 г. Потеря в массе при высушивании образца бензилпенициллина калиевой соли 0,8%.

По результатам микробиологического контроля активность 1 мг анализируемого образца бензилпенициллина калиевой соли составляет 1545 ЕД.

2.2.10. Приведите уравнения реакций количественного определения папаверина гидрохлорида (М 375,86) в таблетках методом ацидиметрии в неводной среде. Укажите индикатор, возможные переходы окраски в точке конца титрования. Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток папаверина гидрохлорида по 0,02 г, чтобы на титро-

вание пошло 5 мл 0,05М раствора хлорной кислоты ($K = 1,0$). Масса 20 таблеток – 5,322 г.

б. Оцените качество таблеток папаверина гидрохлорида по 0,02 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,018–0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки), если на титрование 0,5231 г порошка растертых таблеток израсходовано 2,3 мл 0,05 М раствора хлорной кислоты ($K = 1,02$). На титрование контрольного опыта затрачено 0,2 мл того же титранта. Средняя масса одной таблетки – 0,261 г.

в. Рассчитайте допустимые нормы содержания папаверина гидрохлорида в таблетках по 0,02 г, если согласно ГФ они не должны превышать $\pm 10\%$

2.2.11. Приведите уравнения реакций количественного определения тиамин хлорида (М 337,27) в растворе для инъекций методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты. Укажите индикатор, возможные переходы окраски в точке конца титрования. Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

а. Оцените качество раствора тиамин хлорида 5% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,0475–0,0525 г в 1 мл препарата), если на титрование 1,0 мл препарата затрачено 3,4 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$), контрольного опыта – 0,2 мл того же титранта.

б. Рассчитайте навеску 5% раствора тиамин хлорида для инъекций, чтобы на титрование пошло 5 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$).

в. Рассчитайте объем 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 1,0 мл 5% раствора тиамин хлорида для инъекций.

2.2.12. Приведите уравнения реакций количественного определения новокаин гидрохлорида (прокаин гидрохлорида) (М 272,78 г) в растворе для инъекций методом нитритометрии. Укажите возможные варианты установления точки конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску 0,25% раствора новокаин гидрохлорида (прокаин гидрохлорида), чтобы на титрование пошло 5 мл 0,05М раствора натрия нитрита ($K = 1,02$).

б. Рассчитайте допустимые пределы содержания новокаин гидрохлорида (прокаин гидрохлорида) в граммах в растворах для инъекций соответственно 0,25; 0,5; 1; 2% концентрации, если согласно требованиям ФС они не должны превышать $\pm 3\%$.

в. Оцените качество раствора новокаин гидрохлорида (прокаин гидрохлорида) 0,25% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,00242–0,00258 г в 1 мл препарата), если на титрование 25,0 мл препарата затрачено 4,30 мл 0,05М раствора натрия нитрита ($K = 0,98$).

2.2.13. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия тиосульфата (М 248,18) в растворе для инъекций методом иодиметрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Поясните особенность добавления индикатора при титровании препаратов натрия тиосульфата титрованным раствором иода и при титровании препаратов иода титрованным раствором натрия тиосульфата.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску (объем) 30% раствора натрия тиосульфата (мл), чтобы на титрование пошло 15 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,99$).

б. Оцените качество раствора натрия тиосульфата 30% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,291–0,309 г в 1 мл препарата), если 10,0 мл препарата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250,0 мл. На титрование 25,0 мл аликвоты затрачено 12,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,01$).

в. Рассчитайте объем 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 25,0 мл аликвоты, если 10,0 мл анализируемого раствора натрия тиосульфата 30% для инъекций довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250,0 мл.

2.2.14. Приведите уравнения реакций количественного определения сульфаниламида (стрептоцида) (М 172,21) в таблетках методом нитритометрии согласно методике ФС.

Укажите переход окраски индикатора тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим в точке конца титрования. Поясните роль метиленового синего.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток сульфаниламида (стрептоцида) по 0,3 г, чтобы на титрование пошло 15 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,99$). Масса 20 таблеток 10,840 г.

б. Оцените качество таблеток сульфаниламида (стрептоцида) по 0,5 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,475–0,525 г в пересчете на среднюю массу одной таблетки), если на титрование 0,2584 г порошка растертых таблеток израсходовано 13,9 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,02$). Средняя масса одной таблетки 0,535 г.

2.2.15. Приведите уравнения реакций количественного определения магния сульфата (М 246,48) в растворе для инъекций методом комплексонометрии. Укажите индикатор и переход окраски в точке конца титрования.

Поясните необходимость титрования в среде аммиачного буферного раствора.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску 20% раствора магния сульфата (мл), чтобы на титрование пошло 20 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,00$).

б. Оцените качество 25% раствора магния сульфата для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,242–0,258 г/мл), если 5,0 мл препарата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250,0 мл. На титрование 50,0 мл аликвоты затрачено 20,5 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,99$), контрольного опыта – 0,3 мл того же титранта.

2.2.16. Приведите уравнения реакций количественного определения антипирина (М 188,23) в таблетках согласно ФС. Укажите индикатор и переход окраски в точке конца титрования. Поясните роль хлороформа в процессе титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток антипирина по 0,25 г, чтобы на титрование пошло 15 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,00$). Масса 20 таблеток – 10,143 г.

б. Рассчитайте объем 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 0,3021 г порошка растертых таблеток антипирина по 0,25 г. Масса 20 таблеток – 10,143 г.

в. Оцените качество таблеток антипирина по 0,25 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,238–0,262 г в пересчете на среднюю массу одной таблетки), если к 0,29845 г порошка растертых таблеток после соответствующей обработки добавили 50,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,99$).

На титрование избытка титрованного раствора иода затрачено 34,10 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$). В контрольном опыте израсходовано 48,50 мл того же титранта. Масса 20 таблеток – 10,024 г.

2.2.17. Приведите уравнения реакций количественного определения анальгина (метамизол-натрия) (М 351,36) в таблетках и растворе для инъекций методом иодиметрии.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток анальгина (метамизол натрия) по 0,5 г, чтобы на титрование пошло 20 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,00$). Масса 20 таблеток – 12,200 г.

б. Рассчитайте объем 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 0,50225 г порошка растертых таблеток анальгина (метамизол-натрия) по 0,5 г. Масса 20 таблеток – 12,146 г.

в. Оцените качество таблеток анальгина (метамизол-натрия) по 0,5 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,475–0,525 г в пересчете на среднюю массу одной таблетки), если 0,5048 г порошка растертых таблеток довели до метки спиртовой смеси в мерной колбе вместимостью 50,0 мл, отфильтровали.

На титрование 25,0 мл фильтрата израсходовано 11,8 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,99$). Масса 20 таблеток – 12,084 г.

г. Рассчитайте навеску (объем, мл) 50% раствора анальгина (метамизол-натрия) для инъекций, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,00$).

д. Рассчитайте объем 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 50,0 мл аликвоты, если 5,0 мл 50% раствора анальгина (метамизол-натрия) для инъекций довели до метки спиртовой смеси в мерной колбе вместимостью 250,0 мл.

е. Оцените качество раствора анальгина (метамизол-натрия) 50% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,475–0,525 г/мл), если 5,0 мл препарата довели до метки спиртовой смеси в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

На титрование 25,0 мл аликвоты затрачено 35,20 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,99$).

2.2.18. Приведите уравнения реакций количественного определения бромкамфоры (М 231,14) в таблетках методом аргентометрии по Фольгарду.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток бромкамфоры по 0,15 г, чтобы на титрование пошло 15 мл 0,1М серебра нитрата ($K = 1,01$). Масса 20 таблеток – 5,012 г.

б. Оцените качество таблеток бромкамфоры по 0,25 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,238–0,262 г в пересчете на среднюю массу одной таблетки).

К 0,2018 г порошка растертых таблеток после предварительной минерализации добавили 15 мл азотной кислоты, 5 капель раствора железоаммонийных квасцов, 0,1 мл 0,1М раствора аммония роданида ($K = 0,98$). На титрование полученного раствора израсходовано 5,95 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$). Масса 20 таблеток – 7,668 г.

2.2.19. Приведите уравнения реакций количественного определения в 10% растворе сульфокамфокаина для инъекций сульфокамфорной кислоты методом нейтрализации и основания прокаина (основания новокаина) методом нитритометрии.

а. Рассчитайте титр титранта по сульфокамфорной кислоте (М 232,14), навеску (мл) 10% раствора сульфокамфокаина для инъекций, чтобы на титрование пошло 10 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,00$).

б. Оцените качество раствора сульфокамфокаина для инъекций по количественному содержанию действующих веществ (согласно ФС должно быть основания прокаина (основания новокаина) 0,04788–0,05292 г/мл; сульфокамфорной кислоты 0,04712–0,05209 г/мл).

На титрование основания прокаина (основания новокаина) (М 236,40) в 5,0 мл препарата затрачено 10,5 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,0$).

На титрование сульфокамфорной кислоты (М 232,14) в 5,0 мл препарата израсходовано 11,2 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$).

2.2.20. Приведите уравнения реакций количественного определения в консерванте крови «Глюгидир» натрия цитрата двузамещенного (М 263,11) методом алкаиметрии и глюкозы (М 198,17) методом иодиметрии.

Оцените качество образца консерванта крови «Глюгидир» по количественному содержанию натрия цитрата двузамещенного (согласно ФС должно быть 1,94–2,06%) и глюкозы (согласно ФС должно быть 2,85–3,15%).

На титрование натрия цитрата двузамещенного в 10,0 мл препарата затрачено 7,6 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$).

При количественном определении глюкозы к 1,0 мл препарата добавили 25,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,0$), на титрование избытка которого израсходовано 22,0 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,98$). В контрольном опыте израсходовано 25,3 мл того же титранта.

2.2.21. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия ацетата методом ацидиметрии и натрия хлорида методом аргентометрии по Мору в растворе для инфузий «Дисоль» (состав: натрия ацетата 2,0 г; натрия хлорида 6,0 г; воды для инъекций до 1 л).

Оцените качество образца раствора для инфузий «Дисоль» по количественному содержанию натрия ацетата (согласно ФС должно быть 0,19–0,21%) и натрия хлорида (согласно ФС должно быть 0,57–0,63%).

На титрование натрия ацетата (М 136,08) в 20,0 мл препарата затрачено 2,9 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$).

На титрование натрия хлорида (М 58,44) в 10,0 мл препарата израсходовано 10,4 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

2.2.22. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия ацетата методом ацидиметрии и суммарного титрования натрия и калия хлоридов методом аргентометрии по Морю в растворе для инфузий «Хлосоль» (состав: натрия ацетата – 3,6 г; натрия хлорида – 4,75 г; калия хлорида – 1,5 г; воды для инъекций до 1 л).

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр (точный) 0,1М раствора серебра нитрата для суммарного определения натрия хлорида (М 58,44) и калия хлорида (М 74,56) в анализируемом препарате.

б. Оцените качество образца раствора для инфузий «Хлосоль» по количественному содержанию натрия ацетата (согласно ФС должно быть 0,34–0,38%) и суммарному содержанию натрия и калия хлоридов (согласно ФС должно быть 0,59–0,66%).

На титрование натрия ацетата (М 136,08) в 10,0 мл препарата израсходовано 2,45 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$).

На суммарное титрование натрия хлорида (М 58,44) и калия хлорида (М 74,56) в 10,0 мл препарата затрачено 9,7 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$).

2.2.23. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия ацетата методом ацидиметрии и суммарного титрования натрия и калия хлоридов методом аргентометрии по Морю в растворе для инфузий «Ацесоль» (состав: натрия ацетата – 2,0 г; натрия хлорида – 5,0 г; калия хлорида – 1,0 г; воды для инъекций до 1 л).

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр (точный) 0,1М раствора серебра нитрата для суммарного определения натрия хлорида (М 58,44) и калия хлорида (М 74,56) в анализируемом препарате.

б. Оцените качество образца препарата «Ацесоль» по количественному содержанию натрия ацетата (согласно ФС должно быть 0,19–0,21%) и суммарному содержанию натрия и калия хлоридов (согласно ФС должно быть 0,57–0,63%).

На титрование натрия ацетата (М 136,08) в 20,0 мл препарата израсходовано 2,8 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,0$).

На суммарное титрование натрия хлорида (М 58,44) и калия хлорида (М 74,56) в 10,0 мл препарата затрачено 9,3 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$).

2.2.24. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия гидрокарбоната методом ацидиметрии и суммарного титрования натрия и калия хлоридов методом аргентометрии по Морю в растворе для инфузий «Три-

соль» (состав: натрия гидрокарбоната – 4,0 г; натрия хлорида – 5,0 г; калия хлорида – 1,0 г; воды для инъекций до 1 л).

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр (точный) для определения суммарного содержания натрия хлорида (М 58,44) и калия хлорида (М 74,56) в препарате «Трисоль» и навеску препарата (мл), чтобы на суммарное титрование натрия и калия хлоридов пошло 15 мл 0,1М раствора серебра нитрата (К = 1,0).

б. Оцените качество образца препарата «Трисоль» по количественному содержанию натрия гидрокарбоната (согласно ФС должно быть 0,38–0,42%) и суммарному содержанию натрия и калия хлоридов (согласно ФС должно быть 0,57–0,63%).

На титрование натрия гидрокарбоната (М 84,01) в 20,0 мл препарата затрачено 10,1 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты (К = 1,02).

На суммарное титрование натрия хлорида (М 58,44) и калия хлорида (М 74,56) в 10,0 мл препарата затрачено 10,1 мл 0,1М раствора серебра нитрата (К = 1,01).

2.2.25. Приведите уравнения реакций количественного определения суммы хлоридов натрия, калия и магния методом аргентометрии по Мору и магния хлорида методом комплексонометрии в растворе для инфузий «Реамберин» (состав: меглюмина натрия сукцинат – 15,00 г; натрия хлорида (М 58,44) – 6,00 г; калия хлорида (М 74,56) – 0,30 г; магния хлорида безводного (М 95,211) – 0,12 г; натрия гидроксида (М 40,01) – 1,788 г; воды для инъекций до 1,0 л).

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр, имеющий приблизительное значение, и средний ориентировочный титр, имеющий точное значение, для расчета суммарного содержания натрия хлорида, калия хлорида и магния хлорида в растворе для инфузий «Реамберин».

б. Рассчитайте средний ориентировочный титр, имеющий точное значение, для расчета суммарного содержания натрия хлорида и калия хлорида и объем 0,1М раствора серебра нитрата (К = 1,0), который пойдет на суммарное титрование натрия и калия хлоридов в 25,0 мл препарата.

в. Рассчитайте средний ориентировочный титр (точный) для расчета суммарного содержания натрия хлорида и калия хлорида.

Оцените качество раствора для инфузий «Реамберин» по количественному содержанию суммы хлоридов натрия и калия (согласно ФС должно быть 5,985–6,615 г/л), если на титрование 25,0 мл препарата затрачено 25,65 мл 0,1М раствора серебра нитрата (К = 1,02). Объемом 0,1М раствора серебра нитрата, затраченного на титрования магния хлорида в использованной навеске препарата можно пренебречь.

г. Оцените качество раствора для инфузий «Реамберин» по количественному содержанию магния хлорида (согласно ФС должно быть 0,111–0,129 г/л), если на титрование 100,0 мл препарата затрачено 6,35 мл 0,02М раствора натрия эдетата (трилона Б) (К = 0,98).

2.2.26. Приведите уравнения реакций количественного определения калия бромида (М 119,01) в таблетках «Адонис-бром» методом аргентометрии по Фольгарду. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество таблеток «Адонис-бром» по количественному содержанию калия бромида (согласно ФС должно быть 0,237–0,262 г, считая на среднюю массу таблетки), если 2,40170 г порошка растертых таблеток растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 200 мл, отфильтровали.

К 20,0 мл фильтрата добавили 20,0 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$), на титрование избытка которого затрачено 12,2 мл 0,1М раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) ($K = 0,98$). Масса 20 таблеток – 12,625 г.

2.2.27. Приведите уравнения реакций количественного определения натрия хлорида ($M 58,44$) методом аргентометрии по Мору. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество таблеток натрия хлорида по 0,9 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,86–0,94 г, считая на среднюю массу таблетки).

Согласно методике ФС 1,03280 г порошка растертых таблеток растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл. На титрование 5,0 мл аликвоты затрачено 16,5 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$). Средняя масса одной таблетки – 0,921 г.

2.2.28. Приведите уравнения реакций количественного определения кальция глюконата ($M 448,4$) методом комплексонометрии. Укажите роль аммиачного буфера в процессе титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску порошка растертых таблеток кальция глюконата по 0,5 г, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05М натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,0$). Средняя масса одной таблетки – 0,535 г.

б. Оцените качество таблеток кальция глюконата по 0,5 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,475–0,525 г, считая на среднюю массу таблетки).

Для анализа 2,40365 г порошка растертых таблеток поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворили в воде при нагревании, охладили, довели водой до метки, перемешали, отфильтровали. На титрование 20,0 мл фильтрата затрачено 20,4 мл 0,05 М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,01$). Средняя масса одной таблетки – 0,532 г.

2.2.29. Приведите уравнения реакций количественного определения кальция хлорида ($M 219,08$) в растворе для инъекций методом комплексонометрии.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, объем 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,0$), который пойдет на титрование 10,0 мл аликвоты, если 10,0 мл раствора кальция хлорида 10% для инъекций довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл.

б. Оцените качество раствора кальция хлорида 10% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,097–0,103 г в 1 мл препарата), если 10,0 мл препарата довели водой до метки в мерной колбе вме-

стимостью 100 мл. На титрование 10,0 мл аликвоты затрачено 9,4 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$).

2.2.30. Приведите уравнения реакций количественного определения калия хлорида ($M_{74,56}$) в растворе для инъекций методом аргентометрии по Фаянсу. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования, оптимальную среду для титрования.

Оцените качество раствора калия хлорида 5% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,097–0,103 г в 1 мл препарата), если 5,0 мл препарата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 200 мл. На титрование 50,0 мл аликвоты израсходовано 6,7 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$).

2.2.31. Приведите уравнения реакций количественного определения аскорбиновой кислоты ($M_{176,13}$) в растворе для инъекций методом иодатометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску (объем, мл) раствора аскорбиновой кислоты 10% для инъекций, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия иодата ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте объем 0,0167М (0,1 н.) раствора калия иодата ($K = 1,02$), который пойдет на титрование 5,0 мл раствора аскорбиновой кислоты 5% для инъекций.

в. Оцените качество раствора аскорбиновой кислоты 10% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,095–0,105 г в 1 мл препарата), если на титрование 2,0 мл препарата затрачено 24,3 мл 0,0167М (0,1 н.) раствора калия иодата ($K = 0,98$).

2.2.32. Приведите уравнения реакций количественного определения изониазида ($M_{137,14}$) методом ацидиметрии в среде ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида. Поясните роль растворителя в процессе титрования. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования, необходимость контрольного опыта на индикатор.

Оцените качество таблеток изониазида по 0,1 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,095–0,105 г, считая на среднюю массу таблетки), если на титрование 1,00230 г порошка растертых таблеток затрачено 13,6 мл 0,1М раствора хлорной кислоты ($K = 1,01$), контрольного опыта – 0,15 мл. Масса 20 таблеток – 10,225 г.

2.2.33. Приведите уравнения реакций количественного определения иода ($A_r 126,90$) методом иодометрии и кислоты ортофосфорной ($M_{98,00}$) алкалиметрии в препарате «Иодонат» (состав: иода – 52,0 г; калия иодида – 52,0 г; кислоты ортофосфорной – 50,0 г; волгоната – 249,7 г; воды до 1 л).

Оцените качество образца препарата «Иодонат» по количественному содержанию иода (согласно ФС должно быть 4,0–5,0%) и ортофосфорной кислоты (согласно ФС должно быть 5,0–6,2%).

На титрование иода в 2,0 мл препарата израсходовано 7,1 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,98$).

На титрование ортофосфорной кислоты в той же навеске препарата затрачено 12,7 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0$).

2.4. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Лекарственные средства (ЛС) аптечного изготовления, как и готовые лекарственные формы (ГЛФ), характеризуются большим разнообразием: порошки для внутреннего и наружного применения, глазные капли, микстуры, мази и т. д. Процесс изготовления ЛС по индивидуальным прописям, требованиям лечебных учреждений (ЛУ), внутриаптечной заготовки, а также концентратов и полуфабрикатов считается завершенным только после оценки их качества и правильности оформления.

2.4.1. Контроль качества лекарственных средств аптечного изготовления для медицинского применения

Как и для ГЛФ, качество ЛС аптечного изготовления устанавливают по комплексу показателей. В то же время для ЛС аптечного изготовления отсутствует официально утвержденная НД типа ФС. Номенклатуру ЛС индивидуального изготовления, подлежащих обязательному контролю, нормативные значения определяемых показателей качества и другие характеристики внутриаптечного контроля устанавливают действующие ГФ, приказы и инструкции МЗ РФ.

В настоящее время действуют приложения к **Приказу МЗ РФ № 751н от 26.10.2015 г.** «Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» и к **Приказу МЗ РФ № 214 от 15.08.1997 г.** «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках».

Эти нормативные акты устанавливают правила изготовления и отпуска ЛС по рецептам и требованиям-накладным медицинских организаций в аптеках, находящихся на территории России, независимо от организационно-правовых форм и ведомственной принадлежности (государственные, частные, ведомственные, сетевые, производственные, больничные, гомеопатические), имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность с правом изготовления ЛС для медицинского применения.

Качество ЛС в аптечных организациях обеспечивает **уполномоченный по качеству** (заместитель заведующего аптекой или провизор-аналитик), назначенный руководителем аптеки.

Согласно вышеуказанным приказам МЗ РФ все поступающие в аптеку ЛС и фармацевтические субстанции (ЛВ) (независимо от источника поступления) подвергают **приемочному контролю** для предупреждения поступления **недоброкачественных** (не соответствующих требованиям действующей НД), **фальсифицированных** (содержащих ложную информацию о составе, происхождении субстанций, месте производства и др.) или **контрафактных** (выпускаемых с нарушением действующего законодательства) ЛС, а также некачественных упаковочных материалов.

Для проведения приемочного контроля ЛС внутренним приказом по аптеке назначают комиссию в составе не менее 3 человек, в которую могут входить материально-ответственные лица (заместитель заведующего аптекой; заведующий рецептурно-производственным отделом; заведующий отделом хранения); уполномоченный по качеству (провизор-аналитик, провизор-технолог); бухгалтер.

Для изготовления ЛС используют только фармацевтические субстанции, включенные в государственный реестр ЛС для медицинского применения. При приемочном контроле ЛС проверяют правильность оформления сопроводительных документов и счетов, а также документов, подтверждающих их качество (*декларации соответствия/сертификаты*).

Согласно приказам МЗ РФ при приемочном контроле все ЛС, поступающие в аптеку, при наличии должным образом оформленных *декларации/сертификата*, проверяют на соответствие требованиям НД по показателям «Описание», «Упаковка», «Маркировка».

При контроле показателя «*Описание*» проверяют внешний вид, агрегатное состояние, цвет и запах ЛС.

Показатель «*Упаковка*» включает проверку ее целостности, соответствия физико-химическим свойствам ингредиентов ЛС, количества единиц во вторичной и групповой упаковках.

Показатель «*Маркировка*» предусматривает проверку наличия на этикетках: названия, товарного знака, адреса предприятия-изготовителя или предприятия-фасовщика; наименования, массы (объема), концентрации или состава ЛС, количества доз, номеров серии и анализа, срока годности, даты фасовки, штрих-кода. Одновременно проверяют соответствие маркировки первичной, вторичной упаковки ЛС требованиям НД, наличие листовки-вкладыша на русском языке в упаковке (или отдельно в пачке на все количество ГЛС).

Для лекарственного растительного сырья (ЛРС) и жидких ЛС, содержащих сердечные гликозиды, проверяют указание о количестве ЕД в 1 г ЛРС или в 1 мл жидкого ЛС.

На этикетках упаковок с фармацевтическими субстанциями (ЛВ), предназначенными для изготовления инъекционных или инфузионных растворов, проверяют наличие маркировки «Годен для инъекций». Упаковки с ядовитыми и наркотическими ЛС проверяют на соответствие оформления требованиям действующих приказов и инструкций.

При проведении приемочного контроля наряду с нормативными документами руководствуются данными сайта Росздравнадзора о *контрафактных, фальсифицированных или недоброкачественных ЛС*, об изменении упаковки и маркировки ЛС производителями и другой справочной информацией.

В случае повреждения упаковки ЛС при транспортировке (бой, разливание, рассыпание и др.); отсутствия декларации, сертификата и/или сопроводительной документации; несоответствия поставки ЛС заказу; истекшего срока годности поступившего ЛС при приемочном контроле составляют *акт*.

Образцы ЛС, забракованные при приемочном контроле, согласно приказам МЗ РФ маркируют «*Забраковано при приемочном контроле*» и хранят

изолированно от других ЛС в специально выделенной **карантинной зоне помещения хранения**.

Образцы ЛС, вызвавшие сомнение в качестве, направляют в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию (КАнЛ) или центр контроля качества лекарственных средств (ЦККЛС) для идентификации; или возвращают поставщику; или уничтожают в установленном порядке.

Принятые ЛС и другие товары, разрешенные к отпуску из аптечных организаций, приходят по количеству товарных единиц и комплектности в установленном порядке в установленные сроки, а затем распределяют для хранения согласно используемому в аптеке способу систематизации:

- по токсикологическим и фармакологическим группам;
- по способу применения;
- в алфавитном порядке;
- в соответствии с позициями компьютерного учета.

Используемый в аптеке способ систематизации ЛС для хранения оговаривают в приказе по аптечной организации и доводят до сведения персонала аптечной организации.

Для обеспечения качества ЛС аптечного изготовления приказ МЗ РФ предусматривает выполнение соответствующих **предупредительных мероприятий**, включающих соблюдение санитарно-эпидемиологических норм и правил; условий асептического изготовления ЛС согласно действующим НД и др.

Контроль предупредительных мероприятий включает проверку соблюдения правил получения, сбора, хранения воды очищенной, воды для инъекций; своевременности санитарной обработки трубопровода; изъятия и направления для испытания на стерильность согласно действующим НД стерильных растворов, воды очищенной, воды для инъекций.

При контроле сборников для воды проверяют наличие нумерации, четкой маркировки («Вода очищенная», «Вода для инъекций»), бирок с указанием даты получения воды, номера анализа и подписи проверившего.

Приборы, аппараты, весовое хозяйство и другие средства измерения, предусмотренные нормативной и технической документацией, используемые при изготовлении и контроле качества ЛС, должны регулярно проверяться и калиброваться в лицензированных органах Гостехнадзора, а их исправность и точность подтверждаться соответствующими документами.

Рецепты и требования лечебных учреждений (ЛУ), поступающие в аптеку, тщательно проверяют на правильность выписывания; совместимость ингредиентов ЛС; соответствие прописанных доз возрасту больного; наличие указаний о способах применения ЛС. В процессе изготовления ЛС (в том числе гомеопатических) контролируют соблюдение технологии требованиям действующих НД (ГФ, ФС, МУ).

В аптеке следует регулярно контролировать соответствие условий хранения ЛС физико-химическим свойствам ингредиентов и требованиям действующих НД.

При контроле предупредительных мероприятий в аптеке:

– **в помещениях хранения** на всех штангласах (банки или флаконы с притертой пробкой) с ЛС проверяют наличие: наименования ЛС, номера серии организации-изготовителя, номера анализа КАНЛ (ЦККЛС), даты заполнения штангласа ЛС, даты окончания срока годности (годен до ____), подписи заполнившего штанглас и подпись лица, подтверждающего, что в штангласе содержится именно указанное ЛС.

На штангласах с ЛС для изготовления растворов и инфузий дополнительно проверяют наличие маркировки «Для инъекций».

На штангласах с ЛС, содержащими сердечные гликозиды, проверяют наличие количества ЕД/1 г ЛРС или ЕД/1 мл ЛС;

– **в ассистентских комнатах** на всех штангласах с ЛВ проверяют наличие: даты заполнения, подписи заполнившего штанглас и проверившего подлинность ЛВ. На штангласах с ядовитыми и сильнодействующими ЛВ проверяют наличие ВРД и ВСД. На штангласах с ЛВ, предназначенными для изготовления стерильных ЛС, проверяют наличие предупредительной надписи «Для стерильных лекарственных форм».

На штангласах с жидкими ЛС (растворами, настояками и жидкими полуфабрикатами) проверяют обозначение числа капель в определенном объеме или массе, установленное взвешиванием, и наличие нормальных каплемеров (пипеток).

Штангласы, бюретки в бюреточной установке, штангласы с нормальным каплемером или пипеткой **вновь заполняют только после полного использования ЛС и соответствующей обработки.**

Номенклатуру концентратов, полуфабрикатов и внутриаптечной заготовки ЛС, изготавливаемых в аптеках, утверждает территориальная КАНЛ и доводит до сведения всех аптек территориального подчинения. В этот перечень включают только прописи, содержащие совместимые ЛВ, на которые имеются методики анализа для химического контроля.

В порядке исключения ароматные воды, внутриаптечную заготовку ЛС для наружного применения, содержащую деготь, ихтиол, серу, нафталанскую нефть, коллодий, свинцовую воду, а также гомеопатические ЛС, анализ которых нельзя выполнить в условиях аптеки, согласно приказу МЗ РФ № 214 разрешено готовить под наблюдением провизора, обеспечивающего контроль качества ЛС.

Все ЛС, изготовленные в аптеках (в том числе гомеопатические) по индивидуальным рецептам и требованиям ЛУ, в виде внутриаптечной заготовки, фасовки, концентраты, полуфабрикаты подвергают внутриаптечному контролю.

Письменный, органолептический, контроль при отпуске – проводят обязательно; **опросный и физический** – выборочно; **химический** – согласно Инструкции к приказам МЗ РФ.

Качество ЛС на различных этапах изготовления в аптеке контролируют провизор-аналитик и провизор-технолог. Провизор-аналитик обязан владеть всеми видами внутриаптечного контроля. Провизор-аналитик, впервые присту-

пающий к этой работе, должен пройти стажировку в территориальной контрольно-аналитической лаборатории (КАнЛ), а работающий в гомеопатической аптеке – курсы повышения квалификации.

Для проведения химического контроля качества ЛС аптечного изготовления в аптеке должно быть оборудовано рабочее место (аналитический стол или аналитический кабинет), оснащенное типовым оборудованием, приборами и реактивами, нормативными документами и справочной литературой.

Результаты контроля качества ЛС в производственных аптеках регистрируют в соответствующих журналах, структуру и наименование которых регламентирует приказ МЗ РФ № 214:

- журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, ЛФ, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям ЛУ), концентратов, полуфабрикатов, три-тураций, спирта этилового и фасовки;

- журнал регистрации результатов контроля качества «Воды очищенной», «Воды для инъекций»;

- журнал регистрации результатов контроля лекарственных средств на подлинность;

- журнал регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления растворов для инъекций и инфузий;

- журнал регистрации результатов контроля режима стерилизации исходных ЛВ, изготовленных ЛС, вспомогательных материалов, посуды и пр.

Все страницы указанных журналов нумеруют и прошнуровывают. Все журналы заверяют подписью руководителя аптеки (частного предпринимателя) и печатью (при наличии). **Срок хранения журналов – один год** (с момента последней записи).

Один раз в год результаты контроля качества ЛС, изготовленных в аптеке, оформляют в виде отчета и направляют в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию (КАнЛ) или центр контроля качества ЛС (ЦККЛС).

Письменный контроль является обязательным. Он заключается в проверке правильности заполнения лицевой и оборотной стороны паспорта письменного контроля (**ППК**) и правильности произведенных расчетов при изготовлении ЛС по рецептам и требованиям ЛУ (в требовании должны быть указаны названия больницы, отделения / кабинета). Иногда на ППК ставят литеры, указывая особенности ЛС: **А** – список А; **Д** – детское; **Гл** – глазные капли.

Лицевую сторону ППК, включая все необходимые расчеты, заполняют до изготовления лекарственного препарата, оборотную – после изготовления лекарственного препарата с указанием использованных ЛВ на латинском языке в соответствии с последовательностью технологических операций.

Если ЛС готовит и отпускает одно и то же лицо, то, согласно приказам МЗ РФ № 751н и 214, ППК заполняется **в процессе изготовления**.

ППК сохраняют в аптеке в течение двух месяцев со дня изготовления ЛС.

Согласно приказу МЗ РФ № 214, письменный контроль изготовления ЛС проводит **провизор-технолог**, который проверяет ЛС, изготовленное фармацевтом, рецепт и ППК.

При проведении письменного контроля провизор-технолог проверяет соответствие записей в ППК рецепту (требованию), правильность произведенных расчетов:

- ♦ наличие даты изготовления, номера рецепта (номера больницы, названия отделения), наименования взятых фармацевтических субстанций (ЛВ) и их количества, число доз;

- ♦ состав, концентрацию, взятые объем или массу полуфабрикатов, концентратов, изотонирующих и стабилизирующих веществ при их использовании для изготовления ЛС и наличие отметки об этом в ППК и на рецептах;

- ♦ указание на оборотной стороне рецепта о количестве наркотических, психотропных, ядовитых, сильнодействующих и других ЛВ, подлежащих предметно-количественному учету (если указанные ЛВ входят в состав лекарственного препарата), использованных для изготовления лекарственного препарата;

- ♦ общую массу, количество и массу отдельных доз при изготовлении порошков, суппозитория и пилюль;

- ♦ наличие записей не только в ППК, но и **на рецептах** об общей массе пилюль или суппозитория, концентрации и объеме (массе) изотонирующих и стабилизирующих веществ, добавленных в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий;

- ♦ формулы расчета и использованные при этом коэффициенты водопоглощения для ЛРС; коэффициенты увеличения объема растворов при растворении ЛВ; коэффициенты замещения при изготовлении суппозитория;

- ♦ подписи изготовившего, расфасовавшего и проверившего ЛС (при проведении полного химического контроля провизор-аналитик проставляет на ППК номер анализа и подпись).

При изготовлении ЛС практикантом подпись ставит лицо, ответственное за производственную практику.

Согласно приказу МЗ РФ № 751н, при изготовлении концентратов; полуфабрикатов; внутриаптечной заготовки ЛС; фасовки ЛС; спирта этилового разных концентраций (разведения) вместо ППК все записи производят в **«Журнале учета лабораторных и фасовочных работ»**, оформляемом на бумажном носителе или в электронном виде.

«Журнал учета лабораторных и фасовочных работ» на бумажном носителе должен быть пронумерован, прошнурован, скреплен подписью руководителя аптечной организации (индивидуального предпринимателя) и печатью (при наличии печати).

В **«Журнале учета лабораторных и фасовочных работ»** указывают:

- дату и порядковый номер проведения контроля выданного в работу ЛС (сырья); номер серии; наименование ЛС (сырья), единицы измерения, количество, розничную цену, сумму розничную, включая стоимость посуды;

– порядковый номер расфасованной продукции, единицы измерения, количество, розничную цену, сумму розничную, в том числе для таблетированных ЛС, ЛС в форме порошков, дозированных жидких лекарственных форм, отклонения в фасовке по массе или по объему;

– подпись лица, расфасовавшего ЛС (сырье);

– подпись лица, проверившего расфасованное ЛС (сырье), дату и номер анализа.

Письменный контроль *«Журнала учета лабораторных и фасовочных работ»* заключается в проверке соответствия записей в составе ЛС и правильности выполненных расчетов.

Если ЛС подвергалось химическому контролю, то провизор-аналитик ставит № анализа и подпись в *ППК* или *«Журнале учета лабораторных и фасовочных работ»*.

Письменный контроль при заполнении штангласов, бюреток, штангласов с пипетками заключается в проверке записей в *«Журнале регистрации результатов контроля на подлинность»*.

Письменный контроль воды очищенной и воды для инъекций состоит в проверке записей в *«Журнале регистрации результатов контроля воды очищенной и воды для инъекций»*.

При письменном контроле процесса изготовления растворов для инъекций и инфузий проверяют записи:

– в *«Журнале регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления растворов для инъекций и инфузий»*;

– в *«Журнале регистрации результатов контроля режима стерилизации исходных ЛВ, изготовленных ЛС, вспомогательных материалов, посуды и прочее»*;

– в *«Журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, ЛФ, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям ЛПУ), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки»*.

Опросный контроль проводится выборочно у каждого фармацевта (провизора) один раз за смену после изготовления фармацевтом (провизором) не более пяти лекарственных форм.

При проведении опросного контроля провизор-технолог проверяет взятые для изготовления ЛВ и их количества, а при использовании полуфабрикатов (концентратов) их состав и концентрацию путем опроса фармацевта, называя вещество, входящее в состав лекарственного препарата первым, а в лекарственных препаратах сложного состава – указывая также его количество.

Фармацевт по памяти называет взятые ЛВ и их количества в лекарственных препаратах простого / сложного состава; использованные концентраты (состав, концентрацию и количества); полуфабрикаты (состав, концентрацию и количества).

Органолептический контроль является обязательным видом контроля. Его проводят в течение рабочего дня у каждого фармацевта (провизора).

Органолептический контроль включает проверку ЛС по показателям «Описание» (внешний вид, цвет, запах); однородность смешивания; отсутствие механических включений в жидких лекарственных формах (за исключением суспензий).

Согласно действующим приказам **вкус** проверяют **выборочно** только у **детских лекарственных форм** для внутреннего употребления.

Специфические показатели качества ЛС:

- отсутствие механических включений в **стерильных растворах** (инъекционных и инфузионных, глазных каплях и растворах) контролируют **до и после стерилизации**;

- однородность смешивания (для порошков, мазей, суппозиториев, гомеопатических тритураций, пилюль) контролируют **до разделения массы на дозы**.

Дополнительно проверяют для порошков – сыпучесть, для мазей – отсутствие расслоения.

Результаты органолептического контроля регистрируют в «Журнале органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям ЛПУ), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки» (см. Приложение к пособию).

Физический контроль проводится выборочно. Он включает проверку общей массы или объема ЛС, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), количества гранул в одном грамме гомеопатических гранул, распадаемости гранул.

При физическом контроле проверке подвергаются:

- ♦ каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки (**не менее трех упаковок**), в том числе фасовка промышленной продукции и гомеопатических ЛС;

- ♦ ЛС, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), выборочно в течение рабочего дня (с учетом всех видов ЛФ), но **не менее 3% от изготовленных за день**;

- ♦ каждая серия ЛС, требующих стерилизации, после расфасовки до их стерилизации в количестве **не менее пяти флаконов (бутылок)**;

- ♦ число **гомеопатических гранул в определенной массе** пробы согласно требованиям действующих НД.

Одновременно с проведением физического контроля проверяют качество укупорки изготовленного ЛС. При проверке вручную качества укупорки стерильных растворов металлический колпачок «под обкатку» не должен прокручиваться; при опрокидывании флакона (бутылки) раствор не должен выливаться.

Физический контроль проводят в режиме обязательного:

- для ЛС, предназначенных для применения детьми в возрасте до 1 года, содержащих наркотические, психотропные, сильнодействующие ЛВ;

- ЛС, требующих стерилизации;
- суппозиторий, инъекционных гомеопатических растворов, настоек гомеопатических матричных;
- гранул сахарных (вспомогательное вещество) при поступлении в аптеку (индивидуальному предпринимателю) на количество гранул в 1 грамме.

Результаты физического контроля регистрируют в «Журнале органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям ЛПУ), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки» (см. Приложение к пособию).

Химический контроль заключается в оценке качества изготовления ЛС (по рецептам, требованиям, в виде внутриаптечной заготовки, фасовки, концентрированных растворов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового) по показателям:

- **качественный анализ** («Подлинность», «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей»);
- **количественный анализ** («Количественное определение» фармацевтических субстанций, входящих в состав лекарственных средств).

Для проведения химического контроля должно быть оборудовано специальное рабочее место (аналитический стол или аналитический кабинет), оснащенные необходимым оборудованием, приборами и реактивами, документами в области контроля качества ЛС и справочной литературой.

Результаты химического контроля отражают в «Журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, ЛФ, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям ЛПУ), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки» (см. Приложение к пособию).

Результаты физического, органолептического, качественного контроля («Подлинность») в журнале обозначают, пользуясь шкалой: положительный («плюс») или отрицательный («минус»).

Результаты контроля качества воды в журнале оценивают по шкале: удовлетворяет / не удовлетворяет.

Результаты полного химического контроля качества ЛС в журнале оценивают:

- «Подлинность»: по шкале «положительный (плюс) или отрицательный (минус)»;
- «Количественное определение»: по шкале «удовлетворяет / не удовлетворяет» с приведением расчета количественного содержания в ЛС по результатам титрования или определения методом рефрактометрии.

В процессе изготовления растворов для инъекций и инфузий результаты фиксируют в «Журнале регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления растворов для инъекций и инфузий» и «Журнале регистрации результатов контроля режима стерилизации исходных ЛВ, изготовленных ЛС, вспомогательных материалов, посуды и прочее».

ОБЯЗАТЕЛЬНО качественному анализу подвергаются:

♦ *вода очищенная, вода для инъекций* ежедневно из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу на каждом рабочем месте (*на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция*);

♦ *вода для изготовления стерильных растворов* (согласно требованиям действующей НД *на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция, аммония, восстанавливающих веществ, диоксида углерода*). Один раз в квартал воду отправляют в территориальную КАНЛ для проведения полного химического контроля (качественного и количественного) и в СЭС – для микробиологического контроля;

♦ *все ЛС, концентраты, полуфабрикаты* (в том числе гомеопатические настойки, тритурации, растворы, разведения), *поступающие из помещений хранения в ассистентскую комнату*;

♦ *концентраты, полуфабрикаты и жидкие ЛС в бюреточной установке и штангласах с пипетками* в ассистентской комнате при заполнении;

♦ *ЛС промышленного изготовления, расфасованные в аптеке, и внутриаптечная заготовка*, приготовленная и расфасованная в аптеке (каждая серия);

♦ *ЛС, поступившие в аптечную организацию (к индивидуальному предпринимателю)*, при сомнении в их качестве.

ВЫБОРОЧНО качественному анализу подвергаются:

♦ ЛС различных лекарственных форм, изготовленные *по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных учреждений*, у каждого фармацевта в течение рабочего дня (не менее 10% от общего количества ЛС, изготовленных каждым фармацевтом), обращая особое внимание на ЛС для детей;

♦ ЛС, *применяемые в глазной практике*;

♦ ЛС, содержащие *наркотические и ядовитые вещества*;

♦ *гомеопатические разведения* высоких степеней, содержащие *ядовитые и сильнодействующие биологически активные вещества и ядовитые и сильнодействующие неорганические и органические вещества*.

ОБЯЗАТЕЛЬНО ПОЛНОМУ ХИМИЧЕСКОМУ КОНТРОЛЮ (качественный и количественный анализ) подвергают:

♦ *растворы для инъекций и инфузий до стерилизации*, включая определение величины рН, содержание изотонирующих и стабилизирующих веществ;

Примечание: К стерильным растворам аптечного изготовления относят:

– растворы для инъекций и инфузий;

– глазные капли;

– все растворы для новорожденных детей;

– некоторые растворы для наружного применения: офтальмологические для орошений; для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран; интравагинального введения и др.

♦ *растворы для инъекций и инфузий после стерилизации* (для этого отбирают один флакон от каждой серии), включая определение величины рН;

стабилизаторы в этих растворах после стерилизации проверяют в случаях, предусмотренных действующей НД, в том числе методическими указаниями;

♦ **стерильные растворы для наружного применения** (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей, открытых ран, интравагинальных введений и др.);

♦ **глазные капли** (содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяют до стерилизации) **и мази, содержащие наркотические, психотропные, сильнодействующие вещества;**

♦ **все ЛС для новорожденных и детей до года** (при отсутствии методик количественного анализа ингредиенты ЛС контролируют по подлинности; в порядке исключения сложные по составу ЛС для новорожденных детей, не имеющие методик качественного и количественного анализа, готовят под наблюдением провизора-аналитика или провизора-технолога);

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

♦ **все концентраты, полуфабрикаты, тритурации** (кроме гомеопатических тритураций), в том числе жидкие гомеопатические разведения неорганических и органических лекарственных веществ и их тритурации до третьего десятичного разведения (в порядке исключения гомеопатические ЛС, не имеющие методик качественного и количественного анализа, готовят под наблюдением провизора-аналитика или провизора-технолога);

♦ **вся внутриаптечная заготовка ЛС** (каждая серия);

♦ **стабилизаторы**, применяемые при изготовлении растворов для инъекций и инфузий, **и буферные растворы**, применяемые для изготовления глазных капель;

♦ **концентрация спирта этилового при разведении в аптеке**, а при возникновении сомнений в качестве спирта этилового – при его поступлении в аптечную организацию (к индивидуальному предпринимателю);

♦ **концентрация спирта этилового** в водноспиртовых гомеопатических растворах, разведениях и каплях (каждая серия);

♦ **инъекционные гомеопатические растворы** (каждая серия);

♦ **распадаемость гомеопатических гранул** (каждая серия) согласно требованиям действующих НД;

♦ **растворы для лечебных клизм.**

ВЫБОРОЧНО ПОЛНОМУ ХИМИЧЕСКОМУ КОНТРОЛЮ подвергают:

♦ ЛС, изготовленные в аптеках **по индивидуальным рецептам или требованиям ЛУ, обращая особое внимание** на ЛС для детей;

♦ ЛС, применяемые **в глазной практике.**

Контроль при отпуске включает проверку **всех** изготовленных в аптеке ЛС, в том числе и гомеопатических, на соответствие:

- упаковки ЛС физико-химическим свойствам входящих в его состав ингредиентов;
- указанных в рецепте или требовании доз наркотических, психотропных, сильнодействующих веществ возрасту пациента;
- реквизитов рецепта, требования сведениям, указанным на упаковке изготовленного ЛС;
- маркировки изготовленных ЛС требованиям приложения №1 к Правилам приказа МЗ РФ №751н от 26.10.2015 г.

На упаковке ЛС проверяют наличие соответствующих этикеток, подчеркивающих цветом общую форму назначения ЛС (зеленая – внутреннее; оранжевая – наружное и др.), и соответствующих предупредительных надписей: «Обращаться с осторожностью»; «Беречь от детей»; «Перед употреблением взбалтывать»; «Хранить в прохладном месте»; «Хранить в темном месте»; «Для дезинфекции»; «Перед употреблением взбалтывать»; «Для клизм»; «Детское» (см. ПРИЛОЖЕНИЕ №1 к Приказу № 751н).

На этикетках ЛС, изготовленных для населения в виде внутриаптечной заготовки или фасовки, проверяют наличие:

- наименования аптеки или ФИО индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- информации о местонахождении аптеки или фармацевтической деятельности индивидуального предпринимателя;
- наименования или состава ЛС;
- способа применения ЛС (внутренне, наружное, для инъекций), вида лекарственной формы (глазные капли, мазь и др.);
- даты изготовления ЛС;
- срока годности ЛС («Годен до ____»);
- цены ЛС;
- предупредительной надписи **«Хранить в недоступном для детей месте»**.

На этикетке ЛС, изготовленного по индивидуальному рецепту, проверяют:

- наименование и местонахождение аптеки; фамилию и инициалы пациента; подробный способ применения; дату изготовления; срок годности; цену.
- номера на рецепте номеру на этикетке (номер рецепта присваивается в аптеке);
- фамилии и инициалов пациента на квитанции, этикетке и рецепте (копии);
- указанных в рецепте доз ядовитых, наркотических или сильнодействующих ЛВ возрасту пациента;
- упаковки ЛС (общий вид упаковки, соответствие использованных упаковочных материалов физико-химическим свойствам ингредиентов), маркировки упаковки;
- копии рецепта (сигнатуры) прописи в рецепте;
- оформления ЛС действующим требованиям.

При выявлении хотя бы одного несоответствия в оформлении изготовленного в аптеке ЛС требованиям действующих нормативных документов, ЛС не подлежит отпуску.

На этикетке ЛС, изготовленного по требованию ЛУ, проверяют наименование и местонахождение аптеки; № больницы (отделение или кабинет); состав ЛС на латинском языке; дату изготовления; срок годности («годен . . . дней»); подписи «Приготовил», «Проверил», «Отпустил»; № анализа.

ЛС из аптек в ЛУ отпускают только **уполномоченному медицинскому персоналу**. Лицо, отпустившее ЛС из аптеки, ставит свою подпись на обратной стороне требования.

Согласно приказу МЗ РФ № 214, **1 раз в квартал** руководитель аптеки должен контролировать соблюдение правил и условий хранения ЛС в отделениях ЛУ, прикрепленных к аптеке. Сроки годности в отделениях ЛУ контролируют путем проверки серии организации-изготовителя на упаковке ЛС, отпускаемых аптекой.

Согласно приказу МЗ РФ № 214, ЛС следует хранить в отделениях ЛУ только в оригинальной (заводской, фабричной или аптечной) упаковке. При этом нельзя готовить, фасовать, перемещать ЛС из одной емкости (упаковки) в другую, менять этикетки на ЛС.

2.4.2. ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТОВЛЯЕМЫХ В АПТЕКАХ

Особенностью контроля качества ЛС в условиях аптеки является режим экспресс-анализа, т. е. быстрое выполнение при минимальном расходе исследуемых объектов и реактивов.

С этой целью для идентификации фармацевтических субстанций (ЛВ) в ЛС аптечного изготовления обычно используют капельные реакции, выполняемые в пробирках, фарфоровых чашках, на предметных или часовых стеклах, фильтровальной бумаге, пропитанной соответствующими реактивами. Для проведения реакций используют 1–5 капель жидких ЛС, 0,01–0,03 г порошков, 0,05–0,1 г мазей и суппозиториев.

Количественный экспресс-анализ ЛС аптечного изготовления предусматривает использование различных химических, физико-химических методов (рефрактометрия, визуальная колориметрия, фотометрия, хроматография) и их комбинирование. Наиболее часто для этой цели применяют методы титриметрии и рефрактометрии. Методики анализа ЛС индивидуального изготовления описаны в различных руководствах, справочниках по фармацевтическому анализу, инструктивно-методических письмах МЗ РФ и т. д.

Провизор-аналитик аптеки может использовать собственные методики анализа ЛС индивидуального изготовления, выбрав наиболее простые, удоб-

ные, экономичные способы, исходя из структуры фармацевтических субстанций, влияния сопутствующих ингредиентов, наполнителей и др.

Для этого он должен хорошо ориентироваться в химической структуре фармацевтических субстанций (ЛВ), входящих в состав анализируемых ЛС, и умело выбирать приемлемые варианты различных титриметрических и физико-химических методов определения ингредиентов.

В данном разделе рассматриваются способы расчета, связанные с использованием для количественного определения ЛС индивидуального изготовления различных титриметрических методов.

Объем титранта (V) при внутриаптечном контроле качества ЛС для быстрого выполнения должен составлять 0,5–2,0 мл. Для достижения высокой точности титрования (погрешность единичного титрования $\pm 0,2\%$) при указанном расходе титранта провизор-аналитик использует *микро-, полумикропипетки* или *микро-, полумикробюретки* ($0,001 \cdot 100/0,5 = 0,2\%$). Концентрация титрованных растворов может варьировать от 0,1 М до 0,01 М.

Навеску ЛС для количественного определения рассчитывают по формуле

$$a = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{b \cdot 1000}, \quad (2.30)$$

где a – навеска, г или мл; V – объем титранта, мл; T – титр рабочего раствора по определяемому веществу, мг/мл; b – количество анализируемого ингредиента, прописанное в рецепте, г; P – масса (объем) лекарственного средства по прописи (соответственно г, мл); K – поправочный коэффициент титрованного раствора.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску (объем, мл) глазных капель: атропина сульфата 0,1, натрия хлорида 0,08, воды до 10 мл, чтобы на титрование натрия хлорида (М 58,44) израсходовать 0,5 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 58,44 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 5,844$$

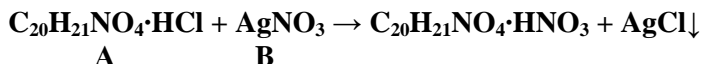
или

$$\begin{aligned} f_{\text{экв}}(\text{NaCl}) &= 1; \\ \mathcal{E}_{\text{NaCl}} &= f_{\text{экв}}(\text{NaCl}) \cdot M(\text{NaCl}) = M(\text{NaCl}) = 58,44 \text{ (г/моль)}; \\ T_{B/A}, \text{мг/мл} &= \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 58,44 \cdot 1000}{1000} = 5,844; \\ a, \text{мл} &= \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{b \cdot 1000} = \frac{0,5 \cdot 1,02 \cdot 5,844 \cdot 10}{0,08 \cdot 1000} = 0,37 \approx 0,4. \end{aligned}$$

ОТВЕТ: Навеска (объем) глазных капель на анализ 0,4 мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску порошка: папаверина гидрохлорида 0,02, сахара по 0,1, чтобы на титрование папаверина гидрохлорида (М 375,86) затратить 1,0 мл 0,05М раствора серебра нитрата (К = 0,98).

РЕШЕНИЕ:



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 375,86 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 18,785$$

или

$$f_{\text{ЭКВ}}(A) = 1; \quad \Theta_{(A)} = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 375,86 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \Theta(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,05 \cdot 375,86 \cdot 1000}{1000} = 18,785;$$

$$a, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{b \cdot 1000} = \frac{1,0 \cdot 0,98 \cdot 18,785 \cdot 0,12}{0,02 \cdot 1000} = 0,11045 \approx 0,1.$$

ОТВЕТ: Навеска порошка на анализ 0,1 г.

Аналогично рассчитывают навески для количественного определения ингредиентов во всех видах продукции аптечного изготовления (внутриаптечная заготовка, полуфабрикаты, глазные капли, растворы для инъекций и т.д.). При этом расход ЛС на анализ должен быть незначительным, учитывая небольшие количества продукции одного наименования, изготавливаемые в аптеке.

Для количественного определения **концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки, инъекционных растворов для прикрепленных больниц, растворов для внутреннего употребления** навеска при использовании титриметрических методов может равняться 5–10 мл анализируемого раствора. Это связано с тем, что перечисленные растворы готовятся в больших количествах и указанный расход практически не приносит ущерба.

Для количественного определения **глазных капель, растворов для инъекций, прописанных в количестве 10–30 мл**, на анализ должно расходоваться не более 1–1,5 мл ЛС. Жидкие ЛС на анализ отбирают пипетками вместимостью 1, 2 или 5 мл.

Для количественного анализа **дозированных порошков** используют навески величиной (0,05–0,2) г в зависимости от массы одной дозы и их количества. Навески порошков отвешивают на ручных аптечных весах.

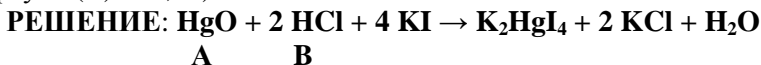
В случае анализа **мазей** или **суппозиториев** навеска для количественного определения ингредиентов должна составлять 0,5–1 г. Мази или суппозитории помещают на заранее взвешенную пергаментную бумагу, взвешивают на аптечных весах и вместе с бумагой переносят в пробирку, колбу или склянку для анализа.

Формулу (2.30) после преобразования используют для предварительного расчета объема титрованного раствора (V, мл), который пойдет на титрование навески лекарственного средства, указанной в НД:

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot b \cdot 1000}{T_{B/A} \cdot K \cdot P}, \quad (2.31)$$

обозначения символов указаны выше.

ПРИМЕР: Рассчитайте объем 0,02М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$), который пойдет на титрование 0,5 г 1% мази ртутной (М оксида ртути (II) 216,59).



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,02 \cdot 108,29 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 2,166$$

или

$$f_{\text{ЭКВ}}(A) = 1/2; \quad \mathcal{E}_{(A)} = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = 0,5M(A) = 108,29 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,02 \cdot 108,29 \cdot 1000}{1000} = 2,166;$$

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot b \cdot 1000}{T_{B/A} \cdot K \cdot P} = \frac{0,5 \cdot 1 \cdot 1000}{2,166 \cdot 0,98 \cdot 100} = 2,355 \approx 2,4.$$

ОТВЕТ: 2,4 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

ПРИМЕР: Рассчитайте объем 0,01М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,01$), который пойдет на титрование цинка сульфата в 1 мл глазных капель: раствора цинка сульфата 0,25% – 10 мл, кислоты борной 0,2.

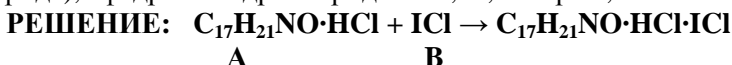
$T_{B/A}$ 0,01М раствора натрия эдетата (трилона Б) соответствует 2,876 мг/мл цинка сульфата.

РЕШЕНИЕ:

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot b \cdot 1000}{T_{B/A} \cdot K \cdot P} = \frac{1,0 \cdot 0,025 \cdot 1000}{2,876 \cdot 1,01 \cdot 10} = 0,86 \approx 0,9.$$

ОТВЕТ: На титрование пойдет 0,9 мл 0,01М раствора натрия эдетата (трилона Б).

ПРИМЕР: Рассчитайте объем 0,05М (0,1 н.) раствора иода монохлорида ($K = 1,0$), который пойдет на титрование дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) (М 291,82) в 0,1 г порошка состава: димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида), эфедрина гидрохлорида по 0,03, сахара 0,25.



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 291,82 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 14,59$$

или

$$f_{\text{ЭКВ}}(A) = 1/2; \quad \mathcal{E}_{(A)} = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = 1/2M(A) = 145,91 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 145,91 \cdot 1000}{1000} = 14,59;$$

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot b \cdot 1000}{T_{B/A} \cdot K \cdot P} = \frac{0,1 \cdot 0,03 \cdot 1000}{14,59 \cdot 1,0 \cdot 0,31} = 0,663 \approx 0,7.$$

ОТВЕТ: На титрование пойдет 0,7 мл 0,05М раствора иода монохлорида.

Как и в случае анализа фармацевтических субстанций (индивидуальных лекарственных веществ) и готовых лекарственных форм (ГЛФ), количественное определение ингредиентов ЛС индивидуального изготовления проводят различными вариантами титрования – прямым, обратным, заместительным (косвенным). При необходимости проводят контрольные опыты на титрованные растворы и индикаторы. В ряде случаев титруют аликвотную часть раствора, полученного разведением навески анализируемого ЛС (порошки, растворы, микстуры и др.) до определенного объема. Способ расчета содержания действующего вещества зависит от влияния сопутствующих ингредиентов и варианта титрования.

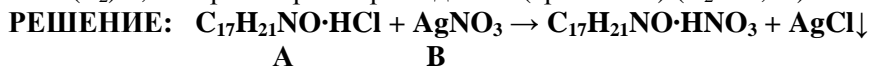
Если химическая структура позволяет проводить раздельное титрование ингредиентов в ЛС, то **при варианте прямого титрования** содержание каждого из них (g, г) рассчитывают по формуле

$$g, \Gamma = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{a \cdot 1000}, \quad (2.32)$$

обозначения символов формулы см. выше.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов в порошке: димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) 0,001; кальция глюконата 0,01; сахара 0,1, если на титрование димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) (**М 291,82**) по методу Фаянса в 0,5 г порошка (a_1) затрачено 7,60 мл (V_1) 0,02М раствора серебра нитрата ($K_1 = 0,99$).

На титрование кальция глюконата (**М 448,4**) в 0,2 г (a_2) порошка затрачено 0,80 мл (V_2) 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K_2 = 1,02$).



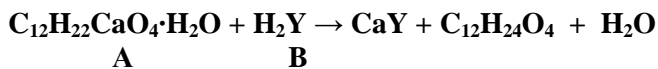
$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,02 \cdot 291,82 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 5,836$$

или

$$f_{\text{экв}}(A) = 1; \mathcal{E}_{(A)} = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 291,82 (\text{г/моль});$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,02 \cdot 291,82 \cdot 1000}{1000} = 5,836;$$

$$g, \Gamma = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{7,6 \cdot 0,99 \cdot 5,836 \cdot 0,111}{0,5 \cdot 1000} = 0,009748 \approx 0,0097;$$



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 448,4 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 22,42$$

или

$$f_{\text{экв}}(A) = 1/2; \quad \mathfrak{E}_{(A)} = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 244,2 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathfrak{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 244,2 \cdot 1000}{1000} = 22,42;$$

$$g, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{0,8 \cdot 1,02 \cdot 22,42 \cdot 0,111}{0,2 \cdot 1000} = 0,01015 \approx 0,010.$$

ОТВЕТ: В одной дозе порошка: димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,0097 г; кальция глюконата – 0,01 г.

Если для раздельного титрования ингредиентов в ЛС используют **обратный вариант** того или иного **титриметрического метода**, то содержание действующего вещества (g, г) рассчитывают по формуле

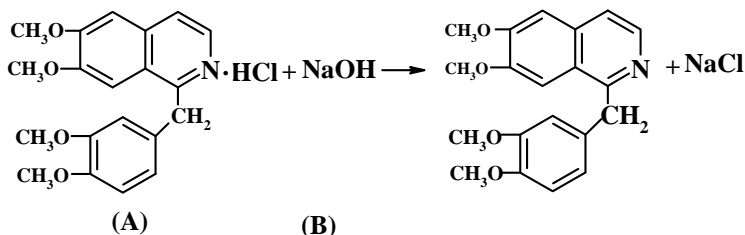
$$g, \text{г} = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{a \cdot 1000}, \quad (2.33)$$

где V_1 ; V_2 – соответственно объемы титрованных растворов, взятого в избытке и затраченного на титрование указанного избытка, мл. Остальные обозначения указаны выше.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов в порошке: папаверина гидрохлорида 0,02, глюкозы 0,2, если на титрование папаверина гидрохлорида (М 375,86) в 0,05 г (a_1) порошка затрачено 0,55 мл (V) 0,02М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

При количественном определении глюкозы (М 198,18) на титрование избытка 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K_1 = 1,02$), добавленного в количестве 10,0 мл (V_1) к 0,05 г (a_2) порошка, затрачено 5,5 мл (V_2) 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K_2 = 0,98$).

РЕШЕНИЕ:



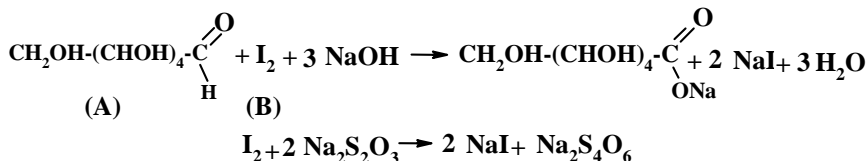
$$(T_{B/A})_1, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,02 \cdot 357,86 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 7,517$$

или

$$f_{\text{экв}}(A) = 1; \quad \mathcal{E}_{(A)} = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 375,86 \text{ (г/моль)};$$

$$(T_{B/A})_1, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,02 \cdot 375,86 \cdot 1000}{1000} = 7,517;$$

$$g_1, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot (T_{B/A})_1 \cdot P}{a_1 \cdot 1000} = \frac{0,55 \cdot 0,99 \cdot 7,517 \cdot 0,22}{0,05 \cdot 1000} = 0,018.$$



$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 198,18 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 9,91$$

или

$$f_{\text{экв}}(A) = 1/2; \quad \mathcal{E}_{(A)} = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = 1/2 M(A) = 99,09 \text{ (г/моль)};$$

$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 99,09 \cdot 1000}{1000} = 9,91;$$

$$g_2, \text{г} = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a_2 \cdot 1000} = \frac{(10,4 \cdot 1,02 - 5,5 \cdot 0,98) \cdot 9,91 \cdot 0,22}{0,05 \cdot 1000} = 0,2275 \approx 0,23.$$

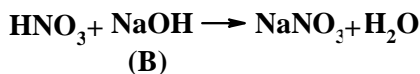
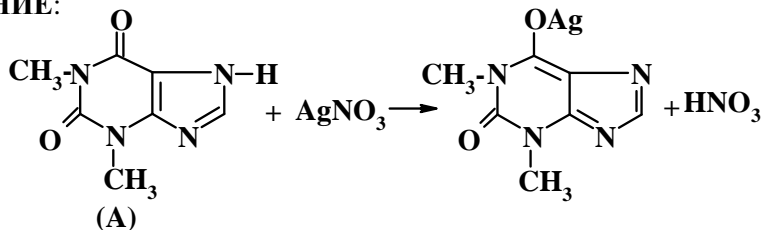
ОТВЕТ: Содержание в одной дозе порошка: папаверина гидрохлорида – 0,018 г, глюкозы – 0,23 г.

При использовании для раздельного титрования ингредиентов **заместительного (косвенного) варианта** титриметрического метода, содержание действующего вещества (g, г) рассчитывают по формуле (2.32). В качестве объема титранта (V) используют объем титрованного раствора, пошедшего на титрование продукта реакции определяемого вещества с добавленным реактивом

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание теofilлина (M 198,2) в порошке: теofilлина 0,25, сахара 0,2, если к 0,1 г (a) порошка добавили 5,0 мл 0,1M раствора серебра нитрата (K = 1,0).

На титрование выделившегося эквивалентного количества азотной кислоты затрачено 2,8 мл (V) 0,1M раствора натрия гидроксида (K = 0,98).

РЕШЕНИЕ:



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 198,2 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 19,82$$

или

$$f_{\text{экв}}(A) = 1; \quad \mathcal{E}_{(A)} = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 198,2 \text{ (г/моль)};$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 198,2 \cdot 1000}{1000} = 19,82;$$

$$g, \Gamma = \frac{V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{2,8 \cdot 0,98 \cdot 19,82 \cdot 0,45}{0,1 \cdot 1000} = 0,2447 \approx 0,245.$$

ОТВЕТ: Содержание теофиллина в порошке 0,245 г.

Состав некоторых ЛС не позволяет подобрать селективные методы для количественного определения каждого ингредиента в отдельности, так как некоторые из них взаимодействуют с одними и теми же титрантами. Например, соли галогенводородных кислот алкалоидов и гетероциклических азотистых оснований при совместном присутствии в лекарственных формах одновременно титруются растворами ртути(II) нитрата, серебра нитрата, натрия гидроксида и т. д.

В таких случаях проводят **суммарное титрование** мешающих друг другу ЛВ наиболее простым и доступным методом, а затем подбирают методы, позволяющие провести **раздельное титрование** хотя бы некоторых из этих ингредиентов. Содержание ЛВ, титрованию которых не мешают остальные ингредиенты, рассчитывают по формуле (2.32).

Формулы расчета содержания ЛВ, титруемых суммарно, отличаются большей сложностью. В них учитывают концентрации титрованных растворов, разность объемов титрованных растворов, затраченных на суммарное и раздельное титрование соответствующих ЛВ, массы использованных навесок, стехиометрические коэффициенты или факторы эквивалентности определяемых ЛВ в применяемых способах количественного определения.

При суммарном и последующем раздельном титровании ингредиентов **титрованными растворами равной концентрации в одной и той же (или равной навеске) при тех же значениях стехиометрических коэффициентов (факторов эквивалентности; титров титранта по определяемому веществу)**, содержание второго ингредиента рассчитывают по формуле

$$g_{2,\Gamma} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000}, \quad (2.34)$$

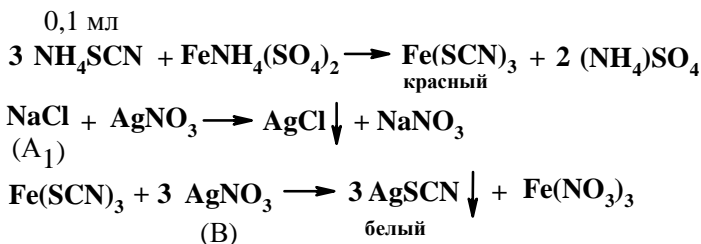
где V_1, V_2 – соответственно объемы титрованных растворов, израсходованные на раздельное титрование одного из ингредиентов и суммарное титрование обоих ингредиентов, мл; $K_1; K_2$ – поправочные коэффициенты соответствующих титрованных растворов.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов порошка: дибазола (бендазола гидрохлорида); никотиновой кислоты по 0,03, сахара 0,3, если на

суммарное титрование дибазола (бендазола гидрохлорида) ($M_{244,73}$) и никотиновой кислоты ($M_{123,11}$) в 0,2 г (a) порошка затрачено 2,25 мл (V) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K_1 = 1,01$).

На последующее заместительное (косвенное) титрование дибазола (бендазола гидрохлорида) в той же навеске по образовавшемуся натрия хлориду обратным методом Фольгарда (методом Кольтгофа) в азотнокислой среде затрачено 0,78 мл (V_2) 0,1М раствора серебра нитрата ($K_2 = 0,98$) после добавления 0,1 мл (V_1) 0,1М раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) ($K_1 = 1,01$).

РЕШЕНИЕ: Содержание дибазола (бендазола гидрохлорида) (g_1 , г) рассчитывают по результатам заместительного (косвенного) титрования методом аргентометрии по Кольтгофу эквивалентного количества натрия хлорида, образовавшегося при суммарном алкалиметрическом титровании обоих ингредиентов, учитывая добавленный объем раствора аммония тиоцианата (аммония роданида):

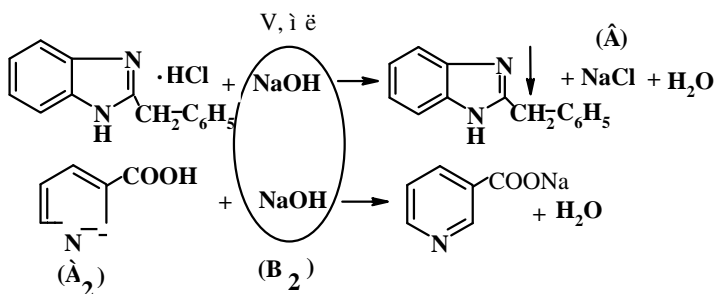


$$(T_{B/A})_1, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 244,73 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 24,47$$

или

$$\begin{aligned}
 f_{\text{экв}}(\text{A}_1) &= 1; \quad \mathcal{E}_{(\text{A}_1)} = f_{\text{экв}}(\text{A}_1) \cdot M(\text{A}_1) = M(\text{A}_1) = 244,73 \text{ (г/моль)}; \\
 (T_{B/A})_1, \text{мг/мл} &= \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 244,73 \cdot 1000}{1000} = 24,47; \\
 g_1, \text{г} &= \frac{(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1) \cdot (T_{B/A})_1 \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{(0,78 \cdot 0,98 - 0,1 \cdot 1,01) \cdot 24,47 \cdot 0,36}{0,2 \cdot 1000} = 0,02922 \approx 0,029.
 \end{aligned}$$

Содержание никотиновой кислоты (g_2 , г) рассчитывают по результатам суммарного титрования обоих ингредиентов раствором натрия гидроксида:



$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 123,11 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 12,31$$

или

$$f_{\text{ЭКВ}}(A_2) = 1; \quad \mathfrak{E}_{(A_2)} = f_{\text{ЭКВ}}(A_2) \cdot M(A_2) = M(A_2) = 123,31 \text{ (г/моль)};$$

$$(T_{B/A})_2, \text{ мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathfrak{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 123,31 \cdot 1000}{1000} = 12,31;$$

$$g_2, \text{ г} = \frac{(V \cdot K - V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{(2,25 \cdot 1,01 - 0,78 \cdot 0,98 - 0,1 \cdot 1,01) \cdot 12,31 \cdot 0,36}{0,2 \cdot 1000} =$$

$$= 0,031178 \approx 0,031.$$

ОТВЕТ: В одной дозе порошка содержание дибазола (бендазола гидрохлорида) – 0,029 г; никотиновой кислоты – 0,031 г.

Если последующее раздельное титрование ингредиентов проводят в той же или равной навеске **титрованным раствором другой концентрации при тех же значениях стехиометрических коэффициентов (факторов эквивалентности; титров титранта по определяемому веществу)**, в формулу (2.35) вносят изменения для приведения титрованных растворов к одной концентрации:

$$g_2, \text{ г} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot C_1}{C_2}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000}, \quad (2.35)$$

где C_1, C_2 – соответственно концентрация используемых титрованных растворов.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов порошка: дибазола (бендазола гидрохлорида); никотиновой кислоты по 0,03, сахара 0,3, если на суммарное титрование дибазола (бендазола гидрохлорида) (M 244,73) и никотиновой кислоты (M 123,11) в 0,2 г (a) порошка затрачено 2,15 мл (V) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K_1 = 1,01$).

На последующее заместительное (косвенное) титрование дибазола (бендазола гидрохлорида) в той же навеске по образовавшемуся натрия хлориду обратным методом Фольгарда (методом Кольтофа) в азотнокислой среде после добавления 0,1 мл (V_1) 0,05М раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) ($K_1 = 1,01$) затрачено 1,55 мл (V_2) 0,05М раствора серебра нитрата ($K_2 = 0,98$).

РЕШЕНИЕ: Уравнения реакций количественного определения, стехиометрические коэффициенты в уравнениях реакций, факторы эквивалентности, молярные массы эквивалентов ингредиентов приведены выше.

Титры соответствующих титрованных растворов равны:

– по дибазолу (бендазола гидрохлориду) $(T_{B/A})_1, \text{ мг/мл} :$

$$(T_{B/A})_1, \text{ мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 244,73 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 12,24$$

ИЛИ

$$(T_{B/A})_1, \text{ мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathfrak{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,05 \cdot 244,73 \cdot 1000}{1000} = 12,24;$$

– по никотиновой кислоте $(T_{B/A})_2, \text{ мг/мл} :$

$$(T_{B/A})_2, \text{ мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 123,11 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 12,31$$

или

$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 123,11 \cdot 1000}{1000} = 12,31.$$

Содержание дибазола (бендазола гидрохлорида) (g_1 , г) и никотиновой кислоты (g_2 , г) соответственно равно:

$$g_{1, \Gamma} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1) \cdot (T_{B/A})_1 \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{(1,55 \cdot 0,98 - 0,1 \cdot 1,01) \cdot 12,24 \cdot 0,36}{0,2 \cdot 1000} = 0,03124 \approx 0,031;$$

$$g_{2, \Gamma} = \frac{(V \cdot K - \frac{(V_2 \cdot K_2 - V_1 \cdot K_1) \cdot C_1}{C_2}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000} =$$

$$= \frac{(2,15 \cdot 1,01 - \frac{(1,55 \cdot 0,98 - 0,1 \cdot 1,01) \cdot 0,05}{0,1}) \cdot 12,31 \cdot 0,36}{0,2 \cdot 1000} = 0,03242 \approx 0,032.$$

ОТВЕТ: Содержание дибазола (бендазола гидрохлорида) 0,031 г; никотиновой кислоты 0,032 г в одной дозе порошка.

Если суммарное и раздельное титрование ингредиентов проводят **в навесках разной величины при одинаковой концентрации титрованных растворов и тех же значениях стехиометрических коэффициентов (факторов эквивалентности; титров титранта по определяемому веществу)**, содержание второго ингредиента (g_2 , г) рассчитывают по формуле

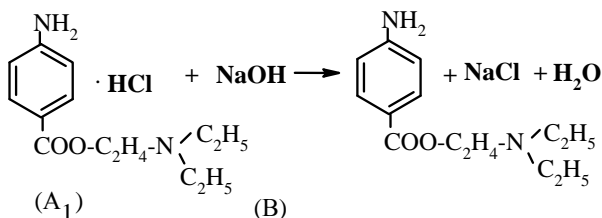
$$g_{2, \Gamma} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot a_2}{K_2 \cdot a_1}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a_2 \cdot 1000}, \quad (2.36)$$

где a_1 , a_2 – соответственно навески, взятые для раздельного и суммарного титрования ингредиентов ЛС, г или мл. Остальные обозначения приведены выше.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов микстуры: раствора прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) 2% – 100,0 мл; калия иодида 3,0. На титрование прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) (М 231,30) в 1,0 мл (a_1) микстуры затрачено 0,7 мл (V_1) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K_1 = 1,01$).

На суммарное титрование прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) и калия иодида (М 166,01) в 0,5 мл (a_2) микстуры затрачено 1,2 мл (V_2) 0,1М раствора серебра нитрата ($K_2 = 1,02$).

РЕШЕНИЕ:

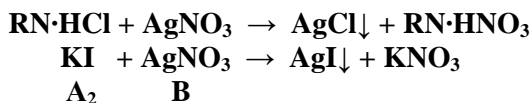


$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 272,78 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 27,28$$

или

$$\begin{aligned} f_{\text{экв}}(A_1) &= 1; \quad \mathcal{E}_{(A_1)} = f_{\text{экв}}(A_1) \cdot M(A_1) = M(A_1) = 272,78 \text{ (г/моль)}; \\ (T_{B/A})_2, \text{мг/мл} &= \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 272,78 \cdot 1000}{1000} = 27,28; \\ g_{1,\Gamma} &= \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot (T_{B/A})_1 \cdot P}{a_1 \cdot 1000} = \frac{0,70 \cdot 1,01 \cdot 27,28 \cdot 100}{1,0 \cdot 1000} = 1,9287 \approx 1,93. \end{aligned}$$

При последующем титровании в другой навеске (a_2) 0,1М раствором серебра нитрата одновременно титруются прокаина гидрохлорид (новокаина гидрохлорид) ($\text{RN} \cdot \text{HCl}$) и калия иодид:



$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 166,01 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 16,60$$

или

$$\begin{aligned} f_{\text{экв}}(A_2) &= 1; \quad \mathcal{E}(A_2) = f_{\text{экв}}(A_2) \cdot M(A_2) = M(A_2) = 166,01 \text{ (г/моль)}; \\ (T_{B/A})_2, \text{мг/мл} &= \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 166,01 \cdot 1000}{1000} = 16,60; \\ g_{2,\Gamma} &= \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot a_2}{K_2 \cdot a_1}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a_2 \cdot 1000} = \frac{(1,2 \cdot 1,02 - \frac{0,7 \cdot 1,01 \cdot 0,5}{1,02 \cdot 1,0}) \cdot 16,60 \cdot 100}{0,5 \cdot 1000} = \\ &= 2,9016 \approx 2,9. \end{aligned}$$

ОТВЕТ: Содержание в микстуре: прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) – 1,93 г; калия иодида – 2,9 г.

Если суммарное и раздельное титрование ингредиентов производят **в навесках разной величины, растворами разной концентрации**, но при тех же значениях стехиометрических коэффициентов (факторов эквивалентности), содержание второго ингредиента (g_2 , г) рассчитывают по формуле:

$$g_{2,\Gamma} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot C_1 \cdot a_2}{K_2 \cdot C_2 \cdot a_1}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a_2 \cdot 1000}, \quad (2.37)$$

где C_1 , C_2 – соответственно концентрация используемых титрованных растворов молярная (М) или нормальная (н.).

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов в микстуре: раствора натрия бромида – 6,0–200 мл, прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) – 1,0, барбитал-натрия – 1,5.

На титрование прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) (М 272,78) в 5,0 мл (a_1) микстуры затрачено 0,90 мл (V_1) 0,1М (C_1) раствора натрия гидроксида ($K_1 = 0,98$).

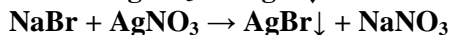
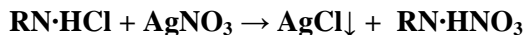
На суммарное титрование прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) и натрия бромида (М 102,90) по методу Фаянса в 1,0 мл (a_2) израсходовано 6,15 мл (V_2) 0,05М (C_2) раствора серебра нитрата ($K_2 = 1,01$).

РЕШЕНИЕ: Уравнение реакции количественного определения прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) методом алкалиметрии приведено выше.

$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 272,78 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 27,28$$

или

$$\begin{aligned} f_{\text{экв}}(A_1) &= 1; \quad \mathcal{E}_{(A_1)} = f_{\text{экв}}(A_1) \cdot M(A_1) = M(A_1) = 272,78 \text{ (г/моль)}; \\ (T_{B/A})_2, \text{мг/мл} &= \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 272,78 \cdot 1000}{1000} = 27,28; \\ g_{1, \Gamma} &= \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot (T_{B/A})_1 \cdot P}{a_1 \cdot 1000} = \frac{0,90 \cdot 0,98 \cdot 27,28 \cdot 200}{5,0 \cdot 1000} = 0,96244 \approx 0,96. \end{aligned}$$



A_2

B

$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 105,90 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 5,15$$

или

$$\begin{aligned} f_{\text{экв}}(A_2) &= 1; \quad \mathcal{E}_{(A_2)} = f_{\text{экв}}(A_2) \cdot M(A_2) = M(A_2) = 102,90 \text{ (г/моль)}; \\ (T_{B/A})_2, \text{мг/мл} &= \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,05 \cdot 102,90 \cdot 1000}{1000} = 5,15; \\ g_{2, \Gamma} &= \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot C_1 \cdot a_2}{K_2 \cdot C_2 \cdot a_1}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a_2 \cdot 1000} = \frac{(6,15 \cdot 1,01 - \frac{0,9 \cdot 0,98 \cdot 0,1 \cdot 1,0}{1,01 \cdot 0,05 \cdot 5,0}) \cdot 5,15 \cdot 200}{1,0 \cdot 1000} = \\ &= 6,03734 \approx 6,04. \end{aligned}$$

ОТВЕТ: Содержание в микстуре прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) – 0,96 г; натрия бромида – 6,04 г.

Если ингредиенты суммарно титруют в одной (или равной) навеске титрованными растворами равной концентрации, но **стехиометрические коэффициенты (факторы эквивалентности; титры титранта по определяемому веществу; молярная масса эквивалента)** разделять титрующегося ингредиента **различны в используемых методах**, то содержание второго ингредиента (g_2 , г) рассчитывают по формуле

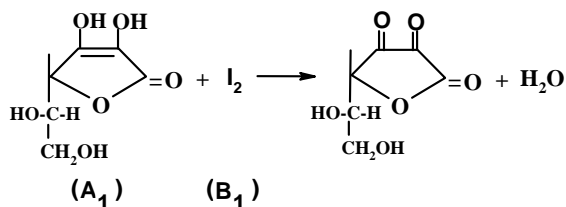
$$\begin{aligned} g_{2, \Gamma} &= \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot A_1 \cdot B_2 \cdot C_1}{K_2 \cdot A_2 \cdot B_1 \cdot C_2}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot (T_{B/A})_1}{K_2 \cdot T_{B/A}}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000} = \\ &= \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot f_1}{K_2 \cdot f}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot \mathcal{E}_1}{K_2 \cdot \mathcal{E}}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000}, \end{aligned} \quad (2.38)$$

где A_1, A_2 – соответственно стехиометрические коэффициенты ингредиента в уравнениях химических реакций методов количественного определения, использованных для индивидуального и суммарного титрования; B_1, B_2 – соответственно стехиометрические коэффициенты титрантов в уравнениях химических реакций методов количественного определения, использованных для индивидуального и суммарного титрования ингредиента; C_1, C_2 – соответственно концентрации использованных для количественного определения титрованных растворов, М, н.; $T_{B/A}; (T_{B/A})_1; (T_{B/A})_2$ – соответственно титры титрантов по определяемому веществу в использованных способах количественного определения, мг/мл; f, f_1 – соответственно факторы эквивалентности сопутствующего ингредиента в использованных способах количественного определения; $\mathcal{E}; \mathcal{E}_1$ – соответственно молярные массы эквивалентов сопутствующего ингредиента в использованных способах количественного определения, г/моль. Остальные обозначения приведены выше.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов в порошке: аскорбиновой кислоты, никотиновой кислоты по 0,1, сахара 0,5.

На суммарное титрование аскорбиновой (М 176,13) и никотиновой (М 123,11) кислот в 0,1 г (a_2) порошка израсходовано 2,0 мл (V_2) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K_2 = 0,98$). На последующее титрование аскорбиновой кислоты в той же навеске затрачено 1,6 мл (V_1) 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K_1 = 1,01$).

РЕШЕНИЕ:



$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{C(B_1) \cdot M(A) \cdot K(A_1) \cdot 1000}{K(B_1) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 176,1 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 8,81$$

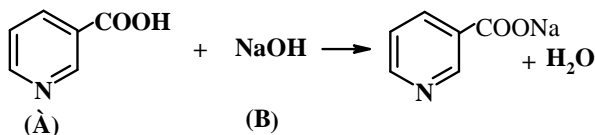
или

$$f_{\text{экв}}(A)_1 = f_1 = 1/2; \mathcal{E}_1(A) = f_{\text{экв}}(A)_1 \cdot M(A) = 1/2 M(A) = 88,06 \text{ (г/моль)};$$

$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{N(B_1) \cdot \mathcal{E}_1(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 88,06 \cdot 1000}{1000} = 8,81;$$

Содержание аскорбиновой кислоты (g_1 , г) по результатам иодиметрического титрования равно:

$$g_1, \text{г} = \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot (T_{B/A})_1 \cdot P}{a_1 \cdot 1000} = \frac{1,60 \cdot 1,01 \cdot 8,81 \cdot 0,7}{0,1 \cdot 1000} = 0,0996587 \approx 0,1.$$

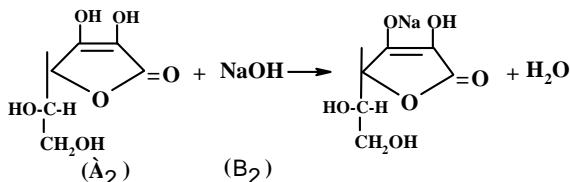


$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{C(B_2) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 123,11 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 12,31;$$

или

$$f_{\text{экв}}(A) = 1; \quad \mathcal{E}_{(A)} = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 123,11 \text{ (г/моль)};$$

$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{N(B_2) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 123,11 \cdot 1000}{1000} = 12,31;$$



$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{C(B_2) \cdot M(A) \cdot K(A_2) \cdot 1000}{K(B_2) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 176,13 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 17,61;$$

или

$$f_{\text{экв}}(A)_2 = f = 1; \quad \mathcal{E}_{(A_2)} = f_{\text{экв}}(A)_2 \cdot M(A) = M(A) = 176,13 \text{ (г/моль)};$$

$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{N(B_2) \cdot \mathcal{E}(A_2) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 176,13 \cdot 1000}{1000} = 17,61;$$

Содержание никотиновой кислоты (g_2 , г) по результатам суммарного титрования равно при использовании для расчета:

– **стехиометрических коэффициентов в уравнениях реакций** количественного определения сопутствующего ингредиента:

$$g_2, \text{г} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot A_1 \cdot B_2 \cdot C_1}{K_2 \cdot A_2 \cdot B_1 \cdot C_2}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{(2,0 \cdot 0,98 - \frac{1,6 \cdot 1,01 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 0,05}{0,98 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 0,1}) \cdot 12,31 \cdot 0,7}{0,1 \cdot 1000} =$$

$$= 0,09823 \approx 0,098;$$

– **значений титров сопутствующего ингредиента** в обоих методах количественного определения:

$$g_2, \text{г} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot (T_{B/A})_1}{K_2 \cdot (T_{B/A})}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{(2,0 \cdot 0,98 - \frac{1,6 \cdot 1,01 \cdot 88,01}{0,98 \cdot 176,13}) \cdot 12,31 \cdot 0,7}{0,1 \cdot 1000} =$$

$$= 0,09823 \approx 0,098;$$

– **значений факторов эквивалентности сопутствующего ингредиента** в обоих методах количественного определения:

$$g_2, \text{г} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot f_1}{K_2 \cdot f}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{(2,0 \cdot 0,98 - \frac{1,6 \cdot 1,01 \cdot 1/2}{0,98 \cdot 1}) \cdot 12,31 \cdot 0,7}{0,1 \cdot 1000} =$$

$$= 0,09822 \approx 0,098;$$

– значений эквивалентов сопутствующего ингредиента в обоих методах количественного определения:

$$g_{2, \Gamma} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot \mathcal{E}_1}{K_2 \cdot \mathcal{E}}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{(2,0 \cdot 0,98 - \frac{1,6 \cdot 1,01 \cdot 88,01}{0,98 \cdot 176,13}) \cdot 12,31 \cdot 0,7}{0,1 \cdot 1000} = 0,09823 \approx 0,098.$$

ОТВЕТ: Содержание аскорбиновой кислоты и никотиновой кислоты в одной дозе порошка составляет соответственно 0,1 г и 0,098 г.

Если суммарное титрование проводят *в разных по величине навесках при разных концентрациях титрованных растворов, значениях стехиометрических коэффициентов (факторов эквивалентности; титров титранта по определяемому веществу; молярной массе эквивалентов)*, содержание второго ингредиента (g_2, Γ) рассчитывают по формуле

$$g_{2, \Gamma} = \frac{[V_2 \cdot K_2 - (\frac{V_1 \cdot K_1 \cdot A_1 \cdot B_2 \cdot C_1 \cdot a_2}{K_2 \cdot A_2 \cdot B_1 \cdot C_2 \cdot a_1})] \cdot T_2 \cdot P}{a_2} = \frac{[V_2 \cdot K_2 - (\frac{V_1 \cdot K_1 \cdot C_1 \cdot f_1 \cdot a_2}{C_2 \cdot f_2 \cdot a_1})] \cdot T_2 \cdot P}{a_2}. \quad (2.39)$$

Обозначения символов к формуле (2.39) см. выше (2.38).

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов в порошке: аскорбиновой кислоты, никотиновой кислоты по 0,1, сахара 0,5, если на суммарное титрование аскорбиновой ($M_{176,13}$) и никотиновой ($M_{123,11}$) кислот в 0,1 г (a_2) порошка затрачено 2,75 мл (V_2) 0,1М (C_2) раствора натрия гидроксида ($K_2 = 1,02$).

На титрование аскорбиновой кислоты в 0,05 г (a_1) порошка затрачено 1,65 мл (V_1) 0,05М (0,1 н.) (C_1) раствора иода ($K_1 = 0,99$).

РЕШЕНИЕ: Уравнения реакций количественного определения приведены выше. Факторы эквивалентности никотиновой кислоты (f) и аскорбиновой кислоты (f_2) в методе нейтрализации равны 1, аскорбиновой кислоты (f_1) в методе иодиметрии – 1/2.

Титры соответствующих титрованных растворов по аскорбиновой кислоте ($(T_{B2/A2})_1$) и никотиновой кислоте ($(T_{B/A})_2$) равны:

$$(T_{B2/A1})_1 = T_1 = 0,05 \cdot 1/2 \cdot 176,13 \cdot 1000/1000 = 4,403 \text{ мг/мл};$$

$$(T_{B/A})_2 = 0,1 \cdot 123,11 \cdot 1 \cdot 1000/1000 = 12,31 \text{ мг/мл}.$$

Содержание аскорбиновой кислоты (g_1, Γ) и никотиновой кислоты (g_2, Γ) в одной дозе порошка равно:

$$g_{1, \Gamma} = \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot (T_{B/A})_1 \cdot P}{a_1 \cdot 1000} = \frac{1,65 \cdot 0,99 \cdot 4,403 \cdot 0,7}{0,05 \cdot 1000} = 0,10069 \approx 0,1;$$

$$\begin{aligned}
g_2, \text{г} &= \frac{[V_2 \cdot K_2 - (\frac{V_1 \cdot K_1 \cdot A_1 \cdot B_2 \cdot C_1 \cdot a_2}{K_2 \cdot A_2 \cdot B_1 \cdot C_2 \cdot a_1})] \cdot T_2 \cdot P}{a_2 \cdot 1000} = \\
&= \frac{[2,75 \cdot 1,02 - (\frac{1,65 \cdot 0,99 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 0,05 \cdot 0,1}{1,02 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 0,1 \cdot 0,05})] \cdot 12,31 \cdot 0,7}{0,1 \cdot 1000} = 0,10383 \approx 0,104; \\
g_2, \text{г} &= \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot C_1 \cdot f_1 \cdot a_2}{C_2 \cdot f_2 \cdot a_1}) \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a_2} = \\
&= \frac{(2,75 \cdot 1,02 - \frac{1,65 \cdot 0,99 \cdot 0,1 \cdot 1 / 2 \cdot 0,1}{0,1 \cdot 1 \cdot 0,05}) \cdot 12,31 \cdot 0,7}{0,1 \cdot 1000} = 0,10383 \approx 0,104.
\end{aligned}$$

ОТВЕТ: В одной дозе порошка содержание аскорбиновой кислоты – 0,1 г; никотиновой кислоты – 0,104 г.

2.4.3. РАСЧЕТ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДНЕГО ОРИЕНТИРОВОЧНОГО ТИТРА

В некоторых ЛС содержатся ЛВ, очень близкие по химическим свойствам (соли галогенводородных кислот алкалоидов, гетероциклических азотистых оснований, сульфаниламиды, соли одноименных галогенводородных кислот и щелочных металлов и др.). В таких случаях трудно или невозможно провести раздельное количественное определение ингредиентов титриметрическими методами. Как исключение, в подобных ЛС разрешается рассчитывать суммарное содержание ЛВ, используя средний ориентировочный титр ($T_{\text{ср}}$).

Наиболее часто *средний ориентировочный титр* рассчитывают по упрощенной формуле:

$$(T_{B/A})_{\text{ср}}, \text{мг/мл} = \frac{b_1 \cdot (T_{B/A})_1 + b_2 \cdot (T_{B/A})_2 + \dots + b_i \cdot (T_{B/A})_i}{b_1 + b_2 + \dots + b_i}, \quad (2.40)$$

где $(T_{B/A})_1; (T_{B/A})_2; \dots; (T_{B/A})_i$ – титры соответствия ЛВ по используемому для количественного определения титрованному раствору, мг/мл; $b_1, b_2, \dots; b_i$ – содержание ЛВ в ЛС (по прописи), определяемых по среднему титру, г.

Средний ориентировочный титр, рассчитанный по формуле (2.40), недостаточно точен. Он удобен для предварительного расчета объема титранта, если этим титрантом одновременно титруются несколько ингредиентов ЛС.

Однако затем количественное содержание каждого из суммарно титруемых ингредиентов будут определять и рассчитывать порознь по результатам титрования селективными методами.

Если *средний ориентировочный титр* используют для расчета суммарного содержания ЛВ, которые невозможно оттитровать раздельно, то его рас-

считывают по формулам (2.28) или (2.29), дающим более точное значение, а следовательно, и наиболее точные результаты количественного определения:

$$(T_{B/A})_{cp}, \text{ мг/мл} = \frac{(T_{B/A})_1 \cdot (T_{B/A})_2 \cdot (b_1 + b_2)}{b_1 \cdot (T_{B/A})_2 + b_2 \cdot (T_{B/A})_1}; \quad (2.41)$$

$$(T_{B/A})_{cp}, \text{ мг/мл} = \frac{\mathcal{E}_1 \cdot \mathcal{E}_2 \cdot (b_1 + b_2) \cdot C(B) \cdot 1000}{(b_1 \cdot \mathcal{E}_2 + b_2 \cdot \mathcal{E}_1) \cdot 1000}, \quad (2.42)$$

где $C(B)$ – концентрация титрованного раствора, используемого для титрования суммы веществ, М; н.

При суммарном титровании одновременно трех ЛВ, *средний ориентировочный титр* рассчитывают по формулам:

$$(T_{B/A})_{cp}, \text{ мг/мл} = \frac{(T_{B/A})_1 \cdot (T_{B/A})_2 \cdot (T_{B/A})_3 \cdot (b_1 + b_2 + b_3)}{b_1 \cdot (T_{B/A})_2 \cdot (T_{B/A})_3 + b_2 \cdot (T_{B/A})_1 \cdot (T_{B/A})_3 + b_3 \cdot (T_{B/A})_1 \cdot (T_{B/A})_2}; \quad (2.43)$$

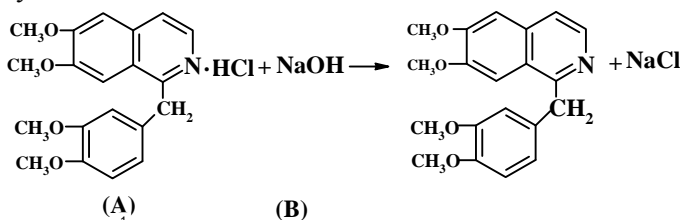
$$(T_{B/A})_{cp}, \text{ мг/мл} = \frac{\mathcal{E}_1 \cdot \mathcal{E}_2 \cdot \mathcal{E}_3 \cdot (b_1 + b_2 + b_3) \cdot C(B) \cdot 1000}{(b_1 \cdot \mathcal{E}_2 \cdot \mathcal{E}_3 + b_2 \cdot \mathcal{E}_1 \cdot \mathcal{E}_3 + b_3 \cdot \mathcal{E}_1 \cdot \mathcal{E}_2) \cdot 1000}, \quad (2.44)$$

обозначения символов приведены выше.

Средний ориентировочный титр зависит от концентрации (прописанного количества) ЛВ, входящих в состав ЛС. Поэтому даже для одних и тех же сочетаний ЛВ, но прописанных в разных количествах, средний ориентировочный титр имеет разные значения.

ПРИМЕР: Рассчитайте суммарное содержание папаверина гидрохлорида (М 375,86) и дибазола (бендазола гидрохлорида) (М 244,73) в порошке: папаверина гидрохлорида, дибазола по 0,02, сахара 0,2, если на титрование 0,1 г (a) порошка затрачено 2,8 мл (V) 0,02 М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$).

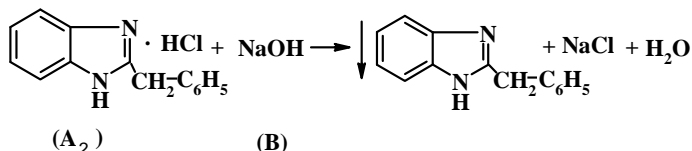
РЕШЕНИЕ: Для получения наиболее точных результатов количественного определения папаверина гидрохлорида и дибазола (бендазола гидрохлорида) рассчитывают средний ориентировочный титр по формуле (2.28). Предварительно рассчитывают титры натрия гидроксида по каждому определяемому веществу:



$$(T_{B/A})_1, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,02 \cdot 375,86 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 7,517$$

или

$$\begin{aligned} f_{\text{ЭКВ}}(A_1) &= 1; \\ \mathcal{E}(A_1) &= f_{\text{ЭКВ}}(A_1) \cdot M(A_1) = M_r(A_1) = 375,86; \\ T_{1 \text{ B/A}_2} &= N(B) \cdot \mathcal{E}(A_1) \cdot 1000/1000 = 0,02 \cdot 375,86 \cdot 1000/1000 = 7,517 \text{ мг/мл}; \end{aligned}$$



$$(T_{B/A})_1, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A_2) \cdot K(A_2) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,02 \cdot 244,73 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 4,894$$

или

$$\begin{aligned} f_{\text{ЭКВ}}(A_2) &= 1 \\ \mathcal{E}(A_2) &= f_{\text{ЭКВ}}(A_2) \cdot M(A_2) = M(A_2) = 244,73; \\ T_{2 \text{ B/A}_2} &= N(B) \cdot \mathcal{E}(A_2) \cdot 1000/1000 = 0,02 \cdot 244,73 \cdot 1000/1000 = 4,894 \text{ мг/мл} \end{aligned}$$

Средний ориентировочный титр папаверина гидрохлорида и дибазола (бендазола гидрохлорида) равен:

$$(T_{B/A})_{\text{ср.}}, \text{мг/мл} = \frac{(T_{B/A})_1 \cdot (T_{B/A})_2 \cdot (b_1 + b_2)}{b_1 \cdot (T_{B/A})_2 + b_2 \cdot (T_{B/A})_1} = \frac{7,52 \cdot 4,894 \cdot (0,02 + 0,02)}{0,02 \cdot 4,894 + 0,02 \cdot 7,52} = 5,92925 \approx 5,93$$

или

$$\begin{aligned} (T_{B/A})_{\text{ср.}}, \text{мг/мл} &= \frac{\mathcal{E}_1 \cdot \mathcal{E}_2 \cdot (b_1 + b_2) \cdot C \cdot 1000}{(b_1 \cdot \mathcal{E}_2 + b_2 \cdot \mathcal{E}_1) \cdot 1000} = \\ &= \frac{375,86 \cdot 244,73 \cdot (0,02 + 0,02) \cdot 0,02 \cdot 1000}{(0,02 \cdot 375,86 + 0,02 \cdot 244,73) \cdot 1000} = 5,9288 \approx 5,93. \end{aligned}$$

Суммарное содержание папаверина гидрохлорида и дибазола (бендазола гидрохлорида) (g, г) в анализируемом порошке равно:

$$g, \text{г} = \frac{V \cdot K \cdot (T_{B/A})_{\text{ср.}} \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{2,8 \cdot 1,01 \cdot 5,93 \cdot 0,24}{0,1 \cdot 1000} = 0,040248 \approx 0,04.$$

ОТВЕТ: Суммарное содержание папаверина гидрохлорида и бендазола гидрохлорида (дибазола) – 0,04 г в одной дозе анализируемого порошка.

В фармацевтическом анализе используются оба значения среднего ориентировочного титра в зависимости от решаемых задач.

Средний ориентировочный титр, рассчитанный по формуле (2.33), имеет приблизительное значение. Обычно его используют для предварительного расчета навески или объема титранта в случае совместного титрования ингредиентов анализируемого ЛС.

Средний ориентировочный титр, рассчитанный по формулам (2.41)–(2.44), имеет более точное значение. Его используют для расчета содержания ЛВ, которые в обычных условиях невозможно определить отдельно (напри-

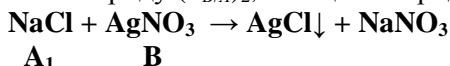
мер, натрия и калия хлориды в растворе Рингера и аналогичных кровезаменяющих растворах).

ПРИМЕР: Рассчитайте ориентировочный объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$), который пойдет на суммарное титрование натрия хлорида ($M_{58,44}$), калия хлорида ($M_{74,56}$), кальция хлорида ($M_{219,08}$) в 1,0 мл раствора Рингера.

Состав раствора Рингера: натрия хлорида – 0,9, калия хлорида – 0,02, кальция хлорида – 0,02, воды для инъекций до 100,0 мл.

РЕШЕНИЕ: В данном случае раствором серебра нитратом титруют три ингредиента – натрия, калия и кальция хлориды. Ориентировочный объем титранта рассчитывают с помощью среднего ориентировочного титра, найденного по формуле (2.33).

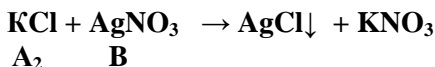
Предварительно рассчитывают титры раствора серебра нитрата по натрия хлориду ($T_{B/A}$)₁, калия хлориду ($T_{B/A}$)₂, кальция хлориду ($T_{B/A}$)₃:



$$(T_{B/A})_1, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 58,44 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 5,844,$$

или

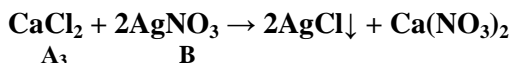
$$\begin{aligned} f_{\text{экв}}(\text{A}_1) &= 1; \\ \mathcal{E}_{(\text{A}_1)} &= f_{\text{экв}}(\text{A}_1) \cdot M_r(\text{A}_1) = M_r(\text{A}_1) = 58,44; \\ (T_{B/A})_1, \text{мг/мл} &= \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 58,44 \cdot 1000}{1000} = 5,844; \end{aligned}$$



$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 74,56 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 7,456;$$

или

$$\begin{aligned} f_{\text{экв}}(\text{A}_2) &= 1 \\ \mathcal{E}_{(\text{A}_2)} &= f_{\text{экв}}(\text{A}_2) \cdot M_r(\text{A}_2) = M_r(\text{A}_2) = 74,56; \\ (T_{B/A})_2, \text{мг/мл} &= \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 74,56 \cdot 1000}{1000} = 7,456; \end{aligned}$$



$$(T_{B/A})_3, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 219,08 \cdot 1 \cdot 1000}{2 \cdot 1000} = 10,95,$$

или

$$\begin{aligned} f_{\text{экв}}(\text{A}_3) &= 1/2 \\ \mathcal{E}_{(\text{A}_3)} &= f_{\text{экв}}(\text{A}_3) \cdot M(\text{A}_3) = 1/2 \cdot M(\text{A}_3) = 109,54; \end{aligned}$$

$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 109,54 \cdot 1000}{1000} = 10,95.$$

Средний ориентировочный титр хлоридов натрия, калия, кальция ($T_{\text{ср}}$, мг/мл) равен (формула (2.33))

$$(T_{B/A})_{\text{ср}}, \text{мг/мл} = \frac{b_1 \cdot (T_{B/A})_1 + b_2 \cdot (T_{B/A})_2 + b_3 \cdot (T_{B/A})_3}{b_1 + b_2 + b_3} = \frac{(0,9 \cdot 5,844 + 0,02 \cdot 7,456 + 0,02 \cdot 10,95)}{0,9 + 0,02 + 0,02} = 5,987 \approx 5,99.$$

Ориентировочный объем раствора серебра нитрата (V , мл), который пойдет на суммарное титрование хлоридов натрия, калия, кальция, равен:

$$V, \text{мл} = \frac{a \cdot (b_1 + b_2 + b_3) \cdot 1000}{(T_{B/A})_{\text{ср}} \cdot K \cdot P} = \frac{1,0 \cdot (0,9 + 0,02 + 0,02) \cdot 1000}{5,99 \cdot 0,98 \cdot 100} = 1,6013 \approx 1,6.$$

ОТВЕТ: На суммарное титрование хлоридов натрия, калия, кальция пойдет 1,6 мл 0,1М раствора серебра нитрата.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание хлоридов натрия, калия и кальция в растворе Рингера, если на суммарное титрование хлоридов натрия (M 58,44), калия (M 74,56), кальция (M 219,08) в 1,0 мл (a_2) раствора затрачено 1,55 мл (V_2) 0,1М раствора серебра нитрата ($K_1 = 1,02$).

На титрование кальция хлорида в 10,0 мл (a_2) раствора израсходовано 0,95 мл (V_1) 0,01М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K_1 = 0,99$).

Состав раствора Рингера: натрия хлорида 0,9, калия хлорида 0,02, кальция хлорида 0,02, воды для инъекций до 100,0 мл.

РЕШЕНИЕ: Раствором серебра нитрата титруют все три ингредиента: хлориды натрия, калия и кальция. В то же время раствором натрия эдетата (трилона Б) отдельно титруют кальция хлорид. Поэтому в растворе Рингера определяют отдельно кальция хлорид и суммарно – содержание натрия и калия хлоридов, которые невозможно оттитровать раздельно.

В связи с этим по формуле (2.41) или (2.42) рассчитывают средний ориентировочный титр раствора серебра нитрата по натрию и калию хлоридам ($T_{\text{ср}}$, мг/мл).

Для кальция хлорида рассчитывают титр-соответствие ($T_{B/A}$) по обычной формуле и количественное содержание (g_1 , г) по формуле (2.25):

$$(T_{B/A})_3, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,01 \cdot 219,08 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 2,1908 \approx 2,19;$$

$$g_1, \text{г} = \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot (T_{B/A})_1 \cdot P}{a \cdot 1000} = \frac{0,95 \cdot 0,99 \cdot 2,19 \cdot 100}{10,0 \cdot 1000} = 0,02059695 \approx 0,020.$$

Предварительно рассчитывают титры 0,1М раствора серебра нитрата по натрию хлориду ($T_{B/A})_1$ и калию хлориду ($T_{B/A})_2$ (уравнения химических реакций и расчеты приведены в предыдущем примере): ($T_{B/A})_1$ 5,844 мг/мл; ($T_{B/A})_2$ 7,456 мг/мл.

Средний ориентировочный титр ($T_{\text{ср}}$, мг/мл) для натрия и калия хлоридов рассчитывают по формуле (2.41):

$$(T_{B/A})_{\text{ср}}, \text{мг/мл} = \frac{(T_{B/A})_1 \cdot (T_{B/A})_2 \cdot (b_1 + b_2)}{b_1 \cdot (T_{B/A})_1 + b_2 \cdot (T_{B/A})_2} = \frac{5,844 \cdot 7,456 \cdot (0,9 + 0,02)}{0,9 \cdot 5,844 + 0,02 \cdot 7,456} = 5,872 \approx 5,87.$$

Суммарное содержание натрия и калия хлоридов (g_2 , г) рассчитывают по формуле (2.30). При расчете необходимо учесть, что для двухвалентных металлов (ион кальция в кальция хлориде) концентрация 0,01М раствора трилона Б равна 0,02 н.:

$$g_2, \text{г} = \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot C_1 \cdot a_2}{C_2 \cdot a_1}) \cdot T_{\text{ср}} \cdot P}{a_2 \cdot 1000} = \frac{(1,55 \cdot 1,02 - \frac{0,95 \cdot 0,99 \cdot 0,02 \cdot 1}{0,1 \cdot 10}) \cdot 5,872 \cdot 100}{1,0 \cdot 1000} = 0,91732 \approx 0,92$$

ОТВЕТ: Содержание кальция хлорида в растворе Рингера – 0,020 г; суммарное содержание хлоридов натрия и калия – 0,92 г.

2.4.4. РАСЧЕТ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УСЛОВНОГО ТИТРА

В ряде случаев при расчетах количественного содержания ЛВ в ЛС используют условный титр. Такая необходимость возникает, когда анализируемая фармацевтическая субстанция (ЛВ) представляет собой смесь двух компонентов (кофеин-бензоат натрия, эуфиллин). Содержание каждого компонента в этих соединениях (кофеина и натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия и теофиллина и этилендиамина в эуфиллине) регламентируют требования соответствующих ФС.

В то же время количественное определение кофеин-бензоата натрия и эуфиллина в ЛС аптечного изготовления обычно проводят по тому из двух компонентов, на который не влияют сопутствующие ингредиенты. Например, количественное определение кофеин-бензоата натрия может быть выполнено либо по кофеину, либо по натрия бензоату с последующим пересчетом на содержание кофеин-бензоата натрия. С этой целью разрешено использовать **условный титр**.

Условный титр ($T_{\text{усл}}$, мг/мл) рассчитывают по формуле

$$T_{\text{усл}}, \text{мг/мл} = \frac{(T_{B/A}) \cdot 100}{\omega}, \quad (2.45)$$

где $T_{B/A}$ – титр-соответствие компонента, по которому проводят количественное определение указанных соединений в анализируемом ЛС, мг/мл; ω – фактическое содержание компонента (найденно экспериментально) или средний предел его содержания в ЛВ согласно НД, %.

ПРИМЕР: Рассчитайте условный титр эуфиллина, если его количественное определение в ЛС проводят по теофиллину методом заместительной (кос-

венной) нейтрализации. Фактическое содержание теофиллина в эуфиллине – 84,3% (ω , %).

1,0 мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг теофиллина ($T_{B/A}$).

РЕШЕНИЕ:

$$T_{\text{усл.}}, \text{мг/мл} = \frac{(T_{B/A}) \cdot 100}{\omega} = \frac{18,02 \cdot 100}{84,3} = 21,376 \approx 21,38.$$

ОТВЕТ: Условный титр эуфиллина по теофиллину – 21,38 мг/мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте условный титр эуфиллина по теофиллину (согласно ФС массовая доля теофиллина в эуфиллине должна быть в пределах 80,0–85,0%).

1,0 мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг теофиллина.

РЕШЕНИЕ: В данном случае фактическое содержание теофиллина в эуфиллине неизвестно. Поэтому условный титр рассчитывают по среднему пределу содержания теофиллина в эуфиллине: $\omega_{\text{ср}} = (80 + 85) : 2 = 82,5\%$:

$$T_{\text{усл.}}, \text{мг/мл} = \frac{(T_{B/A}) \cdot 100}{\omega} = \frac{18,02 \cdot 100}{82,5} = 21,842 \approx 21,84.$$

ОТВЕТ: Условный титр эуфиллина по теофиллину – 21,84 мг/мл.

Приведенные примеры показывают, что условный титр является величиной переменной и зависит от состава ЛВ. Условный титр, рассчитанный по фактическому содержанию компонента, использованного для количественного определения ЛВ, позволяет получать наиболее точные результаты.

Условный титр также рассчитывают с помощью коэффициента пересчета (F) по формуле

$$T_{\text{усл.}}, \text{мг/мл} = (T_{B/A}) \cdot F, \quad (2.46)$$

где $F = 100/\omega$; ω – массовая доля компонента, по которому проводят количественное определение кофеин-бензоата натрия или эуфиллина, %. Обычно для расчета используют среднее значение, указанное в ФС.

ПРИМЕР: Рассчитайте фактор пересчета (F) и условный титр кофеин-бензоата натрия по кофеину, если 1,0 мл 0,05М раствора иода соответствует 4,855 г кофеина. Массовая доля кофеина в кофеин-бензоате натрия согласно ФС составляет 38,0–40,0%.

РЕШЕНИЕ:

$$F = 100/\omega = 100:39,0 = 2,564$$
$$T_{\text{усл.}}, \text{мг/мл} = (T_{B/A}) \cdot F = 4,855 \cdot 2,564 = 12,4482 \approx 12,45.$$

ОТВЕТ: Условный титр кофеин-бензоата натрия по кофеину – 12,45 мг/мл.

Обычно фактор пересчета приводят в готовом виде в различных пособиях в соответствующих методиках.

Содержание ЛВ с использованием условного титра рассчитывают в ЛС, как и в других описанных ранее случаях, в зависимости от способа титрования и влияния сопутствующих ингредиентов (формулы (2.25)–(2.32)).

Приказ МЗ РФ № 305 «О НОРМАХ ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫХ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ФАСОВКЕ ПРОМЫШЛЕННОЙ ПРОДУКЦИИ В АПТЕКАХ»

Качество ЛС индивидуального изготовления оценивают согласно **приказу МЗ РФ № 305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»** (полностью цитируется в приложении к данному пособию).

Согласно этому приказу, качество ЛС (в том числе гомеопатических), изготавливаемых в аптеке, устанавливают органолептическими и измерительными методами по комплексу показателей: описание, прозрачность, цветность, распадаемость, механические включения, измельченность, однородность смешения, подлинность, количественное содержание действующих веществ, масса или объем ЛС, pH, плотность, стерильность, качество укупорки стерильных ЛС, оформление ЛС.

Для оценки полученных результатов, согласно приказу МЗ РФ № 305, используют два термина **«удовлетворяет»** («Годная продукция») или **«не удовлетворяет»** («Брак») требованиям действующей ГФ, приказов и инструкций МЗ РФ.

Качество ЛС оценивают термином **«не удовлетворяет»** в случае **несоответствия требованиям НД** одного или нескольких указанных ниже **показателей**:

- описание (внешний вид, цвет, запах);
- прозрачность и цветность для жидких лекарственных форм;
- распадаемость;
- однородность измельчения или смешивания порошков, мазей, суппозиторий, гомеопатических тритураций;
- механические примеси;
- подлинность ингредиентов лекарственной формы.

Неудовлетворительность по подлинности устанавливают в случае:

- ошибочной замены одного ЛВ другим;
- отсутствия прописанного или наличие не прописанного ЛВ;
- замены ЛВ на аналогичное по фармакологическому действию, но без указания о замене на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке).

Причиной **неудовлетворительной оценки качества ЛС** могут быть:

- отклонение от прописи по общей массе или объему;
- отклонение по массе отдельных доз и их количеству;
- отклонение в массе (или концентрации) отдельных ЛВ;
- отклонение в значении pH;
- отклонение в величине плотности;
- нарушение стерильности;
- несоответствие микробиологической чистоты;
- плохая фиксированность укупорки (для стерильных ЛС);
- несоблюдение действующих правил оформления ЛС, предназначенных к отпуску.

Некоторые из перечисленных показателей представляют собой количественные характеристики, которые оценивают согласно **приложению № 3 к приказу МЗ РФ № 751н от 26.10.2015 и приложению № 2 к приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97**. Приложения № 3 и № 2 регламентируют нормы отклонений, допустимых при изготовлении ЛС в аптеке.

Массовые доли отклонений от прописи (ω , %) представлены в виде таблиц (см. Приложения к Пособию).

В них указана массовая доля отклонений от прописи в зависимости от:

- вида лекарственной формы (порошки, пилюли, суппозитории и т. д.);
- способа приготовления лекарственной формы (массо-объемный, способ по массе и т. д.);
- прописанной массы или объема ЛС;
- массы навески отдельных ингредиентов в анализируемом ЛС.

Например, при проверке удовлетворительности развески порошков на дозы (**физический контроль**) отклонение от прописи (ΔP , %) рассчитывают по формуле

$$\Delta P, \% = \frac{(P_i - P) \cdot 100}{P}; \quad (2.47)$$

где P – масса одной дозы порошка по прописи (равна сумме масс отдельных ингредиентов в одной дозе), г; P_i – фактические значения массы одной дозы порошка, г.

ПРИМЕР: Оцените качество развески порошков: папаверина гидрохлорида 0,02, глюкозы 0,25 согласно требованиям Приказа МЗ РФ № 305, если масса отдельных доз соответственно равна 0,28; 0,27; 0,26 г.

РЕШЕНИЕ: Масса одной дозы порошка (P , г) равна сумме масс отдельных ингредиентов: $P = b_1 + b_2 = 0,02 + 0,25 = 0,27$ (г).

$$\Delta P, \% = \frac{(P_i - P) \cdot 100}{P} = \frac{(0,26 - 0,27) \cdot 100}{0,27} = -3,7;$$

$$\Delta P, \% = \frac{(P_i - P) \cdot 100}{P} = \frac{(0,28 - 0,27) \cdot 100}{0,27} = +3,7.$$

Согласно таблице 2.1 (приложение № 2 к приказу МЗ РФ № 305), при массе одной дозы порошка от 0,1 до 0,3 г массовая доля отклонения (ω , %) равна $\pm 10\%$.

ОТВЕТ: Развеска порошков на дозы удовлетворяет требованиям приказа МЗ РФ № 305.

В ряде случаев возникает необходимость предварительно рассчитать интервалы возможных значений массы отдельных доз порошков ($P \pm \Delta P$), г. Для этого согласно таблице 2.1 в зависимости от массы порошка по прописи находят допустимое значение отклонения (ω , %), а затем рассчитывают соответствующую ему массу:

$$(P \pm \Delta P), г = P \pm \frac{P \cdot \omega}{100}; \quad (2.48)$$

где ω – массовая доля отклонения (%), приведенная в таблице 2.1.

ПРИМЕР: Рассчитайте интервал допустимых значений массы одной дозы порошков: метенамина (гексаметилентетрамина) 0,3, сульфаниламида (стрептоцида) 0,25.

Согласно таблице 2.1 для данной массы одной дозы порошка допустимое отклонение (ω) $\pm 5\%$.

РЕШЕНИЕ: $P, г, = b_1 + b_2 = 0,3 + 0,25 = 0,55$.

$$(P \pm \Delta P), г = P \pm \frac{P \cdot \omega}{100} = 0,55 \pm \frac{0,55 \cdot 5}{100} = 0,55 \pm 0,0275 = 0,5225 - 0,5775 = 0,52 - 0,58.$$

ОТВЕТ: Допустимые значения масс одной дозы порошков 0,52–0,58 г.

Аналогично рассчитывают дозировку по массе суппозиторий, пилюль, мази, по объему жидких лекарственных форм.

ПРИМЕР: Оцените качество фасовки микстуры: раствора калия иодида 4,0–200,0, натрия салицилата 6,0 согласно требованиям приказа МЗ РФ № 305, если во флаконе содержится 195,0 мл микстуры.

Согласно таблице 2.4 допустимое отклонение в общем объеме при изготовлении массо-объемным способом равно $\pm 2\%$.

РЕШЕНИЕ:

$$\Delta P, \% = \frac{(P_i - P) \cdot 100}{P} = \frac{(195,0 - 200,0) \cdot 100}{200,0} = -2,5.$$

ОТВЕТ: Фасовка микстуры не удовлетворяет требованиям приказа МЗ РФ № 305.

ПРИМЕР: Рассчитайте интервалы допустимых значений объема микстуры, приведенной в предыдущем примере.

Согласно таблице 2.4 допустимое отклонение в общем объеме при изготовлении массо-объемным способом $\pm 2\%$.

РЕШЕНИЕ:

$$(P \pm \Delta P), \text{г} = P \pm \frac{P \cdot \omega}{100} = 200,0 \pm \frac{200,0 \cdot 2}{100} = 200,0 \pm 4,0 = 196,0 - 204,0.$$

ОТВЕТ: Допустимые значения объема микстуры при фасовке 196,0–204,0 мл

ПРИМЕР: Оцените качество фасовки 0,2% мази фурацилиновой (нитрофура) по массе, если согласно прописи она должна быть равна 30,0 г, а при проверке составила 28,5 г.

Согласно таблице 2.8 приложения к приказу МЗ РФ № 305 при общей массе мази 30,0 г допустимое отклонение (ω , %) равно $\pm 7\%$.

РЕШЕНИЕ:

$$\Delta P, \% = \frac{(P_i - P) \cdot 100}{P} = \frac{(28,5 - 30,0) \cdot 100}{30,0} = -5,0.$$

ОТВЕТ: Фасовка мази фурацилиновой (нитрофура) удовлетворяет требованиям приказа МЗ РФ № 305.

Приложение № 2 к приказу МЗ РФ № 305 регламентирует допустимые отклонения в массе отдельных ЛВ в различных лекарственных формах. Отклонение (Δb , %) в содержании отдельных ингредиентов в лекарственной форме рассчитывают по формуле

$$\Delta b, \% = \frac{(b_i - b) \cdot 100}{b}; \quad (2.49)$$

где b_i – содержание ингредиента, найденное в результате количественного определения, г;
 b – содержание анализируемого ингредиента по прописи, г.

ПРИМЕР: Оцените качество порошка: гексаметилентетрамина (метенамина) 0,3, стрептоцида (сульфаниламида) 0,2 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 305, если по результатам количественного определения оно равно соответственно 0,28 и 0,16 г.

Согласно таблице 2.3 приложения № 2 к приказу МЗ РФ № 305 отклонения, допустимые при указанной дозировке гексаметилентетрамина и стрептоцида, равны соответственно ± 8 и $\pm 10\%$.

РЕШЕНИЕ:

$$\begin{aligned} \Delta b_1, \% &= \frac{(b_i - b_1) \cdot 100}{b_1} = \frac{(0,28 - 0,3) \cdot 100}{0,3} = -6,666 \approx -6,7; \\ \Delta b_2, \% &= \frac{(b_i - b_2) \cdot 100}{b_2} = \frac{(0,16 - 0,2) \cdot 100}{0,2} = -20,0. \end{aligned}$$

ОТВЕТ: Содержание стрептоцида (сульфаниламида) в одной дозе порошка не удовлетворяет требованиям приказа МЗ РФ № 305.

Пользуясь таблицами приложения № 2 к приказу МЗ РФ № 305, можно предварительно рассчитать интервалы значений масс отдельных ингредиентов, соответствующие удовлетворительному приготовлению анализируемого ЛС, по формуле

$$(b \pm \Delta b), z = b \pm \frac{b \cdot \omega}{100}; \quad (2.50)$$

где $b \pm \Delta b$ – допустимые значения массы определяемого ЛВ в анализируемой лекарственной форме, г; ω – отклонения, допустимые в массе навески определяемого ЛВ согласно приказу МЗ РФ № 305, %.

ПРИМЕР: Рассчитайте интервалы допустимого содержания ЛВ в порошке: папаверина гидрохлорида 0,02, глюкозы 0,25 согласно приказу МЗ РФ № 305.

РЕШЕНИЕ: Согласно таблице 2.3 приложения № 2 к приказу МЗ РФ № 305 отклонения, допустимые в содержании папаверина гидрохлорида (b_1 , г) и глюкозы (b_2 , г), при указанной дозировке соответственно равны ± 20 и $\pm 8\%$:

$$(b_1 \pm \Delta b), z = b_1 \pm \frac{b_1 \cdot \omega_1}{100} = 0,02 \pm \frac{0,02 \cdot 20}{100} = 0,02 \pm 0,004 = 0,016 - 0,024;$$

$$(b_2 \pm \Delta b), z = b_2 \pm \frac{b_2 \cdot \omega_2}{100} = 0,25 \pm \frac{0,25 \cdot 8}{100} = 0,25 \pm 0,02 = 0,23 - 0,27.$$

ОТВЕТ: Согласно приказу МЗ РФ № 305 допустимое содержание в порошке папаверина гидрохлорида – 0,016–0,024 г; глюкозы – 0,23–0,27 г.

Аналогично рассчитывают допустимые значения в содержании отдельных ингредиентов во всех видах лекарственных форм. При этом важно правильно выбрать таблицу приложения № 2 к приказу МЗ РФ № 305.

2.4.6. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИГОТОВЛЕННЫХ ИЗ СТАНДАРТНЫХ РАСТВОРОВ

Стандартные фармакопейные растворы – это водные растворы некоторых лекарственных веществ строго определенной концентрации, указанной в соответствующих статьях ГФ (табл. 2.1).

Стандартные растворы готовят в заводских условиях. Аптеки получают их в готовом виде. В рецепте могут быть выписаны для отпуска как сами стандартные растворы, так и для приготовления растворов другой концентрации.

При выполнении количественного анализа ЛС, изготовленных в аптеке из стандартных фармакопейных растворов, учитывают способы их изготовления (массо-объемный, по массе или по объему) и название, под которым они выписаны (химическое или условное). Это обусловлено тем, что, в зависимости от способа выписывания ЛС, по-разному рассчитывают их количественное содержание.

Таблица 2.1

Стандартные фармакопейные растворы

Химическое название	Концентрация	Условное название
Кислота хлористоводородная	24,8–25,2%	–
Кислота хлористоводородная разведенная	8,2–8,4%	–
Раствор аммиака	9,5–10,5%	–
Кислота уксусная	98%	–
Кислота уксусная	30%	–
Раствор алюминия ацетата основного	7,6–9,2%	Жидкость Бурова
Раствор калия ацетата	33–35%	Жидкость калия ацетата
Раствор перекиси водорода концентрированный	27,5–30,1%	Пергидроль
Раствор перекиси водорода	2,7–3,3%	–
Раствор формальдегида	36,5–37,5%	Формалин

При разведении стандартных фармакопейных растворов, выписанных в рецепте или требовании под химическими названиями (например, раствор формальдегида), расчет исходного ЛС производят с учетом фактического содержания вещества в растворе.

Если стандартный фармакопейный раствор выписан в рецепте или требовании под условным названием (например, раствор формалина), то концентрация исходного стандартного раствора принимается за единицу (100%).

Согласно приказу МЗ РФ № 308, при изготовлении в аптеке ЛС из стандартных растворов при отсутствии в рецепте указания их концентрации исходят из концентраций, указанных в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Концентрация стандартных растворов

Стандартный раствор	Концентрация, %
Кислота хлористоводородная разведенная	8,3
Раствор водорода перекиси концентрированный	30
Раствор водорода перекиси разведенный	3
Раствор формальдегида	37

Провизор-аналитик, контролируя качество приготовления ЛС с использованием стандартных растворов, определяет количественное содержание ЛС

(пергидроль, формалин, раствор кислоты хлористоводородной) или индивидуального лекарственного вещества (водорода перекись, формальдегид, кислоты хлористоводородной) в граммах или в миллилитрах.

При прописывании в рецепте растворов формальдегида и водорода пероксида под химическими названиями, при количественном анализе рассчитывают фактическое содержание веществ в граммах, используя в формуле титр по определяемому веществу.

Если растворы выписаны под условными названиями, то количественное содержание стандартного раствора в прописи рассчитывают в миллилитрах (г), а в расчетной формуле используют условные титры или коэффициенты пересчёта.

Если в рецепте выписан раствор хлористоводородной кислоты без обозначения концентрации, то отпускают хлористоводородную кислоту, разведенную с концентрацией хлороводорода 8,2–8,4%.

Если выписан раствор кислоты хлористоводородной с указанием концентрации, то при расчетах кислоту хлористоводородную разведенную (8,3%) принимают за единицу (100%).

В зависимости от способа выписывания кислоты хлористоводородной рассчитывают ее фактическое содержание (g, %) или объем кислоты хлористоводородной разведенной (мл), взятой для приготовления ЛС.

В концентрации по массе дозируют пергидроль.

В массо-объемной концентрации готовят разведения стандартных растворов, выписанных в рецепте под химическим названием с указанием концентрации лекарственного вещества в растворе (растворы водорода перекиси в концентрации более 3% и растворы формальдегида).

В объемной концентрации изготавливают растворы кислоты хлористоводородной, растворы водорода перекиси в концентрации менее 3% и стандартные растворы, выписанные в рецепте под условным названием (формалин).

При оценке качества изготовленного ЛС приложения к приказам МЗ РФ № 751н от 26.10.2015 и № 305 от 16.10.97 регламентируют отклонения от прописанной массы только в граммах, поэтому согласно приказу МЗ РФ № 308 при наличии в составе ЛС жидкости, дозируемой по объему (мл), результат ее количественного определения в миллилитрах пересчитывают в граммы с учетом плотности (ρ) жидкости.

ПРИМЕР: Оцените качество кислоты хлористоводородной разведенной по количественному содержанию хлороводорода (согласно ФС должно быть не менее 8,2% и не более 8,4%), если на титрование 10,3805 г препарата (а) израсходовано 23,65 мл (V) 1М раствора натрия гидроксида (K = 1,02).

1 мл 1М раствора гидроксида соответствует 36,46 мг ($T_{B/A}$).

РЕШЕНИЕ: Так как в рецепте выписан стандартный раствор под химическим названием, то рассчитывают фактическое количественное содержание хлороводорода в анализируемом образце:

$$g, \% = V \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot 100 / a \cdot 1000 = 23,65 \cdot 1,02 \cdot 36,46 \cdot 100 / 10,3805 \cdot 1000 = 8,47 \approx 8,5.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Кислота хлористоводородная разведенная не соответствует требованиям ФС по количественному содержанию (8,5%).

Если в рецепте выписана кислота хлористоводородная с указанием концентрации (раствора кислоты хлористоводородной 3% – 100 мл) или взятого объема для приготовления ЛС (кислоты хлористоводородной 2 мл, воды очищенной 150 мл), то за единицу (100%) принимают кислоту хлористоводородную разведенную. Поэтому при количественном определении нужно установить объем кислоты хлористоводородной разведенной, взятый для приготовления ЛС.

Для этого используют условный титр кислоты хлористоводородной разведенной, который рассчитывают по формуле

$$T_{\text{усл.}} = T_{B/A} \cdot 100 / 8,3 \cdot 1000 = 0,04393 \text{ мл},$$

где $T_{B/A}$ – титр-соответствие 0,1 М раствора натрия гидроксида по кислоте хлористоводородной (3,646 мг/мл); 8,3 – среднее содержание хлороводорода в кислоте хлористоводородной разведенной согласно ФС, %.

ПРИМЕР: Оцените качество микстуры: кислоты хлористоводородной – 2 мл, пепсина – 1,0, воды очищенной – 150 мл согласно приказу МЗ РФ № 305 по количественному содержанию кислоты хлористоводородной разведенной, если на титрование 2 мл препарата (a) израсходовано 0,70 мл (V) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$).

Условный титр 1 мл 0,1М раствора гидроксида соответствует 0,04393 мл хлористоводородной кислоте ($T_{\text{усл.}}$).

Плотность хлористоводородной кислоты разведенной (ρ) – 1,038.

РЕШЕНИЕ:

$$g, \text{ мл} = V \cdot K \cdot T \cdot P / a = 0,7 \cdot 0,98 \cdot 0,04393 \cdot 150 / 2 = 2,26.$$

Для оценки качества приготовления микстуры по количественному содержанию хлористоводородной кислоты необходимо перевести прописанное и полученное содержание хлористоводородной кислоты разведенной из мл в граммы (g_1, Γ) с учетом плотности по формуле

$$g_1, \Gamma = g \cdot \rho;$$

где g_1, g – соответственно количество хлористоводородной кислоты разведенной по прописи и найденное по результату количественного определения, мл и г; ρ – плотность хлористоводородной кислоты разведенной.

Содержание хлористоводородной кислоты разведенной согласно прописи (g, Γ) и найденное по результатам количественного определения (g_1, Γ):

$$g_i, \Gamma = g_0 \cdot \rho = 2,0 \cdot 1,038 = 2,076 \approx 2,08$$

$$g_1, \Gamma = g \cdot \rho = 2,26 \cdot 1,038 = 2,34588 \approx 2,35.$$

Отклонение в содержании хлористоводородной кислоты разведенной от прописанного составляет: $+(2,35 - 2,08) \cdot 100 / 2,08 = 12,98 \approx 13,0$.

Согласно приказу МЗ РФ № 305 допустимое отклонение для прописанного количества хлористоводородной кислоты $\pm 4\%$ (табл. 2.7 Приложения). Следовательно, микстура приготовлена неудовлетворительно по количественному содержанию хлористоводородной кислоты разведенной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В микстуре содержится 2,26 мл раствора кислоты хлористоводородной разведенной.

Микстура приготовлена неудовлетворительно по количественному содержанию хлористоводородной кислоты разведенной (+13,0%).

При изготовлении растворов аммиака и кислоты уксусной из стандартных жидкостей всегда исходят из фактического содержания в них действующих веществ, поэтому при оценке качества приготовления этих растворов по количественному содержанию рассчитывают фактическое содержание аммиака или кислоты уксусной (g, %).

ПРИМЕР: Оцените качество раствора аммиака по количественному содержанию (согласно НД должно быть 9,5–10,5%), если 5,0 мл препарата (a) поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл (W), содержащую 10 мл воды очищенной, и довели объем раствора водой до метки.

На титрование 1,0 мл (V_a) полученного раствора затрачено 6,05 мл (V) 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,0$).

1 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 1,703 мг ($T_{B/A}$).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \text{ мл} = V \cdot K \cdot T \cdot P \cdot 100 / a \cdot V_a \cdot 1000 = \\ = 6,05 \cdot 1,0 \cdot 1,703 \cdot 100 \cdot 100 / 10 \cdot 1 \cdot 1000 = 10,3.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Раствор аммиака соответствует требованиям НД по количественному содержанию (10,3%).

ПРИМЕР: Оцените качество раствора аммиака 1% – 300 мл по количественному содержанию согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305, если на титрование 2,0 мл препарата (a) израсходовано 12,40 мл (V) 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,01$).

1 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 1,703 мг ($T_{B/A}$) аммиака.

РЕШЕНИЕ:

$$g, \text{ г}, = V \cdot K \cdot T \cdot P / a \cdot 1000 = 12,4 \cdot 1,01 \cdot 1,703 \cdot 300 / 2 \cdot 1000 = 3,199 = 3,2; \\ \Delta\omega, \% = (3,2 - 3,0) \cdot 100 / 3,0 = 6,666 = + 6,7.$$

Согласно приказам МЗ РФ 751н и № 305 допустимое отклонение для прописанного количества аммиака $\pm 4\%$ (табл. 2.7 Приложения). Следовательно, раствор аммиака приготовлен неудовлетворительно по количественному содержанию аммиака (+6,7%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Раствор аммиака приготовлен неудовлетворительно по количественному содержанию аммиака (+6,7%).

Растворы стандартных жидкостей, имеющих химическое и условное название, предназначены исключительно для наружного применения, за исключением раствора калия ацетата. В основном их применяют для полосканий, смазываний, спринцеваний, примочек.

Так как эти стандартные растворы имеют два названия, то и в рецептах их выписывают как под условным, так и под химическим названием. В связи с их количественное содержание рассчитывают по-разному.

При выписывании стандартных растворов под условным названием (жидкость Бурова, пергидроль, формалин) при расчетах стандартные жидкости принимают за единицу (100%). В таком случае при количественном определении действующих веществ в расчетах используют условный титр, как и в случае растворов хлористоводородной кислоты (см. выше).

ПРИМЕР: Оцените качество раствора формальдегида по количественному содержанию формальдегида (согласно ФС должно быть 36,5–37,5%), если 1,05025 г препарата (a) поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл (W), довели водой до метки, перемешали.

К 5,0 мл аликвоты (V_a) прибавили 20,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода, 10 мл 1М раствора гидроксида натрия, взболтали, закрыли притертой пробкой и выдержали в темном месте 10 мин.

После добавления 11 мл 0,5М (1 н.) раствора серной кислоты на титрование выделившегося иода затрачено 9,8 (V_0) мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K=0,98$).

На титрование контрольного опыта затрачено 19,5 мл (V_k) 0,1М раствора натрия тиосульфата.

1 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата соответствует 1,501 мг формальдегида ($T_{B/A}$).

РЕШЕНИЕ:

$$g, \% = (19,5 - 9,8) \cdot 0,98 \cdot 1,501 \cdot 100 \cdot 100 / 1000 \cdot 1,05025 \cdot 5 = 27,17 = 27,2.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Раствор формальдегида не соответствует требованиям ФС по количественному содержанию (27,2%).

При выписывании стандартных растворов под химическим названием (раствор алюминия ацетата, пероксида водорода, формальдегида) при количественном определении рассчитывают фактическое содержание действующих веществ в анализируемых лекарственных средствах.

ПРИМЕР: Оцените качество раствора формалина 5% – 500 мл по количественному содержанию согласно приказу МЗ РФ № 305, если 1,0 мл (*a*) препарата разбавили водой до 10,0 мл (*W*), перемешали.

2,0 мл полученного раствора (*V_a*) внесли в колбу с притертой пробкой, добавили 10,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода, 2 мл раствора натрия гидроксида, взболтали, закрыли крышкой. Выдержали 10 мин в темном месте.

На титрование выделившегося иода после добавления 5 мл раствора кислоты серной разведенной затрачено 7,2 мл (*V₀*) 0,1М раствора натрия тиосульфата (*K* = 1,02).

На титрование контрольного опыта затрачено 9,8 мл (*V_k*) 0,1М раствора натрия тиосульфата (*K* = 1,02).

Условный титр 1 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,004057 мл формалина (*T_{усл}*). Плотность раствора формалина (*ρ*) 1,085.

РЕШЕНИЕ: Так как раствор выписан под условным названием, то рассчитывают содержание формалина, используя условный титр.

$$g, \text{ мл}, = (9,8 - 7,2) \cdot 0,004057 \cdot 1,02 \cdot 10 \cdot 500 / 1 \cdot 2 = 26,89 = 26,9.$$

Для оценки качества приготовления раствора по количественному содержанию формалина необходимо перевести прописанное и полученное по результатам количественного определения содержание формалина из мл в граммы (*g₁*, *г*) с учетом плотности по формуле

$$g_i, \text{ г}, = g \cdot \rho,$$

где *g_i*, *g* – соответственно количество формалина по прописи и по результатам количественного определения, мл и г; *ρ* – плотность формалина.

Содержание формалина согласно прописи (*g*, *г*) и найденное по результатам количественного определения (*g₁*, *г*):

$$g_i, \text{ г}, = g_0 \cdot \rho = 25,0 \cdot 1,085 = 27,125 \approx 27,1;$$

$$g_1, \text{ г}, = g \cdot \rho = 26,9 \cdot 1,085 = 29,1865 \approx 29,2.$$

Отклонение в содержании формалина от прописанного составляет:

$$\Delta\omega, \% = (29,2 - 27,1) \cdot 100/27,1 = +7,749 \approx +7,75.$$

Согласно действующим приказам допустимое отклонение для прописанного количества формалина $\pm 3\%$ (табл. 2.7 Приложения). Следовательно, раствор формалина 5% приготовлен неудовлетворительно по количественному содержанию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Раствор формалина приготовлен неудовлетворительно по количественному содержанию формалина (+7,75%).

ПРИМЕР: Оцените качество раствора формальдегида 5% – 200 мл по количественному содержанию согласно приказу МЗ РФ № 305, если 1,0 мл (*a*) препарата разбавили водой до 10,0 мл (*W*), перемешали.

2,0 мл полученного раствора (*V_a*) внесли в колбу с притертой пробкой, добавили 10,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода, 2 мл раствора натрия гидроксида, взболтали, закрыли крышкой. Выдержали 10 мин. в темном месте.

На титрование выделившегося иода после добавления 5 мл раствора кислоты серной разведенной затрачено 3,3 мл (*V₀*) 0,1М раствора натрия тиосуль-

фата ($K = 1,02$). На титрование контрольного опыта затрачено 9,8 мл (V_k) 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$).

1 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата соответствует 1,501 мг формальдегида ($T_{B/A}$).

РЕШЕНИЕ: Так как раствор выписан под химическим названием, то рассчитывают фактическое содержание формальдегида, используя титр по определяемому веществу ($T_{B/A}$).

$$g, \text{ г}, = (9,8 - 3,3) \cdot 1,501 \cdot 1,02 \cdot 10 \cdot 200 / 1000 \cdot 1 \cdot 2 = 9,95;$$

$$\Delta\omega, \%, = (10,0 - 9,95) \cdot 100 / 10 = -0,5.$$

Согласно приказам МЗ РФ № 751н и 305 допустимое отклонение для прописанного количества формальдегида $\pm 3\%$ (табл. 2.7 Приложения). Следовательно, раствор формальдегида приготовлен удовлетворительно по количественному содержанию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Раствор формальдегида приготовлен удовлетворительно по количественному содержанию ($-0,5\%$).

ПРИМЕР: Оцените качество раствора пергидроля 10% – 200,0 мл по количественному содержанию согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305, если 1,0 мл препарата внесли в мерную колбу вместимостью 100 мл, довели водой до метки, перемешали.

На титрование 10,0 мл аликвоты (V_a) в присутствии 1 мл кислоты серной разведенной затрачено 1,80 мл (V) 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата ($K = 1,02$).

1 мл 0,02М раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг ($T_{B/A}$) водорода пероксида или 5,67 мг ($T_{\text{усл}}$) пергидроля.

РЕШЕНИЕ: Так как раствор выписан под условным названием, то рассчитывают содержание водорода пероксида, используя условный титр.

В анализируемом растворе количественное содержание водорода пероксида составляет:

$$g, \text{ г}, = 1,8 \cdot 1,02 \cdot 1,701 \cdot 100 \cdot 200 / 1000 \cdot 1 \cdot 10 = 6,24$$

или количественное содержание пергидроля в анализируемом растворе составляет:

$$g, \text{ г}, = 1,8 \cdot 1,02 \cdot 5,67 \cdot 100 \cdot 200 / 1000 \cdot 1 \cdot 10 = 20,82 = 20,8.$$

Отклонение от прописи составляет:

$$\Delta\omega, \%, = (6,24 - 6,0) \cdot 100 / 6,0 = +4\%.$$

Согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305 допустимое отклонение для прописанного количества водорода пероксида $\pm 3\%$ (табл. 2.7 Приложения). Следовательно, раствор пергидроля приготовлен неудовлетворительно по количественному содержанию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Раствор пергидроля 10% приготовлен неудовлетворительно по количественному содержанию ($+4\%$).

ПРИМЕР: Оцените качество раствора перекиси водорода 1% – 300 мл по количественному содержанию согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305, если

на титрование 0,5 мл (а) препарата в присутствии 5 мл воды и 1 мл кислоты серной разведенной затрачено 2,85 мл (V) 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата (K = 1,0).

1 мл 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг водорода пероксида ($T_{в/д}$) или 0,0567 мл ($T_{усл}$) раствора перекиси водорода разведенного.

РЕШЕНИЕ: Так как раствор выписан под химическим названием, то рассчитывают фактическое содержание водорода пероксида, используя титр по определяемому веществу:

$$g, \text{ г}, = 2,85 \cdot 1,701 \cdot 1,0 \cdot 300 / 0,5 \cdot 1000 = 2,9087 = 2,9.$$

В случае использования для расчета условного титра раствора водорода пероксида разведенного содержание составляет

$$g, \text{ мл}, = 2,85 \cdot 0,0567 \cdot 1,0 \cdot 300 / 0,5 = 96,957 = 97,0.$$

Отклонение в содержании водорода пероксида от прописанного составляет

$$\Delta\omega, \%, = (2,9 - 3,0) \cdot 100/3 = -3,333 \approx -3,3.$$

Согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305 допустимое отклонение для прописанного количества водорода пероксида $\pm 4\%$ (табл. 2.7 Приложения). Следовательно, раствор водорода пероксида 1% – 300 мл приготовлен удовлетворительно по количественному содержанию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Раствор водорода пероксида 1% приготовлен удовлетворительно по количественному содержанию ($-3,3\%$).

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

2.3.1. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов порошка: аскорбиновой кислоты 0,1; никотиновой кислоты 0,05; сахара 0,25.

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр и объем 0,1М раствора натрия гидроксида (K = 0,98), который пойдет на суммарное титрование аскорбиновой и никотиновой кислот в 0,05 г порошка.

б. Оцените качество порошка по количественному содержанию ингредиентов согласно приказам МЗ РФ № 751н, если на суммарное титрование никотиновой кислоты (M 123,11) и аскорбиновой кислоты в 0,1 г порошка затрачено 2,6 мл 0,1М раствора натрия гидроксида (K = 1,02).

На титрование аскорбиновой кислоты (M 176,13) в 0,1 г порошка затрачено 3,1 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода (K = 1,0).

2.3.2. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов порошка: аскорбиновой кислоты 0,05; никотиновой кислоты 0,02; тиамин бромид 0,01; сахара 0,3.

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр и объем 0,1М раствора натрия гидроксида (K = 0,98), который пойдет на суммарное титрование аскор-

биновой (М 176,13) и никотиновой (М 123,11) кислот и тиамин бромид (М 435,2) в 0,2 г порошка.

б. Оцените качество анализируемого порошка по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование аскорбиновой кислоты (М 176,13) в 0,05 г порошка израсходовано 0,75 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,02$).

На суммарное титрование аскорбиновой кислоты, тиамин бромид и никотиновой кислоты (М 123,11) в 0,3 г порошка затрачено 3,3 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0$).

На титрование тиамин бромид (М 435,2) по методу Фольгарда в модификации Кольтгофа (аскорбиновая кислота предварительно окислена железо-аммониевыми квасцами) в 0,3 г порошка после добавления 0,2 мл 0,02М раствора тиоцианата аммония ($K = 0,99$) затрачено 2,1 мл 0,02М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$).

в. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента (г) согласно приказу МЗ РФ № 751н.

2.3.3. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов порошка состава: фенобарбитала – 0,05; дибазола (бендазола гидрохлорида) – 0,05; сахара – 0,25.

а. Оцените качество порошка по количественному содержанию действующих веществ согласно приказам МЗ РФ № 751н, если 0,1 г порошка обработали на фильтре эфиром для извлечения фенобарбитала. На титрование фенобарбитала (М 232,24) в эфирном извлечении затрачено 3,25 мл 0,02М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

На титрование дибазола (бендазола гидрохлорида) (М 244,73) после растворения остатка на фильтре в спирте этиловом израсходовано 2,8 мл 0,02М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

б. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента (г) согласно приказу МЗ РФ № 751н.

2.3.4. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов порошка: тиамин бромид – 0,005; аскорбиновой кислоты – 0,1; сахара – 0,1.

Оцените качество порошка по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На суммарное титрование тиамин бромид (М 435,2) и аскорбиновой кислоты в 0,2 г порошка затрачено 6,3 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$).

На титрование аскорбиновой кислоты (М 176,13) в 0,1 г порошка израсходовано 6,1 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,02$).

2.3.5. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов порошка: ацетилсалициловой кислоты – 0,3; аскорбиновой кислоты – 0,1; кальция лактата – 0,2.

а. Рассчитайте титр по определяемому веществу и навеску порошка, чтобы на титрование аскорбиновой кислоты (М 176,13) пошло 2 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте средний ориентировочный титр и объем 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$), который пойдет на суммарное титрование ацетилсалициловой кислоты ($M 180,16$) и аскорбиновой кислоты ($M 176,13$) в 0,05 г порошка.

в. Оцените качество порошка по количественному содержанию кальция лактата ($M 308,30$) в порошке согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305, если на титрование 0,1 г порошка затрачено 2,2 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,01$).

г. Рассчитайте допустимые значения в количественном содержании каждого ингредиента порошка (г) согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305.

2.3.6. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов порошка: пиридоксина гидрохлорида – 0,05; никотиновой кислоты – 0,02; сахара – 0,3.

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр и навеску порошка, чтобы на суммарное титрование пиридоксина гидрохлорида ($M 205,64$) и кислоты никотиновой ($M 123,11$) пошло 1,5 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0$).

б. Оцените качество порошка по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование пиридоксина гидрохлорида ($M 205,64$) в 0,1 г порошка затрачено 1,1 мл 0,05М (0,1 н.) раствора нитрата ртути (II) ($K = 1,01$).

На суммарное титрование пиридоксина гидрохлорида и никотиновой кислоты ($M 123,11$) в 0,2 г порошка затрачено 2,1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

в. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента порошка (г) и массы отдельной дозы порошка согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305.

2.3.7. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов микстуры: кислоты хлористоводородной 1% – 200 мл; кислоты аскорбиновой 1,0.

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр и навеску микстуры (объем, мл), чтобы на суммарное титрование хлористоводородной кислоты ($M 36,46$) и аскорбиновой кислоты ($M 176,13$) пошло 2,0 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0$).

б. Оцените качество микстуры по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на суммарное титрование хлористоводородной ($M 36,46$) и аскорбиновой кислот в 5,0 мл микстуры израсходовано 2,7 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$).

На титрование кислоты аскорбиновой ($M 176,13$) в 2,0 мл микстуры затрачено 1,3 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K = 0,98$).

в. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента (г) и в дозировке по объему (мл) согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305.

2.3.8. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов глазных капель: пилокарпина гидрохлорида 0,2; натрия хлорида 0,046; воды для инъекций до 10,0 мл.

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр и навеску глазных капель (объем, мл), чтобы на суммарное титрование пилокарпина гидрохлорида (М 244,72) и натрия хлорида (М 58,44) пошло 1,5 мл 0,1М раствора серебра нитрата (К = 1,00).

б. Оцените качество глазных капель по содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование пилокарпина гидрохлорида (М 244,72) в 1,0 мл глазных капель затрачено 3,9 мл 0,02М раствора натрия гидроксида (К = 0,99), натрия хлорида (М 58,44) в 2,0 мл глазных капель – 3,2 мл 0,1М раствора серебра нитрата (К = 0,99).

в. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента и дозировке по объему (мл) глазных капель.

2.3.9. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов микстуры: калия бромида, кальция хлорида по 2,0; воды очищенной до 100,0 мл.

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр и объем 0,1М раствора серебра нитрата (К = 1,02), который пойдет на суммарное титрование калия бромида (М 119,01) и кальция хлорида (М 219,08) в 2 мл микстуры.

б. Оцените качество микстуры по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование кальция хлорида (М 219,08) в 2,0 мл раствора израсходовано 3,85 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) (К = 0,98).

На суммарное титрование калия бромида (М 119,01) и кальция хлорида в 1,0 мл микстуры затрачено 3,6 мл 0,1М раствора серебра нитрата (К = 1,01).

2.3.10. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов микстуры: раствора натрия бромида 0,5% – 200 мл; кофеин-бензоата натрия – 0,5.

Оцените качество микстуры по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование натрия бромида (М 102,90) в 5,0 мл микстуры израсходовано 2,6 мл 0,05М (0,1 н.) раствора нитрата ртути (II) (К = 0,99).

На титрование кофеин-бензоата натрия (М натрия бензоата 144,11; содержание натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия 61,5%) в 5,0 мл микстуры затрачено 2,25 мл 0,02М раствора хлористоводородной кислоты (К = 1,02).

2.3.11. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов раствора: иода – 5,0; калия иодида – 10,0; воды очищенной до 100,0 мл.

Оцените качество раствора по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование иода (А 126,90) в 1,0 мл раствора пошло 4,2 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата (К = 0,99).

На последующее титрование суммы иодидов (М (KI) 166,01) в той же навеске затрачено 9,9 мл 0,1М раствора серебра нитрата (К = 1,02).

2.3.12. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов микстуры: натрия салицилата, натрия бензоата по 2,0; воды очищенной до 100,0 мл.

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр натрия салицилата (М 160,11) и натрия бензоата (М 144,11) и навеску (объем, мл), чтобы на суммарное титрование указанных веществ пошло 5,0 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$).

б. Оцените качество микстуры по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на суммарное титрование салицилата и бензоата натрия (М 144,11) в 1,0 мл микстуры затрачено 2,7 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,00$).

При количественном определении натрия салицилата (М 160,11) в 0,5 мл микстуры на титрование избытка 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 0,98$), добавленного в количестве 10,0 мл, затрачено 5,9 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,01$).

в. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента и дозировке по объему (мл) данного раствора согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305.

2.3.13. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов микстуры: раствора кальция хлорида – 6,0–200,0 мл; натрия бромида – 4,0; новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) – 1,0.

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,0$) по кальция хлориду (М 219,08), натрия бромиду (М 102,90), новокаина гидрохлориду (прокаина гидрохлориду) (М 272,78) и объем титранта, который пойдет на их суммарное титрование в 1,0 мл микстуры.

б. Оцените качество микстуры по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на суммарное титрование кальция хлорида, натрия бромида (М 102,90) и новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) в 1,0 мл раствора затрачено 4,9 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

На титрование новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) (М 272,78) в 5,0 мл микстуры затрачено 0,95 мл 0,1М раствора натрия нитрата ($K = 0,98$).

На титрование кальция хлорида (М 219,08) в 1,0 мл микстуры израсходовано 2,8 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,99$).

2.3.14. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов микстуры: раствора новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) 2% – 100,0 мл; калия иодида – 3,0.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску микстуры (объем, мл), чтобы на титрование в ней новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) (М 272,78) пошло 2 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте средний ориентировочный титр и навеску микстуры (объем, мл), чтобы на суммарное титрование новокаина гидрохлорида (прокаина

гидрохлорида) (М 272,78) и калия иодида (М 166,01) пошло 5 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$).

в. Рассчитайте объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$), который пойдет на суммарное титрование новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) (М 272,78) и калия иодида (М 166,01) в 2,0 мл микстуры.

г. Оцените качество микстуры по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) (М 272,78) в 2,0 мл микстуры затрачено 1,5 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

На суммарное титрование новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) и калия иодида (М 166,01) 1,0 мл микстуры затрачено 4,8 мл 0,05М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

2.3.15. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов глазных капель: раствора борной кислоты 2% – 10,0 мл, дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) – 0,02.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску глазных капель (объем, мл), чтобы на титрование в ней дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) (М 291,82) израсходовать 1 мл 0,01М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$).

б. Рассчитайте средний ориентировочный титр 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,00$) по дифенгидрамина гидрохлориду (димедролу) (М 291,82) и борной кислоте (М 61,83); объем титранта, который пойдет на их суммарное титрование в 1,0 мл глазных капель.

в. Оцените качество глазных капель по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) (М 291,82) в 1,0 мл глазных капель затрачено 0,7 мл 0,01М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$).

На суммарное титрование дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) и борной кислоты (М 61,83) в 1,0 мл капель израсходовано 3,3 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$).

г. Укажите допустимый процент отклонения в содержании каждого ингредиента и общего объема глазных капель согласно приказу МЗ РФ № 751н, рассчитайте их численные значения.

2.3.16. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов глазных капель: атропина сульфата – 0,1; натрия хлорида – 0,08; воды очищенной до 10,0 мл.

Оцените качество глазных капель по количественному содержанию действующих веществ согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305, если на титрование атропина сульфата (М 694,8) в 1,0 мл капель затрачено 1,3 мл 0,02М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$).

На титрование натрия хлорида (М 58,44) в 0,5 мл капель израсходовано 0,8 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

2.3.17. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов микстуры: раствора кальция хлорида 5% – 200,0 мл; натрия бромид – 4,0; кофеин-бензоата натрия – 1,0.

а. Рассчитайте средний ориентировочный титр 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$) по кальция хлориду ($M 219,08$) и натрия бромиду ($M 102,90$) и объем титранта, который пойдет на их суммарное титрование в 1 мл микстуры.

б. Рассчитайте условный титр кофеин-бензоата натрия, если содержание натрия бензоата ($M 144,11$) в кофеин-бензоате натрия – 60,5%.

в. Оцените качество микстуры по количественному содержанию действующих веществ согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305, если на титрование кальция хлорида ($M 219,08$) в 0,5 мл микстуры затрачено 2,3 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,98$).

На суммарное титрование кальция хлорида и натрия бромида ($M 102,90$) в 1,0 мл микстуры затрачено 6,4 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

На титрование кофеин-бензоата натрия по натрия бензоату в 5,0 мл микстуры израсходован 1,0 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,01$). Содержание натрия бензоата ($M 144,11$) в кофеин-бензоате натрия – 60,5%.

г. Укажите допустимые отклонения для каждого ингредиента и общего объема глазных капель согласно приказу МЗ РФ № 751н, рассчитайте их численные значения.

2.3.18. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов глазных капель: раствора цинка сульфата 0,5% – 10,0 мл; борной кислоты – 0,2; новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) – 0,2.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу, навеску глазных капель (объем, мл), чтобы на титрование цинка сульфата ($M 287,54$), пошло 2 мл 0,01М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,98$).

б. Рассчитайте средний ориентировочный титр и объем 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$), который пойдет на суммарное титрование борной кислоты ($M 61,83$) и новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) ($M 272,78$) в 1 мл глазных капель.

в. Оцените качество глазных капель по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование цинка сульфата ($M 287,54$) в 0,5 мл глазных капель затрачено 0,8 мл 0,01М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,01$).

На суммарное титрование борной кислоты ($M 61,83$) и новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) в 0,5 мл глазных капель израсходовано 3,6 мл 0,05М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0$).

На титрование новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) ($M 272,78$) в 0,5 мл глазных капель затрачено 0,35 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,99$).

г. Укажите допустимые отклонения для каждого ингредиента и общего объема глазных капель согласно приказу МЗ РФ № 751н, рассчитайте их численные значения.

2.3.19. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов глазных капель: рибофлавина – 0,002; аскорбиновой кислоты – 0,02; никотиновой кислоты – 0,03; натрия хлорида – 0,0465; воды до 10,0 мл.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску глазных капель (объем, мл), чтобы на титрование натрия хлорида (М 58,44) пошло 2,0 мл 0,02М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

б. Рассчитайте средний ориентировочный титр и объем 0,02М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$), который пойдет на суммарное титрование аскорбиновой кислоты (М 176,13) и никотиновой кислоты (М 123,11) в 1 мл глазных капель.

в. Оцените качество глазных капель по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на суммарное титрование аскорбиновой и никотиновой кислот (М 123,11) в 1,0 мл капель затрачено 1,8 мл 0,02М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$).

На титрование аскорбиновой кислоты (М 176,13) в 1,0 мл глазных капель затрачено 0,95 мл 0,01М (0,005 н.) раствора иода ($K = 0,99$).

На титрование натрия хлорида (М 58,44) в 1,0 мл глазных капель израсходовано 1,8 мл 0,05М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

г. Укажите допустимые отклонения для каждого ингредиента и общего объема глазных капель согласно приказу МЗ РФ № 751н, рассчитайте их численные значения.

2.3.20. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов глазных капель: калия иодида, натрия гидрокарбоната по 0,2; воды – 10,0 мл.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску глазных капель (объем, мл), чтобы на титрование в ней калия иодида (М 166,01) пошло 2 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

б. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и объем 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$), который пойдет на титрование натрия гидрокарбоната (М 84,00) в 1 мл глазных капель.

в. Оцените качество глазных капель по количественному содержанию калия иодида (М 166,01) согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование 1,0 мл глазных капель пошло 1,3 мл 0,01М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$).

г. Укажите допустимые отклонения для каждого ингредиента и общего объема глазных капель согласно приказу МЗ РФ № 751н, рассчитайте их численные значения.

2.3.21. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов порошка: дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) – 0,001; кальция глюконата – 0,1.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску порошка, чтобы на титрование в ней дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) (М 291,82) пошло 0,5 мл 0,01М раствора натрия гидроксида ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и объем 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,01$), который пойдет на титрование кальция глюконата (М 448,4) в 0,1 г порошка.

в. Оцените качество порошка по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование дифен-

гидрамина гидрохлорида (димедрола) (М 291,82) в 0,2 г порошка израсходовано 0,65 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

На титрование кальция глюконата (М 448,4) в 0,05 г порошка затрачено 2,15 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$).

г. Укажите допустимые отклонения для каждого ингредиента и массы одной дозы порошка согласно приказу МЗ РФ № 751н, рассчитайте их численные значения.

2.3.22. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов микстуры: хлористоводородной кислоты разведенной 4,4 мл – 100,0 мл; натрия хлорида – 5,2.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску микстуры (объем, мл), чтобы на титрование в ней хлористоводородной кислоты (М хлороводорода 36,46) пошло 2 мл 0,05М раствора натрия гидроксида ($K=0,99$).

б. Рассчитайте средний ориентировочный титр и объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$), который пойдет на суммарное титрование хлористоводородной кислоты и натрия хлорида (М 58,44) по методу Фаянса в 0,5 мл микстуры.

в. Оцените качество микстуры по количественному содержанию действующих веществ согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на суммарное титрование хлористоводородной кислоты и натрия хлорида в 1,0 мл раствора затрачено 9,9 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$).

На титрование хлористоводородной кислоты (М хлороводорода 36,46) в 2,0 мл микстуры пошло 2,1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,00$).

2.3.23. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов микстуры: раствора натрия бромид 6,0 – 200 мл; новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) – 1,0; барбитал-натрия – 1,5.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и объем микстуры (мл), чтобы на титрование в ней новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) (М 272,78) пошло 2,0 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$).

б. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и объем 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,01$), который пойдет на титрование барбитал-натрия (М 206,18) в 2,0 мл микстуры.

в. Оцените качество микстуры по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование барбитал-натрия в 10,0 мл микстуры израсходовано 3,55 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,01$).

На титрование новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) (М 272,78) в 1,0 мл микстуры затрачено 0,75 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$).

Для суммарного титрования натрия бромид (М 102,90) и новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) методом Фольгарда к 10,0 мл микстуры прибавлено 35,0 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$), на титрование

избытка которого израсходовано 3,8 мл 0,1М раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) ($K = 1,01$).

2.3.24. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов микстуры: раствора натрия бромида 1% – 100,0 мл; натрия салицилата – 3,0.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску микстуры (объем, мл), чтобы на титрование в ней натрия салицилата (М 160,11) пошло 2 мл 0,1М раствора кислоты хлористоводородной ($K = 1,02$).

б. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и объем 0,05 М раствора серебра нитрата ($K = 1,00$), который пойдет на титрование натрия бромида (М_r 102,90) в 1,0 мл микстуры.

в. Оцените качество микстуры по количественному содержанию ингредиентов, если на титрование натрия бромида (М 102,90) методом Фаянса в 2,0 мл микстуры затрачено 2,1 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$).

На титрование натрия салицилата (М 160,11) в 1,0 мл микстуры израсходован 1,8 мл 0,1М раствора кислоты хлористоводородной ($K = 1,01$).

г. Укажите допустимые отклонения для каждого ингредиента и общего объема микстуры согласно приказу МЗ РФ № 751н, рассчитайте их численные значения.

2.3.25. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов микстуры: метенамина (гексаметилентетрамина), натрия салицилата по 1,0; воды очищенной до 100,0 мл.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску микстуры (объем, мл), чтобы на титрование в ней натрия салицилата (М 160,11) пошло 1,5 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,01$).

б. Рассчитайте средний ориентировочный титр и объем 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$), который пойдет на суммарное титрование метенамина (гексаметилентетрамина) (М 140,19) и натрия салицилата в 2 мл микстуры.

в. Оцените качество микстуры по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на суммарное титрование метенамина (гексаметилентетрамина) (М 140,19) и натрия салицилата в 2,0 мл раствора затрачено 2,8 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,01$).

При количественном определении натрия салицилата (М 160,11) на титрование избытка 0,0167М (0,1 н.) раствора калия бромата ($K = 0,98$), добавленного к 3,0 мл микстуры в количестве 20,0 мл, затрачено 7,9 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,00$). На титрование контрольного опыта израсходовано 19,6 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата.

2.3.26. Приведите уравнения количественного определения кислоты глутаминовой в порошке: глутаминовой кислоты – 0,25; сахара – 0,25.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску порошка, чтобы на титрование глутаминовой кислоты (М 147,13) пошло 2 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

б. Рассчитайте объем 0,05М раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$), который пойдет на титрование глутаминовой кислоты (М 147,13) в 0,05 г порошка.

в. Оцените качество порошка по количественному содержанию глутаминовой кислоты (М 147,13), если на титрование 0,1 г порошка затрачено 3,6 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

г. Укажите допустимые отклонения для каждого ингредиента и массы одной дозы порошка согласно приказу МЗ РФ № 751н и рассчитайте их численные значения.

2.3.27. Приведите уравнения реакций количественного определения раствора для инъекций: аминокaproновой кислоты – 5,0; раствора натрия хлорида 0,9% – 100,0 мл, если для титрования аминокaproновой кислоты используется метод алкалиметрии по Сёренсену, а натрия хлорида – аргентометрии по Фольгарду.

а. Рассчитайте навеску (объем, мл), чтобы на титрование аминокaproновой кислоты (М 131,20) пошло 2 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$), который пойдет на титрование натрия хлорида (М 58,44) в 1,5 мл раствора.

в. Оцените качество раствора для инъекций по количественному содержанию, если на титрование аминокaproновой кислоты в 0,5 мл препарата по Сёренсену затрачено 1,90 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$), а на титрование натрия хлорида в 1,0 мл препарата – мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$).

г. Укажите допустимые отклонения для каждого ингредиента и общего объема раствора согласно приказу МЗ РФ № 751н, рассчитайте их численные значения.

2.3.28. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов порошка: бензокаина (анестезина) – 0,15; магния оксида – 0,25.

а. Рассчитайте навеску порошка, чтобы на титрование в ней бензокаина (анестезина) (М 165,19) пошло 2,5 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,99$).

б. Рассчитайте объем 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,01$), который пойдет на титрование магния оксида (М 40,31) в 0,05 г порошка.

в. Оцените качество порошка по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование бензокаина (анестезина) (М 165,19) в 0,2 г порошка израсходовано 4,8 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,02$).

На титрование магния оксида (М 40,31) в 0,05 г порошка затрачено 14,3 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 0,98$).

2.3.29. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов порошка: бензилпенициллина калиевой соли 100 000 ЕД; сульфатиазола (норсульфазола), сульфаниламида (стрептоцида) по 1,0.

а. Рассчитайте средний титр и навеску порошка, чтобы на суммарное титрование сульфатиазола (норсульфазола) и сульфаниламида (стрептоцида) пошло 2,0 мл 0,1М раствора нитрита натрия ($K = 1,00$).

б. Оцените качество порошка по количественному содержанию бензилпенициллина калиевой соли (ЕД; г) согласно приказу МЗ РФ № 751н, если 0,2 г

порошка после соответствующей обработки довели до метки в мерной колбе вместимостью 25,0 мл (раствор А).

На титрование избытка 0,005М (0,01 н.) раствора иода ($K = 1,01$), добавленного в количестве 10,0 мл к 5,0 мл аликвоты (раствор А), в основном опыте затрачено 6,95 мл 0,01М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,00$), в контрольном опыте – 9,8 мл того же титранта.

1 мл 0,005М (0,01 н.) раствора иода соответствует 0,4055 мг бензилпенициллина натриевой соли.

Коэффициент пересчета эквивалента стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина на калиевую соль бензилпенициллина = 1,045.

1 ЕД натриевой соли бензилпенициллина соответствует 0,0005988 мг.

в. Оцените качество порошка по количественному содержанию сульфатиазола (норсульфазола) (М 255,32) и сульфаниламида (стрептоцида) (М 172,21), если на их суммарное титрование в 0,05 г порошка затрачено 2,3 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 0,98$).

На титрование сульфатиазола (норсульфазола) (М 255,32) в 0,1 г порошка затрачено 1,9 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0$).

2.3.30. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов мази: новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида), бензокаина (анестезина) по 0,2; ментола – 0,5; вазелина – 10,0.

а. Рассчитайте навеску мази, чтобы на титрование в ней бензокаина (анестезина) (М 165,019) пошло 2 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,00$).

б. Оцените качество мази по количественному содержанию действующих веществ, если на титрование бензокаина (анестезина) (М 165,019) после экстракции эфиром из 1,0 г мази затрачено 1,2 мл 0,1М раствора натрия нитрита ($K = 1,02$).

На титрование новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) (М 272,78) после последующей экстракции водой из той же навески израсходовано 0,7 мл того же титранта.

в. Укажите допустимые отклонения для новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида), бензокаина (анестезина) и массы мази согласно приказу МЗ РФ № 751н и рассчитайте их численные значения.

2.3.31. Приведите уравнения реакции количественного определения хлористоводородной кислоты (М 36,46) методом алкалиметрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество хлористоводородной кислоты по количественному содержанию хлороводорода (М 36,46) (согласно ФС должно быть не менее 24,8% и не более 25,2%), если на титрование 3,0 мл препарата израсходовано 23,75 мл (V) 1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$).

Плотность образца хлористоводородной кислоты – 1,124.

2.3.32. Приведите уравнения реакции количественного определения раствора хлористоводородной кислоты (М 36,46) методом алкалиметрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество кислоты хлористоводородной разведенной по количественному содержанию хлороводорода (М 36,46) (согласно ФС должно быть не

менее 8,2% и не более 8,4%), если на титрование 10,0 мл препарата израсходовано 23,30 мл 1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

Плотность хлористоводородной кислоты разведенной – 1,038.

2.3.33. Приведите уравнения реакции количественного определения раствора хлористоводородной кислоты (М 36,46) методом алкалиметрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество микстуры: хлористоводородной кислоты – 2 мл, пепсина – 1,0, воды очищенной – 150 мл согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305 по количественному содержанию хлористоводородной кислоты разведенной, если на титрование 2 мл препарата израсходовано 0,55 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0$).

Условный титр 1 мл 0,1М раствора гидроксида соответствует 0,04393 мл хлористоводородной кислоты ($T_{\text{усл}}$).

Плотность хлористоводородной кислоты разведенной – 1,038.

2.3.34. Приведите уравнения реакции количественного определения раствора аммиака (М 35,05) методом ацидиметрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество раствора аммиака по количественному содержанию (согласно НД должно быть 9,5–10,5%), если 5,0 мл препарата поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 10 мл воды очищенной, и довели объем раствора водой до метки. На титрование 1,0 мл полученного раствора затрачено 4,80 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$).

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 1,703 мг ($T_{B/A}$) аммиака.

2.3.35. Приведите уравнения реакции количественного определения раствора аммиака (М 35,05) методом ацидиметрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество раствора аммиака 1% – 300 мл по количественному содержанию согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305, если на титрование 2,0 мл препарата пошло 11,50 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$).

1 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 1,703 мг ($T_{B/A}$) аммиака.

2.3.36. Приведите уравнения реакции количественного определения раствора формальдегида методом обратной иодиметрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество раствора формальдегида (M_r 30,03) по количественному содержанию формальдегида (согласно ФС должно быть 36,5–37,5%), если 1,00255 г препарата поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, довели водой до метки, перемешали.

К 5,0 мл аликвоты прибавили 20,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода, 10 мл 1М раствора гидроксида натрия, взболтали, закрыли притертой пробкой и выдержали в темном месте 10 мин.

После добавления 11 мл 0,5М (1 н.) раствора серной кислоты на титрование выделившегося иода затрачено 10,2 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата

($K = 1,02$). На титрование контрольного опыта затрачено 19,5 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата.

2.3.37. Приведите уравнения реакции количественного определения раствора формальдегида методом обратной иодиметрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество раствора формалина 5% – 500 мл по количественному содержанию согласно приказу МЗ РФ № 751н, если 1,0 мл препарата разбавили водой до 10,0 мл, перемешали.

2,0 мл полученного раствора внесли в колбу с притертой пробкой, добавили 10,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода, 2 мл раствора натрия гидроксида, взболтали, закрыли крышкой. Выдержали 10 мин. в темном месте.

На титрование выделившегося иода после добавления 5 мл раствора кислоты серной разведенной затрачено 6,8 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,98$). На титрование контрольного опыта затрачено 9,8 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,98$).

Условный титр 1 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,004057 мл формалина ($T_{\text{усл}}$). Плотность раствора формалина – 1,085.

2.3.38. Приведите уравнения реакции количественного определения раствора формальдегида (M_r 30,03) методом обратной иодиметрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество раствора формальдегида 5% – 200 мл по количественному содержанию согласно приказу МЗ РФ № 751н, если 1,0 мл препарата разбавили водой до 10,0 мл, перемешали. 2,0 мл полученного раствора внесли в колбу с притертой пробкой, добавили 10,0 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода, 2 мл раствора натрия гидроксида, взболтали, закрыли крышкой. Выдержали 10 мин. в темном месте.

На титрование выделившегося иода после добавления 5 мл раствора кислоты серной разведенной затрачено 3,1 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,0$). На титрование контрольного опыта затрачено 9,7 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,0$).

2.3.39. Приведите уравнения реакции количественного определения раствора пергидроля методом перманганатометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество раствора пергидроля 10% – 200,0 мл по количественному содержанию согласно приказу МЗ РФ № 751н, если 1,0 мл препарата внесли в мерную колбу вместимостью 100 мл, довели водой до метки, перемешали. На титрование 10,0 мл аликвоты в присутствии 1 мл кислоты серной разведенной затрачено 1,7 мл 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата ($K = 1,0$).

1 мл 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг водорода пероксида или 5,67 мг ($T_{\text{усл}}$) пергидроля.

2.3.40. Приведите уравнения реакции количественного определения раствора пергидроля методом перманганатометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество раствора перекиси водорода 1% – 300 мл по количественному содержанию согласно приказам МЗ РФ № 751н и № 305, если на тит-

рование 0,5 мл препарата в присутствии 5 мл воды и 1 мл кислоты серной разведенной пошло 3,0 мл 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата ($K = 1,0$).

Титр 1 мл 0,02М (0,1 н.) раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг водорода пероксида или 0,0567 мл раствора перекиси водорода разведенного.

2.3.41. Приведите уравнения реакции количественного определения натрия бромида в микстуре Кватера (состав: кофеин-бензоата натрия – 0,4; магния сульфата – 0,8; натрия бромида – 3,0; воды до 200,0 мл; настойки мяты и настойки валерианы по 1,0 мл) методом аргентометрии по Мору. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску микстуры, чтобы на титрование натрия бромида ($M\ 102,90$) пошло 2 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$), который пойдет на титрование натрия бромида в 1,0 мл микстуры.

в. Оцените качество микстуры Кватера по количественному содержанию натрия бромида, если на титрование 1,0 мл микстуры затрачено 1,55 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$).

2.3.42. Приведите уравнения реакции количественного определения магния сульфата в микстуре Кватера (состав: кофеин-бензоата натрия – 0,4; магния сульфата – 0,8; натрия бромида – 3,0; воды до 200,0 мл; настойки мяты и настойки валерианы по 1,0 мл) методом комплексонометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску микстуры, чтобы на титрование магния сульфата ($M\ 246,48$) пошло 2 мл 0,05М раствора трилона Б ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте объем 0,05М раствора трилона Б ($K = 1,00$), который пойдет на титрование магния сульфата в 5,0 мл микстуры.

в. Оцените качество микстуры Кватера по количественному содержанию магния сульфата, если на титрование 5,0 мл микстуры затрачено 1,55 мл 0,05М раствора трилона Б ($K = 1,02$).

2.3.43. Приведите уравнения реакции количественного определения кофеин-бензоата натрия в микстуре Кватера (состав: кофеин-бензоата натрия – 0,4; магния сульфата – 0,8; натрия бромида – 3,0; воды до 200,0 мл; настойки мяты и настойки валерианы по 1,0 мл) методом ацидиметрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте условный титр титранта по кофеин-бензоату натрия ($M\ \text{бензоата натрия } 144,10$; содержание бензоата натрия в кофеин-бензоате натрия 59,8%) и навеску микстуры, чтобы на титрование кофеин-бензоата натрия пошло 2 мл 0,02М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,00$).

б. Рассчитайте объем 0,02М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,00$), который пойдет на титрование кофеин-бензоата натрия в 2,0 мл микстуры.

в. Оцените качество микстуры Кватера по количественному содержанию кофеин-бензоата натрия, если на титрование 2,0 мл микстуры затрачено 0,90 мл 0,02М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 0,98$).

2.3.44. Приведите уравнения реакции количественного определения иода методом тиосульфатометрии и калия иодида методом аргентометрии по Фаянсу в растворе Люголя с глицерином (состав: иода – 1,0; калия иодида – 2,0; глицерина – 97,0; воды – 3,0 мл). Укажите индикаторы, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по иоду (M иода 129,010) и навеску раствора Люголя с глицерином, чтобы на титрование иода пошло 2 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,00$), который пойдет на титрование иода в 1,0 мл раствора Люголя с глицерином.

в. Рассчитайте титр титранта по калия иодиду (M 166,01) и навеску раствора Люголя с глицерином, чтобы на титрование калия иодида пошло 2 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

г. Оцените качество раствора Люголя с глицерином по количественному содержанию иода, если на титрование 1,0 мл препарата затрачено 0,82 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,98$).

д. Оцените качество раствора Люголя с глицерином по количественному содержанию калия иодида, если на последующее титрование 1,0 мл препарата (после титрования иода в задании **г**) затрачено 2,1 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$).

2.3.45. Приведите уравнения реакции количественного определения иода методом тиосульфатометрии и калия иодида методом аргентометрии по Фаянсу в растворе иода спиртовом 5% (состав: иода – 50,0; калия иодида – 20,0; воды очищенной и спирта 95% – поровну до 1000 мл). Укажите индикаторы, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по иоду (M иода 129,01) и навеску раствора иода спиртового 5%, чтобы на титрование иода пошло 5 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,02$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,00$), который пойдет на титрование иода в 2,0 мл раствора иода спиртового 5%.

в. Рассчитайте титр титранта по калия иодиду (M 166,01) и навеску раствора иода спиртового 5%, чтобы на титрование калия иодида пошло 2 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

г. Оцените качество внутриаптечной заготовки раствора иода спиртового 5% – 1000 мл по количественному содержанию иода, если на титрование 1,0 мл препарата затрачено 3,90 мл 0,1М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,98$).

д. Оцените качество внутриаптечной заготовки раствора иода спиртового 5% – 1000 мл по количественному содержанию калия иодида, если на последующее титрование 1,0 мл препарата (после титрования иода в задании **г**) затрачено 5,15 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$).

2.3.46. Приведите уравнения реакции количественного определения кальция глюконата в порошках «Антигриппин» (состав: аналгина – 0,3; аскорбиновой кислоты – 0,3; димедрола – 0,03; кальция глюконата – 0,2) методом комплексонометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску порошка «Антигриппин», чтобы на титрование кальция глюконата ($M = 448,4$) пошло 5 мл 0,05М раствора трилона Б ($K = 0,99$).

б. Рассчитайте объем 0,05М раствора трилона Б ($K = 1,02$), который пойдет на титрование кальция глюконата в навеске одного порошка (0,83 г).

в. Оцените качество порошка «Антигриппин» по количественному содержанию кальция глюконата, если на титрование 0,5 г порошка затрачено 5,20 мл 0,05М раствора трилона Б ($K = 0,98$).

2.3.47. Приведите уравнения реакции количественного определения димедрола в порошках «Антигриппин» (состав: аналгина – 0,3; аскорбиновой кислоты – 0,3; димедрола – 0,03; кальция глюконата – 0,2) методом аргентометрии по Фаянсу (для предотвращения окисления аскорбиновой кислоты титруют быстро, но по каплям). Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по определяемому веществу и навеску порошка «Антигриппин», чтобы на титрование димедрола ($M = 291,82$) пошёл 1 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$).

б. Рассчитайте объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$), который пойдет на титрование димедрола в навеске одного порошка (0,83 г).

в. Оцените качество порошка «Антигриппин» по количественному содержанию димедрола, если на титрование 0,5 г порошка затрачено 0,65 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$).

2.3.48. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов жидкости Петрова кровезамещающей (состав: натрия хлорида – 15,0 г; калия хлорида – 0,2 г; кальция хлорида гексагидрата – 1,0 г; воды для инъекций до 1000 мл), если в разных навесках титруют сумму хлоридов натрия, калия и кальция методом аргентометрии по Мору, а кальция хлорид – методом комплексонометрии. Укажите индикаторы, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по кальция хлориду и навеску препарата, чтобы на титрование кальция хлорида ($M = 219,08$) пошёл 1 мл 0,05М раствора трилона Б ($K = 0,99$).

б. Рассчитайте средний ориентировочный титр суммы хлоридов натрия и калия (M натрия хлорида 58,44; M калия хлорида 74,56) и объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$), который пойдет на титрование суммы хлоридов натрия и калия в 2 мл препарата.

в. Оцените качество жидкости Петрова кровезамещающей (состав: натрия хлорида – 15,0 г; калия хлорида – 0,2 г; кальция хлорида гексагидрата – 1,0 г; воды для инъекций до 1000 мл) по количественному содержанию компонен-

тов, если на титрование кальция хлорида в 10,0 мл препарата затрачено 0,95 мл 0,05М раствора трилона Б ($K = 0,99$). На титрование суммы хлоридов калия и натрия в 2,0 мл препарата затрачено 5,1 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$).

2.3.49. Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов раствора Рингера (состав: натрия хлорида – 9,0 г; калия хлорида – 0,2 г; кальция хлорида гексагидрата – 0,2 г; натрия гидрокарбоната – 0,2; воды для инъекций до 1000 мл), если сумма хлоридов натрия, калия и кальция калия титруется методом аргентометрии по Мору, а кальция хлорид – методом комплексонометрии. Укажите индикаторы, переход окраски в точке конца титрования.

а. Рассчитайте титр титранта по кальция хлориду и навеску препарата, чтобы на титрование кальция хлорида ($M\ 219,08$) пошло 2 мл 0,05М раствора трилона Б ($K = 0,99$).

б. Рассчитайте средний ориентировочный титр суммы хлоридов натрия и калия (M натрия хлорида 58,44; M калия хлорида 74,56) и объем 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$), который пойдет на титрование суммы хлоридов натрия и калия в 2,0 мл препарата.

в. Оцените качество раствора Рингера по количественному содержанию ингредиентов, если на титрование кальция хлорида в 25,0 мл препарата затрачено 0,42 мл 0,05М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$).

На титрование суммы хлоридов калия и натрия в 1,0 мл препарата затрачено 1,55 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 0,99$) (объемом 0,1М раствора серебра нитрата на титрование кальция хлорида в этой навеске можно пренебречь).

На титрование натрия гидрокарбоната ($M\ 84,00$) в 25,0 мл раствора Рингера затрачено 0,62 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,02$).

3. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В АНАЛИЗЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ (ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ), ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Физико-химические (инструментальные) методы анализа основаны на использовании зависимости физико-химических свойств фармацевтических субстанций от природы вещества и содержания в анализируемой пробе.

Они объединяют физические методы, позволяющие регистрировать физические свойства фармацевтических субстанций (показатель преломления, угол вращения, поглощение электромагнитного излучения и др.), и физико-химические методы, основанные на изменении физических характеристик вследствие химических реакций. По сравнению с титриметрическими физико-химические методы характеризуются экспрессностью, высокой чувствительностью (предел обнаружения 10^{-5} – $10^{-10}\%$). Погрешность физико-химических методов анализа составляет 2–5%.

Достоинством физико-химических методов анализа является возможность проводить количественное определение ЛВ с малым содержанием в пробе, когда требуется высокая чувствительность, достаточная точность и экспрессность. Точность физико-химических методов постоянно повышается за счет конструирования более совершенных приборов, позволяющих разрабатывать более чувствительные и экспрессные методики анализа.

Существенным недостатком большинства физико-химических методов является необходимость применения эталонов, стандартных растворов и градуировочных графиков.

3.1. РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД АНАЛИЗА

Рефрактометрия представляет собой метод исследования веществ, основанный на измерении показателя преломления светового луча (коэффициента рефракции) и некоторых его функций.

Рефрактометрический метод анализа основан на измерении зависимости показателя преломления света (n) исследуемым веществом или раствором вещества от концентрации ингредиентов анализируемой системы.

Рефрактометрия является старейшим оптическим методом анализа, применяемым в химии для аналитических целей (в промышленных лабораториях используется с 1880 г.). Закон преломления был экспериментально установлен в 1621 г. голландским ученым Снеллиусом.

Согласно этому закону преломление или рефракция (от *лат.* refractus – преломленный) заключается в изменении направления луча света из-за изменения его скорости при переходе из одной среды в другую, если они различаются между собой плотностью.

На границе двух прозрачных сред падающий луч света разделяется на два луча – отраженный и преломленный. При этом падающий и преломленный лучи лежат в одной плоскости с нормалью к границе раздела в точке падения (рис. 20).

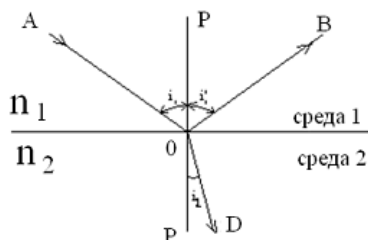


Рис. 20. Разделение падающего луча света (А) на отраженный (В) и преломленный (D) лучи на границе двух прозрачных сред, различающихся плотностью

Согласно закону преломления отношение синуса угла падения к синусу угла преломления или отношение скорости света данной длины волны в первой среде к скорости света во второй среде является постоянной величиной для этих сред.

Преломление света оценивается по величине **показателя преломления**. Это одна из немногих физических характеристик, которую можно измерить с очень высокой точностью и небольшой затратой времени, расходуя малое количество вещества.

Показатель преломления (индекс рефракции) (n) – это величина отношения скорости света в вакууме к скорости света в испытуемом веществе или растворе вещества (абсолютный показатель преломления).

На практике используют относительный показатель преломления (n), который соответствует отношению синусов угла падения (α_1) и угла преломления (α_2) света или скорости распространения света в одной (V_1) и другой средах (V_2):

$$n = \frac{\sin \alpha_1}{\sin \alpha_2} = \frac{V_1}{V_2}. \quad (3.1)$$

Величина показателя преломления света (n) зависит от природы (строения) индивидуального ЛВ, плотности ЛВ, состава анализируемой смеси ЛВ (концентрации ЛВ), природы растворителя, длины волны падающего света, температуры и давления.

Лучи разных длин волн преломляются по-разному. С увеличением длины волны показатель преломления уменьшается. Для видимого света наибольший коэффициент преломления соответствует фиолетовому излучению (интервал длин волн 397–424 нм), наименьший – красному (интервал длин волн 640–723 нм). Обычно показатели преломления определяют для следующих длин волн (табл. 3.1):

Таблица 3.1

Длины волн света, используемые в рефрактометрии

Линия		Длина вол- ны, нм	Обозначение
Название	Обозначение		
Желтая линия натрия	Линия D	589,3	n_D
Красная линия водорода	Линия C	656,3	n_C
Синяя линия водорода	Линия F	486,1	n_F
Фиолетовая линия водорода	Линия G	434	n_G

В фармацевтическом анализе используют показатели преломления, измеренные при длине волны желтой линии в спектре испускания иона натрия (линия D; λ_D равна 589,3 нм).

Другим существенным фактором, влияющим на значение показателя преломления, является температура. Так, показатель преломления воды при значениях температуры 15, 20 и 25°C равен соответственно 1,33395, 1,33300 и 1,33252. Цена деления термометра не должна превышать 0,5°C.

Согласно ГФ показатели преломления измеряют при длине волны линии D спектра испускания иона натрия (589,3 нм) и температуре 20±0,5°C.

Измеренный в этих условиях показатель преломления обозначают индексом n_D^{20} – **подстрочный** индекс справа обозначает **длину волны, надстрочный** индекс справа – **температуру**.

Различают **показатели преломления**:

– **относительные** (показатель преломления второго вещества относительно первого), обозначают буквой ***n*** (или ***N***);

– **абсолютные** (относительно «пустоты»), обозначают буквой ***n***.

Показатели преломления жидких и твердых веществ обычно определяют относительно воздуха лабораторного помещения.

Показатели преломления измеряют с помощью рефрактометров. Существуют два основных типа рефрактометров: Аббе (1869 г.) и Пульфриха (конец XIX в.). В обоих типах рефрактометров измерения основаны на явлении полного внутреннего отражения при прохождении светом границы двух сред с разными показателями преломления.

Наиболее удобны в работе рефрактометры типа Аббе (рис. 21, 22). Их главными и характерными особенностями являются:

– призмный блок, объединяющий измерительную (1) и осветительную (2) призмы;

– конструкция шкалы;

– использование для измерений белого (дневного или электрического) света.

Точность измерения показателя преломления (n_D), несмотря на использование для освещения немонахроматического белого света, обусловлена применением в рефрактометрах специального устройства – компенсатора дисперсии (рассеяния).

Главными деталями компенсатора дисперсии являются две призмы Амичи (призмы прямого видения). Они состоят из трех призм, изготовленных из разных сортов оптического стекла (крон и флинт), склеенных вместе. Специально подобранные оптические характеристики призм Амичи позволяют им пропускать из немонахроматического пучка дневного света только желтые лучи (λ_D 589,3 нм), не меняя их направления (рис. 21).

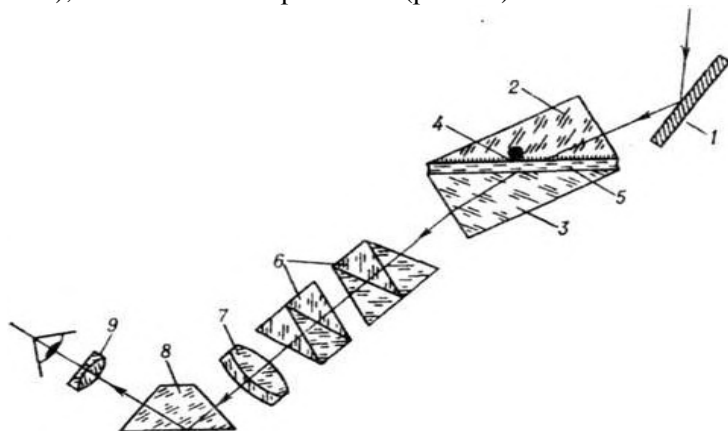


Рис. 21. Оптическая схема рефрактометра типа Аббе: 1 – осветительное зеркало; 2 – вспомогательная откидная призма; 3 – основная измерительная призма; 4 – матированная грань откидной призмы; 5 – исследуемая жидкость; 6 – призмы Амичи компенсатора; 7 – объектив зрительной трубы; 8 – поворотная призма; 9 – окуляр зрительной трубы.

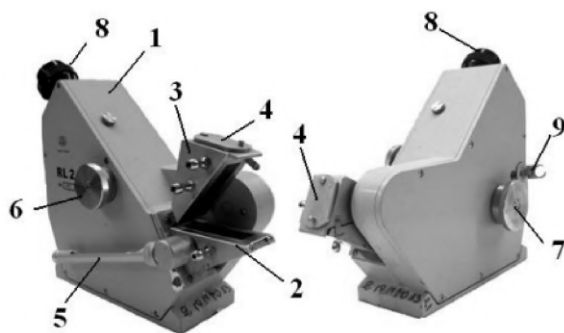


Рис. 22. Рефрактометр лабораторный PZO тип RL: 1 – металлический корпус рефрактометра; 2 – измерительная рефрактометрическая призма (неподвижная) в оправе; 3 – осветительная (покровная) призма; 4 – осветительное окошко прикрывающей призмы для освещения исследуемого вещества с заслонкой; 5 – ртутный термометр; 6 – маховик компенсатора дисперсии (для удаления окраски граничной линии); 7 – маховик для перемещения разделительной линии темного и светлого поля и шкалы показателя преломления в поле окуляра; 8 – окуляр с диоптрийным регулятором резкости изображения (± 5 диоптрий); 9 – зеркало (в оправе) с обратно-поступательным движением для освещения шкалы в поле зрения окуляра.

Перед работой **всегда следует проверять правильность показаний рефрактометра**. Установку и проверку рефрактометра Аббе производят как с помощью твердых эталонов (юстировочных пластинок), так и жидкостей с точно известной концентрацией (Приложение 8, табл. 8.4).

Для точных измерений с твердыми телами рефрактометр Аббе юстируют (устанавливают на правильные показания) с помощью твердого эталона (юстировочной пластины), с жидкостями (растворами) – с помощью эталонных жидкостей.

Для юстировки показаний в рефрактометр Аббе помещают юстировочную пластинку (наносят на призму эталонную жидкость), устанавливают визирный штрих шкалы точно на значение n эталона. Затем наблюдают в окуляр граничную линию. Если крест окажется смещенным относительно границы, то устанавливают его на границу с помощью прилагаемого к прибору ключа (отвертки). Для этого вставляют ключ в гнездо на корпусе зрительной трубы и осторожно вращают его до совмещения перекрестья с граничной линией.

После юстировки проверяют правильность показаний рефрактометра в нескольких местах шкалы, удаленных от показателя преломления эталона, по которому юстировали прибор.

Для измерения показателя преломления открывают секторный затвор, раздвигая призмный блок (рис. 22, позиции 2 и 3). На чистую сухую поверхность рефрактометрической измерительной призмы (рис. 22, позиция 2) с помощью стеклянной палочки (глазной пипетки) наносят несколько капель исследуемого раствора (жидкости). Затем смыкают призмный блок, плотно прижимая к измерительной призме вспомогательную (осветительную) призму (3).

При складывании обеих призм (рефрактометрической и осветительной) между ними остается зазор величиной около 0,1–0,2 мм, по которому распределяется очень тонкий слой анализируемой жидкости (рис. 21, позиция 5).

Исследуемую жидкость освещают через осветительное окошко покровной призмы, для чего отодвигают заслонку. Если дневного света недостаточно, то включают электролампу. Резкость изображения устанавливают, вращая головку окуляра (8).

Затем вращают маховик (7) до тех пор, пока в поле зрения окуляра не появится граница света и тени (линия раздела светлого и темного полей). При необходимости устраняют окраску граничной линии (нечеткость границы света и тени из-за дисперсии света) поворотом компенсатора дисперсии (6). Вращением окуляра зрительной трубы (8) дополнительно настраивают резкость изображения.

Вращая маховик (7), совмещают в окуляре границу света и тени с центром пересечения двух прямых визирных линий (с центром перекрестия) (рис. 23).

В поле зрения окуляра исследователь одновременно наблюдает изображение шкалы показателя преломления и поле сфокусированных лучей. По по-

ложению наблюдаемой отсчетной линии по шкале непосредственно отсчитывают величину показателя преломления n (рис. 23).

Шкала рефрактометров Аббе градуирована непосредственно в значениях показателя преломления. Она рассчитана на измерение в области от 1,3 до 1,7, так как в этой области находятся показатели преломления большинства жидкостей (растворов). При этом точность измерения показателя преломления в области от 1,3 до 1,42 составляет $4 \cdot 10^{-4}$, от 1,42 до 1,7 – $2 \cdot 10^{-4}$.

Цена наименьшего деления шкалы показателя преломления 0,001. Четвертый знак (десятитысячные доли) оценивают на глаз по положению визирного штриха алидады. Опытный аналитик отсчитывает показания рефрактометра с точностью до $1 \cdot 10^{-4}$.



Рис. 23. Изображение в поле зрения окуляра рефрактометра PZO (тип RL)

Рефрактометр используют для расчета средней дисперсии жидкостей и твердых тел, а также для определения процентного содержания сахара в сиропах в интервале концентраций от 0% до 95% (цена деления для определения процентного содержания сахара – 0,5%). Погрешность определения содержания сахара в области 0–50% составляет $\pm 0,2\%$ и 50–95% $\pm 0,1\%$.

Метод рефрактометрии применяют для идентификации, контроля чистоты и количественного определения ЛВ.

Степень чистоты ЛВ при использовании метода рефрактометрии определяют по совпадению показателя преломления анализируемого образца с приведенным в таблице значением (допускается различие до одной-двух единиц в четвертом знаке).

При идентификации ЛВ, т. е. принципиальном решении вопроса о подлинности, требуемая точность на порядок ниже. Показатель преломления анализируемого образца должен совпадать с табличным значением до 0,001–0,002.

Для повышения надежности идентификации ЛВ методом рефрактометрии в случае близких значений показателя преломления необходимо одновременно определять дисперсию. Это обусловлено тем, что ЛВ с близкими значениями показателя преломления имеют разные значения дисперсии.

Этот же прием позволяет идентифицировать смеси сложного состава, так как совершенно определенные значения показателя преломления и дисперсии характерны не только для чистого вещества, но и для сложных систем. Необходимо только, чтобы суммарный показатель преломления был величиной аддитивной (от *лат.* *additivus* – получаемый путем сложения).

Измерения, осуществляемые с целью идентификации ЛВ или оценки их чистоты, должны выполняться при температуре, соответствующей табличным значениям коэффициентов преломления.

Для количественного определения ЛВ используют линейное уравнение типа:

$$n = n_0 + F \cdot C; \quad F = F_0 + k \cdot C, \quad (3.2)$$

где n – показатель преломления раствора; n_0 – показатель преломления растворителя (воды) при той же температуре; C – концентрация растворенного вещества, %; F – фактор прироста показателя преломления при увеличении концентрации вещества на 1% (определяется экспериментально); F_0 – начальный фактор; равен величине прироста показателя преломления при переходе от показателя преломления воды к 1% раствору анализируемого вещества; k – эмпирический коэффициент (постоянная величина); отражает изменение F-фактора при изменении концентрации (вторая производная).

Зависимость показателя преломления раствора от концентрации (массовой или массо-объемной) устанавливают опытным путем для каждого индивидуального вещества.

Следует различать факторы показателей преломления в зависимости от способа выражения концентрации растворов. Для растворов массо-объемной концентрации фактор имеет постоянное значение, для растворов массовой концентрации – меняется с изменением концентрации.

Для вычисления фактора в случае массо-объемной концентрации раствора определяют показатель преломления ряда растворов данного вещества разной концентрации, делят разницу между каждым полученным значением и показателем преломления растворителя на соответствующую концентрацию. Полученные данные складывают и делят на число использованных растворов.

ПРИМЕР: Рассчитайте фактор показателя преломления кофеин-бензоата натрия для растворов массо-объемной концентрации.

РЕШЕНИЕ: Для расчета фактора показателя преломления готовят серию водных растворов кофеин-бензоата натрия, например, 1,0; 5,0; 15,0; 25,0; 30,0% (C). С помощью рефрактометра измеряют показатели преломления воды (n_0) и каждого раствора (n_i) (табл. 3.2).

Таблица 3.2

**Расчет фактора показателя преломления для водных
растворов кофеин-бензоата натрия массо-объемной концентрации**

$C_i, \%$	n_i	$n_i - n_0$	Расчет фактора показателя преломления на 1,0% (F_i)	$\bar{F} = \frac{\sum F_i}{n_i}$
1,0	1,3349	0,00190	0,00190:1=0,00190	
5,0	1,3427	0,00970	0,00970:5=0,00194	
15,0	1,3620	0,02900	0,02900:5=0,00193	0,00192
25,0	1,3812	0,04820	0,04820:5=0,00192	
30,0	1,3906	0,00576	0,05760:5=0,00192	

Рассчитывают факторы показателей преломления (F) по формуле

$$F_i = \frac{n_i - n_0}{C_i}; \quad (3.3)$$

где n_i – показатель преломления раствора; n_0 – показатель преломления воды при той же температуре; C_i – концентрация растворенного вещества, %; F_i – фактор прироста показателя преломления при увеличении концентрации растворенного вещества на 1%.

ОТВЕТ: Фактор показателя преломления для растворов кофеин-бензоата натрия массо-объемной концентрации равен 0,00192.

Для растворов с массовой концентрацией (%) фактор показателя преломления (F) для любой концентрации рассчитывают по формуле

$$F_i = F_0 + K \cdot C_i; \quad (3.4)$$

где F_i, F_0 – соответственно фактор для заданной концентрации и начальный фактор; K – вторая производная (средний прирост показателя преломления при изменении концентрации вещества на 1%); C_i – заданная массовая концентрация вещества в растворе (%).

Для расчета начального фактора и второй производной готовят серию растворов различной массовой концентрации (табл. 3.3), определяют показатель преломления каждого раствора (n_i), рассчитывают прирост показателя преломления (E_i) при изменении концентрации по формуле

$$E_i = \frac{n_i - n_0}{C_i}; \quad (3.5)$$

где n_0 – показатель преломления воды (1,333).

Таблица 3.3

Расчет начального фактора и второй производной показателя преломления для водных растворов калия бромид массовой концентрации

$C_i, \%$	n_i	$C_i - C_0$	E_i	$E_i - E_0$	$K_i = \frac{E_i - E_0}{C_i - C_0}$	$\bar{K} = \frac{\sum K_i}{n_i}$
4,90(C_0)	1,3391		0,00124(E_0)			
5,94	1,3404	1,04	0,00125	0,00001		
6,94	1,3417	2,04	0,00125	0,00001	0,0000049	
8,74	1,3440	3,84	0,00126	0,00002	0,0000052	
9,84	1,3455	4,94	0,00127	0,00003	0,0000061	$5,1 \cdot 10^{-6}$
11,03	1,3470	6,03	0,00127	0,00003	0,0000049	
14,80	1,3521	9,90	0,00129	0,00005	0,0000051	
19,85	1,3590	14,95	0,00131	0,00007	0,0000045	

Найденное значение второй производной (K) используют для расчета начального фактора (F_0) по формуле

$$(F_0)_i = E_i - K \cdot C_i, \quad (3.6)$$

обозначения символов см. выше.

$$(F_0)_1 = 0,00124 - 0,0000051 \cdot 4,90 = 0,001215;$$

$$(F_0)_2 = 0,00125 - 0,0000051 \cdot 5,94 = 0,001245;$$

$$(F_0)_3 = 0,00127 - 0,0000051 \cdot 9,84 = 0,001220;$$

$$(F_0)_i = 0,00128 - 0,0000051 \cdot 11,86 = 0,001220;$$

$$\bar{F}_0 = \frac{\sum (F_0)_i}{n} = \frac{0,009744}{8} = 0,001218 \approx 0,00122.$$

ОТВЕТ: Фактор показателя преломления калия бромида для растворов массо-объемной концентрации равен 0,00122.

ПРИМЕР: Рассчитайте факторы показателя преломления растворов калия бромида с массовой концентрацией 6,0 и 12,0%, если F_0 равен 0,00122, а средний прирост показателя преломления при изменении концентрации на 1% (K) – 0,0000051.

РЕШЕНИЕ:

$$F = F_0 + K \cdot C = 0,00122 + 0,0000051 \cdot 6 = 0,00125;$$

$$F = F_0 + K \cdot C = 0,00122 + 0,0000051 \cdot 12 = 0,00128.$$

ОТВЕТ: Факторы показателя преломления водных растворов калия бромида с массовой концентрацией 6,0 и 12,0% соответственно 0,00125 и 0,00128.

* * *

Достоинствами метода рефрактометрии, обеспечившими ему широкое применение в фармацевтическом анализе, являются:

- чрезвычайная простота выполнения;
- высокая точность;
- затраты небольших количеств ЛС на анализ (несколько капель);

- экспрессность выполнения (минимальные затраты времени);
- отсутствие необходимости использования титрованных растворов и реактивов.

Рефрактометрический метод позволяет достичь очень точных результатов ($\pm 2 \cdot 10^{-4}$) при соблюдении температурных условий, т. е. испытуемый раствор, вода и призма рефрактометра должны иметь одинаковую температуру $20,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Поэтому испытуемый раствор и использованный растворитель (вода, этанол и др.) должны постоять около рефрактометра для уравнивания температур примерно 30 минут.

Наиболее точные результаты количественного определения методом рефрактометрии достигаются при концентрации определяемого компонента в пределах 5–10% (допустимый нижний предел концентрации каждого ингредиента при анализе смесей – 3%).

3.1.1. ПРИМЕНЕНИЕ РЕФРАКТОМЕТРИИ ВО ВНУТРИАПТЕЧНОМ КОНТРОЛЕ

Метод рефрактометрии широко применяют во внутриаптечном контроле для анализа концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки, лекарственных форм индивидуального изготовления (порошки, микстуры и т. д.), содержащих один, два и более компонента.

Для количественного определения методом рефрактометрии действующих веществ в смесях важно, чтобы соблюдался принцип аддитивности (суммирования) показателей преломления ингредиентов анализируемой смеси. Это условие соблюдается при отсутствии химического взаимодействия (соле-, комплексообразования и т. д.) между компонентами смесей, что особенно сказывается в водной среде. Однако случаи абсолютно индифферентного отношения лекарственных веществ и наполнителей друг к другу чрезвычайно редки. Поэтому следует говорить о соблюдении принципа аддитивности с той или иной степенью приближения.

В зависимости от качественного состава и количества компонентов в анализируемом объекте используют различные способы расчета. В то же время методом рефрактометрии определяют, как правило, один компонент смеси.

3.1.1.1. АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАТОВ И ПОЛУФАБРИКАТОВ

Для определения содержания действующих веществ в концентратах и полуфабрикатах на рефрактометре измеряют показатель преломления раствора и растворителя. Концентрацию исследуемого вещества в растворе (C , %) рассчитывают по фактору показателя преломления по формуле

$$C, \% = \frac{n - n_0}{F}; \quad (3.7)$$

обозначения символов формулы приведены выше.

ПРИМЕР: Рассчитайте концентрацию раствора калия иодида по фактору показателя преломления (для всех концентраций равен 0,00130), если показатель преломления анализируемого раствора – 1,3462, воды – 1,3330.

РЕШЕНИЕ: Концентрацию раствора калия иодида рассчитывают по формуле (3.7):

$$C, \% = \frac{n - n_0}{F} = \frac{1,3462 - 1,3330}{0,00130} = 10,15.$$

ОТВЕТ: Концентрация анализируемого раствора калия иодида 10,15%.

Помимо указанного способа, содержание действующих веществ в концентратах и полуфабрикатах рассчитывают методом экстраполяции, пользуясь рефрактометрическими таблицами, в которых приведены значения показателей преломления наиболее часто встречающихся в аптечной практике лекарственных веществ (фармацевтических субстанций) и соответствующие им концентрации растворов этих субстанций. Рефрактометрические таблицы приведены во многих справочных руководствах, в том числе и по анализу лекарственных форм индивидуального изготовления (аптечной рецептуре) [2, 10, 16, 23].

ПРИМЕР: Рассчитайте концентрацию раствора гексаметилентетрамина (метенамина) (C_x) с помощью рефрактометрических таблиц, если показатель преломления раствора равен 1,3676 (n_x).

РЕШЕНИЕ: Пользуясь полученным значением показателя преломления и рефрактометрическими таблицами [2, 10, 16, 23], определяем, что концентрация анализируемого раствора находится в интервале между 19,20% (C_1) ($n_1 = 1,3670$) и 19,75% (C_2) ($n_2 = 1,3680$).

Для нахождения концентрации анализируемого раствора (C_x) либо к значению концентрации (C_1) прибавляют C_1' , либо из (C_2) вычитают C_2' :

$$C_x, \% = C_1 + C_1'; \quad (3.8)$$

$$C_x, \% = C_2 - C_2'; \quad (3.9)$$

где C_x – концентрация анализируемого раствора, %; C_1, C_2 – соответственно меньшее или большее значение концентрации анализируемого ЛВ наиболее приближающееся по значению к n_x анализируемого раствора, %, найденное по рефрактометрическим таблицам.

Концентрацию (C'') рассчитывают методом экстраполяции следующим образом:

$$C_1', \% = \frac{(C_2 - C_1) \cdot (n_x - n_1)}{(n_2 - n_1)} = \frac{0,55 \cdot (1,3676 - 1,3670)}{(1,3680 - 1,3670)} = \frac{0,55 \cdot 0,0006}{0,0010} = 0,33.$$

Отсюда $C_x, \% = C_1 + C_1' = 19,20 + 0,33 = 19,53$.

Для нахождения концентрации анализируемого раствора согласно формуле (3.9) находим C_2' :

$$C_2', \% = \frac{(C_2 - C_1) \cdot (n_2 - n_x)}{(n_2 - n_1)} = \frac{0,55 \cdot (1,3680 - 1,3676)}{(1,3680 - 1,3670)} = 0,22.$$

Отсюда $C_x, \% = C_2 - C_2' = 19,75 - 0,22 = 19,53$.

ОТВЕТ: Концентрация анализируемого раствора гексаметилентетрамина (метенамина) равна 19,53%.

3.1.1.2. РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СПИРТА

Метод рефрактометрии может быть использован для определения крепости спирта. Метод основан на линейной зависимости между показателем преломления и концентрацией спирта в водноспиртовых растворах, содержащих до 60% спирта. Для определения крепости более концентрированных растворов спирта их предварительно разбавляют, учитывая разведение в последующих расчетах. Определение проводят при 20°C.

На призму рефрактометра наносят 5–7 капель водноспиртовой смеси и тотчас измеряют величину показателя преломления, чтобы избежать ошибок, связанных с летучестью спирта. При определении показателя преломления при температуре, отличающейся от 20°C, вводят поправку на температуру.

Величина поправки на 1°C приведена в таблице 8.8 «Показатели преломления спиртоводных растворов, концентрация которых выражена в объемных процентах» (Приложение 8). Эту поправку прибавляют к показателю преломления, если температура выше 20°C, и вычитают, если ниже.

ПРИМЕР: Оцените качество 40% спирта по количественному содержанию спирта (согласно ФС должно быть 39,5–40,5%), если показатель преломления анализируемого образца спирта при 23°C равен 1,3541.

РЕШЕНИЕ: Согласно таблице 8.8 (Приложение 8), поправка на 1°C для показателя преломления, близкого к полученному значению (1,3550), равна $0,24 \cdot 10^{-4}$, т. е. 0,00024.

Измерения проводились при 23°C, поэтому поправка составляет: $0,00024 \cdot 3 = 0,00072$. Показатель преломления, приведенный к 20°C, равен: $1,3541 + 0,00072 = 1,35482$.

По таблице определяем значение концентрации спирта, ближайшей к данному показателю преломления. Согласно таблице ближайшее значение соответствует 40% концентрации спирта.

Методом экстраполяции определяем концентрацию спирта, соответствующую разности показателей преломления: $1,35500 - 1,35482 = 0,00018$.

Поправка на 1% спирта равна $4,0 \cdot 10^{-4}$, т. е. 0,0004. Следовательно: $0,00018 : 0,0004 = 0,45\%$.

Истинное содержание спирта в исследуемом растворе равно: $(40 - 0,45) = 39,55\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Концентрация спирта этилового 40% соответствует требованиям ФС.

3.1.1.3. АНАЛИЗ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ ДВА И БОЛЕЕ КОМПОНЕНТА

Для количественного определения одного из компонентов жидкой лекарственной формы измеряют показатель преломления анализируемого раствора (n), который представляет собой сумму показателей преломления растворителя (n_0) и каждого ингредиента (n_i):

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots + n_i, \quad (3.10)$$

Сопутствующие ингредиенты определяют химическими методами, позволяющими анализировать их в присутствии друг друга.

Затем рассчитывают содержание определяемого компонента (g , %, или g , г) соответственно по формулам:

$$g, \% = \frac{(n - n_0 - F_1 \cdot C_1 - F_2 \cdot C_2 - \dots - F_i \cdot C_i)}{F}, \quad (3.11)$$

$$g, \text{г} = \frac{(n - n_0 - F_1 \cdot C_1 - F_2 \cdot C_2 - \dots - F_i \cdot C_i) \cdot P}{F \cdot 100}, \quad (3.12)$$

где n , n_0 – соответственно показатели преломления анализируемого раствора и растворителя; C_1 , C_2 , ... C_i – соответственно концентрации ингредиентов в анализируемом растворе, определенные титриметрическими методами, %; F_1 , F_2 , ... F_i – соответственно факторы показателей преломления ингредиентов, определенных титриметрическими методами; F – фактор показателя преломления ингредиента, определяемого методом рефрактометрии; P – объем анализируемого раствора по прописи, мл.

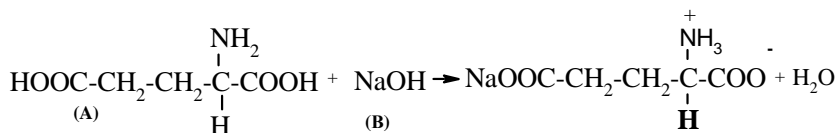
ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов микстуры: глутаминовой кислоты – 0,5; глюкозы – 10,0; натрия хлорида – 0,26, воды для инъекций до 100,0 мл (P).

На титрование глутаминовой кислоты (M 147,13) в 2,0 мл (a_1) микстуры израсходовано 0,7 мл (V_1) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K_1 = 1,01$).

На титрование натрия хлорида (M 58,44) методом аргентометрии по Фаянсу в 2,0 мл (a_2) микстуры затрачено 0,9 мл (V_2) 0,1М раствора серебра нитрата ($K_2 = 0,98$).

При определении глюкозы показатель преломления анализируемого раствора (n) – 1,3489; воды (n_0) – 1,333. Факторы показателей преломления глутаминовой кислоты (F_1) – 0,00250; натрия хлорида (F_2) – 0,00170; глюкозы безводной (F_3) – 0,00142.

РЕШЕНИЕ:



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 147,13 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 14,71$$

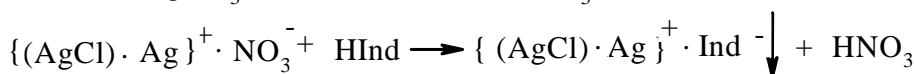
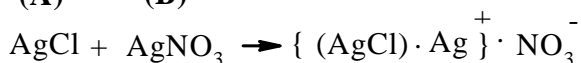
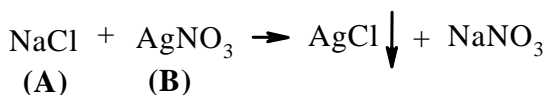
или

$$f_{\text{ЭКВ}}(A) = 1; \quad \mathcal{E}(A) = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 147,13;$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 147,13 \cdot 1000}{1000} = 14,71.$$

Содержание глутаминовой кислоты (g_1 , г) по результатам титрования составляет

$$g_1, \text{г} = \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot (T_{B/A})_1 \cdot P}{a_1 \cdot 1000} = \frac{0,7 \cdot 1,01 \cdot 14,71 \cdot 100}{2,0 \cdot 1000} = 0,5199 \approx 0,52.$$



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 58,44 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 5,844$$

или

$$f_{\text{ЭКВ}}(A) = 1;$$

$$\mathcal{E}(A) = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 58,44;$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 58,44 \cdot 1000}{1000} = 5,844.$$

Содержание натрия хлорида (g_2 , г) по результатам титрования составляет

$$g_2, \text{г} = \frac{V_2 \cdot K_2 \cdot T_2 \cdot P}{a_2 \cdot 1000} = \frac{0,9 \cdot 0,98 \cdot 5,844 \cdot 100}{2 \cdot 1000} = 0,2577 \approx 0,258.$$

Содержание глюкозы (g_3 , г) рассчитывают по формуле (3.12):

$$\begin{aligned} g, \text{г}; \text{г/100 мл}; \% &= \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1 - C_2 \cdot F_2] \cdot P}{F \cdot 100} = \\ &= \frac{(1,3489 - 1,333 - 0,52 \cdot 0,0025 - 0,258 \cdot 0,0017) \cdot 100}{0,00142 \cdot 100} = 9,9728 \approx 9,97. \end{aligned}$$

ОТВЕТ: Содержание в микстуре глутаминовой кислоты – 0,52 г; натрия хлорида – 0,258 г; глюкозы – 9,97 г.

3.1.1.4. АНАЛИЗ ПОРОШКОВ

Для определения содержания ингредиентов в порошках анализируемые лекарственные вещества переводят в раствор точной концентрации, готовя их в массо-объемной концентрации так, чтобы концентрация определяемого компонента была не ниже 5–10% (при анализе смесей допустимый нижний предел концентрации каждого компонента 3%).

В аптеке для приготовления раствора для рефрактометрического анализа отвешивают на аптечных весах навеску порошка (обычно 0,1–0,3 г), прибавляют пипеткой точный объем (от 2 до 5 мл) растворителя (вода, этанол). Этот способ приготовления анализируемого раствора исключает применение мерных колб для разведения.

При анализе порошков методом рефрактометрии используют различные варианты в зависимости от растворимости компонентов и их количества.

В случае анализа двухкомпонентных порошков, содержащих ингредиенты, различающиеся растворимостью в органических и неорганических растворителях (например, один очень легко растворим в этаноле, но не растворим в воде, а второй – наоборот), компоненты можно разделить, используя эти два растворителя, и, измерив отдельно показатели преломления раствора каждого ингредиента, рассчитать их содержание в смеси.

Для этого точную навеску анализируемой смеси (a) обрабатывают последовательно определенным объемом (V) соответствующего растворителя, в котором анализируемое вещество хорошо растворимо, а сопутствующий ингредиент – нет. Следует помнить, что при использовании в качестве растворителя этанола, его концентрация должна быть не ниже 95%. В противном случае вода, содержащаяся в спирте, будет частично растворять сопутствующие водорастворимые вещества и исказить результаты количественного определения.

Для отделения раствора от нерастворившихся ингредиентов нужно использовать следующий прием: кончик пипетки плотно обернуть кусочком ваты, набрать в пипетку анализируемый раствор и, сняв вату, нанести прозрачный раствор на призму рефрактометра (n_i). Одновременно следует измерить показатель преломления используемого растворителя (n_0).

На основании полученных значений показателей преломления рассчитывают содержание анализируемого вещества (g , г) в пересчете на массу одной дозы анализируемого порошка по прописи (P), используя значение соответствующего фактора показателя преломления (F), рассчитанного для растворов массо-объемной концентрации:

$$g, \text{ г} = \frac{(n_i - n_0) \cdot V \cdot P}{F \cdot a \cdot 100}, \quad (3.13)$$

обозначения символов см. выше.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание глюкозы в порошке: нистатина – 50000 ЕД; глюкозы – 0,2, если показатель преломления раствора 0,1 г порошка

в 2,0 мл (V) воды после фильтрования (n) равен 1,3395. Показатель преломления воды (n_0) – 1,333.

Фактор показателя преломления раствора безводной глюкозы (F) равен 0,00142. 1 ЕД нистатина соответствует 0,000351 мг.

РЕШЕНИЕ: Нистатин очень мало растворим в воде в отличие от глюкозы, очень легко растворимой в воде. Используя в качестве растворителя воду, отделяют глюкозу от нистатина и исключают влияние последнего на количественное определение глюкозы.

Таким образом, показатель преломления водного извлечения из порошка, измеренный на рефрактометре, равен сумме показателей преломления глюкозы (n) и воды (n_0).

Для расчета содержания глюкозы (g , г) необходимо найти массу одной дозы порошка (P), переводя содержание нистатина из ЕД в граммы:

$$P, \text{ г} = 0,2 + \frac{0,000351 \cdot 50000}{1000} = 0,2 + 0,01755 = 0,21755 \approx 0,218;$$

$$g, \text{ г} = \frac{(n - n_0) \cdot P \cdot V}{F \cdot a \cdot 100} = \frac{(1,3395 - 1,3330) \cdot 0,218 \cdot 2}{0,00142 \cdot 0,1 \cdot 100} = 0,1995774 \approx 0,2.$$

ОТВЕТ: Содержание глюкозы в одной дозе порошка 0,1 г.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов порошка: бромкамфоры – 0,3; глюкозы – 0,5, если показатель преломления спиртового раствора (n_1), полученного обработкой 0,25 г (a) порошка 2 мл (V_1) 95% этанола, равен 1,3687, водного (n_2), полученного последующей обработкой 2 мл (V_2) воды той же навески, равен 1,3441.

Показатель преломления спирта (n_0') – 1,3634, воды (n_0) – 1,333. Фактор показателя преломления раствора бромкамфоры в спирте (F_1) – 0,001070, раствора глюкозы безводной в воде (F_2) – 0,00142.

РЕШЕНИЕ: В состав анализируемого порошка 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 бромкамфоры (g_1 , г) и глюкозы (g_2 , г) порознь по формуле (3.12):

$$g_1, \text{ г} = \frac{(n - n_0) \cdot P \cdot V_1}{F_1 \cdot a \cdot 100} = \frac{(1,3687 - 1,3634) \cdot 0,8 \cdot 2}{0,001070 \cdot 0,25 \cdot 100} = 0,317 \approx 0,32;$$

$$g_2, \text{ г} = \frac{(n_2 - n_0) \cdot P \cdot V_2}{F_2 \cdot a \cdot 100} = \frac{(1,3441 - 1,3330) \cdot 0,8 \cdot 2}{0,00142 \cdot 0,25 \cdot 100} = 0,50028 \approx 0,5.$$

ОТВЕТ: Содержание бромкамфоры и глюкозы в одной дозе порошка составляет соответственно 0,32 и 0,5 г.

Если оба ингредиента достаточно хорошо растворяются в используемом растворителе, то можно применить дифференциальный метод рефрактометрии.

Для этого готовят три раствора одинаковой концентрации (лекарственной формы и каждого компонента, входящего в ее состав: соответственно концентрации C_1 , C_2 , C_3 , которые равны между собой). Измеряют показатели преломления растворов анализируемой лекарственной смеси (n) и каждого компонента (соответственно n_1 и n_2). Содержание компонентов в этом случае рассчитывают по формуле

$$g_{1, \Gamma} = \frac{(n - n_2) \cdot P}{(n_1 - n_2)}; \quad (3.11)$$

$$g_{2, \Gamma} = P - g_{1, \Gamma},$$

где g_1 , g_2 – соответственно содержание первого и второго компонентов в анализируемых порошках, г.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов порошка: метионина, глюкозы по 0,25, если показатель преломления раствора 0,1 г порошка в 2,0 мл воды равен 1,3410, а показатели преломления растворов метионина и глюкозы равной концентрации соответственно равны 1,3420 и 1,3400.

РЕШЕНИЕ: Содержание метионина (g_1 , г) в пересчете на массу одной дозы порошка по прописи (P) равно

$$g_{1, \Gamma} = \frac{(n - n_2) \cdot P}{(n_1 - n_2)} = \frac{(1,3410 - 1,3400) \cdot 0,5}{(1,3420 - 1,3400)} = \frac{0,001 \cdot 0,5}{0,0020} = 0,25.$$

Содержание глюкозы (g_2 , г) рассчитывают по разнице между массой одной дозы порошка по прописи (P) и найденным содержанием метионина (g_1 , г):

$$g_{2, \Gamma} = P - g_1 = 0,5 - 0,25 = 0,25.$$

ОТВЕТ: Содержание метионина и глюкозы в одной дозе порошка составляет соответственно 0,25 и 0,25 г.

Дифференциальный метод рефрактометрии довольно удобен в анализе двухкомпонентных порошковых смесей. Однако на практике для анализа порошков, содержащих два и более компонента, чаще всего используют сочетание рефрактометрического и титриметрических методов. Этот вариант предполагает приготовление раствора анализируемого порошка в массо-объемной концентрации, определение показателя преломления полученного раствора (n) и использованного растворителя (n_0). Затем определяют каким-либо титриметрическим методом количественное содержание одного компонента или более (в зависимости от состава), отдавая предпочтение самому простейшему методу, позволяющему проводить определение в присутствии остальных ингредиентов без отделения. Содержание этого ингредиента (g_1 , г) рассчитывают по формулам, описанным ранее в параграфе 2.1.

Количественное содержание второго компонента (g_2 , г) в граммах в пересчете на массу одной дозы порошка по прописи (P) рассчитывают по форму-

ле (3.15), одновременно переводя найденное значение первого ингредиента ($g_1, \text{г}$) из массового выражения в процентное ($C_1, \%$) по формуле (3.16):

$$g_{2,\Gamma} = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1] \cdot V \cdot P}{F_2 \cdot a \cdot 100}; \quad (3.15)$$

$$C_1, \% = \frac{a \cdot g_1 \cdot 100}{P \cdot V}, \quad (3.16)$$

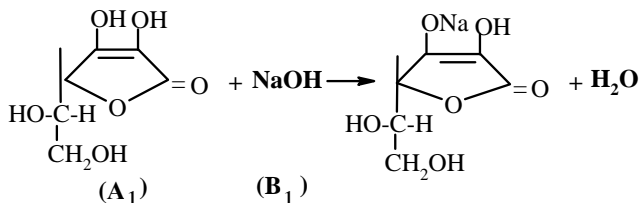
где C_1 – концентрация сопутствующего ингредиента, найденная титриметрическим методом, в пересчете на массовую или массо-объемную концентрацию, %; F_1, F_2 – соответственно факторы показателей преломления сопутствующего и анализируемого веществ при используемой концентрации; a – навеска порошка, взятая для приготовления анализируемого раствора, г; g_1 – содержание сопутствующего ингредиента в одной дозе порошка согласно прописи, найденное титриметрическим методом, г; V – объем раствора или растворителя, взятый для приготовления анализируемого раствора, мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов порошка: аскорбиновой кислоты – 0,1; глюкозы – 0,5.

На титрование аскорбиновой кислоты (M 176,13) в 0,05 г (a_1) порошка израсходовано 4,25 мл (V_1) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$).

Показатель преломления раствора 0,3 г (a_2) порошка в 2,0 мл (V_2) воды равен 1,3544. Фактор показателя преломления раствора аскорбиновой кислоты (F_1) – 0,00160; безводной глюкозы (F_2) – 0,00142. Показатель преломления воды – 1,333.

РЕШЕНИЕ: По результатам алкалиметрического титрования рассчитывают содержание аскорбиновой кислоты ($g_1, \text{г}$) в пересчете на одну дозу порошка по прописи (P):



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 176,13 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 17,61$$

или

$$f_{\text{экв}}(A) = 1; \quad \mathcal{E}(A) = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 176,13;$$

$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{N(B) \cdot \mathcal{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 176,13 \cdot 1000}{1000} = 17,61;$$

$$g_{1,\Gamma} = \frac{V_1 \cdot K \cdot T_{B/A} \cdot P}{a_1 \cdot 1000} = \frac{4,25 \cdot 1,01 \cdot 17,6 \cdot 0,6}{0,05 \cdot 1000} = 0,09066 \approx 0,091.$$

По формуле (3.16) рассчитывают концентрацию аскорбиновой кислоты (C_1) в приготовленном для рефрактометрии растворе:

$$C_1, \% = \frac{a \cdot g_1 \cdot 100}{P \cdot V} = \frac{0,3 \cdot 0,091 \cdot 100}{0,6 \cdot 2} = 2,275.$$

Содержание глюкозы (g_2 , г) в пересчете на одну дозу порошка по прописи рассчитывают по данным рефрактометрического анализа:

$$g_{2,\Gamma} = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1] \cdot V \cdot P}{F_2 \cdot a \cdot 100} = \frac{(1,3544 - 1,3330 - 0,00160 \cdot 2,275) \cdot 2 \cdot 0,6}{0,00142 \cdot 0,3 \cdot 100} = 0,50028 \approx 0,5.$$

ОТВЕТ: Содержание аскорбиновой кислоты и глюкозы в одной дозе порошка равно соответственно 0,091 г и 0,5 г.

При количественном определении ингредиентов многокомпонентных порошков содержание ЛВ, определяемого методом рефрактометрии (g_x , г), рассчитывают по формуле

$$g_{x,\Gamma} = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1 - C_2 \cdot F_2 - \dots - C_i \cdot F_i] \cdot V \cdot P}{F_x \cdot a \cdot 100}, \quad (3.17)$$

где C_1, C_2, \dots, C_i – соответственно концентрации ингредиентов, определенных химическими методами, в пересчете на приготовленный для анализа раствор, %; F_1, F_2, \dots, F_i – соответственно факторы показателей преломления сопутствующих ингредиентов при концентрации C_1, C_2, \dots, C_i . Остальные обозначения указаны выше.

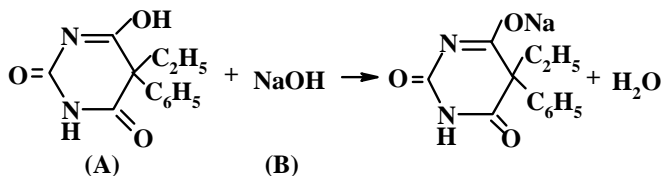
ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов порошка: анальгина (метамизол-натрия) – 0,2; фенobarбитала, анестезина (бензокаина) по 0,05.

На титрование фенobarбитала (М 232,24) после обработки на фильтре 0,15 г (a_1) порошка 5 мл предварительно нейтрализованного по тимолфталейну этанола затрачено 1,05 мл (V_1) 0,1М раствора натрия гидроксида ($K_1 = 1,02$).

На титрование анальгина (метамизол-натрия) (М 351,36) после обработки остатка порошка на фильтре 10 мл воды израсходовано 5,75 мл (V_2) 0,05М (0,1 н.) раствора иода ($K_2 = 0,99$).

Показатель преломления раствора 0,1 г (a_2) порошка в 2,0 мл (V_3) 95% этанола – 1,3683, показатель преломления 95% этанола – 1,3634. Фактор показателя преломления растворов фенobarбитала в этаноле (F_1) – 0,00189; анальгина (метамизол-натрия) (F_2) – 0,00152; анестезина (бензокаина) (F_3) – 0,002225.

РЕШЕНИЕ:



$$T_{B/A, \text{МГ/МЛ}} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 232,24 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 23,22$$

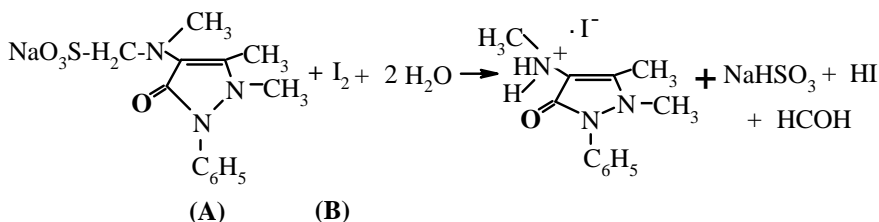
ИЛИ

$$f_{\text{экв}}(A) = 1; \quad \mathfrak{E}(A) = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 232,44;$$

$$T_{B/A, \text{МГ/МЛ}} = \frac{N(B) \cdot \mathfrak{E}(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 232,24 \cdot 1000}{1000} = 23,22.$$

Содержание фенобарбитала (g_1 , г) по результатам титрования составляет

$$g_1, \text{г} = \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot (T_{B/A})_1 \cdot P}{a_1 \cdot 1000} = \frac{1,05 \cdot 1,02 \cdot 23,22 \cdot 0,3}{0,15 \cdot 1000} = 0,04974 \approx 0,05;$$



$$T_{B/A}, \text{мг/мл} = \frac{C(B) \cdot M(A) \cdot K(A) \cdot 1000}{K(B) \cdot 1000} = \frac{0,05 \cdot 351,36 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 17,57$$

или

$$\begin{aligned}
 f_{\text{экв}}(A) &= 1/2; \quad \Xi(A) = f_{\text{экв}}(A) \cdot M(A) = 1/2 M(A) = 175,7; \\
 T_{B/A}, \text{мг/мл} &= \frac{N(B) \cdot \Xi(A) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,1 \cdot 175,7 \cdot 1000}{1000} = 17,57.
 \end{aligned}$$

Содержание анальгина (метамизол-натрия) (g_2 , г) по результатам титрования составляет:

$$g_2, \text{г} = \frac{V_2 \cdot K_2 \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a_1 \cdot 1000} = \frac{5,75 \cdot 0,99 \cdot 17,57 \cdot 0,3}{0,15 \cdot 1000} = 0,200034 \approx 0,2.$$

Содержание анестезина (бензокаина) (g_3 , г) рассчитывают по формуле (3.17) после предварительного расчета по формуле (3.16) концентраций фенобарбитала (C_1 , %) и анальгина (метамизол-натрия) (C_2 , %) в растворе, приготовленном для рефрактометрического определения из навески (a_2):

$$\begin{aligned}
 C_1, \% &= \frac{a_2 \cdot g_1 \cdot 100}{P \cdot V_3} = \frac{0,1 \cdot 0,05 \cdot 100}{0,3 \cdot 2} = 0,83333 \approx 0,83; \\
 C_2, \% &= \frac{a_2 \cdot g_2 \cdot 100}{P \cdot V_3} = \frac{0,1 \cdot 0,2 \cdot 100}{0,3 \cdot 2} = 3,3333 \approx 3,33; \\
 g_3, \text{г} &= \frac{(n - n_0 - F_1 \cdot C_1 - F_2 \cdot C_2) \cdot P_3 \cdot V}{F_3 \cdot a_2 \cdot 100} = \frac{(1,3683 - 1,3634 - 0,00189 \cdot 0,83 - 0,00152 \cdot 3,33) \cdot 0,3 \cdot 2}{0,002225 \cdot 0,1 \cdot 100} = \\
 &= 0,0488 \approx 0,049.
 \end{aligned}$$

ОТВЕТ: По результатам анализа в одной дозе порошка содержится анальгина (метамизол-натрия) – 0,2; фенобарбитала – 0,05 г, анестезина (бензокаина) – 0,049 г.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

3.1.1. Пользуясь рефрактометрическими таблицами, определите концентрацию растворов гексаметилентетрамина (метенамина), если показатели преломления растворов соответственно равны 1,3452; 1,3486; 1,3713; 1,3887.

3.1.2. Показатели преломления анализируемых растворов кальция хлорида равны соответственно 1,3464; 1,3582; 1,3878. Определите концентрацию этих растворов, пользуясь рефрактометрическими таблицами.

3.1.3. Оцените качество 50% раствора магния сульфата (концентрата) по количественному содержанию, если показатель преломления раствора концентрата равен 1,4043, показатель преломления воды – 1,3330. Фактор показателя преломления для данной концентрации раствора магния сульфата – 0,00082.

При необходимости рассчитайте доведение концентрата до нормы, если его приготовлено 1,5 л.

3.1.4. Оцените качество приготовления 50% раствора магния сульфата (концентрата), если показатель преломления раствора концентрата равен 1,3725, показатель преломления воды – 1,3330. Фактор показателя преломления для данной концентрации раствора магния сульфата – 0,00082.

При необходимости рассчитайте доведение концентрата до нормы, если его приготовлено 1,5 л. Плотность 50% раствора магния сульфата 1,5180 г/см³.

3.1.5. Оцените качество 15% раствора магния сульфата для внутреннего употребления, если показатель преломления раствора равен 1,3475, показатель преломления воды – 1,3330. Фактор показателя преломления для данной концентрации раствора магния сульфата – 0,00092.

При необходимости рассчитайте доведение раствора до нормы, если раствор приготовлен как внутриаптечная заготовка в количестве 2,0 л. Плотность 15% раствора магния сульфата – 1,1717 г/см³.

3.1.6. Оцените качество приготовления 50% раствора кальция хлорида (концентрата), если показатель преломления раствора концентрата равен 1,3860, показатель преломления воды – 1,3330. Фактор показателя преломления для данной концентрации раствора кальция хлорида – 0,00108.

При необходимости рассчитайте доведение концентрата до нормы, если его приготовлено 2,0 л. Плотность 50% раствора кальция хлорида – 1,2066 г/см³.

3.1.7. Оцените качество приготовления 10% раствора натрия хлорида для наружного применения, если показатель преломления раствора равен 1,3487, показатель преломления воды – 1,3330. Фактор показателя преломления для данной концентрации раствора натрия хлорида – 0,00164.

При необходимости рассчитайте доведение раствора до нормы, если его приготовлено 2,0 л. Плотность 10% раствора натрия хлорида – 1,0266 г/см³.

3.1.8. Оцените качество приготовления 10% раствора калия хлорида для внутреннего применения, если показатель преломления раствора равен 1,3450, показатель преломления воды – 1,3330. Фактор показателя преломления для данной концентрации раствора калия хлорида – 0,00116.

При необходимости рассчитайте доведение раствора до нормы, если его приготовлено 2,0 л. Плотность 10% раствора калия хлорида – 1,0427 г/см³.

3.1.9. Оцените качество приготовления раствора формалина 10% – 100,0 мл, если показатель преломления раствора равен 1,3377, показатель преломления воды – 1,3330. Фактор показателя преломления для данной концентрации раствора формалина – 0,00116.

3.1.10. Оцените качество порошка: аскорбиновой кислоты – 0,1, глюкозы – 0,5 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ 751н.

На титрование аскорбиновой кислоты (М 176,13) в 0,05 г порошка затрачено 0,9 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода (К = 1,0).

При определении глюкозы методом рефрактометрии показатель преломления раствора 0,3 г анализируемого порошка в 2,0 мл воды – 1,3549, воды – 1,3330. Факторы показателя преломления аскорбиновой кислоты – 0,00160; глюкозы – 0,00142.

3.1.11. Оцените качество порошка: никотиновой кислоты – 0,005; глюкозы – 0,2 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование никотиновой кислоты (М 123,11) в 0,1 г порошка израсходован 1,0 мл 0,02М раствора натрия гидроксида (К = 1,02).

Показатель преломления раствора 0,1 г анализируемого порошка в 2,0 мл воды – 1,3400; воды – 1,3330. Факторы показателя преломления никотиновой кислоты – 0,00210; глюкозы – 0,00142.

3.1.12. Оцените качество порошка: рибофлавина, тиамин бромид по 0,002; аскорбиновой кислоты – 0,1; глюкозы – 0,25 по количественному содержанию глюкозы и аскорбиновой кислоты согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование аскорбиновой кислоты (М 176,13) в 0,05 г порошка израсходовано 1,7 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода (К = 0,98).

Показатель преломления раствора 0,1 г порошка в 2,0 мл воды – 1,3403, воды – 1,3330 (преломлением света рибофлавином и тиамин бромидом можно пренебречь). Факторы показателей преломления глюкозы безводной – 0,00142; аскорбиновой кислоты – 0,00160.

3.1.13. Оцените качество глазных капель: рибофлавина – 0,001; аскорбиновой кислоты – 0,02; калия иодида – 0,2; раствора глюкозы 2% – 10,0 по количественному содержанию аскорбиновой кислоты, калия иодида и глюкозы согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование аскорбиновой кислоты (М 176,13) в 1,0 мл глазных капель затрачено 0,5 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида (К = 1,01).

На титрование калия иодида (М 166,01) в 0,5 мл глазных капель израсходовано 0,65 мл 0,1М раствора серебра нитрата (К = 0,99).

Показатель преломления глазных капель – 1,3390, воды – 1,3330 (преломлением света рибофлавином можно пренебречь). Факторы показателей преломления аскорбиновой кислоты – 0,00160; калия иодида – 0,00130; глюкозы безводной – 0,00142.

3.1.14. Оцените качество глазных капель: рибофлавина – 0,002; аскорбиновой кислоты – 0,02; натрия хлорида – 0,05; раствора глюкозы 2% – 10,0 по количественному содержанию аскорбиновой кислоты, натрия хлорида и глюкозы согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование аскорбиновой кислоты (М 176,13) в 1,0 мл глазных капель израсходовано 0,7 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$).

На титрование натрия хлорида (М 58,44) по методу Фаянса в 0,5 мл глазных капель затрачено 2,1 мл 0,02М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$).

Показатель преломления глазных капель – 1,3372, воды – 1,3330 (преломлением света рибофлавином можно пренебречь). Факторы показателей преломления аскорбиновой кислоты – 0,00160; натрия хлорида – 0,00170; глюкозы безводной – 0,00142.

3.1.15. Оцените качество микстуры: раствора глюкозы 25% – 200,0; кофеин-бензоата натрия – 1,0; натрия бромид – 4,0 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование натрия бромида (М 102,90) по методу Фаянса в 0,5 мл микстуры затрачено 0,95 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

На титрование кофеин-бензоата натрия по натрия бензоату (М 144,11; содержание натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия – 58,5%) в 5,0 мл микстуры израсходовано 1,1 мл 0,1М раствора кислоты хлористоводородной ($K = 0,98$).

Показатель преломления микстуры – 1,3716, воды – 1,3330. Факторы показателей преломления глюкозы безводной – 0,00142; натрия бромида – 0,00134; кофеин-бензоата натрия – 0,00192.

3.1.16. Оцените качество порошка: папаверина гидрохлорида – 0,02; глюкозы – 0,2 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование папаверина гидрохлорида (М 375,86) в 0,05 г порошка затрачено 0,7 мл 0,02М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$).

Показатель преломления раствора 0,1 г порошка в 2,0 мл воды равен 1,3408, воды – 1,3330. Факторы показателей преломления папаверина гидрохлорида – 0,00244, глюкозы безводной – 0,00142.

3.1.17. Оцените качество порошка: димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,005, глюкозы – 0,1 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) (М 291,82) по методу Фаянса в 0,1 г порошка затрачено 0,65 мл 0,02М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

Показатель преломления раствора 0,2 г порошка в 2,0 мл воды – 1,3475, воды – 1,3330. Факторы показателей преломления димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,00215; глюкозы безводной – 0,00142.

3.1.18. Оцените качество микстуры: раствора глюкозы 25% – 200,0; димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,25 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) (М 291,82) в 2,0 мл микстуры израсходовано 0,45 мл 0,02М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

Показатель преломления микстуры – 1,3698, воды – 1,3330. Факторы показателей преломления димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,00215; глюкозы безводной – 0,00142.

3.1.19. Оцените качество микстуры: раствора глюкозы 20% – 100,0; димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,2; натрия бромид – 1,0 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) (М 291,82) в 2,0 мл микстуры затрачено 0,7 мл 0,02М раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$).

На суммарное титрование димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) и натрия бромида (М 102,90) по методу Фаянса в том же объеме микстуры затрачено 2,0 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,0$).

Показатель преломления микстуры – 1,3639, воды – 1,3330. Факторы показателей преломления димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,00215; натрия бромида – 0,00134; глюкозы – 0,00142.

3.1.20. Оцените качество микстуры: димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 1,0; аскорбиновой кислоты – 10,0, воды – до 200,0 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

При количественном определении димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) (М 291,82) по методу Фольгарда к 2,0 мл микстуры добавлено 3,0 мл 0,02М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$), на титрование избытка которого израсходовано 1,25 мл 0,02М раствора аммония тиоцианата (аммония роданида) ($K = 1,01$).

Показатель преломления микстуры – 1,3420, воды – 1,3330. Факторы показателей преломления аскорбиновой кислоты – 0,00159; димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,00215.

3.1.21. Оцените качество микстуры: димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,2; кордиамина – 6,0; воды – до 100,0 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) (М 291,82) по методу Фаянса в 5,0 мл микстуры затрачено 1,5 мл 0,02М раствора серебра нитрата ($K = 1,01$).

Показатель преломления микстуры – 1,3364, воды – 1,3330. Кордиамин – 25% раствора диэтиламида никотиновой кислоты. Факторы показателей преломления димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,00215, диэтиламида никотиновой кислоты – 0,0020.

3.1.22. Оцените качество порошка: метионина, глюкозы – по 0,25 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование метионина (М 149,21) по методу Сёренсена (после добавления формольной смеси) в 0,05 г порошка израсходовано 1,7 мл 0,1М раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$).

Показатель преломления раствора 0,15 г порошка в 2,0 мл 0,1М раствора натрия гидроксида равен 1,3453, показатель преломления 0,1М раствора натрия

гидроксида – 1,3340. Факторы показателей преломления в 0,1М растворе натрия гидроксида глюкозы безводной – 0,00142; метионина 1% – 0,0015; 2% – 0,00160; 3% – 0,00170; 4% – 0,00180.

3.1.23. Оцените качество микстуры: раствора глюкозы 20% – 200,0; натрия бромида – 2,0; магния сульфата – 5,0 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

На титрование натрия бромида (М 102,90) по методу Фаянса в 1,0 мл микстуры израсходовано 2,15 мл 0,05М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$).

На титрование магния сульфата (М 246,48) в 1,0 мл микстуры затрачено 2,05 мл 0,05М раствора натрия эдетата (трилона Б) ($K = 1,02$).

Показатель преломления микстуры – 1,3652, воды – 1,3330. Факторы показателей преломления натрия бромида – 0,00134; 2,5% раствора магния сульфата – 0,000935; глюкозы безводной – 0,00142.

3.1.24. Оцените качество раствора для инфузий: раствора рингера – 20,0; глюкозы – 10,0; воды – до 100,0 по количественному содержанию глюкозы согласно приказу МЗ РФ № 751н.

Показатель преломления раствора – 1,3492; показатель преломления точно приготовленного контрольного раствора Рингера (n_0), 2,0 мл которого довели водой до объема 10,0 мл, равен 1,3346.

Фактор показателя преломления глюкозы безводной – 0,00142.

3.1.25. Оцените качество образца 40% раствора глюкозы для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,3880–0,4120 г/мл), если показатель преломления анализируемого раствора – 1,3877; воды очищенной – 1,3330.

Фактор показателя преломления глюкозы безводной – 0,00142.

3.1.26. Оцените качество внутриаптечной заготовки раствора аминокaproновой кислоты 5% раствора для инъекций (состав: аминокaproновой кислоты – 50,0 г; натрия хлорида – 9,0 г; воды для инъекций – до 1000 мл) по количественному содержанию согласно приказу № 751н, если показатель преломления анализируемого раствора – 1,3433; воды очищенной – 1,3330.

Фактор показателя преломления аминокaproновой кислоты 0,00178; натрия хлорида – 0,00170.

На титрование натрия хлорида (м 58,44) в 1,0 мл препарата затрачено 1,52 мл 0,1М раствора серебра нитрата ($K = 1,02$).

3.2. СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Спектроскопические методы анализа основаны на избирательном поглощении (абсорбции) электромагнитного излучения анализируемым веществом. В фармацевтическом анализе с их помощью устанавливают структуру, идентифицируют, оценивают чистоту, определяют количественное содержание светопоглощающих веществ.

Современная аппаратура позволяет использовать для аналитических целей следующие диапазоны длин волн: ультрафиолетовый (190–380 нм), видимый (380–780 нм), инфракрасный (780–40 000 нм или 0,78–400 мкм).

В зависимости от регистрируемого физико-химического эффекта (поглощение или испускание электромагнитного излучения) и области спектра различают следующие спектроскопические методы, применяемые в фармацевтическом анализе:

- ♦ спектрофотометрия в ультрафиолетовой (УФ) и видимой области;
- ♦ спектрометрия в инфракрасной (ИК) области;
- ♦ атомно-эмиссионная и атомно-адсорбционная спектроскопия (соответственно АЭС и ААС);
- ♦ флуориметрия;
- ♦ спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

В данном разделе рассмотрены методы спектрофотометрии в ультрафиолетовой (УФ) и видимой области спектра, так называемые фотометрические методы. Они базируются на измерении собственного поглощения фармацевтических субстанций (ЛВ), обусловленного наличием в них хромофорных групп, или поглощения продуктов реакции фармацевтических субстанций с определенными реактивами, связанного с возникновением хромофорных групп в результате различных химических превращений.

В группе фотометрических методов различаются:

- спектрофотометрия (анализ по поглощению монохроматического излучения) в ультрафиолетовой (УФ) и видимой области;
- колориметрия и фотоколориметрия (анализ по поглощению немонахроматического излучения) в видимой области.

Поглощение света раствором того или иного ЛВ зависит от многих факторов: природы вещества, природы растворителя, концентрации вещества в растворе, длины волны падающего света. В то же время влияние всех этих факторов может быть упорядочено, сведено к ряду отдельных зависимостей и выражено определенной математической зависимостью:

$$I = I_0 \cdot 10^{-\kappa \cdot C \cdot l}, \quad (3.18)$$

где I – интенсивность светового потока после прохождения через раствор; I_0 – интенсивность падающего светового потока; l – толщина слоя, см; C – концентрация (% или моль/л); κ – показатель светопоглощения раствора при концентрации растворенного вещества, равной единице.

Это соотношение известно как основной закон светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера. Он лежит в основе большинства фотометрических методов анализа и формулируется следующим образом:

«Интенсивность монохроматического светового потока, прошедшего через раствор, пропорциональна интенсивности падающего светового потока и зависит от концентрации окрашенного вещества и толщины слоя раствора».

После преобразований и логарифмирования уравнения (3.18) оно отражает следующую математическую зависимость:

$$A = \kappa \cdot C \cdot l; \quad (3.19)$$

где A – оптическая плотность раствора; l – толщина поглощающего слоя, см; C – концентрация раствора, % или моль/л.

При соблюдении основного закона светопоглощения оптическая плотность раствора пропорциональна коэффициенту светопоглощения, концентрации поглощающего вещества и толщине слоя раствора.

Графически закон Бугера – Ламберта – Бера выражается прямой линией (рис. 24, кривая 1), проходящей через начало координат при отсутствии светопоглощения растворителем и систематических ошибок. Графическая зависимость позволяет выявить пределы подчинения светопоглощения растворов исследуемых веществ закону Бугера – Ламберта – Бера. При несоблюдении закона прямолинейность нарушается на каком-либо участке или на всей прямой (рис. 24, кривые 2,3).

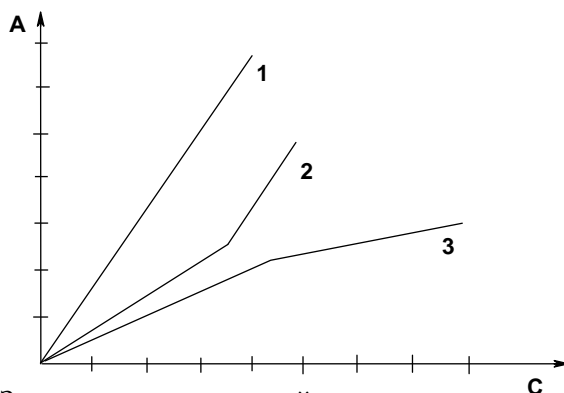


Рис. 24. Зависимость оптической плотности от концентрации раствора (градуировочный график) при соблюдении закона Бугера – Ламберта – Бера (1); при положительном (2) и отрицательном (3) отклонении от него

Отклонения от закона Бугера – Ламберта – Бера вызывают:

- нелинейная зависимость показаний прибора от интенсивности светового потока;
- немонохроматичность используемого светового потока;
- непостоянство температуры в процессе измерений;
- кислотно-основное взаимодействие, диссоциация, ассоциация, полимеризация, изменение pH среды с изменением концентрации определяемой фармацевтической субстанции и другие процессы, происходящие в анализируемой системе.

Согласно данным литературы, относительная погрешность определения индивидуальных соединений методом спектрофотометрии не превышает 2%, фотоколориметрии – 3%. Более высокая точность спектрофотометрии по сравнению с фотоколориметрией обусловлена, в основном, монохроматичностью используемого электромагнитного излучения.

Преобразования уравнения основного закона (3.19) позволяют вывести значение некоторых фотометрических величин.

Отношение интенсивности светового потока, прошедшего через раствор, к интенсивности падающего светового потока называется **пропусканием** и обозначается T (%):

$$T = \frac{I \cdot 100}{I_0}. \quad (3.20)$$

Величину T , отнесенную к толщине слоя в 1 см, называют **коэффициентом пропускания** ($1/T$).

Логарифм величины, обратной пропусканию, называют **погашением** или **оптической плотностью** и обозначают буквой A (*Absorbtion*):

$$A = \lg \frac{1}{T} = \lg \frac{I_0}{I} = \kappa \cdot C \cdot l, \quad (3.21)$$

где κ – коэффициент поглощения, физический смысл которого может быть выведен из уравнения:

$$\kappa = \frac{A}{C \cdot l}, \quad (3.22)$$

где κ – специфическая физическая константа для каждого индивидуального вещества при строго определенных условиях; используется для идентификации, оценки степени чистоты и количественного определения.

Если концентрация исследуемого раствора (C) равна 1 моль/л, а толщина поглощающего слоя (l) – 1 см, то:

$$\kappa = \frac{A}{C \cdot l} = \frac{A}{1 \cdot 1} = A = \varepsilon; \quad (3.23)$$

где ε – молярный коэффициент поглощения – оптическая плотность 1 молярного раствора, помещенного в кювету с толщиной слоя 1 см.

Если концентрация исследуемого раствора (C) равна 1%, толщина поглощающего слоя (l) – 1 см, то:

$$\kappa = \frac{A}{C \cdot l} = \frac{A}{1 \cdot 1} = A = A_{1\text{см}}^{1\%}, \quad (3.24)$$

где $A_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения – оптическая плотность 1% раствора, помещенного в кювету с толщиной слоя 1 см.

Молярный и удельный показатели поглощения зависят от природы вещества, природы растворителя, длины волны проходящего света, температуры раствора. Удельный и молярный показатели поглощения определяют экспериментально.

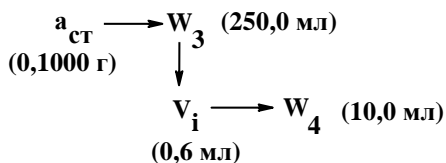
Оптическая плотность раствора зависит, наряду с указанными выше факторами, от концентрации раствора и толщины слоя растворенного вещества (толщины кюветы). Согласно указаниям ГФ оптическую плотность растворов следует измерять при температуре $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$.

ПРИМЕР: Рассчитайте значение удельного показателя поглощения фурадонина (нитрофурантоина), если 0,1000 г субстанции растворили в 2,5 мл 1 М раствора натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 100 мл, довели водой до метки, перемешали (стандартный раствор).

Из полученного раствора приготовили серию стандартных разведений: в мерную колбу вместимостью 100 мл вносили последовательно 0,6 мл стандартного раствора, довели водой до метки, перемешивали.

Оптические плотности (A_i) полученных растворов, измеренные на спектрофотометре (фотоколориметре) относительно воды при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см, составили: 0,280, 0,276, 0,284, 0,282, 0,280, 0,278.

РЕШЕНИЕ: Предварительно рассчитывают концентрацию (C , %) стандартного разведения. Для этого пользуются схемой приготовления стандартного разведения:



$$C, \% = \frac{a \cdot V \cdot 100}{W_1 \cdot W_2} = \frac{0,1 \cdot 0,6 \cdot 100}{100 \cdot 100} = 6 \cdot 10^{-4}.$$

Удельный показатель поглощения рассчитывают по формуле 3.24. Значения удельного показателя поглощения для каждого стандартного разведения приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Значения удельного показателя поглощения фурадонина

V , мл	C , %	A	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	$\bar{E}_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{\sum E_{1\text{см}}^{1\%}}{n}$
0,6	$6 \cdot 10^{-4}$	0,280	466,67	466,666 = 466,7
0,6	$6 \cdot 10^{-4}$	0,276	460,00	
0,6	$6 \cdot 10^{-4}$	0,284	473,33	
0,6	$6 \cdot 10^{-4}$	0,282	470,00	
0,6	$6 \cdot 10^{-4}$	0,280	466,67	
0,6	$6 \cdot 10^{-4}$	0,278	463,33	

ОТВЕТ: Удельный показатель поглощения фурадонина (нитрофурантоина) равен 466,7.

Вещество поглощает электромагнитное излучение избирательно. Зависимость оптической плотности раствора или значений показателя поглощения (молярного или удельного) растворенного вещества от длины волны называют **спектром поглощения** (рис. 25).

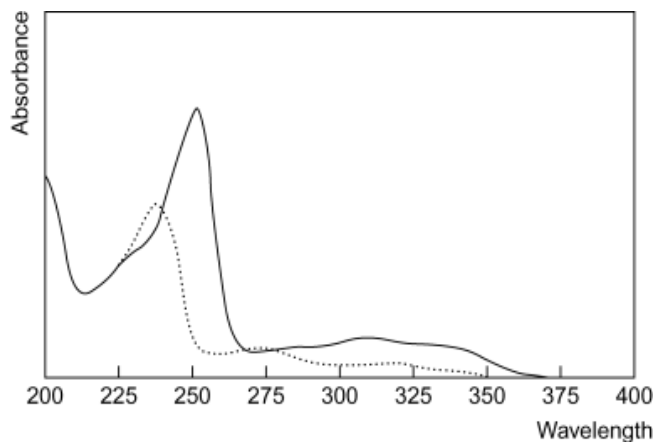


Рис. 25. Спектры поглощения 0,001% раствора папаверина гидрохлорида в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты (сплошная линия) и 0,1М растворе гидроксида натрия (пунктирная линия)

Спектр поглощения характеризуется областями экстремального поглощения (максимумы) при определенных длинах волн.

Спектры поглощения применяют для идентификации, оценки чистоты (содержание примесей) и количественного анализа (выбор аналитических длин волн) лекарственных средств.

Идентификацию (установление подлинности) фармацевтических субстанций индивидуально и в однокомпонентных лекарственных формах согласно российской и международным НД (ГФ, МФ, ФС и др.) осуществляют:

- ♦ путем сравнения спектров поглощения испытуемого и стандартного (ГСО) образцов, полученных в одних и тех же условиях (фуразолидон и др.);
- ♦ по известным параметрам спектров поглощения:

- по положению максимумов при определенных длинах волн: анальгин (метамизол-натрия), аскорбиновая кислота, ацетилсалициловая кислота, гидрокортизона ацетат, кодеин, кофеин, парацетамол и др. Положение максимума поглощения анализируемой фармацевтической субстанции может отличаться от указанного в частной ФС на ± 2 нм.

Этот способ идентификации наиболее прост, но недостаточно достоверен, поэтому его применяют как дополнительный критерий;

- по положению максимумов и минимумов при определенных длинах волн: ацетилсалициловая кислота, верапамила гидрохлорид, димед-

рол (дифенгидрамина гидрохлорид), дротаверина гидрохлорид, изониазид, карбамазепин, левомецетин (хлорамфеникол), метилурацил, метронидазол и др.;

- по положению максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба при определенных длинах волн: клонидина гидрохлорид (клофелин), нитразепам, фенпивериния бромид и др.;

- по положению максимумов и минимумов на дифференциальных спектрах поглощения, полученных измерением спектров кислотных растворов относительно щелочных и наоборот: сульфадиметоксин и др.;

- по положению максимумов и минимумов и величине оптических плотностей в максимумах: тетрациклина гидрохлорид, окситетрациклина дигидрат, резерпин и др.. Этот способ идентификации надежнее предыдущих;

- по положению максимумов и отношению оптических плотностей в указанных максимумах: атенолол и др.;

- по величине удельного показателя поглощения в максимуме поглощения: бензилпенициллина натриевая, калиевая, новокаиновая соль и др. Применяется наиболее часто;

- по величине отношения оптических плотностей при двух или более длинах волн: фолиевая кислота, метициллина натриевая соль, натрия пара-аминосалицилат и др.;

- по разности оптических плотностей при двух длинах волн: феноксиметилпенициллин, бензилпенициллина натриевая соль и др.;

- по отсутствию в определенной области спектра выраженных максимумов поглощения: парацетам.

При установлении подлинности (качественный анализ) некоторых фармацевтических субстанций перечисленные способы применяют в разных комбинациях.

Эти же характеристики позволяют оценивать чистоту фармацевтических субстанций, так как при наличии примесей на спектре поглощения основного вещества могут смещаться или появляться дополнительные максимумы, перегибы, плечи, увеличиваться или уменьшаться значения удельного или молярного показателей поглощения и т. д.

Чистоту (наличие поглощающих примесей) ряда фармацевтических субстанций определяют по величине отношения оптических плотностей в максимумах поглощения при двух или более длинах волн (атенолол, цианокобаламин, ретинола ацетат, рутин и др.).

Методом спектрофотометрии в фармацевтическом анализе устанавливают подлинность фармацевтических субстанций индивидуально и в лекарственных формах, степень чистоты и количественное содержание, методом фотоколориметрии – количественное содержание.

Количественное содержание фармацевтических субстанций при анализе методами спектрофотометрии и фотоколориметрии рассчитывают разными

способами в зависимости от состава анализируемого объекта (индивидуально или в лекарственных формах: одно-, двух-, многокомпонентных).

3.2.1. Количественное определение фармацевтических субстанций индивидуально и в однокомпонентных лекарственных формах

Для количественного определения фармацевтических субстанций индивидуально и в однокомпонентных лекарственных формах используют следующие способы расчета:

- ◆ по градуировочному (калибровочному) графику;
- ◆ по значению удельного или молярного показателя поглощения;
- ◆ по оптической плотности стандартного образца.

3.2.1.1. Расчет количественного содержания фармацевтической субстанции по градуировочному (калибровочному) графику

Способ расчета основан на сравнении оптической плотности раствора анализируемого вещества с оптической плотностью раствора стандартного образца (СО) на градуировочном (калибровочном) графике. Градуировочный (калибровочный) график отражает зависимость оптической плотности раствора стандартного образца анализируемого вещества от его концентрации.

Стандартные образцы (СО) – это вещества, применяемые для сравнения физико-химических характеристик испытуемых ЛС при проведении анализа согласно соответствующей спецификации (ФС, ГФ, НД и др.).

Для построения градуировочных графиков в качестве стандартного образца используют государственные стандартные образцы (ГСО) или рабочие стандартные образцы (РСО).

ГСО представляет собой фармацевтическую субстанцию (первичный стандарт), соответствующую требованиям ФС на указанный ГСО. Согласно НД (ГФ, ФС и др.) ГСО используют в анализе фармацевтических субстанций физико-химическими и биологическими методами

РСО представляет собой фармацевтическую субстанцию, откалиброванную путем сравнения со вторичным стандартном (ФС или НД на субстанцию). В качестве РСО для анализа дозированных лекарственных форм разрешается использовать образец серийной субстанции, отвечающий требованиям НД (ГФ, ФС и др.).

Для построения градуировочного (калибровочного) графика готовят **стандартный раствор**. Для этого отвешивают на аналитических весах точную навеску фармацевтической субстанции (ГСО или РСО) (a , г), вносят в мерную колбу вместимостью W , мл, растворяют, доводят растворителем до метки содержимое колбы, перемешивают (раствор А).

Для приготовления разведений отмеривают калиброванной пипеткой определенные объемы (V , мл) раствора А, вносят в мерную колбу вместимостью

W_i , мл, доводят объем мерных колб до метки растворителем, перемешивают (серия растворов В).

Измеряют оптическую плотность полученных растворов серии В относительно растворителя на спектрофотометре (фотоэлектроколориметре) при аналитической длине волны, указанной в НД, в кюветах с оптимальной толщиной слоя. Полученные значения оптической плотности используют для построения градуировочного (калибровочного) графика.

Раствор анализируемого вещества готовят так, чтобы его оптическая плотность находилась в интервале 0,2–0,8 (оптимальное значение, позволяющее с наибольшей точностью измерить светопоглощение).

В тех же условиях измеряют оптическую плотность (A_x) анализируемого раствора. По калибровочному графику определяют содержание действующего вещества в анализируемом растворе, а затем пересчитывают его на исходный образец, учитывая схему разведения (g).

ПРИМЕР: Определите содержание рибофлавина в порошках состава: рибофлавина – 0,005, сахара – 0,1 методом фотоколориметрии, используя способ расчета по градуировочному (калибровочному) графику.

Методика: 0,02 г (a_1) порошка растворяют в 10,0 мл (W_1) воды при нагревании на водяной бане, охлаждают.

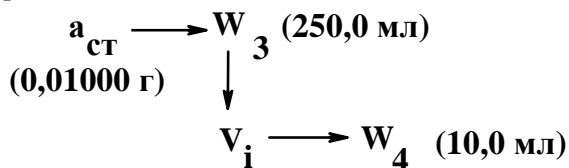
К 1,0 мл (V) раствора прибавляют 9,0 мл (W_2) воды, перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора (A_x) на ФЭК при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды.

Для приготовления *стандартного раствора* 0,0100 г ($a_{ст}$) рибофлавина, соответствующего требованиям ФС, растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 250,0 мл (W_3) при нагревании на водяной бане, охлаждают. Доводят объем раствора водой до метки, перемешивают (1,0 мл стандартного раствора содержит 0,00004 г рибофлавина).

Для построения градуировочного (калибровочного) графика готовят серию стандартных разведений: в колбы вносят соответственно 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0 мл (V_i) стандартного раствора, доводят объем раствора водой до 10,0 мл (W_4), перемешивают. Измеряют оптическую плотность на ФЭК при длине волны 445 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм относительно воды.

Значения оптической плотности анализируемого раствора (A_x) равно 0,48; серии стандартных разведений – соответственно 0,09, 0,18, 0,27, 0,36, 0,45, 0,54.

РЕШЕНИЕ: По полученным значениям оптических плотностей стандартных разведений строят градуировочный (калибровочный) график (рис. 26), предварительно рассчитав концентрации серии стандартных разведений согласно схеме их приготовления:



Для удобства расчета концентрацию стандартных растворов выражают в г/мл; г/10 мл; %.

Например, концентрация стандартного раствора рибофлавина в г/10 мл равна

$$C_1, \text{г/10 мл} = \frac{0,0100 \cdot 0,5}{250} = 2 \cdot 10^{-5}.$$

Концентрация того же раствора в г/мл и % соответственно равна:

$$C, \text{г/мл} = \frac{0,0100 \cdot 0,5}{250 \cdot 10} = 2 \cdot 10^{-6}; \quad C, \% = \frac{0,0100 \cdot 0,5 \cdot 100}{250 \cdot 10} = 2 \cdot 10^{-4}.$$

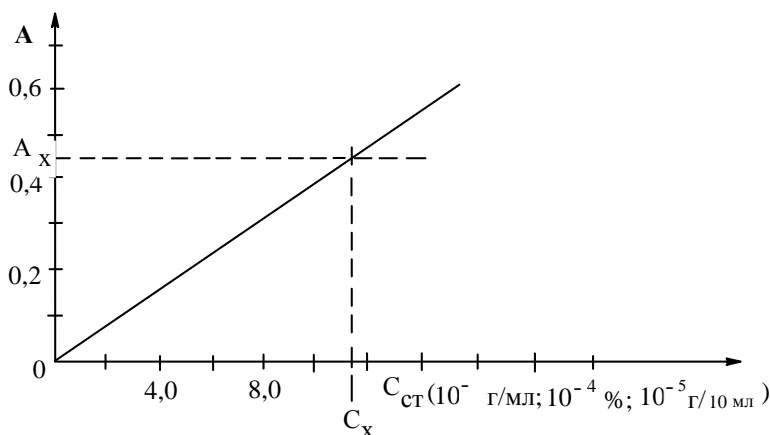


Рис. 26. Градуировочный (калибровочный) график стандартного раствора рибофлавина

С помощью градуировочного (калибровочного) графика по значению оптической плотности анализируемого раствора (A_x) методом интерполяции находят концентрацию стандартного раствора (C_x) с равным значением оптической плотности. Найденное значение C_x пересчитывают на массу порошка по прописи (P) по формуле

$$g = \frac{C_x \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot P}{V \cdot a_1}, \quad (3.25)$$

где C_x — концентрация стандартного раствора со значением оптической плотности, равным оптической плотности анализируемого раствора (найдена по калибровочному графику), г/мл, %, г/10 мл; W_1 , W_2 — соответственно вместимость мерных колб, использованных для приготовления анализируемого раствора, мл; V — аликвота для приготовления фотометрируемого раствора, мл; a_1 — навеска (объем) лекарственной формы, взятая на анализ, г (мл); P — масса (объем) лекарственной формы по прописи, г (мл).

Независимо от калибровки градуировочного (калибровочного) графика – концентрация стандартного раствора по оси ординат г/мл (1); % (2); г/10 мл (3) – содержание анализируемого вещества (g, г) составляет:

$$g, \text{г} = \frac{10,5 \cdot 10^{-6} \cdot 10 \cdot 10 \cdot 0,105}{1,0 \cdot 0,0200} = 55,125 \cdot 10^{-4} = 0,0055; \quad (1)$$

$$g, \text{г} = \frac{10,5 \cdot 10^{-4} \cdot 10 \cdot 10 \cdot 0,105}{1,0 \cdot 0,0200 \cdot 100} = 55,125 \cdot 10^{-4} = 0,0055; \quad (2)$$

$$g, \text{г} = \frac{10,5 \cdot 10^{-5} \cdot 10 \cdot 10 \cdot 0,105}{1,0 \cdot 0,0200} = 55,125 \cdot 10^{-4} = 0,0055. \quad (3)$$

ОТВЕТ: Содержание рибофлавина в порошках – 0,0055 г.

Расчет по градуировочному (калибровочному) графику удобен при проведении серийных анализов окрашенных веществ (рибофлавин, фурацилин (нитрофурантоин) и др.) в условиях заводского или аптечного производства. Градуировочный (калибровочный) график нужно периодически проверять (один раз в месяц), так как удельный показатель поглощения и оптическая плотность зависят от температуры окружающей среды.

Достоинства расчета по градуировочному (калибровочному) графику:

- ♦ простота и удобство при рутинном анализе однотипных по химическому составу растворов (серийные фотометрические анализы);
- ♦ возможность проводить количественное определение анализируемого вещества при несоблюдении закона Бугера – Ламберта – Бера. В этом случае градуировочный (калибровочный) график строят для узкого интервала концентраций, в пределах которого зависимость оптической плотности наиболее линейна.

Недостатки:

- ♦ появление погрешностей, связанных с субъективностью построения калибровочного графика, несоответствием графических (масштабных) погрешностей, погрешностей измерений оптических плотностей, связанных с изменением условий (например, температуры) и невоспроизводимостью установки длины волны.

В то же время расчет количественного содержания ЛВ в анализируемом образце *по уравнению градуировочного (калибровочного) графика* позволяет получить наиболее точные результаты.

3.2.1.2. Способ расчета количественного содержания по удельному показателю поглощения

Способ расчета основан на использовании указанного в НД или предварительно вычисленного (см. пример) значения удельного или молярного показателя поглощения. В НД чаще используется значение удельного показателя поглощения.

Согласно математическому выражению закона Бугера – Ламберта – Бера, оптическая плотность испытуемого раствора (A_x) пропорциональна C_x , удельному показателю поглощения ($A_{1\text{см}}^{1\%}$) и толщине поглощающего слоя (l):

$$A_x = C_x \cdot A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l. \quad (3.26)$$

Преобразовав уравнение (3.26), находят содержание действующего вещества в фотометрируемом растворе:

$$C_x, \% = \frac{A_x}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l}. \quad (3.27)$$

Для расчета содержания действующего вещества в исходном образце (из которого приготовлен фотометрируемый раствор), необходимо учесть все выполненные операции по обработке исходного образца (приготовление исходного раствора, отбор аликвоты и последующие разведения).

В случае количественного определения фармацевтической субстанции (индивидуального ЛВ) методом фотометрии со способом расчета по удельному показателю поглощения содержание ($g, \%$) рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{A_x \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot 100}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l \cdot 100 \cdot V \cdot a} = \frac{A_x \cdot W_1 \cdot W_2}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l \cdot V \cdot a}, \quad (3.28)$$

где A_x – оптическая плотность фотометрируемого раствора; W_1, W_2 – вместимость мерных колб для приготовления фотометрируемого раствора, мл; V – аликвота исходного раствора, взятая для приготовления фотометрируемого раствора, мл; a – навеска анализируемого образца, взятая для приготовления исходного раствора, г; l – толщина кюветы, см.

ПРИМЕР: Оцените качество образца фурадонина (нитрофурантоина) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% и не более 102,0%), если 0,0986 г (a) субстанции внесли в мерную колбу вместимостью 100,0 мл (W_1), растворили в 2,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, довели водой до метки, перемешали.

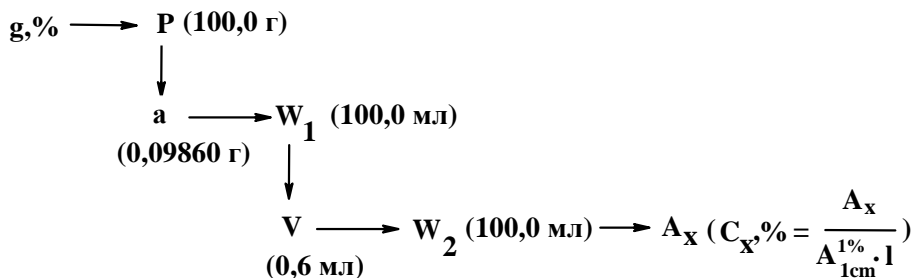
0,6 мл (V) полученного раствора довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл (W_2) (испытуемый раствор).

Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная на спектрофотометре при длине волны 360 нм (или фотоэлектроколориметре при фиолетовом светофильтре) относительно воды в кювете с толщиной слоя (l) 1,0 см составила 0,274 (A_x).

Удельный показатель поглощения раствора фурадонина–стандарта в тех же условиях равен 466,7 ($A_{1\text{см}}^{1\%}$).

РЕШЕНИЕ: Согласно закону Бугера – Ламберта – Бера оптическая плотность испытуемого раствора (A_x) равна $A_x = C_x \cdot A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l$; отсюда концентрация фу-

радонина в фотометрируемом растворе, приготовленном согласно методике по схеме, равна: $C_x = \frac{A_x}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l}$.



Учитывая схему разведения, содержание фурадонина (нитрофурантоина) в анализируемом образце (g, %) равно

$$g, \% = \frac{A_x \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot 100}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l \cdot 100 \cdot V \cdot a} = \frac{A_x \cdot W_1 \cdot W_2}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l \cdot V \cdot a} = \frac{0,274 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{466,7 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 0,6 \cdot 0,0986} = 99,2.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Образец фурадонина (нитрофурантоина) соответствует требованиям ФС по количественному содержанию (99,2%).

При фотометрическом количественном определении содержание ингредиентов (g, г) в готовых лекарственных формах (ГЛФ) или лекарственных формах индивидуального изготовления рассчитывают по формуле

$$g, \text{г} = \frac{A_x \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot P}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l \cdot 100 \cdot V \cdot a}, \quad (3.29)$$

где P – в зависимости от лекарственной формы:

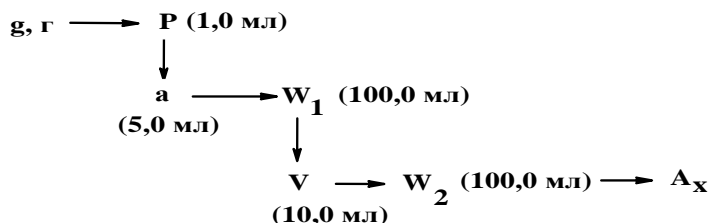
- ♦ **жидкие лекарственные формы (растворы для внутреннего употребления, глазные капли и т. д.)** – объем лекарственной формы по прописи, мл;
- ♦ **растворы для инъекций** – 1 мл;
- ♦ **растворы для инфузий** – 100 мл (%);
- ♦ **порошки, суппозитории** – масса одной дозы по прописи, г;
- ♦ **таблетки** – средняя масса одной таблетки или масса одной таблетки (таблетки, покрытые оболочкой), г;
- ♦ **мази** – прописанное количество мази, г;
- ♦ **гранулы** – в пересчете на 100,0 г массы, г.

ПРИМЕР: Оцените качество раствора адреналина гидротартрата 0,18% для инъекций по количественному содержанию действующего вещества (согласно ФС должно быть 0,0016–0,0020 г/мл), если 5,0 мл препарата (a) довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл (W_1) (раствор A).

Оптическая плотность раствора, полученного после соответствующей обработки 10,0 мл (V) раствора А, при длине волны 520 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см составила 0,428 (A_x).

Удельный показатель поглощения стандартного образца адреналина гидротартрата в тех же условиях равен 47,5 ($A_{1\text{см}}^{1\%}$).

РЕШЕНИЕ: Схема приготовления фотометрируемого раствора:



Содержание адреналина гидротартрата (g, г) в растворе для инъекций составляет

$$g, \text{ г/мл} = \frac{A_x \cdot W_1 \cdot P}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l \cdot 100 \cdot a} = \frac{0,428 \cdot 100 \cdot 1}{47,5 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 5} = 0,001802 \approx 0,0018.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Раствор адреналина гидротартрата 0,18% для инъекций соответствует требованиям ФС по количественному содержанию (0,0018 г/мл).

Достоинством способа расчета по удельному показателю поглощения является простота, удобство, малые затраты времени на расчеты.

Недостаток заключается в невоспроизводимости значений удельного показателя поглощения, связанный с колебаниями оптической плотности в пределах одного опыта (десятые доли процента), в разных опытах (несколько процентов) и межприборной ошибкой (около 10% и более).

3.2.1.3. Способ расчета количественного содержания действующего вещества по оптической плотности стандартного образца

В НД для количественного определения ингредиентов лекарственных форм наиболее часто используется способ расчета, основанный на сравнении поглощения раствора анализируемого образца с поглощением раствора ГСО (РСО) субстанции аналогичного наименования, измеренных в одинаковых условиях. Такой подход позволяет учитывать влияние многочисленных факторов (погрешности разведения, установки длины волны, влияние температуры и т. д.) и значительно повысить точность данного способа расчета по сравнению с двумя предыдущими (по градуировочному графику и по удельному показателю поглощения).

Для анализа готовых лекарственных форм (ГЛФ) в качестве рабочих стандартных образцов (РСО) разрешено использовать образцы серийных фар-

мацевтических субстанций, удовлетворяющие требованиям соответствующих ФС. Однако для фармацевтических субстанций способ расчета по оптической плотности стандартного образца предусматривает обязательное использование Государственного стандартного образца (ГСО) соответствующего наименования. Перечень необходимых ГСО фармацевтических субстанций включен в ГФ.

Способ расчета по оптической плотности раствора стандартного образца основан на использовании следующей зависимости оптической плотности анализируемого (A_x) и стандартного образца (A_{cm}):

$$\begin{aligned} A_x &= C_x \cdot A_{1cm}^{1\%} \cdot l; \\ A_{cm} &= C_{cm} \cdot A_{1cm}^{1\%} \cdot l. \end{aligned}$$

Преобразование этой системы уравнений приводит к соотношению:

$$\frac{A_x}{A_{cm}} = \frac{C_x \cdot A_{1cm}^{1\%} \cdot l}{C_{cm} \cdot A_{1cm}^{1\%} \cdot l} = \frac{C_x}{C_{cm}}; \quad \text{отсюда: } C_x, \% = \frac{A_x \cdot C_{cm}}{A_{cm}}. \quad (3.30)$$

Содержание ЛВ в фармацевтической субстанции (g, %) рассчитывают, учитывая разведения и способ выражения концентрации фотометрируемого стандартного раствора (см. п. 3.2.1):

♦ если концентрация раствора стандартного образца выражена в г/мл (формула (3.31)):

$$g, \% = \frac{A_x \cdot C \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot 100}{A_{cm} \cdot V \cdot a}; \quad (3.31)$$

♦ если концентрация раствора стандартного образца выражена в процентах (формула (3.32)):

$$g, \% = \frac{A_x \cdot C \cdot W_1 \cdot W_2}{A_{cm} \cdot V \cdot a}; \quad (3.32)$$

♦ если концентрация раствора стандартного образца выражена в г/мл (формула (3.33)):

$$g, \% = \frac{A_x \cdot C \cdot W_1 \cdot 100}{A_{cm} \cdot V \cdot a}; \quad (3.33)$$

♦ если фотометрируемые растворы анализируемого и стандартного образцов приготовлены по аналогичной схеме и концентрация исходного раствора стандартного образца (C_{cm}) выражена в процентах, то содержание испытуемого вещества (g, %) рассчитывают по формуле (3.34):

$$g, \% = \frac{A_x \cdot C_{cm}}{A_{cm}}. \quad (3.34)$$

где A_x , A_{cm} – соответственно оптическая плотность анализируемого и стандартного растворов; W_1 , W_2 – вместимость мерных колб для приготовления анализируемых растворов, мл; a – навеска испытуемого образца, взятая на анализ, г; V – аликвота, взятая для приготовления фотометрируемого раствора, мл.

Содержание действующих веществ в ГЛФ или лекарственных формах индивидуального изготовления (g , г) рассчитывают по формулам (например, формула (3.35)), аналогичным формулам (3.31)–(3.33), в пересчете на массу (P) лекарственной формы по прописи:

$$g, \text{г} = \frac{A_x \cdot C \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot P}{A_{cm} \cdot V \cdot a}, \quad (3.35)$$

где P равно в случае анализа:

- ♦ **порошков, суппозиториев** – массе одной дозы, г;
- ♦ **мазей** – массе мази по прописи, г;
- ♦ **растворов для инъекций** – 1 мл;
- ♦ **глазных капель, микстур, растворов для внутреннего употребления** – объему лекарственной формы по прописи, мл;
- ♦ **таблеток** – средней массе одной таблетки или массе одной таблетки, г; и т. д.:

ПРИМЕР: Оцените качество таблеток феназепама по 0,001 г по количественному содержанию действующего вещества (согласно ФС должно быть 0,0009–0,0011 г в пересчете на среднюю массу таблетки).

Согласно методике ФС 0,5345 г (a) порошка растертых таблеток феназепама поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл (W_1), добавили 30 мл 95% этанола, взболтали в течение 10 мин для растворения феназепама. Довели объем раствора до метки, профильтровали.

2,5 мл (V) фильтрата довели до метки 95% этанолом в мерной колбе вместимостью 25,0 мл (W_2) (анализируемый раствор).

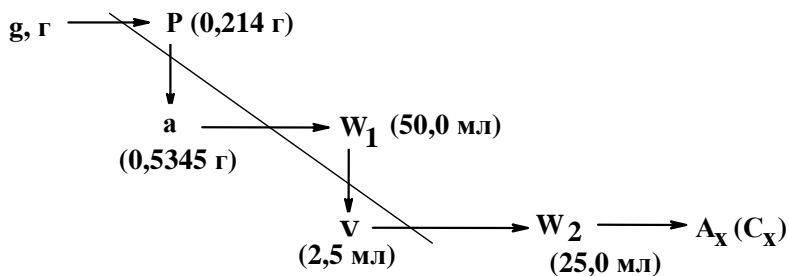
Оптическая плотность анализируемого раствора, измеренная относительно этанола на спектрофотометре при длине волны 231 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см, составила 0,688 (A_x).

Оптическая плотность стандартного раствора, содержащего в 1 мл 0,000005 г (0,000005 г/мл) феназепама, измеренная в аналогичных условиях, равна 0,625 (A_{cm}). Средняя масса одной таблетки 0,214 г (P).

РЕШЕНИЕ: Содержание феназепама в фотометрируемом растворе (C_x) рассчитывают по формуле

$$C_x, \text{г/мл} = \frac{A_x \cdot C}{A_{cm}} = \frac{5 \cdot 10^{-6} \cdot 0,688}{0,625}.$$

Содержание феназепама (g , г) в пересчете на среднюю массу одной таблетки (P), учитывая схему разведения раствора, равно:



$$g, \text{ г} = \frac{A_x \cdot C \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot P}{A_{cm} \cdot V \cdot a} = \frac{5 \cdot 10^{-6} \cdot 0,688 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 0,214}{0,625 \cdot 2,5 \cdot 0,5345} = 0,0011008 \approx 0,0011.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Таблетки феназепама соответствуют требованиям ФС по количественному содержанию (0,0011 г/таб).

3.2.2. Сочетание фотометрических и титриметрических методов в анализе многокомпонентных лекарственных форм

При анализе многокомпонентных лекарственных средств зачастую редко удается подобрать универсальный метод, в одинаковой мере пригодный и удобный для определения всех компонентов смеси. Не всегда возможно провести количественное определение некоторых ингредиентов титриметрическими методами из-за малого содержания или сходства химических свойств. Например, папаверина гидрохлорид и дибазол (бендазола гидрохлорид) при совместном присутствии в лекарственной форме затруднительно определить раздельно. В таких случаях целесообразно использовать сочетание титриметрических и инструментальных методов, позволяющих применить для раздельного количественного определения каждого ингредиента особенности их физико-химических свойств.

С точки зрения метрологии при анализе ингредиентов, содержащихся в лекарственных формах в достаточно больших количествах (больше 0,05 г), необходимо использовать титриметрические методы из-за их высокой точности. При малом содержании действующих веществ (меньше 0,05 г), лучше использовать физико-химические методы, характеризующиеся более высокой чувствительностью. Критерием подбора методов в случае их комбинирования является наибольшая простота методик, способов расчета, точность, наименьший расход ЛС, реактивов, времени.

Наиболее удобно использовать спектрофотометрический метод количественного определения ингредиентов в лекарственных формах в присутствии других ингредиентов, если спектр поглощения анализируемого лекарственного вещества имеет участок, свободный от наложения светопоглощения мешающих ингредиентов, или поглощение мешающих ингредиентов настолько мало, что им можно пренебречь (рис. 27). Это так называемый метод изолированной аб-

сорбции. В этом случае содержание искомого ингредиента определяют и рассчитывают способами, описанными в п. 3.2.1.

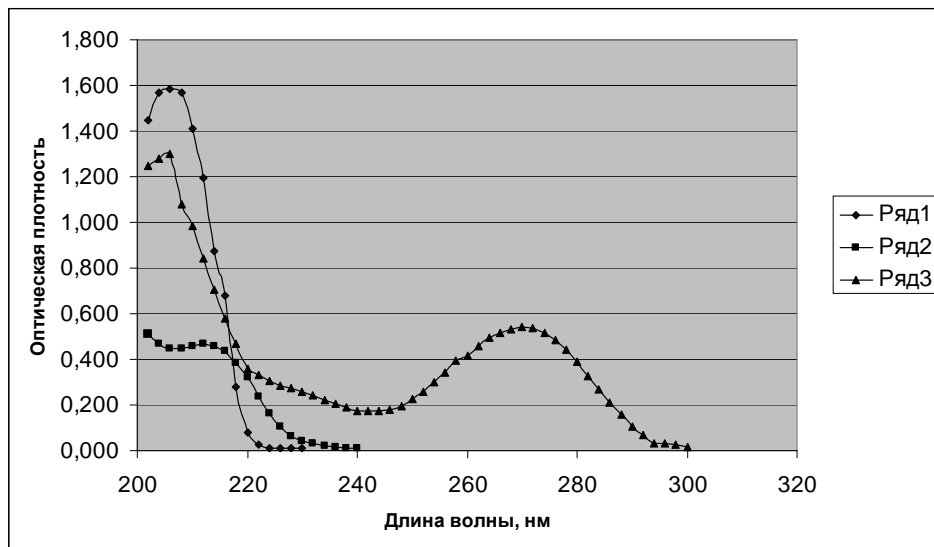


Рис. 27. Спектры поглощения эфедрина гидрохлорида (ряд 1), барбитал-натрия (ряд 2), теофиллина (ряд 3) в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов микстуры: эфедрина гидрохлорида – 0,4, теофиллина – 1,6, барбитал-натрия – 3,0, этанола 96% – 60,0 мл, воды – 150,0 мл, если 2,0 мл (a_1) микстуры довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл (W_1).

5,0 мл (V_1) полученного раствора довели до метки 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 50,0 мл (W_2). Оптическая плотность полученного раствора при 270 нм в кювете с толщиной слоя 1 см относительно воды равна 0,455 (A_x).

Оптическая плотность стандартного раствора теофиллина, содержащего 0,000015 г/мл (C_x), в аналогичных условиях равна 0,442 (A_{cm}).

На титрование эфедрина гидрохлорида (М 201,70) в 5,0 мл микстуры (a_2) по методу Фаянса израсходовано 2,25 мл (V_2) 0,02М раствора серебра нитрата ($K_2 = 1,02$).

На титрование барбитал-натрия (М 206,18) в 5,0 мл (a_3) микстуры затрачено 3,45 мл (V_3) 0,1М раствора хлористоводородной кислоты ($K_3 = 0,98$).

РЕШЕНИЕ: Максимум светопоглощения теофиллина (рис. 27) свободен от наложения поглощения эфедрина гидрохлорида, а поглощение барбитал-натрия при 270 нм настолько мало, что им можно пренебречь. Поэтому содержание теофиллина (g_1 , г) рассчитывают по формуле (3.35):

$$g, \text{ г} = \frac{A_x \cdot C \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot P}{A_{cm} \cdot V \cdot a} = \frac{0,455 \cdot 0,000015 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 210}{0,442 \cdot 5,0 \cdot 2,0} = 1,6213 \approx 1,62.$$

Содержание эфедрина гидрохлорида (g_2 , г) и барбитал-натрия (g_3 , г) рассчитывают по формуле (1.22), предварительно рассчитав титры соответствия титрантов по эфедрина гидрохлориду ($T_{B/A})_2$ и барбитал-натрию ($T_{B/A})_3$:

$$(T_{B/A})_2, \text{мг/мл} = \frac{M(B_2) \cdot M_r(A_2) \cdot K(A_2) \cdot 1000}{K(B_2) \cdot 1000} = \frac{0,02 \cdot 201,70 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 40,34;$$

$$(T_{B/A})_3, \text{мг/мл} = \frac{M(B_3) \cdot M_r(A_3) \cdot K(A_3) \cdot 1000}{K(B_3) \cdot 1000} = \frac{0,1 \cdot 206,18 \cdot 1 \cdot 1000}{1 \cdot 1000} = 20,62;$$

$$g_2, \text{г} = \frac{V_2 \cdot K_2 \cdot (T_{B/A})_2 \cdot P}{a_2 \cdot 1000} = \frac{2,25 \cdot 1,02 \cdot 40,34 \cdot 210}{5,0 \cdot 1000} = 0,3888 \approx 0,39;$$

$$g_3, \text{г} = \frac{V_3 \cdot K_3 \cdot (T_{B/A})_3 \cdot P}{a_3 \cdot 1000} = \frac{3,45 \cdot 0,98 \cdot 20,62 \cdot 210}{5,0 \cdot 1000} = 2,928 \approx 2,93.$$

ОТВЕТ: Содержание в микстуре: эфедрина гидрохлорида – 0,39 г, теofilлина – 1,62 г, барбитал-натрия – 2,93 г.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

3.2.1. Оцените качество образца левомицетина (хлорамфеникола) по показателю «Удельный показатель поглощения» (согласно ФС должен быть от 290 до 305 при 278 нм), если оптическая плотность 0,002% водного раствора образца субстанции в кювете с толщиной слоя 10 мм равна 0,605.

3.2.2. Оцените качество образца аллопуринола по показателю «Поглощающие примеси» (согласно ФС отношение оптической плотности при 231 нм к оптической плотности при 250 нм должно быть от 0,50 до 0,62).

Оптическая плотность 0,001% раствора аллопуринола в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты в кювете с толщиной слоя 1,0 см при 231 нм равна 0,462, при 250 нм – 0,872.

3.2.3. Оцените качество образца азатиоприна по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% и не более 103,0% в пересчете на сухое вещество), если 0,05015 г субстанции растворили и довели до метки 0,1М раствором хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 250 мл (раствор А).

5,0 мл раствора А довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 280 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно растворителя 0,615.

Удельный показатель поглощения азатиоприна в указанных условиях равен 600. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца субстанции – 0,5%.

3.2.4. Оцените качество образца дипрофиллина в растворе для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,0925–0,1060 г/мл), если 1,0 мл препарата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл (раствор А).

1,0 мл раствора А довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 273 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно растворителя 0,527.

Оптическая плотность раствора РСО дипрофиллина, приготовленного по той же схеме из навески массой 0,09985 г, в тех же условиях равна 0,527.

3.2.5. Оцените качество рибофлавина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество).

Согласно методике ФС 0,07035 г субстанции растворили и довели до метки соответствующим растворителем в мерной колбе вместимостью 500 мл (раствор А).

20,0 мл раствора А довели до метки соответствующим растворителем в мерной колбе вместимостью 200 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 444 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя равна 0,465.

Удельный показатель поглощения рибофлавина в указанных условиях 328. Потеря в массе при высушивании образца рибофлавина – 1,5%.

3.2.6. Оцените качество фурацилина (нитрофурала) по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество).

Согласно методике ФС 0,07535 г субстанции растворили в 30 мл ДМФА и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл (раствор А).

5,0 мл раствора А довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 375 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно растворителя равна 0,527.

Оптическая плотность раствора ГСО фурацилина (нитрофурала), приготовленного по той же схеме из навески массой 0,07495 г, в тех же условиях равна 0,519. Потеря в массе при высушивании образца фурацилина – 0,35%.

3.2.7. Оцените качество фуразолидона по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 97,0% и не более 103,0% в пересчете на сухое вещество).

Согласно методике ФС 0,09985 г субстанции растворили и довели до метки ДМФА в мерной колбе вместимостью 50 мл (раствор А).

0,5 мл раствора А довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 367 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя равна 0,538.

Оптическая плотность раствора ГСО фуразолидона, приготовленного аналогично из навески массой 0,10000 г, в тех же условиях равна 0,542. Содержание фуразолидона в ГСО – 99,9%. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца фуразолидона – 0,4%.

3.2.8. Оцените качество таблеток фурацилина (нитрофурала) для наружного употребления по количественному содержанию субстанции (согласно ФС должно быть 0,018–0,022 г в пересчете на среднюю массу таблетки).

Согласно методике ФС 3,00125 г порошка растертых таблеток обработали 30 мл ДМФА и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл, перемешали, отфильтровали.

5,0 мл фильтрата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 375 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя равна 0,618.

Оптическая плотность раствора ГСО фурацилина, приготовленного по той же схеме из навески массой 0,06020 г, в тех же условиях равна 0,609. Масса 20 таблеток фурацилина для наружного употребления равна 19,223 г.

3.2.9. Оцените качество таблеток фталазола по количественному содержанию субстанции (согласно ФС должно быть 0,475–0,525 г в пересчете на среднюю массу таблетки).

Согласно методике ФС 0,06015 г порошка растертых таблеток обработали соответствующим образом и довели до метки 0,1М раствором натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали, отфильтровали.

2,0 мл фильтрата довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 263 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя равна 0,463.

Оптическая плотность раствора РСО фталазола, приготовленного из навески массой 0,05000 г по той же схеме, в тех же условиях равна 0,429. Средняя масса одной таблетки равна 0,582 г.

3.2.10. Оцените качество кордиамина по количественному содержанию диэтиламида никотиновой кислоты (согласно ФС должно быть от 0,240 до 0,260 г/мл).

Согласно методике ФС 0,5 мл препарата (плотность 1,025 г/см³) довели до метки 0,1М раствором хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 50 мл.

1,0 мл полученного раствора довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 267 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно растворителя равна 0,458.

Для приготовления раствора РСО 0,49875 г диэтиламида никотиновой кислоты довели до метки 0,1М раствором хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 100 мл.

0,5 мл полученного раствора довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность раствора РСО диэтиламида никотиновой кислоты в тех же условиях равна 0,458.

3.2.11. Оцените качество таблеток кортизона ацетата по 0,05 г по количественному содержанию действующего вещества (согласно ФС должно быть 0,045–0,055 г, считая на среднюю массу таблетки).

Согласно методике ФС 0,1157 г порошка растертых таблеток растворили в этаноле в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, перемешали, отфильтровали.

5,0 мл фильтрата довели этанолом до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, перемешали. Оптическая плотность полученного раствора при

238 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно растворителя равна 0,520.

Удельный показатель поглощения стандартного образца кортизона ацетата в тех же условиях равен 390,0. Средняя масса одной таблетки 0,214 г.

3.2.12. Оцените качество таблеток метилтестостерона 0,005 г по количественному содержанию действующего вещества (согласно ФС должно быть 0,045–0,0055 г, считая на среднюю массу таблетки).

Согласно методике ФС 0,05120 г порошка растертых таблеток растворили и довели до метки 95% спиртом в мерной колбе вместимостью 50,0 мл, перемешали, профильтровали, отбросив первые порции фильтрата.

10,0 мл фильтрата довели до метки 95% спиртом в мерной колбе вместимостью 50,0 мл, перемешали. Оптическая плотность полученного раствора при 241 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см составила относительно растворителя 0,525. Удельный показатель поглощения стандартного образца метилтестостерона в тех же условиях – 535,0. Масса 20 таблеток – 2,080 г.

3.2.13. Оцените качество раствора платифиллина гидротартрата 0,2% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,0018–0,0022 г/мл).

По методике ФС 1,0 мл препарата обработали соответствующим реактивом, довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная на фотоколориметре при синем светофильтре, равна 0,48.

Оптическая плотность в опыте с 1,0 мл стандартного образца, содержащего 0,002 г/мл платифиллина гидротартрата, в тех же условиях равна 0,49.

3.2.14. Оцените качество раствора тестостерона пропионата в масле 1% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть от 0,009–0,011 г/мл).

Согласно методике ФС 0,5 мл препарата довели до метки этанолом в мерной колбе вместимостью 50,0 мл. Оптическая плотность 1,0 мл полученного раствора после соответствующей обработки, измеренная на фотоколориметре при синем светофильтре, равна 0,440.

Измеренная в аналогичных условиях оптическая плотность 0,2 мл раствора стандартного образца, содержащего 0,0005 г/мл тестостерона пропионата, равна 0,460.

3.2.15. Оцените качество таблеток фуразолидона по 0,05 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,045–0,055 г, считая на среднюю массу таблетки).

Согласно методике ФС 0,10040 г порошка растертых таблеток поместили в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворили в соответствующем растворителе, хорошо перемешали, отфильтровали.

0,6 мл фильтрата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 360 нм в кювете с толщиной слоя 0,5 см относительно воды равна 0,490.

Удельный показатель поглощения стандартного образца фуразолидона в тех же условиях равен 985. Средняя масса одной таблетки – 0,101 г.

3.2.16. Оцените качество раствора адреналина гидротартрата 0,18% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть от 0,0016–0,0020 г/мл).

Согласно методике ФС 5,0 мл препарата довели до метки водой в мерной колбе вместимостью 100,0 мл (раствор А). Оптическая плотность раствора, полученного после соответствующей обработки 10,0 мл раствора А, при 530 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды равна 0,420.

Оптическая плотность 10,0 мл стандартного образца, содержащего 0,000091 г/мл адреналина гидротартрата, после соответствующей обработки в аналогичных условиях равна 0,432.

3.2.17. Оцените качество таблеток левомицетина (хлорамфеникола) по 0,1 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,009–0,011 г, считая на среднюю массу таблетки).

Согласно методике ФС 0,12040 г порошка растертых таблеток растворили в воде в мерной колбе вместимостью 1000,0 мл, перемешали, профильтровали, отбрасывая первые порции фильтрата.

10,0 мл фильтрата довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора в кювете с толщиной слоя 1 см при 278 нм относительно воды равна 0,285.

Удельный показатель поглощения стандартного образца левомицетина (хлорамфеникола) в тех же условиях равен 298. Масса 20 таблеток – 2,561 г.

3.2.18. Оцените качество мази фурацилиновой (нитрофура) 0,2% 100,0 по количественному содержанию действующего вещества согласно приказу МЗ РФ № 751н.

Согласно методике 0,5 г мази обработали 10 мл воды при нагревании до расплавления основы. После охлаждения водное извлечение довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл.

К 5,0 мл водного извлечения добавили 3 мл воды, 2 мл 0,1М раствора натрия гидроксида. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 3 мм относительно воды составила 0,428.

Оптическая плотность 0,5 мл раствора стандартного образца фурацилина (нитрофура) с концентрацией 0,0002 г/мл разбавленного по той же схеме, что и анализируемый раствор, в аналогичных условиях равна 0,390.

3.2.19. Оцените качество глазных капель состава: раствора левомицетина (хлорамфеникола) 0,01% – 10,0, натрия хлорида – 0,09 по количественному содержанию левомицетина (хлорамфеникола) согласно приказу МЗ РФ № 751н.

Согласно методике 5,0 мл глазных капель после восстановления цинковой пылью в присутствии концентрированной хлористоводородной кислоты довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 25,0 мл (раствор А).

1,5 мл раствора А после соответствующей обработки довели водой до общего объема 10,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 364 нм в кювете с толщиной слоя 5 мм относительно воды равна 0,232.

Удельный показатель поглощения стандартного раствора левомицетина (хлорамфеникола) в тех же условиях равен 1719,0.

3.2.25. Оцените качество глазных капель: стрептомицина сульфата – 0,2, раствора натрия хлорида 0,9% – 10,0 мл по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

По методике 1,0 мл глазных капель довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл (раствор А). К 10,0 мл раствора А добавили 2,0 мл 0,2М раствора натрия гидроксида, 8,0 мл 1% раствора железо-аммониевых квасцов. Оптическая плотность полученного раствора в кювете с толщиной слоя 20 мм при длине волны 520 нм относительно воды равна 0,451.

Оптическая плотность 10,0 мл 0,04% стандартного раствора стрептомицина сульфата, приготовленного по той же методике, в аналогичных условиях равна 0,475.

На титрование натрия хлорида (М 58,44) по методу Мора в 1,0 мл глазных капель затрачено 1,55 мл 0,1 М раствора серебра нитрата ($K = 0,98$).

3.2.26. Оцените качество суппозиторий: эритромицина – 150 000 ЕД, масла какао – 1,0 по количественному содержанию эритромицина (г, ЕД) согласно приказу МЗ РФ № 751н.

По методике 0,65 г суппозитория обработали при нагревании на водяной бане 15 мл 95% этанола порциями по 3 мл (каждое спиртовое извлечение из суппозитория после охлаждения сливали в мерную колбу вместимостью 100,0 мл), довели содержимое мерной колбы водой до метки (раствор А).

2,0 мл раствора А довели до метки в мерной колбе вместимостью 25,0 мл 0,05 М раствором серной кислоты. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя равна 0,524.

Оптическая плотность 2,0 мл 0,1% стандартного раствора эритромицина, приготовленного аналогично, в тех же условиях равна 0,636.

1 ЕД соответствует 0,001 мг эритромицина.

3.2.27. Оцените качество порошков: рибофлавина, тиамина бромид – по 0,005, никотиновой кислоты – 0,01, сахара – 0,1 по количественному содержанию рибофлавина согласно приказу МЗ РФ № 751н.

По методике 0,0205 г порошка растворили в 10,0 мл воды при нагревании на водяной бане (раствор А). К 1,0 мл раствора А добавили 9,0 мл воды. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно воды равна 0,384.

Оптическая плотность раствора, содержащего 2,5 мл 0,004% стандартного раствора рибофлавина и 7,5 мл воды, в тех же условиях равна 0,375.

3.2.28. Оцените качество порошков: рибофлавина, тиамина бромид – по 0,002, аскорбиновой кислоты – 0,1, глюкозы – 0,25 по количественному содержанию рибофлавина согласно приказу МЗ РФ № 751н.

Оптическая плотность раствора, полученного согласно методике растворением 0,0192 г порошка в 10,0 мл воды, при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды равна 0,255.

Оптическая плотность раствора, содержащего 2,5 мл 0,004% стандартного раствора рибофлавина и 7,5 мл воды, в тех же условиях равна 0,235.

3.2.29. Оцените качество порошков: теофиллина – 0,1, фолиевой кислоты – 0,01, сахара – 0,25 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

Для определения теофиллина 0,29740 г порошка обработали на фильтре горячим 95% этанолом, собирая элюат в мерную колбу вместимостью 100,0 мл. После охлаждения довели до метки 95% этанолом (раствор А).

0,5 мл раствора А довели до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно растворителя равна 0,425.

Оптическая плотность стандартного раствора теофиллина, содержащего 0,00001 г/мл, в тех же условиях равна 0,514.

Для количественного определения фолиевой кислоты остаток на фильтре растворили и довели до метки 0,1 М раствором натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 100,0 мл (раствор В).

5,0 мл раствора В довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 282 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно растворителя равна 0,456.

Оптическая плотность стандартного раствора фолиевой кислоты, содержащего 0,00001 г/мл, в тех же условиях равна 0,496.

3.2.30. Оцените качество глазных капель: резорцина – 0,1, цинка сульфата – 0,025, раствора борной кислоты 2% – 10,0 мл по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

Для определения резорцина 1,0 мл капель довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл (раствор А).

5,0 мл раствора А довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 25,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 275 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды равна 0,392.

Удельный показатель поглощения стандартного образца резорцина при длине волны 275 нм в тех же условиях равен 178,0.

На титрование цинка сульфата (М 287,54) в 1,0 мл капель израсходовано 0,85 мл 0,01М раствора трилона Б (К = 0,98).

На титрование борной кислоты (М 61,83) в 0,5 мл капель затрачено 1,6 мл 0,1М раствора натрия гидроксида (К = 1,01).

3.2.31. Оцените качество глазных капель: рибофлавина – 0,01, натрия хлорида – 0,9, воды для инъекций – до 100,0 мл по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

Для определения рибофлавина к 1,0 мл глазных капель прибавили 9,0 мл воды. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно воды равна 0,377.

Оптическая плотность стандартного раствора рибофлавина, содержащего 0,00001 г/мл, в тех же условиях равна 0,354.

На титрование натрия хлорида (М 58,44) по методу Фаянса в 1,0 мл глазных капель затрачено 1,50 мл 0,1М раствора серебра нитрата (К = 1,0).

3.2.32. Оцените качество глазных капель: раствора левомецетина (хлорамфеникола) 0,25% – 10,0 мл; борной кислоты 0,2 по количественному содержанию ингредиентов согласно приказу МЗ РФ № 751н.

Для количественного определения левомецетина (хлорамфеникола) 1,0 мл глазных капель доводят водой до метки в мерной колбе вместимостью 200,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно воды равна 0,375.

Удельный показатель поглощения стандартного образца левомецетина (хлорамфеникола) в тех же условиях равен 298,0.

На титрование борной кислоты (М 61,83) в 1,0 мл глазных капель затрачено 3,0 мл 0,1М раствора натрия гидроксида (К = 1,02).

3.2.33. Рассчитайте удельный показатель поглощения рибофлавина (среднее значение), если 0,1000 г субстанции растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 500,0 мл (раствор А).

В мерную колбу вместимостью 200,0 мл вносили последовательно 1,0; 2,0; ...; 6,0 мл раствора А, довели водой до метки.

Оптическая плотность полученных растворов при длине волны 267 нм в кювете с толщиной слоя 10,1 мм относительно воды равна соответственно 0,086; 0,171; 0,257; 0,343; 0,430; 0,515.

3.2.34. Оцените качество раствора цианокобаламина для инъекций по 100 мг по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,09–0,11 мг/мл).

Оптическая плотность 10,0 мл препарата, доведенного согласно методике ФС водой до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл, при длине волны 361 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно воды равна 0,435.

Удельный показатель поглощения стандартного образца цианокобаламина в указанных условиях равен 207.

3.2.35. Оцените качество ретинола ацетата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 97,0 и не более 100,0%), если 0,02936 г субстанции растворили и довели до метки этанолом в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

1,0 мл полученного раствора довели до метки этанолом в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 326 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно этанола равна 0,448.

Удельный показатель поглощения стандартного образца ретинола ацетата в тех же условиях равен 1550,0.

3.2.36. Рассчитайте концентрацию барбитала в фотометрируемом растворе (г/мл; г/250 мл; %), если 0,1500 г субстанции довели этанолом до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

2,0 мл полученного раствора довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250,0 мл.

3.2.37. Оцените качество таблеток фенобарбитала по 0,05 г по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,045–0,055 г, считая на сред-

ную массу таблетки) при определении методом спектрофотометрии (способ расчета – по градуировочному графику).

Согласно методике 0,14950 г порошка растертых таблеток фенобарбитала довели этанолом до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

2,5 мл полученного раствора довели до метки 0,1М раствором натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 200,0 мл. Оптическая плотность этого раствора при длине волны 258 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя составила 0,445.

Для построения калибровочного графика 0,0500 г фенобарбитала, соответствующего требованиям ФС, растворили и довели этанолом до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл (раствор А).

В мерную колбу вместимостью 200,0 мл вносили последовательно 1,0; 2,0; ...; 6,0 мл раствора А, доводили до метки 0,1М раствором натрия гидроксида.

Оптическая плотность полученных стандартных растворов при длине волны 258 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя составила соответственно 0,176; 0,350; 0,539; 0,701; 0,891; 1,061.

Масса 20 таблеток фенобарбитала – 3,052 г.

3.2.38. Оцените качество образца метициллина по показателю «Поглощающие примеси» (согласно ФС отношение оптической плотности при 280 нм к оптической плотности при 264 нм должно быть 1,30–1,45), если оптическая плотность анализируемого образца метициллина при указанных длинах волн равна соответственно 0,59 и 0,42.

3.2.39. Оцените качество образца цианокобаламина по показателю «Поглощающие примеси» (согласно ФС отношение оптической плотности при 361 нм к оптической плотности при 548 нм и оптической плотности при 361 нм к оптической плотности при длине волны 278 нм должно быть соответственно 3,0–3,4 и 1,7–1,88).

Оптическая плотность анализируемого образца цианокобаламина при длинах волн 278, 361, 548 нм соответственно равна 0,230, 0,414, 0,129.

3.2.40. Оцените качество образца левомицетина (хлорамфеникола) по показателю «Удельный показатель поглощения» (согласно ФС при 278 нм должен иметь значения 290–305), если оптическая плотность 0,002% водного раствора субстанции при 278 нм и толщине кюветы 9,8 мм относительно воды равна 0,591.

3.2.41. Оцените качество образца адреналина гидротартрата по показателю «Удельный показатель поглощения» (согласно ФС при 279 нм должен иметь значения от 78 до 82), если оптическая плотность 0,005% раствора субстанции в 0,01М растворе хлористоводородной кислоты при 279 нм и толщине кюветы 9,9 мм относительно растворителя равна 0,389.

3.2.42. Оцените качество образца масляного раствора ретинола ацетата (3,44%) по показателю «Поглощающие примеси» (согласно ФС отношение оптических плотностей при 311,5 нм и 337 нм к оптической плотности при 326 нм должно быть $0,857 \pm 0,03$).

Оптические плотности масляного раствора субстанции, приготовленного по методике ФС, относительно растворителя равны: при 311,5 нм – 0,395; при 326 нм – 0,465; при 337 нм – 0,401.

3.2.43. Оцените качество раствора никотиновой кислоты 1% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,0097–0,0103 г/мл), если 1,0 мл препарата довели водой до метки мерной колбе вместимостью 100 мл (раствор А).

10,0 мл раствора А довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 267 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно растворителя равна 0,421.

Для приготовления раствора РСО 0,05000 г никотиновой кислоты растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. 1,0 мл полученного раствора довели до метки водой в мерной колбе вместимостью 50,0 мл. Оптическая плотность раствора РСО никотиновой кислоты в тех же условиях равна 0,413.

3.2.44. Оцените качество гидрокортизона ацетата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 97,0% и не более 103,0% в пересчете на сухое вещество), если 0,05025 г субстанции растворили при нагревании и после охлаждения довели объем раствора до метки спиртом 96% в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали (раствор А).

1,0 мл раствора А довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали. Оптическая плотность полученного раствора при 241 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно растворителя равна 0,405.

Удельный показатель поглощения гидрокортизона ацетата при 241 нм в том же растворителе равен 395.

Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 0,5%.

3.2.45. Оцените качество суспензии гидрокортизона ацетата 2,5% для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть от 0,0225 до 0,0275 г/мл), если 1,0 мл препарата растворили при нагревании и довели до метки после охлаждения 95% этанолом в мерной колбе вместимостью 100 мл (раствор А).

2,5 мл раствора А довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 50 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 241 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно растворителя равна 0,468.

Для приготовления раствора РСО 0,04985 г гидрокортизона ацетата, соответствующего требованиям ФС, растворили и довели до метки 95% этанолом в мерной колбе вместимостью 200 мл. 5,0 мл полученного раствора довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 100,0 мл.

Оптическая плотность раствора РСО гидрокортизона ацетата в тех же условиях равна 0,459.

3.2.46. Оцените качество образца атенолола по отношению оптических плотностей в максимумах (A_{275}/A_{282}) (согласно ФС должно быть от 1,15 до 1,20).

Оптическая плотность 0,01% раствора субстанции в метаноле относительно растворителя при 275 нм равна 0,576, при 282 нм – 0,488.

3.2.47. Оцените качество субстанции ацетилсалициловой кислоты по показателю «Салициловая кислота свободная» (согласно ФС должно быть не более 0,05%).

По методике ФС 0,30125 г субстанции поместили в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворили в 10 мл спирта 96%, прибавили 1 мл 0,2% раствора квасцов железоаммониевых, довели объем раствора водой до метки, перемешали. Оптическая плотность анализируемого раствора при 520 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см относительно воды равна 0,532.

Для приготовления стандартного раствора 0,05985 г ГСО салициловой кислоты растворили и довели до метки спиртом 96% в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали. К 1,0 мл полученного раствора прибавили 39 мл спирта 96%, 4 мл 2% раствора квасцов железоаммониевых, довели объем раствора водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали. Оптическая плотность полученного раствора ГСО салициловой кислоты в тех же условиях равна 0,482.

3.2.48. Оцените качество ацетилсалициловой кислоты по содержанию примеси салициловой кислоты свободной (согласно ФС должно быть не более 0,05%) при определении методом спектрофотометрии по реакции с железоаммониевыми квасцами.

Для приготовления испытуемого раствора 0,30015 г ацетилсалициловой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл 95% спирта, добавляют необходимые реактивы, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают.

Для приготовления стандартного раствора 0,06035 г ГСО салициловой кислоты растворяют и доводят до метки 96% спиртом в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют все необходимые реактивы, доводят водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают.

Оптическая плотность испытуемого и стандартного растворов, измеренная относительно воды при 520 нм в кювете с толщиной слоя 50 мм, равна соответственно 0,346 и 0,435.

3.2.49. Оцените качество образца левомецетина (хлорамфеникола) по показателю «Удельный показатель поглощения» (согласно ФС при 278 нм должен иметь значения от 290 до 305 в пересчете на сухое вещество).

Оптическая плотность 0,002% раствора субстанции в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты при 278 нм в кювете с толщиной слоя 9,9 мм относительно растворителя равна 0,612.

Потеря в массе при высушивании анализируемого образца левомецетина (хлорамфеникола) – 0,3%.

3.2.50. Оцените качество образца натрия кромогликата по отношению оптических плотностей в максимумах (A_{327}/A_{239}) (согласно ФС должно быть от 0,25 до 0,30).

Оптическая плотность 0,001% раствора субстанции в фосфатном буферном растворе с pH 7,4 в кюветах с толщиной слоя 1,0 см относительно растворителя при 239 нм равна 0,872, при 327 нм – 0,235.

3.2.51. Оцените качество спиронолактона по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество), если 0,05035 г субстанции растворили и довели объем раствора до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали (раствор А).

1,0 мл раствора А довели до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали. Оптическая плотность полученного раствора при 238 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя равна 0,482.

Удельный показатель поглощения спиронолактона при 238 нм в метаноле равен 470. Потеря в массе при высушивании анализируемой субстанции – 0,2%.

3.2.52. Оцените качество спиронолактона по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество) при определении методом спектрофотометрии. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца субстанции – 0,5%.

Для приготовления испытуемого раствора 0,04895 г субстанции растворяют и доводят метанолом до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают. 1,0 мл полученного раствора доводят метанолом до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают.

Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная относительно растворителя при 238 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, составила 0,446.

Удельный показатель поглощения спиронолактона в указанном растворителе при 238 нм равен 470.

3.2.53. Оцените качество аскорбиновой кислоты по содержанию примеси меди (согласно ФС должно быть не более 0,0005%) при определении методом спектрофотометрии способом расчета по калибровочному графику.

0,39305 г меди сульфата (эквивалент около 0,1 г меди) растворяют и доводят водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл (исходный стандартный раствор).

1,0 мл исходного стандартного раствора доводят водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают.

Для построения калибровочного графика (зависимости величины поглощения от концентрации меди, мкг/мл) готовят анализируемые стандартные растворы. Для этого соответственно 2,0 мл; 4,0 мл; 6,0 мл исходного стандартного раствора меди доводят 0,1М раствором азотной кислоты до метки в мерных колбах вместимостью 100 мл, перемешивают.

Оптическая плотность стандартных растворов, измеренная при длине волны 324,8 нм, относительно 0,1М раствора азотной кислоты равна соответственно 0,185; 0,0,370; 0,555.

Для приготовления испытуемого раствора 1,99985 г аскорбиновой кислоты растворяют и доводят до метки 0,1М раствором азотной кислоты в мерной колбе вместимостью 25 мл, перемешивают.

Оптическая плотность испытуемого раствора в тех же условиях, что и стандартных растворов, равна 0,400.

3.2.54. Оцените качество аскорбиновой кислоты по содержанию примеси железа (согласно ФС должно быть не более 0,0002%) при определении методом спектрофотометрии способом расчета по калибровочному графику.

Для приготовления исходного стандартного раствора 0,86305 г квасцов железоаммониевых (эквивалент около 0,1 г железа) растворяют в 1 М растворе серной кислоты, доводят до метки в мерной колбе вместимостью 500 мл, перемешивают. 10,0 мл полученного раствора доводят водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают.

Для построения калибровочного графика (зависимости величины поглощения от концентрации меди, мкг/мл) готовят стандартные растворы. Для этого соответственно 1,0 мл; 2,0 мл; 3,0 мл исходного стандартного раствора меди доводят 0,1 М раствором азотной кислоты до метки в мерных колбах вместимостью 100 мл, перемешивают.

Поглощение стандартных растворов, измеренное при длине волны 248,3 нм, относительно 0,1М раствора азотной кислоты равно соответственно 0,240; 0,480; 0,720.

Для приготовления испытуемого раствора 5,00085 г аскорбиновой кислоты растворяют и доводят до метки 0,1М раствор азотной кислоты в мерной колбе вместимостью 25 мл, перемешивают.

Поглощение испытуемого раствора в тех же условиях, что и стандартных растворов, составило 0,350.

3.2.55. Оцените качество гидрокортизона ацетата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 97,0% и не более 103,0% в пересчете на сухое вещество) при определении методом спектрофотометрии. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца субстанции 0,5%.

Согласно методике 0,05045 г субстанции растворяют и доводят 96% спиртом до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают. 1,0 мл полученного раствора доводят 96% спиртом до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают.

Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная относительно растворителя при 241 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, равна 0,346.

Удельный показатель поглощения гидрокортизона ацетата в указанном растворителе при 241 нм равен 395.

3.2.56. Оцените качество фуразолидона по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 97,0% и не более 103,0% в пересчете на сухое вещество) при определении методом спектрофотометрии. Потеря в массе при высушивании анализируемой субстанции – 0,5%.

Для приготовления испытуемого раствора 0,09985 г субстанции растворяют и доводят ДМФА до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают. 0,5 мл полученного раствора доводят водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают.

Для приготовления стандартного раствора 0,10035 г ГСО фуразолидона растворяют и доводят ДМФА до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают. 0,5 мл полученного раствора доводят водой до метки в мерной

колбе вместимостью 100 мл, перемешивают. Содержание основного вещества в ГСО фуразолидона 99,8%.

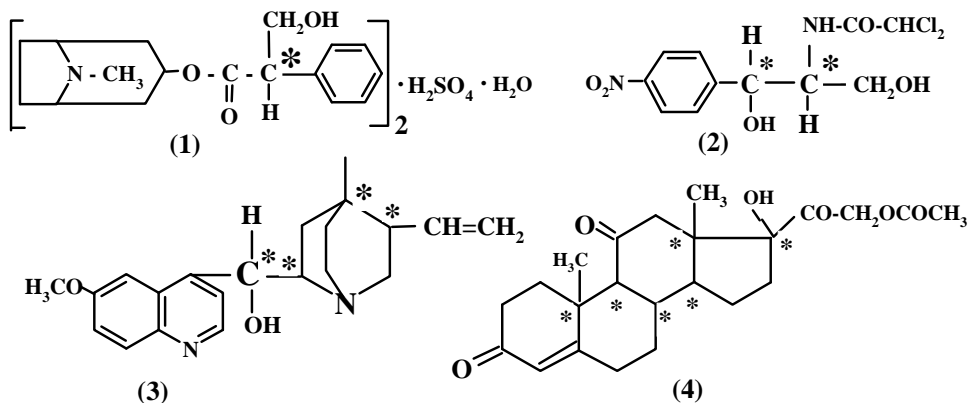
Оптическая плотность испытуемого и стандартного растворов, измеренная относительно воды при 367 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, соответственно равна 0,436 и 0,428.

3.3. ПОЛЯРИМЕТРИЯ

Метод поляриметрии основан на измерениях, связанных со способностью веществ **вращать плоскость поляризации** (то есть поворачивать ее на определенный угол) при прохождении через них плоскополяризованного света. Это свойство называют **оптической активностью**. Оно было открыто Араго (1811 г.) при изучении двойного преломления в кварце.

Вещества, способные вращать плоскость поляризации плоскополяризованного света, называют **оптически активными**.

Оптическая активность органических веществ обусловлена наличием асимметрических атомов углерода, связанных с четырьмя различными атомами или группами атомов (радикалами). Такой атом углерода называют асимметрическим и помечают звездочкой – C^* . Фармацевтические субстанции могут иметь один или несколько центров асимметрии: атропина сульфат (1); левомицетин (2); хинин (3); гидрокортизон (4) и др.:



Асимметрические атомы углерода обуславливают зеркальную изомерию, поэтому оптически активные вещества встречаются в двух модификациях – правовращающие и левовращающие изомеры. Это означает, что при прохождении света через оптически активные вещества одни из них вращают плоскость поляризации поляризованного света на определенный угол вправо, а другие – влево. Это явление связано с асимметрией в структуре кристаллических решеток веществ или с асимметрией в структуре молекул.

Находясь в одном растворе в равных концентрациях (рацемат), обе формы компенсируют оптическую активность друг друга и дают суммарный угол вращения плоскости поляризации, равный нулю.

Важность определения оптической активности объясняется тем, что многие природные и синтетические ЛВ существуют в виде смеси двух, а иногда и более пространственных изомеров. Зачастую изомеры отличаются биологическим действием, что проявляется на разных стадиях метаболических процессов, происходящих в организме с участием ЛС: при связывании с ферментами и рецепторами, транспорте через мембраны, поглощении клетками и распределении между тканями.

Изомеры могут проявлять различные характеры и скорость фармакологического действия, оказывать побочное и токсическое действие. В то же время многие биологические системы организма обладают стереоспецифичностью, поэтому сама возможность протекания многих реакций в организме, в том числе и с участием ЛВ, а также их скорость, зависит от пространственной конфигурации реагентов. Как правило, в организме соблюдается правило «левой руки», т. е. фармакологическое действие оказывают левовращающие изомеры.

Все важнейшие биологические катализаторы (ферменты) и соединения, получаемые на их основе, гормональные вещества, алкалоиды, антибиотики и другие соединения природного происхождения характеризуются оптической активностью. Например, сахар **D-глюкоза** играет исключительно важную роль в животном метаболизме. Он же является основой производства витамина С (аскорбиновой кислоты) на основе глубинного бактериохимического окисления. В то же время **L-глюкоза** не является ни продуктом метаболизма животных, ни продуктом ферментации дрожжей.

Гормональная активность (–)-**адреналина** во много раз выше активности (+)-**адреналина**. Противомикробная активность и **левомицетина**, и **синтомицина** обусловлена левовращающим D(–)-треоизомером. Правовращающий изомер декстромицетин, являющийся составной частью синтомицина, не только не обладает противомикробной активностью, но при приеме внутрь оказывает дополнительные осложнения по сравнению с левомицетином (действует на ЦНС, вызывая возбуждение, чувство страха и т. д.).

L-изомер **талидомида** обладает транквилизирующим действием и помогает беременным справиться с тошнотой. В то же время D-изомер талидомида вызывает мутации и уродства младенцев. **Допамин**, применяемый для лечения болезни Паркинсона, должен поступать в организм только в виде левовращающего изомера. Противозачаточное действие оказывают левовращающие изомеры гормонов.

Нексиум (эзоменпразол), применяемый для длительной поддерживающей и противорецидивной терапии хронических гастродуоденитов, проявляет максимальный антисекреторный эффект при отсутствии побочных эффектов только в виде левовращающего изомера омепразола.

Иногда изомеры проявляют синергизм, дополняя эффект друг друга. Например, препарат **Соталол** объединяет антиаритмические свойства препаратов II и III классов. Это обусловлено тем, что он содержит 60% левовращающего изомера (II класс) и 40% правовращающего изомера (III класс) соталола.

Синтетический опиоидный анальгетик **трамал**, обладающий выраженным анальгезирующим и седативным действием, представляет собой рацемат

изомеров: левовращающий изомер нарушает передачу болевых импульсов в спинной мозг, а правовращающий – подавляет опиоидные рецепторы.

Верапамил, применяемый при сердечных заболеваниях, представляет собой смесь изомеров. При этом левовращающий изомер в 8–10 раз активнее правовращающего и быстрее метаболизирует в печени, поэтому разная концентрация активного ЛВ в крови зависит от пути введения (перорального или внутривенного).

Разное фармакологическое действие оказывают БАВ растительного происхождения. Правовращающий (+)-**эфедрин** не только не активен как ЛВ, но даже мешает действию (–)-эфедрина. Левовращающий алкалоид хинной корки **хинин** проявляет противомаларийное действие, а его правовращающий изомер **хинидин** – антиаритмическое. Природный левовращающий изомер **морфина** оказывает сильнейшее болеутоляющее действие, а его синтетический правовращающий двойник вообще не обладает этими свойствами.

Поляриметрический метод основан на зависимости угла вращения плоскости поляризации плоскополяризованного света от концентрации оптически активного вещества в растворе и от расстояния от одной стенки сосуда до другой по линии распространения света (длина кюветы).

У обычного светового луча колебания световой волны происходят во всех плоскостях, перпендикулярных направлению распространения света, так как какая-либо их ориентация отсутствует. Такой свет называют **неполяризованным**.

Поляризация света заключается в таком его преобразовании, когда в световой волне колебания совершаются в направлении, перпендикулярном направлению ее распространения (световые волны являются при этом поперечными).

Поляризованным называют свет или луч света, у которого колебания световой волны происходят только в одной плоскости – плоскости колебаний (рис. 28). На схемах неполяризованный свет графически обозначают «звездочкой», поляризованный – одной стрелкой (\uparrow).

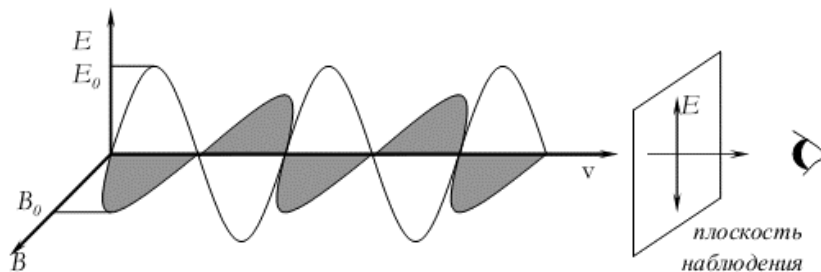


Рис. 28. Плоскополяризованный луч света

Плоскополяризованный свет получают с помощью оптического устройства (поляризатора), называемого призма Николя, или просто николь (по фамилии автора – английского физика Уильяма Николя).

Призмы Николя изготавливают из исландского шпата, из которого вырезают две прямоугольные призмы и склеивают их плоскостями больших катетов с помощью канадского бальзама (очищенная прозрачная смола некоторых видов канадской пихты).

Вещества, оптическая активность которых связана со строением их молекул, сохраняют это свойство и в растворенном состоянии в отличие от веществ, у которых это свойство обусловлено строением кристаллической решетки.

Для оптически активных соединений следует различать оптическую активность как отражение пространственной конфигурации, характеризующейся расположением радикалов у центров асимметрии, так и как физико-химическую характеристику, зависящую от природы растворителя.

По пространственной конфигурации оптически активное соединение может быть отнесено к **D**- (*Dextrum* – правый), **L**- (*Laevus* – левый) или **R**- (*Rectus* – правый), **S**- (*Sinister* – левый) системам.

В основу **D,L**-системы положена принадлежность к стерическим рядам **D**- или **L**-глицеринового альдегида, который выбран как соединение сравнения. При **R,S**-системе обозначения конфигурации лекарственного вещества за основу взят порядок старшинства атомов или групп атомов, связанных с асимметрическим атомом углерода.

Для ЛВ важно определить не только сам факт вращения плоскости поляризации и его направление, но и охарактеризовать эту величину количественно.

Согласно НД одной из характеристик качества оптически активных соединений является удельное вращение (величина и направление вращения). Для определения указанной характеристики с помощью поляриметра измеряют **угол вращения (α)**. Он показывает угол поворота плоскости поляризации при прохождении света через оптически активное вещество.

Угол вращения обозначают символом α и знаками $+$, **d** или $-$, **l**. Угол вращения характеризуется числом градусов, на которые необходимо повернуть анализатор (рис. 29) для получения максимального прохождения света.

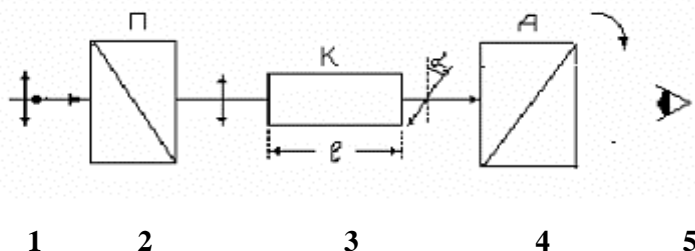


Рис. 29. Схема поляриметра: 1 – источник неполяризованного света; 2 – поляризатор; 3 – кювета с веществом (l – длина кюветы в дм); 4 – анализатор; 5 – глаз наблюдателя (сплошными и пунктирными линиями обозначено направление плоскости поляризованного света соответственно до и после прохождения через оптически активное вещество; α – угол вращения в градусах).

Для измерения плоскости поляризации применяют поляриметры разных типов (рис. 30). Наиболее часто применяют поляриметр круговой, в котором измеряют угол, на который поворачивают анализатор для уравнивания окраски полей, в пределах $\pm 360^\circ$.

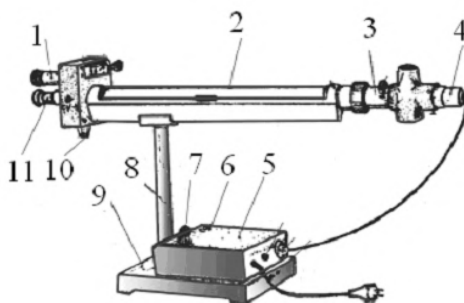


Рис. 30. Поляриметр круговой:

1 – лупа; 2 – кюветное отделение; 3 – оправа с поляризатором и полутеневой пластиной; 4 – осветительный узел; 5 – крышка; 6 – кнопка включения освещения; 7 – ручка резистора; 8 – стойка; 9 – станина (основание); 10 – рукоятка клинового компенсатора; 11 – зрительная труба.

В зависимости от конструкции используются поляриметры с двумя полями (рис. 30) или с тремя полями.

От класса поляриметра зависит точность измерения угла вращения. Обычный поляриметр позволяет измерять угол вращения с погрешностью $\pm 0,1^\circ$. Поляриметры более высокого класса позволяют измерять угол вращения с погрешностью $\pm 0,01^\circ$ по шкале, а с помощью интерполяции $\pm 0,001^\circ$.

Для измерения угла вращения анализируемый объект помещают в кюветы разной конструкции. Обычно они бывают длиной 10 см (1 дм) или 20 см (2 дм). Наиболее удобны в работе кюветы с расширением с одного конца, позволяющие исключить попадание пузырьков воздуха в поле зрения и помехи при измерении угла вращения.

Угол вращения измеряют при температуре $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ с точностью до $\pm 0,02^\circ$. Для единообразия получаемых значений угол вращения измеряют при длине волны желтой линии (D-линия натрия) спектра испускания иона натрия (589,3 нм или 5893 Å).

При измерении оптического вращения при другой температуре или длине волны (иногда зеленой линии спектра испускания иона ртути с длиной волны 546,1 нм) в частной ФС указывают на это.

Угол вращения следует измерять в течение 30 мин с момента приготовления раствора. Растворы или жидкие вещества должны быть прозрачными.

Перед измерением шкалу проверяют при помощи сертифицированных кварцевых пластинок или раствора сахарозы. Предварительно устанавливают нулевую точку поляриметра или определяют величину поправки с трубкой (кюветой), заполненной чистым растворителем (при работе с растворами) или с

пустой трубкой (кюветой) при работе с жидкими веществами. После установки прибора на нулевую точку или определения величины поправки проводят основное измерение не менее 3 раз.

Для получения величины угла вращения α показания прибора, полученные при измерениях, суммируют с найденной ранее величиной поправки. Угол вращения используют для расчета удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$.

3.3.1. ИЗМЕРЕНИЕ УГЛА ВРАЩЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ПОЛЯРИМЕТРА

1. Включить прибор в сеть и прогреть его согласно инструкции к прибору.
2. Установить окуляр зрительной трубы на максимальную резкость изображения вертикальной линии полей сравнения (рис. 31, а, б).
3. Установить лупу на максимальную резкость изображения шкалы и нониуса (рис. 32).
4. Поворотом ручки добиться одинаковой окраски обеих половин зрения при минимальной яркости (рис. 31, в). **Не допускается работа при полной яркости.**
5. Проверить правильность настройки прибора: **нуль нониуса должен совпасть с нулем шкалы.**
6. Заполнить кювету и поместить ее в кюветное отделение.
7. С помощью компенсатора восстановить фотометрическое равенство половин поля зрения, т. е. добиться одинаковой освещенности обеих половин полей (рис. 31, в).
8. С помощью шкалы и нониуса отсчитать показания поляриметра – значение угла вращения анализируемого раствора (жидкости) (рис. 32).

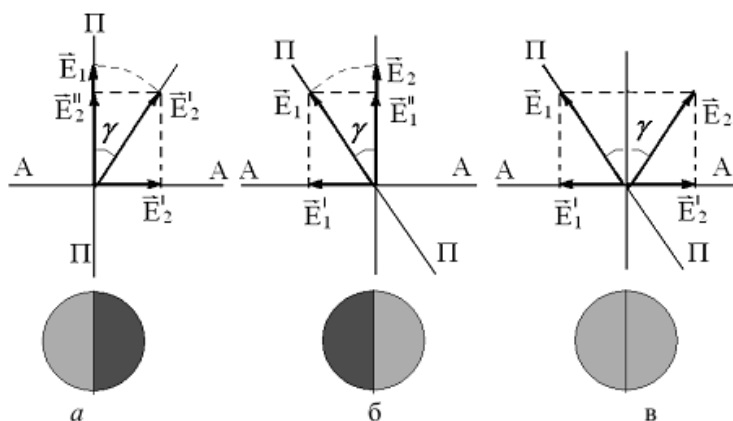


Рис. 31. Изображения полей сравнения в окуляре поляриметра

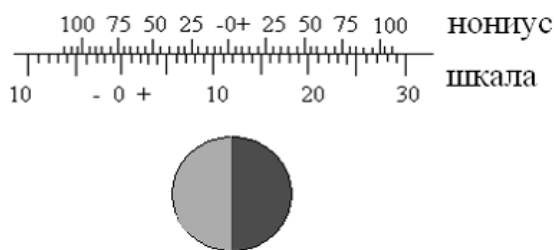


Рис. 32. Отсчет показаний с помощью шкалы и нониуса

На рисунке 32 положение нониуса и шкалы соответствует значению угла вращения $+11,85^\circ$:

- знак «+» обусловлен тем, что ноль нониуса смещен относительно шкалы вправо, т.е. по часовой стрелке;
- «11» – ноль шкалы нониуса располагается за 11 делением шкалы;
- «0,85» – в правой части нониуса точно совпадает с делением шкалы деление нониуса, соответствующее значению 85.

Правовращающим (+; d) считается вещество, если вращение плоскости поляризации (вращение призмы анализатора) совершается по часовой стрелке (вправо), когда наблюдатель смотрит навстречу лучу.

Левовращающим (–; l) считается вещество, если вращение плоскости поляризации (призмы анализатора) происходит против часовой стрелки, когда наблюдатель смотрит навстречу лучу (влево).

Перед названием или химической формулой правовращающего вещества ставят знак «+» или букву **d**, перед левовращающим знак «–» или букву **l**.

Рацемат представляет собой оптически неактивную смесь право- и левовращающих изомеров. Перед названием такого соединения помещают обе буквы **d** и **l**. Например, рацемат яблочной кислоты называют **d,l**-яблочной кислотой.

Метод поляриметрии довольно точен для разбавленных растворов и имеет некоторые отступления для концентрированных растворов. При использовании этого метода необходимо помнить о явлении **мутаротации**, т. е. об изменении угла вращения с течением времени из-за установления динамического равновесия между разными изомерами при растворении. Это явление наиболее часто наблюдают при растворении сахаров (глюкоза, лактоза, арабиноза и др.).

Угол вращения плоскости поляризации веществом (α , $^\circ$) зависит от:

- природы вещества и растворителя;
- температуры;
- длины волны поляризованного света (с уменьшением длины волны угол вращения быстро возрастает);
- толщины слоя (длины кюветы);
- концентрации раствора.

Угол вращения используют для расчета удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$.

Удельное вращение $[\alpha]_D^{20}$ – это величина вращения плоскости поляризованного света, вызванная раствором толщиной 1 дм при концентрации вещества 1 г/мл.

На величину удельного вращения влияют:

- природа вещества и растворителя;
- температура;
- длина волны поляризованного света.

Удельное вращение для растворов и индивидуальных ЛВ (фармацевтических субстанций), являющихся при нормальных условиях жидкостями, рассчитывают соответственно по формулам (3.36) и (3.37):

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C}; \quad (3.36)$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho}, \quad (3.37)$$

где α – угол вращения (+, –)°; l – толщина кюветы, дм; C – концентрация раствора анализируемого вещества (г/100 мл; %); ρ – плотность жидкости, г/мл; г/см³.

Замена растворителя может изменить не только численное значение удельного вращения, но и его направление. Изменение концентрации раствора ЛВ также влияет на величину удельного вращения, которое имеет постоянное значение только в определенном интервале концентраций. В связи с этим в НД (ГФ, ФС, ФСП, НД) регламентируют условия определения удельного вращения (растворитель, концентрация раствора).

ПРИМЕР: Рассчитайте удельное вращение аскорбиновой кислоты, если угол вращения 2% водного раствора в кювете с толщиной 30 см равен +1,44°.

РЕШЕНИЕ:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{1,44 \cdot 100}{3 \cdot 2} = +24^\circ.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Удельное вращение аскорбиновой кислоты +24°.

В ряде случаев в НД нормируют удельное вращение определяемого объекта в пересчете на сухое вещество. В таких случаях его значение рассчитывают по формуле

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100 \cdot 100}{l \cdot C \cdot (100 - B)}, \quad (3.38)$$

где B – потеря в массе при высушивании или содержание воды, %.

ПРИМЕР: Рассчитайте удельное вращение образца хинина сульфата в пересчете на сухое вещество, если угол вращения 3% раствора в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты в кювете с толщиной 20 см равен –13,74°. Потеря в массе при высушивании хинина сульфата – 4,5%.

РЕШЕНИЕ:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100 \cdot 100}{l \cdot C \cdot (100 - B)} = \frac{13,74 \cdot 100 \cdot 100}{2 \cdot 3 \cdot (100 - 4,5)} = -239,79 \approx -239,8^\circ.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Удельное вращение хинина сульфата в пересчете на сухое вещество – $234,8^\circ$.

Удельное вращение – одна из важнейших физико-химических констант индивидуальных веществ, поэтому в фармакопейном анализе удельное вращение используют для идентификации, оценки чистоты, количественного определения оптически активных фармацевтических субстанций.

ПРИМЕР: Идентифицируйте хлористоводородную соль хинина по величине удельного вращаения в пересчете на сухое вещество, если угол вращения 3% раствора анализируемой субстанции в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты в кювете с толщиной 20 см равен $-12,82^\circ$. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца соли хинина – 5,0%.

Удельное вращение в пересчете на сухое вещество составляет в указанном растворителе для хинина гидрохлорида – 245° , хинина дигидрохлорида – 225° .

РЕШЕНИЕ:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100 \cdot 100}{l \cdot C \cdot (100 - B)} = \frac{12,82 \cdot 100 \cdot 100}{2 \cdot 3 \cdot (100 - 5,0)} = -224,912 \approx -224,9^\circ.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Анализируемый образец – хинина дигидрохлорид.

ПРИМЕР: Оцените качество образца раствора глюкозы для инъекций по количественному содержанию (согласно ФС должно быть 0,097–0,103 г/мл), если угол вращения испытуемого раствора при 20°C в кювете с толщиной слоя 20 см равен $+9,86^\circ$. Удельное вращение глюкозы в воде $+52,7^\circ$.

РЕШЕНИЕ:

$$C, \text{ г/мл} = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_D^{20} l} = \frac{9,86 \cdot 100}{52,7 \cdot 2 \cdot 100} = 0,093548 \approx 0,094.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Анализируемый образец раствора глюкозы для инъекций соответствует требованиям ФС.

Поляриметрия широко применяется в фармацевтической (производство антибиотиков и других ЛВ) и пищевой промышленности (производство сахаров, масел, жиров). Это объясняется скоростью и точностью количественного определения лекарственных веществ. Кроме того, метод поляриметрии характеризуется более высокой специфичностью, например, по сравнению с рефрактометрией, так как он основан на измерении величины, значение которой обусловлено присутствием только оптически активных веществ.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

3.3.1. Оцените качество анализируемого образца аскорбиновой кислоты по показателю «Удельное вращение» (согласно ФС должно быть от $+20,5$ до $+21,5^\circ$), если угол вращения 10% водного раствора в кювете с толщиной слоя 20 см равен $+4,24^\circ$.

3.3.2. Оцените качество образца глутаминовой кислоты по показателю «Удельное вращение» (согласно ФС должно быть в пересчете на сухое вещество от $+30,5$ до $+32,5^\circ$), если угол вращения 10% раствора субстанции в 1М растворе хлористоводородной кислоты в кювете с толщиной слоя 1 дм равен $+3,00^\circ$. Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 0,3%.

3.3.3. Рассчитайте интервал возможных значений угла вращения 10% раствора глутаминовой кислоты в 1М растворе хлористоводородной кислоты, если согласно ФС удельное вращение должно быть от $+30,5$ до $+32,5^\circ$ в пересчете на сухое вещество. Длина кюветы 20 см. Потеря в массе при высушивании субстанции – 4,5%.

3.3.4. Рассчитайте удельное вращение апоморфина гидрохлорида, если угол вращения раствора 0,75 г субстанции в 50 мл 0,02М раствора хлористоводородной кислоты в кювете с толщиной слоя 3,0 дм равен $-2,26^\circ$.

3.3.5. Рассчитайте верхний предел возможного значения угла вращения 5% водного раствора атропина сульфата при длине кюветы 20 см, если согласно ФС удельное вращение не должно превышать $-0,6^\circ$.

3.3.6. Рассчитайте удельное вращение дигитоксина в пересчете на сухое вещество, если угол вращения раствора 0,25 г субстанции в 25 мл хлороформа в кювете с толщиной слоя 20 см равен $+0,44^\circ$. Потеря в массе при высушивании субстанции – 1,0%.

3.3.7. Рассчитайте интервал возможных значений угла вращения 0,5% раствора кортизона ацетата в ацетоне, если удельное вращение согласно ФС должно иметь значение от $+178$ до $+194^\circ$. Длина кюветы – 20 см.

3.3.8. Рассчитайте удельное вращение образца глюкозы в пересчете на сухое вещество, если угол вращения раствора 1,25 г субстанции в 25 мл воды в кювете с толщиной слоя 10 см равен $+2,56^\circ$.

Потеря в массе при высушивании образца глюкозы – 1,54%.

3.3.9. Рассчитайте интервал возможных значений угла вращения ментола, если удельное вращение 10% раствора ментола в 95% этаноле согласно ФС должно иметь значение от -49 до -51° . Длина кюветы – 20 см.

3.3.10. Рассчитайте интервал возможных значений угла вращения 5% раствора левомецетина в 95% этаноле, если удельное вращение согласно ФС должно иметь значение от $+18$ до $+21^\circ$ в пересчете на сухое вещество. Длина кюветы – 30 см.

Потеря в массе при высушивании образца левомецетина – 0,5%.

3.3.11. Рассчитайте удельное вращение образца камфоры, если угол вращения раствора 5,0 г субстанции в 50 мл 95% этанола в кювете с толщиной слоя 10 см равен $+13,20^\circ$.

3.3.12. Идентифицируйте хлористоводородную соль хинина по показателю «Удельное вращение» (согласно ФС должно быть в пересчете на сухое вещество для хинина гидрохлорида – 245° , хинина дигидрохлорида – 225°).

Угол вращения 3% раствора анализируемой субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в кювете с толщиной слоя 30 см равен $-20,02^\circ$. Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 9,2%.

3.3.13. Рассчитайте удельное вращение образца хинина сульфата в пересчете на сухое вещество, если угол вращения 3% раствора в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в кювете с толщиной слоя 10 см равен $-7,80^\circ$.

Потеря в массе при высушивании образца хинина сульфата – 3,7%.

3.3.14. Идентифицируйте производное тетрациклина по показателю «Удельное вращение» (согласно ФС должно быть в пересчете на сухое вещество для тетрациклина гидрохлорида от -239 до -258° , тетрациклина от -265 до -275°).

Угол вращения раствора 0,25 г анализируемой субстанции в 25 мл 0,01М раствора хлористоводородной кислоты в кювете с толщиной слоя 10 см равен $-2,68^\circ$.

Потеря в массе при высушивании испытуемой субстанции – 2,0%.

3.3.15. Оцените качество гентамицина сульфата по показателю «Удельное вращение» (должно быть согласно ФС от $+107$ до $+121^\circ$), если угол вращения 1% водного раствора субстанции в кювете с толщиной слоя 20 см равен $+2,12^\circ$.

3.3.16. Оцените качество образца ампициллина натриевой соли по показателю «Удельное вращение» (должно быть согласно ФС от $+258$ до $+287^\circ$), если угол вращения 0,25% раствора субстанции в 0,02М растворе калия гидрофталата в кювете с толщиной слоя 20 см равен $+1,38^\circ$.

3.3.17. Идентифицируйте камфору по показателю «Удельное вращение». Согласно ФС для камфоры левовращающей из пихтового масла удельное вращение должно быть от -39 до -44° , для камфоры рацемической из скипидара от $-1,0$ до $+1,0^\circ$.

Угол вращения 10% раствора анализируемого образца в 95% этаноле в кювете с толщиной слоя 20 см равен $-7,80^\circ$.

3.3.18. Оцените качество кровезамещающего раствора «Полиглюкин» по количественному содержанию декстрана (согласно ФС должно быть 5,5–6,5%), если угол вращения анализируемого раствора в кювете с толщиной слоя 30 см равен $+34,38^\circ$.

Удельное вращение декстрана в воде $+199,3^\circ$.

3.3.19. Оцените качество полифункционального кровезаменителя «Полифер» по количественному содержанию декстрана (согласно ФС должно быть 5,5–6,6%), если угол вращения раствора, полученного доведением 5,0 мл пре-

парата до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, в кювете с толщиной слоя 2 дм равен $+2,14^{\circ}$.

Удельное вращение декстрана в воде $+199,3^{\circ}$.

3.3.20. Оцените качество раствора для инфузий «Реополиглюкин» по количественному содержанию декстрана (согласно ФС должно быть 9,5–10,5%), если угол вращения анализируемого раствора в кювете с толщиной слоя 30 см равен $+58,72^{\circ}$.

Удельное вращение декстрана в воде $+199,3^{\circ}$.

3.3.21. Оцените качество анализируемого образца гидрокортизона ацетата по показателю «Удельное вращение» (согласно ФС должно быть от $+158$ до $+167^{\circ}$ в пересчете на сухое вещество).

Угол вращения 1% раствора субстанции в диоксане в кювете с толщиной слоя 20 см равен $+3,28^{\circ}$.

Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 0,5%.

3.3.22. Идентифицируйте кодеин и кодеина фосфат по показателю «Удельное вращение» (согласно ФС должно быть в пересчете на сухое вещество для кодеина от -142 до -146° , кодеина фосфата от -98 до -102°).

Угол вращения 2% раствора в 96% этаноле субстанции I в кювете с толщиной слоя 2,0 дм равен $-5,48^{\circ}$, субстанции II – $-3,96^{\circ}$.

Потеря в массе при высушивании субстанции I – 5,5%, субстанции II – 3,0%.

3.3.23. Идентифицируйте кодеин и каптоприл по показателю «Удельное вращение» (согласно ФС должно быть в пересчете на сухое вещество для кодеина от -142 до -146° , каптоприла от -127 до -132°).

Угол вращения 2% раствора в 96% этаноле субстанции I в кювете с толщиной слоя 2,0 дм равен $-4,96^{\circ}$, субстанции II – $-5,48^{\circ}$.

Потеря в массе при высушивании субстанции I – 6,0%, субстанции II – 5,5%.

3.3.24. Идентифицируйте напроксен и спиронолактон по показателю «Удельное вращение» (согласно ФС должно быть в пересчете на сухое вещество для напроксена от $+63$ до $+68,5^{\circ}$, спиронолактона от -33 до -37°).

Угол вращения 2% раствора в хлороформе субстанции I в кювете с толщиной слоя 10 см равен $+1,34^{\circ}$, образца II – $-0,70^{\circ}$. Потеря в массе при высушивании субстанции I – 0,5%, субстанции II – 0,5%.

3.3.25. Идентифицируйте симвастатин и ловастатин по показателю «Удельное вращение» (согласно ФС должно быть в пересчете на сухое вещество для симвастатиона от $+285$ до $+300^{\circ}$, ловастатиона от $+315$ до $+340^{\circ}$).

Угол вращения 0,5% раствора в ацетонитриле субстанции I в кювете с толщиной слоя 20 см равен $+3,34^{\circ}$, образца II $+2,98^{\circ}$. Потеря в массе при высушивании субстанции I – 0,5%, субстанции II – 0,5%.

3.4. ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Хроматографический метод анализа (хроматография) представляет собой физико-химический метод разделения компонентов смесей газов, паров, жидкостей или растворенных веществ.

Он основан на равновесном распределении компонентов смеси между двумя несмешивающимися фазами за счет различий в сорбции и десорбции компонентов на поверхности фаз или распределении между двумя несмешивающимися фазами, происходящих в динамических условиях. Одна из фаз стационарна (НФ – неподвижная фаза), другая (ПФ – подвижная фаза) – постоянно перемещается в определенном направлении.

Во всех вариантах хроматографирования компоненты смеси разделяются с участием двух фаз: твердой и жидкой; газообразной и жидкой; твердой и газообразной и др. При этом процессы сорбции, десорбции, ионного обмена, распределения между двумя фазами различного состава или другого взаимодействия с сорбентами протекают непрерывно, путем последовательного многократного повторения (рис. 33).

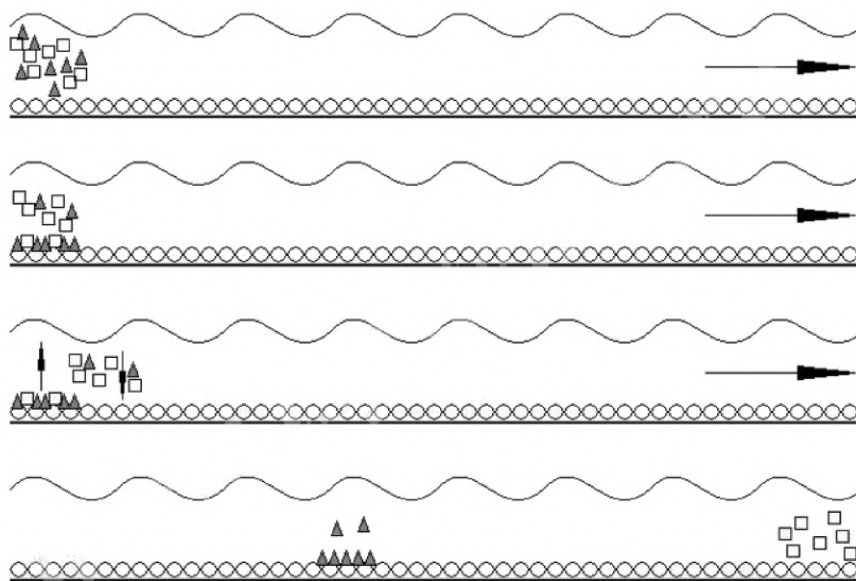


Рис. 33. Процесс хроматографического разделения

Результатом разделения является хроматограмма. В зависимости от способа хроматографирования и состава исходной смеси, она представляет собой последовательность круглых, овальных пятен или полос (хроматографические зоны) (рис. 34) или пиков (рис. 35), соответствующих компонентам исходной смеси после их хроматографического разделения.

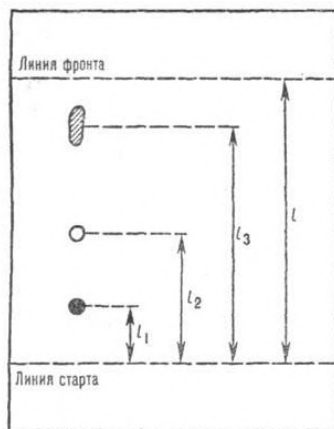


Рис. 34. Хроматограмма компонентов смеси (метод ТСХ)

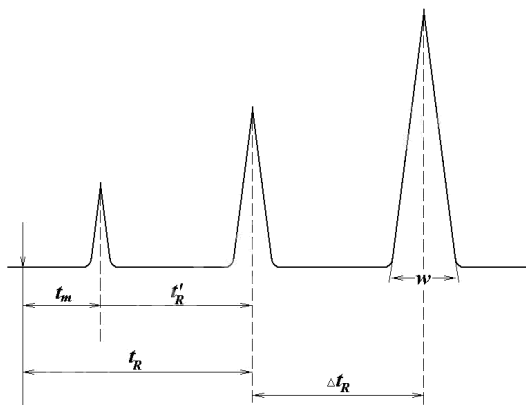


Рис. 1 Идеализированная хроматограмма, показывающая пик "воздуха" и пики двух веществ

Рис. 35. Хроматограмма компонентов смеси (методы ГЖХ или ВЭЖХ)

Классификация методов хроматографии обусловлена:

- **агрегатным состоянием фаз**, в которых проводят разделение смеси на компоненты: **газовая; жидкостная; газожидкостная** (первое слово в названии метода характеризует состояние подвижной фазы, второе – неподвижной);
- **механизмом сорбции**:
 - **адсорбционная (молекулярная)** (адсорбция – поглощение на поверхности);
 - **ионообменная**;
 - **осадочная**;
 - **распределительная**;
 - **аффинная**;
 - **эксклюзионная (ситовая, проникающая)**, основанная на различиях в размерах частиц разделяемых компонентов и размеров пор неподвижной фазы) **и др.**;

- способом аппаратного оформления процесса: *колоночная; капиллярная; плоскостная (бумажная; тонкослойная; мембранная)*;
- способом относительного перемещения фаз (способом получения хроматограммы): *фронтальная; вытеснительная; проявительная (элюентная)*;
- целью осуществления процесса:
 - *аналитические задачи* (разделение, идентификация, обнаружение примесей, количественное определение действующих веществ);
 - *препаративные задачи* (очистка, выделение, концентрирование).

В ГФ-13 в зависимости от свойств подвижной и неподвижной фаз различают следующие типы хроматографии (рис. 36).

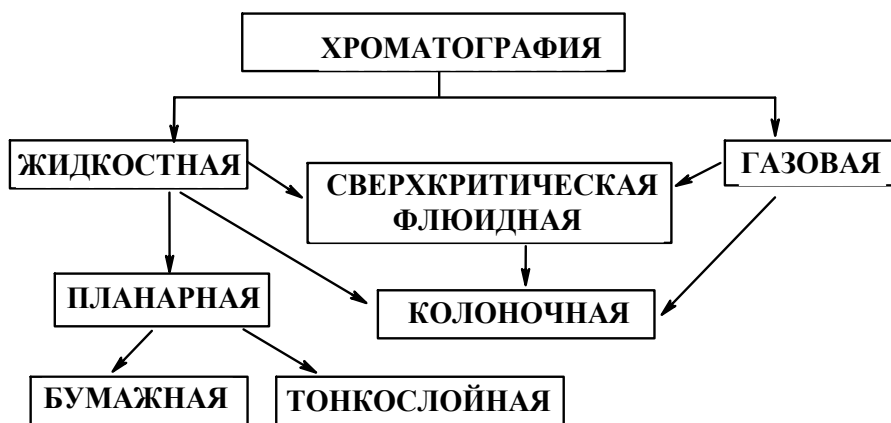


Рис. 36. Типы хроматографии в зависимости от свойств подвижной и неподвижной фаз

Достоинствами хроматографии по сравнению с другими методами разделения (перегонка, экстракция, осаждение) являются:

- универсальность (позволяет разделять и анализировать смеси жидких и твердых веществ любой природы);
- высокая чувствительность (позволяет определять вещества в концентрации 10^{-8} – 10^{-9} мг/мл);
- малая величина пробы для анализа (достаточна навеска порядка 10^{-3} г или жидкая проба объемом 1–10 мкл);
- высокая разделительная способность (позволяет разделять смеси веществ, очень близких по составу, строению и свойствам);
- возможность очищать вещества от примесей;
- простота выполнения (у некоторых вариантов хроматографии) и надежность аппаратуры;
- возможность автоматизировать процесс;
- высокая скорость анализа;
- точность метода (относительная ошибка определения 1–2%);

– высокая информативность результатов (возможность одновременно проводить идентификацию, оценку чистоты и количественное определение веществ).

В фармацевтическом анализе применяют различные виды хроматографии для идентификации, оценки чистоты и количественного определения фармацевтических субстанций индивидуально и в лекарственных формах (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Виды хроматографии				Техника разделения
Название метода (аббревиатура)	Агрегатное состояние ПФ	Агрегатное состояние НФ	Процесс разделения	
Жидкость-жидкостная хроматография (ЖЖХ)	Жидкое	Жидкое	Распределение	ЖХ ВЭЖХ ТСХ БХ ГХ
Газожидкостная хроматография (ГЖХ)	Газообразное	Жидкое	Распределение	ВЭЖХ ЖХ БХ ГХ
Жидкостная хроматография (ЖХ)	-	-	-	ВЭЖХ ЖХ БХ ГХ
Газовая хроматография (ГХ)	Газообразное	Твердое	Адсорбция	ГХ

Примечание: Аббревиатуры (русская – английская): жидкостная хроматография (ЖХ) – LC; газожидкостная хроматография (ГХ) – GLC; высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) – HPLC; тонкослойная хроматография (ТСХ) – TLC; бумажная хроматография (БХ) – PC; газовая хроматография (ГХ) – GSC

3.4.1. ИОНООБМЕННАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Ионообменная хроматография довольно широко применяется в фармацевтическом анализе для разделения смесей ЛВ. В качестве ионообменных сорбентов (ионитов) используют твердые нерастворимые вещества минерального или органического происхождения. Сорбтив (анализируемый объект) находится в растворе в диссоциированном состоянии. Процесс разделения заключается в ионном обмене активных групп твердой фазы (сорбента) с ионами в растворе. Иониты, вступающие в обмен с катионами, называют катионитами, с анионами – анионитами.

В качестве катионитов применяют оксид алюминия, щелочной силикагель, различные природные алюмосиликаты и др. В качестве анионитов применяют оксид алюминия, гидроксид циркония и др.

Ионообменные сорбенты органического происхождения (ионообменные смолы) представляют собой продукты химической переработки угля или лигнина. Сорбционные свойства ионообменных смол задают в процессе их производства. Ионообменные смолы катиониты содержат в своих молекулах сульфо-, фосфо- или карбоксильные группы. Ионообменные смолы аниониты представ-

ляют собой полиамины. Биполярные ионообменные сорбенты амфолиты содержат одновременно кислотные и основные группы и, в зависимости от pH среды, проявляют свойства катионитов или анионитов.

Качество ионитов обусловлено сорбционной емкостью, физическими свойствами и химической стойкостью.

Сорбционная емкость (активность сорбента) условно характеризует количество растворенного электролита, поглощенного единицей веса или объема сорбента. Емкость сорбента определяют в статических и динамических условиях.

Статическая обменная емкость (COE) соответствует ионообменному равновесию, установившемуся между ионитом и раствором электролита определенной концентрации.

Сорбционную емкость в динамических условиях отражают два показателя: **динамическая емкость до проскока (ДОЕ)** и **полная динамическая обменная емкость (ПДОЕ)**.

ДОЕ характеризует емкость сорбента до появления первой порции соответствующего иона в фильтрате, ПДОЕ – до полного прекращения извлечения соответствующего иона из раствора.

Физические свойства ионообменных сорбентов характеризуют величина насыпного веса, влагосодержание в воздушно сухом состоянии, стойкость к растворителям, набухаемость, теплостойкость, механическая прочность.

Химическую стойкость сорбентов отражает устойчивость по отношению к тем рабочим средам, в которых происходит сорбция и регенерация. Мерой стойкости служит степень потери веса сорбента и потери емкости.

3.4.2. ТОНКОСЛОЙНАЯ И БУМАЖНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Тонкослойная (ТСХ) и бумажная (БХ) хроматография (хроматография на бумаге) представляют собой разновидности планарной (плоскостной) хроматографии.

В этих методах разделение веществ обусловлено несколькими механизмами: адсорбционным, распределительным, ионообменным, ион-парным, эксклюзионным (гель-проникающим), хиральным или любой их комбинацией.

В **методе ТСХ** разделение проводят на пластинках (стеклянных, металлических или полимерных), покрытых тонким слоем адсорбента, который удерживает неподвижный растворитель. В качестве адсорбентов наиболее часто используют оксиды алюминия, кальция, цинка, магния, кремния (силикагель), активированный уголь, синтетические цеолиты, различные сорта глин, крахмал, целлюлозу, тальк, полиамидные смолы и др.

В **методе бумажной хроматографии** для разделения используют специальную хроматографическую бумагу, которую готовят из высококачественных волокнистых сортов хлопка. Она должна быть однородной по плотности, толщине и направлению ориентирования волокон, химически чистой и инертной по отношению к подвижной фазе (ПФ) и разделяемым компонентам.

Размеры пластинки (бумаги) могут быть различными (длина и ширина от 5 до 50 см) в зависимости от целей эксперимента (рис. 37).



Рис. 37. Подготовка пластинки для хроматографирования

Предварительно носитель (пластинку или бумагу) пропитывают одним из растворителей (неподвижная фаза; НФ). В качестве НФ используют полярные жидкости. Наиболее часто неподвижной фазой служит вода, сорбированная в виде тонкого слоя в порах сорбента или порах гидрофильной бумаги (примерно до 25% по массе). Эта связанная вода по структуре и физическому состоянию сильно отличается от обычной воды. В этой воде и растворяются компоненты разделяемых смесей.

В качестве ПФ используют менее полярные жидкости, несмешивающиеся с неподвижными растворителями (например, хлороформ, гексан и др.).

В процессе хроматографирования жидкая ПФ перемещается по пластинке (бумаге), пропитывая ее, от линии старта до линии финиша растворителя.

Техника обоих видов хроматографии (ТСХ И БХ) в основном одинакова. На поверхности пластинки (листе бумаги) осторожно, чтобы не повредить слой сорбента, карандашом намечают *линию старта* (на расстоянии 2–3 см от нижнего края пластинки) и *линию финиша растворителя* (около 1 см от верхнего края пластинки или бумаги) (рис. 38, 41).

На линию старта пластинки (бумаги) капилляром или микрошприцем наносят пробу (небольшое количество раствора в подходящем растворителе смеси разделяемых веществ). В ряде случаев параллельно на линию старта наносят определенные количества вещества-стандарта и веществ-свидетелей (которые предположительно содержатся в анализируемой пробе). Дают растворителю испариться.

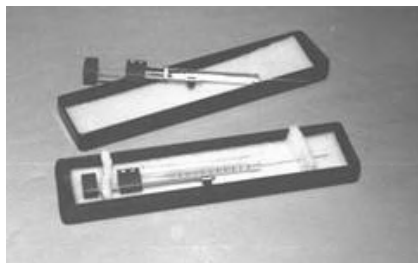


Рис. 38 – Нанесение пробы образца на линию старта хроматограммы (А); микрошприцы (В)

Затем помещают пластинку в хроматографическую камеру в жидкую подвижную фазу, представляющую собой специально подобранный для этих целей растворитель или систему растворителей. В случае бумажной хроматографии полоску хроматографической бумаги подвешивают вертикально, погружая ее в ПФ растворителя в колонку для хроматографирования ниже линии старта (рис. 33).

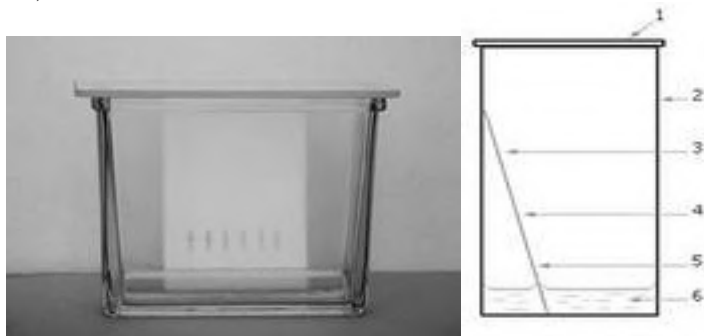


Рис. 39. Положение пластинки в хроматографической камере:
А – фронтальный вид; Б – вид сбоку.

Закрывают камеру крышкой и хроматографируют до тех пор, пока ПФ не достигнет обозначенной на бумаге линии фронта растворителя (рис. 40).

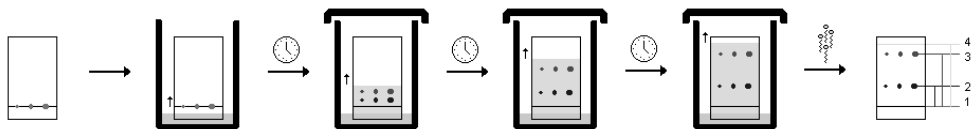


Рис. 40. Процесс хроматографирования анализируемого образца

Пластинку (бумагу) извлекают из хроматографической камеры, сушат на воздухе до удаления запаха растворителя (или способом, указанным в частной ФС). Детектируют пятна на хроматограмме и идентифицируют компоненты смеси (рис. 41).



Рис. 41. Хроматограмма анализируемого образца

Для детектирования пятен на хроматограммах используют:

– **облучение ультрафиолетовым светом.** На сорбенте без флуоресцирующего индикатора пятна флуоресцирующих соединений светятся. На сорбенте с флуоресцирующим индикатором нефлуоресцирующие соединения дают несветящееся пятно, в то время как сорбент светится;

– **термическую обработку.** После высушивания на воздухе хроматограмму осторожно нагревают примерно до 200°C, не допуская потемнения слоя сорбента. При этом пятна проявляются в виде коричневых зон (за счет частичного термоллиза органических компонентов);

– **химическую обработку.** Хроматограммы обрабатывают указанным в НД реактивом, образующим окрашенные соединения с компонентами смеси. Для этого используют **универсальные** (пары иода, аммиака, брома и др.) или **селективные** реактивы (реактив Драгендорфа, нингидрин, аммиачный раствор меди сульфата и др.).

При химическом детектировании селективные реагенты взаимодействуют с соединениями определенной природы и окрашивают пятна в соответствующий цвет. Например, проявление парами аммиака позволяет идентифицировать фенольные соединения за счет возникновения характерной окраски в УФ-свете: кверцетин – ярко-желтой, рутин – желтой, гиперозид – бурой, хлорогеновую кислоту – ярко-голубой, кофейную кислоту – голубой.

Применяют и другие способы детектирования пятен: измеряют радиоактивность; длину волны флуоресцирующего излучения и др.

На поверхности пластинки определяют и отмечают (обводят карандашом) положение пятен (должны иметь овальную или круглую форму).

Согласно НД наиболее часто пятна (вещества) на хроматограммах идентифицируют по положению пятна вещества-стандарта или свидетеля (рис. 35) или по величине R_f (коэффициент подвижности; фактор удерживания; R_f -актор), сравнивая полученное значение с приведенным в частной ФС. Однако зачастую идентификация по величине R_f носит предварительный характер.

Для идентификации веществ по величине R_f измеряют линейкой расстояние от линии старта до середины каждого пятна (l_i , см) и от линии старта до линии финиша растворителя (L , см). Величину R_f рассчитывают по формуле

$$R_f = \frac{V_i}{V_2} = \frac{(l_i/t)}{(L/t)} = \frac{l_i}{L}. \quad (3.39)$$

где V_i , l_i/t – скорость перемещения i -го компонента; V_E , L/t – скорость перемещения растворителя; l_i – расстояние от линии старта до середины соответствующего пятна, см; L – фронт растворителя, см.

Обычно коэффициент подвижности R_f находится в интервале 0–1. Оптимальное значение R_f – 0,3–0,7. Условия хроматографирования подбирают так, чтобы величина R_f отличалась от 0 и 1.

Коэффициент подвижности R_f является важной характеристикой системы сорбент-сорбат. Для воспроизводимых и строго постоянных условий хромато-

графирования коэффициент подвижности R_f – const. При совпадении значений коэффициентов подвижности испытуемого вещества и вещества-свидетеля можно с большой долей вероятности идентифицировать наличие аналогичного вещества в анализируемом образце.

На величину коэффициента подвижности R_f влияют:

- природа, качество, чистота растворителя;
- природа, качество, равномерность зернения и толщина слоя сорбента;
- активность сорбента (содержание в нем воды);
- техника эксперимента (масса образца, длина пробега растворителя);
- навыки экспериментатора и др.

На практике коэффициент подвижности R_f может в допустимых пределах отличаться от приведенного в НД ($\pm 2\%$). Нивелировать влияние перечисленных выше факторов на величину коэффициента подвижности R_f позволяет использование относительного коэффициента подвижности R_s , который является более объективной характеристикой подвижности вещества:

$$R_s = \frac{l}{l_{cm}} = \frac{R_f}{(R_f)_{cm}}, \quad (3.40)$$

где l , l_{cm} – соответственно расстояние от линии старта до центра пятна испытуемого вещества и вещества-стандарта, см; R_f , $(R_f)_{cm}$ – соответственно коэффициенты подвижности испытуемого вещества и вещества-стандарта.

В качестве стандарта используют вещества, имеющие в условиях опыта $R_f \approx 0,5$. По химической природе стандарт должен быть близок к разделяемым веществам. При использовании стандарта величина R_s определяемого вещества может варьировать в пределах 0,1–10. Оптимальным является стандарт, относительно которого R_s определяемого вещества находится в пределах от 0,5 до 2,0.

Более надежно идентифицировать разделяемые вещества позволяют эталонные вещества или **вещества-свидетели (стандартные образцы)**, содержание которых предполагают в анализируемой пробе.

В качестве **стандартных образцов (СО)** в ГФ предусмотрено использование Фармакопейных стандартных образцов, введенных в действие уполномоченным органом (EP CRS, BP CRS, USP RS, государственные стандартные образцы ГСО и др.).

В ряде случаев для проведения рутинных (однотипных) анализов в качестве стандартных образцов используют рабочие стандартные образцы (**РСО**), представляющие собой образцы серийных субстанций, соответствующие требованиям ФС и калиброванные по Фармакопейным стандартным образцам.

Характеристикой разделения двух компонентов смеси служит критерий (степень) разделения $R_{(A/B)}$:

$$R_{(AB)} = \frac{\Delta l}{a(A) / 2 + a(B) 2} = \frac{2\Delta l}{a(A) + a(B)}, \quad (3.41)$$

где Δl – расстояние между центрами пятен компонентов A и B ; $a(A)$ и $a(B)$ – соответственно диаметры пятен A и B на хроматограмме.

Чем больше величина $R_{(A/B)}$, тем более четко разделяются пятна компонентов A и B на хроматограмме.

Селективность разделения двух веществ A и B отражает коэффициент разделения α :

$$\alpha = \frac{l_B}{l_A}, \quad (3.42)$$

где l_A , l_B – соответственно расстояние от линии старта до центра пятна компонентов A и B . Если $\alpha = 1$, то компоненты не разделяются.

Согласно ГФ метод ТСХ (БХ) используют для испытания на подлинность (идентификация), чистоту и количественное определение анализируемых ЛВ.

ДЛЯ ИСПЫТАНИЯ НА ПОДЛИННОСТЬ на одну хроматограмму одновременно наносят одинаковые количества анализируемого ЛВ и соответствующего стандартного образца ЛВ. При идентичности веществ соответствующие им хроматографические зоны имеют одинаковую форму, интенсивность окраски или поглощения и равные значения R_f (рис. 42).

Иногда для установления подлинности ЛВ хроматографируют смесь равных количеств испытуемого и стандартного вещества. В случае их идентичности на хроматограмме появляется одно пятно.

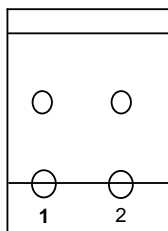


Рис. 42. Испытания на подлинность методом ТСХ
субстанции парацетамола:
1 – испытуемый образец;
2 – ГСО парацетамола.

ИСПЫТАНИЕ НА ЧИСТОТУ основано на различии в величине R_f основного вещества и примесей в условиях хроматографирования.

О чистоте судят по количеству, величине и интенсивности окраски (или поглощения) дополнительных пятен (примесей), обнаруживаемых на хроматограмме помимо основного ЛВ.

Для полуколичественной оценки содержания примесей на пластинку наносят определенные количества анализируемого ЛВ и стандартных образцов (ГСО или РСО) идентифицированных примесей в количествах, соответствующих их предельному содержанию. Содержание примеси оценивают, сравнивая зону примеси в анализируемом ЛВ по совокупности величины и интенсивности окраски с пятнами соответствующих растворов свидетелей (рис. 42).

ПРИМЕР: Оцените качество субстанции сульфадиметоксина по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 43).

Согласно ФС на хроматограмме пятно посторонней примеси в испытуемом растворе, находящееся на уровне пятна диазепамы, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно раствора сравнения (не более 0,1%). На линию старта пластинки нанесены 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора субстанции (1) и 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения сульфадиметоксина (2).

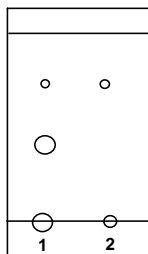


Рис. 43. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции сульфадиметоксина:

1 – испытуемый образец; 2 – раствор сравнения сульфадиметоксина.

РЕШЕНИЕ: Результаты испытания достоверны, так как четко видно пятно раствора сравнения (0,25 мкг).

На хроматограмме пятно посторонней примеси по совокупности величины и интенсивности поглощения не превышает пятно раствора сравнения (0,5 мкг).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Субстанция сульфадиметоксина по содержанию посторонних примесей соответствует требованиям ФС (менее 0,1%).

Для оценки количественного содержания неидентифицированных примесей (с неустановленной химической структурой) при достаточном сходстве пятен примеси по форме и окраске с пятнами основного вещества в нормативной документации (ГФ, ФС) допускается использование соответствующего количества основного вещества в качестве свидетеля. При этом раствор сравнения готовят из раствора испытуемой субстанции разбавлением соответствующим растворителем до объема, указанного в частной ФС.

ПРИМЕР: Оцените качество субстанции диазепамы по приведенной хроматограмме (рис. 44) по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС.

Согласно ФС на хроматограмме пятно посторонней примеси в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,1%).

Для приготовления раствора сравнения 1 мл испытуемого раствора разбавляют ацетоном до 10 мл.

На линию старта пластинки нанесены 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора субстанции (1); 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения (2); 5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения (3). Результаты испытания достоверны, если четко видно пятно раствора сравнения (0,25 мкг).

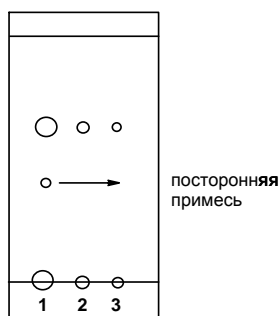


Рис. 44. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции диазепам

РЕШЕНИЕ: Результаты испытания достоверны, так как четко видно пятно раствора сравнения (0,25 мкг).

На хроматограмме пятно посторонней примеси по совокупности величины и интенсивности поглощения не превышает пятно раствора сравнения (0,5 мкг).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Субстанция диазепам по содержанию посторонних примесей соответствует требованиям ФС (менее 0,1%)

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ КОМПОНЕНТОВ после разделения определяют:

- **методом денситометрии** (согласно НД используют наиболее часто), основанном на зависимости интенсивности окраски пятна от содержания в нем определяемого окрашенного компонента;
- **оптимальным аналитическим методом** после экстракции вещества с определенных участков хроматограммы соответствующим растворителем;
- **методом гравиметрии**, взвесив вырезанное пятно с веществом с хроматограммы и такую же по площади чистую хроматографическую бумагу. По разности находят массу анализируемого вещества;
- **по градуировочному графику**, используя пропорциональную или линейную зависимость между площадью пятна и содержанием определяемого вещества в пятне.

Относительная погрешность количественного определения веществ методом ТСХ (БХ) составляет 5–10%.

3.4.3. ГАЗОВАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Газовая хроматография представляет собой метод колоночной хроматографии, в котором компоненты смеси разделяются за счет равновесного рас-

пределения между двумя фазами – газом-носителем (ПФ) и НФ, нанесенной в виде тонкой пленки на поверхность твердого инертного носителя или стенки хроматографической колонки.

Если неподвижная фаза (НФ) твердая, то метод называют газoadсорбционной хроматографией (ГАХ), если жидкая – газожидкостной хроматографией (ГЖХ). Наиболее распространен вариант ГЖХ.

Твердые носители (НФ) должны обладать высокой механической прочностью, химической инертностью, малой адсорбционной активностью.

В качестве **НФ** применяют оксиды алюминия, кремния (IV) (в форме диатомида, кизельгура, целита и др.); фторуглероды (тефлон, полихром); полистирол; полисорбы; плавленый кварц; стеклянные шарики; песок; графитированную сажу (карбохром) и др.

Жидкие носители (НФ) должны иметь химическую инертность к компонентам анализируемой смеси и твердому носителю, высокую селективность, малую вязкость, незначительную летучесть, достаточную термическую устойчивость, прочно удерживаться на поверхности твердого носителя.

В качестве **НФ** применяют углеводороды (индивидуальные или смеси) с числом углеродных атомов в цепи от 10 до 30 (например, вазелиновое масло, высококипящее авиационное масло), силиконы, полигликоли, полиэферы, амиды, амины, жирные кислоты и др.

Подвижной фазой (ПФ) служит газ-носитель, в котором содержится анализируемая смесь. В качестве газа-носителя наиболее часто применяют водород, гелий, аргон, азот, воздух, реже оксид углерода(IV). В условиях газожидкостной хроматографии газ-носитель не должен растворяться в неподвижной фазе и адсорбироваться твердым носителем.

Процесс разделения сложной смеси обусловлен многократным протеканием процессов растворения и выделения газа в жидкую пленку и одновременным перераспределением компонентов смеси между фазами за счет различия коэффициентов распределения анализируемых веществ.

На выходе из колонки компоненты в ПФ регистрируют с помощью **детекторов**, которые подразделяют на **селективные и неселективные**.

К неселективным детекторам (генерируемый сигнал не зависит от химической природы разделяемых веществ) относят термокондуктометрические детекторы (катарометры, пламенно-ионизационные, электрохимические).

К селективным детекторам (генерируемый сигнал зависит от природы разделяемых веществ) относят термоионные, пламенно-фотометрические, электронозахватные и др. детекторы.

Наиболее часто используют неселективные детекторы.

Метод ГЖХ заключается в том, что анализируемую смесь (обычно раствор) летучих компонентов переводят в парообразное состояние, после чего она смешивается с потоком инертного газа-носителя и образует с ним подвижную фазу (ПФ).

Компоненты анализируемой смеси (**сорбаты**) вместе с ПФ передвигаются вдоль стационарной фазы (НФ) новыми порциями непрерывно подаваемого газа-носителя. При этом внутри хроматографической колонки (4) многократно

повторяется равновесный процесс сорбции и десорбции хроматографируемого вещества между НФ и ПФ по мере движения ПФ вдоль НФ по всей длине колонки до тех пор, пока пары разделяемых веществ не покинут колонку вместе с газом-носителем (рис. 45).

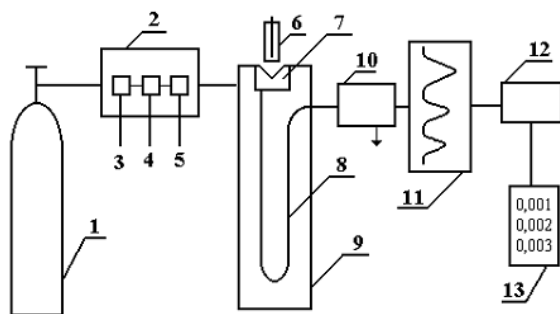


Рис. 45. Схема газового хроматографа: 1 – баллон со сжатым газом (источник подвижной фазы); 2 – блок подготовки газа-носителя; 3 – регулятор расхода газа – носителя; 4 – измеритель расхода газа; 5 – фильтр; 6 – устройство ввода пробы (микрошприц); 7 – испаритель; 8 – хроматографическая колонка в термостате; 9 – термостат; 10 – детектор; 11 – регистрирующий прибор (самописец, компьютер); 12 – электронный усилитель; 13 – принтер.

Основной узел газового хроматографа – дозатор-испаритель. Он точно дозирует количество пробы и вводит ее в хроматографическую колонку. Обычно вводят 1–10 мл газообразного образца или 0,1–10 мкл жидкого в зависимости от концентрации и числа разделяемых компонентов. Газообразную пробу вводят медицинским шприцем, жидкую – микрошприцем.

Температура в дозаторе-испарителе должна обеспечить быстрое и полное испарение жидкого образца.

Парообразный (газообразный) образец вместе с газом-носителем поступает в колонку, в которой происходит сорбирование. Наиболее часто используют спиральные, U-, W-образные колонки длиной от 2 м и менее до нескольких десятков метров. Внутренний диаметр колонок 3–6 мм. Материал колонок должен быть химически инертен к компонентам пробы. Обычно колонки изготавливают из нержавеющей стали, меди, латуни, стекла.

Сорбция образцов сильно зависит от температуры, поэтому хроматографические колонки, как правило, термостатируют. Обычно температура колонки выше комнатной. Однако при разделении низкокипящих газов температура в колонке ниже 0°C.

В зависимости от силы взаимодействия с поверхностью сорбента компоненты перемещаются вдоль колонки с разной скоростью.

Некоторые компоненты (их называют **неудерживаемыми**) покидают колонку вместе с подвижной фазой. Время удерживания неудерживаемых компонентов характеризует «**мертвое время**» колонки.

Компоненты смеси распределяются между ПФ и НФ согласно их коэффициентам распределения (K):

$$K = \frac{c(НФ)}{c(ПФ)}, \quad (3.43)$$

где $c(НФ)$, $c(ПФ)$ – соответственно содержание определяемого компонента в неподвижной и подвижной фазах, находящиеся в динамическом равновесии, г/мл.

Чем больше коэффициент распределения, тем дольше вещество находится в колонке и тем позже покинет хроматографическую колонку. При хроматографировании первым покидает колонку компонент, имеющий наименьший коэффициент распределения.

В результате хроматографирования из хроматографической колонки вместе с газом-носителем выходят зоны (объемы) парообразных хроматографируемых веществ, разделенных полностью или частично.

Пары разделенных компонентов вместе с газом-носителем поступают в детектор хроматографа, который постоянно фиксирует состав хроматографируемого образца на выходе из колонки. При этом детектор измеряет не концентрацию анализируемого вещества в подвижной фазе, а какую-либо физическую величину, функционально связанную с ней (электропроводность, оптическую плотность и др.).

В зависимости от концентрации компонента в парогазовой смеси детектор генерирует электрический сигнал, который усиливает и фиксирует регистратор хроматографа в виде **хроматограммы**. Она записывается на диаграммной ленте или мониторе компьютера (рис. 40, 41).

Хроматограмма – график зависимости сигнала детектора, пропорциональный концентрациям разделяемых компонентов, от времени хроматографирования.

Система координат хроматограммы: **ось абсцисс** – время (расстояние); **ось ординат** – величина аналитического сигнала.

Хроматограмма состоит из пиков, разделенных базовой линией (соответствует сигналу только от подвижной фазы – растворителя). Каждому разделенному компоненту смеси соответствует пик на хроматограмме (рис. 46, 47).

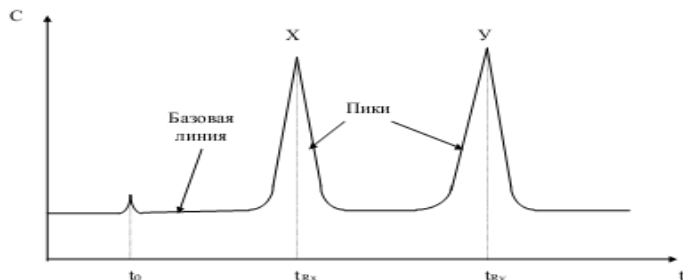


Рис. 46. Параметры хроматограммы

Базовая линия соответствует промежутку времени, в течение которого детектор регистрирует сигнал только подвижной фазы.

Пик – кривая, описывающая постепенное нарастание концентрации на выходе из колонки и последующее постепенное уменьшение. В идеале она приближается к кривой гауссова распределения.

Время появления максимума пика на хроматограмме называется временем удерживания t_R .

Хроматограмму используют для качественной и количественной оценки компонентов разделяемой смеси по результатам анализа.

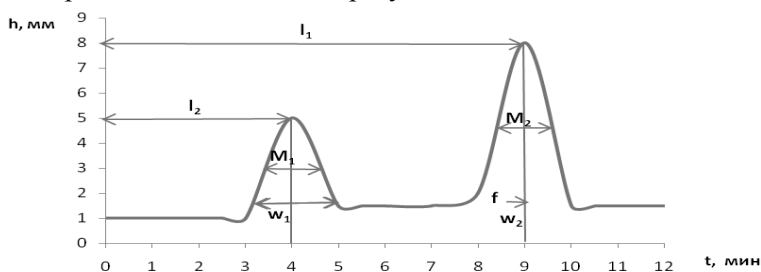


Рис. 47. Хроматограмма и ее основные параметры: пики разделяемых компонентов (1 и 2); t_1 , t_2 – соответственно время удерживания разделяемых компонентов; t_0 – время удерживания несорбирующегося компонента (растворителя); W_1 , W_2 – ширина пиков разделяемых компонентов у основания; $W_{0,5}$ – ширина пика на середине его высоты (при гауссовой форме пиков).

Параметрами хроматограммы являются:

– **время удерживания** – качественная характеристика каждого компонента. Измеряется от момента ввода пробы до момента выхода максимума (вершины) пика. Зависит от:

- природы хроматографируемого вещества;
- природы газа-носителя;
- природы, массы и скорости прохождения ПФ через хроматографическую колонку;
- температуры, длины колонки;

– **время выхода τ_0 несорбируемого компонента** (растворителя). Определяется соотношением:

$$\tau_0 = L/v, \quad (3.44)$$

где L – длина хроматографической колонки; v – линейная скорость движения потока газа-носителя;

– **исправленное время удерживания каждого определяемого компонента** ($\tau_i = \tau_i - \tau_0$) – время, в течение которого данный компонент находится в НФ; пропорционально коэффициенту распределения данного компонента определяемой смеси;

– *относительное время удерживания* ($\tau_r = \frac{\tau}{\tau_s}$) и *относительное испаренное время удерживания* ($\tau_r = \frac{\tau - \tau_0}{\tau_s - \tau_0}$),

где τ – время удерживания анализируемого вещества; τ_s – время удерживания стандартного вещества (стандарта); τ_0 – время выхода несорбируемого компонента при хроматографировании веществ в одних и тех же условиях.

Относительное время удерживания меньше зависит от внешних условий, чем время удерживания. На практике чаще измеряют не время удерживания, а **расстояние удерживания l** , пропорциональное времени удерживания. На хроматограмме оно соответствует расстоянию в миллиметрах от точки, соответствующей моменту ввода пробы, до абсциссы, соответствующей положению максимума (вершины) пика.

ПРИМЕР: Оцените качество каплей «Валеодикрамен» по относительно-му времени удерживания ментола (согласно ФС должно быть от 0,90 до 1,01), если скорость движения диаграммной ленты (V) – 1800 мм/час, расстояние удерживания стандартного образца (PCO) ментола рацемического – 115 мм, ментола в испытуемом образце «Валеодикрамена» – 97 мм.

РЕШЕНИЕ: Время удерживания ментола в испытуемом образце «Валеодикрамена» равно

$$\tau = \frac{L}{V} = \frac{97}{1800} = 0,054 \text{ ч} = 0,054 \cdot 3600 = 194,4 \text{ с.}$$

Время удерживания PCO ментола равно

$$\tau_s = \frac{L}{V} = \frac{115}{1800} = 0,064 \text{ ч} = 0,064 \cdot 3600 = 230,4 \text{ с.}$$

Относительное время удерживания ментола в испытуемом образце ко времени удерживания PCO ментола рацемического равно:

$$\tau_r = \frac{\tau}{\tau_s} = \frac{194,4}{230,4} = 0,84.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Испытуемый образец «Валеодикрамена» не соответствует требованиям ФС по относительному времени удерживания ментола.

T – коэффициент асимметрии (фактор асимметричности) характеризует процесс необратимой сорбции вещества на сорбенте. Чем меньше значение коэффициента асимметрии (T), тем лучше вещество элюируется с колонки. Если значение коэффициента асимметрии (T) **больше 2**, то результат анализа будет точнее.

Коэффициент асимметрии рассчитывают по формуле

$$T = \frac{W}{2f}, \quad (3.45)$$

где W – ширина пика на 5% высоты (мм); f – ширина от восходящей части пика на 5% высоты (мм).

ПРИМЕР: Оцените асимметрию (T) пика (хвостовой фактор) атенолола (согласно ФС должна быть не более 2,0), если ширина пика атенолола на 5% высоты 36 мм, ширина от восходящей части пика на 5% высоты – 8 мм.

РЕШЕНИЕ: Коэффициент асимметрии пика атенолола равен

$$T = \frac{W}{2f} = 2,25.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Асимметрия пика атенолола 2,25 не соответствует требованиям ФС.

В ряде случаев используют параметры:

– **объем удерживания (удерживаемый объем):** равен объему ПФ, который выносит из колонки все анализируемое вещество. Объем удерживания рассчитывают по формуле

$$V = v \cdot \tau, \quad (3.46)$$

где v – скорость движения ПФ; τ – время удерживания;

– **коэффициент удерживания (замедления) R :** равен отношению скорости перемещения w данного компонента вдоль хроматографической колонки к скорости v движения потока газа-носителя:

$$R = \frac{w}{v} = \frac{L \cdot \tau_0}{L \cdot \tau} = \frac{\tau_0}{\tau}, \quad (3.47)$$

где L – длина колонки; τ – время удерживания данного компонента; τ_0 – время выхода несорбируемого компонента.;

– **коэффициент емкости (κ)** – равен отношению исправленного времени удерживания ($\tau' = \tau - \tau_0$) данного компонента к τ_0 :

$$\kappa = \frac{(\tau - \tau_0)}{\tau_0}, \quad (3.48)$$

чем выше κ , тем большее время находится данный компонент в НФ.

Параметрами разделения двух веществ являются:

– **степень разделения R_s (разрешение пиков)** – характеризует разделение двух пиков на хроматограмме. Рассчитывают по формуле

$$R_s = \frac{2\Delta\tau}{a(1) + a(2)} = \frac{\Delta\tau}{a(1)_{1/2} + a(2)_{1/2}}, \quad (3.49)$$

где $\Delta\tau = \tau_2 - \tau_1$ – разность времени удерживания разделяемых компонентов 1 и 2; $a(1)$ и $a(2)$ – ширина пиков; $a(1)_{1/2}$ и $a(2)_{1/2}$ – полуширина пиков.

Степень разделения веществ является мерой селективности (*селективность* – способность системы разделять введенную пробу на ряд веществ).

Степень разделения характеризует пригодность системы для отделения компонентов друг от друга. Если $R_s < 1$, то пики веществ не разделены полностью. При $R_s > 1$ два компонента смеси разделяются полностью. Если R_s имеет значение 5 и более, то степень разделения веществ возрастает. Однако это увеличивает длительность анализа. Для количественного разделения достаточно, чтобы $R_s = 1,5$.

ПРИМЕР: Рассчитайте разрешение (R) между пиками примеси А кетамина и субстанции кетамина (согласно ФС должно быть не менее 1,5), если при хроматографировании 20 мкл раствора для проверки пригодности системы время удерживания пика примеси А составило 192 с, кетамина – 262 с (должно быть 3–4,5 мин).

Ширина пиков примеси А кетамина и субстанции кетамина на половине высоты пика составила соответственно 9 и 25 с.

РЕШЕНИЕ: Разрешение (R) между пиками субстанции кетамина и примеси А кетамина равно

$$R_s = \frac{2\Delta\tau}{a(1) + a(2)} = \frac{\Delta\tau}{a(1)_{1/2} + a(2)_{1/2}} = (262 - 192)/(9 + 25) = 2,05.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Разрешение (R) между пиками субстанции и примеси (2,05) соответствует требованиям ФС.

Степень разделения зависит от коэффициента разделения (α) и числа теоретических тарелок (n).

Коэффициент разделения (α) рассчитывают по формуле

$$\alpha = \frac{\tau_2 - \tau_0}{\tau_1 - \tau_0} = \frac{K_2}{K_1}, \quad (3.50)$$

где τ_1 , τ_2 – соответственно время удерживания компонентов 1 и 2; τ_0 – время выхода несорбируемого компонента; K_1 и K_2 – соответственно коэффициенты распределения компонентов 1 и 2.

Коэффициент разделения (α), как и степень разделения, характеризует *селективность* (избирательность) НФ по отношению к двум данным компонентам и относительное расположение разделяемых пиков на хроматограмме.

Если $\alpha = 1$, то $R_s = 0$, в этом случае два хроматографируемые вещества не разделяются. Чем больше величина α , тем лучше разделение пиков на хроматограмме, тем более селективна ПФ по отношению к двум данным разделяемым веществам.

Эффективность хроматографической колонки характеризует число теоретических тарелок (n) и величина, эквивалентная теоретической тарелке (ВЭТТ).

Теоретическая тарелка – это участок зоны внутри хроматографической колонки, на котором устанавливается динамическое равновесие в распределении вещества между ПФ и НФ (сорбция и десорбция).

Число теоретических тарелок – это количество переносов (переходов) вещества через границу раздела двух фаз – ПФ и НФ. Чем больше количество таких переходов (число теоретических тарелок), тем выше эффективность хроматографической колонки.

Число теоретических тарелок обычно указывают в методиках анализа в разделе «Пригодность хроматографической системы». Оно может составлять от нескольких сотен до нескольких тысяч.

Число теоретических тарелок рассчитывают по формуле

$$n = 5,545(\tau / a_{1/2})^2, \quad (3.51)$$

где τ – время (расстояние) удерживания данного компонента смеси; $a_{1/2}$ – полуширина пика, выраженная в тех же единицах, что и τ .

ПРИМЕР: Оцените пригодность хроматографической системы по числу теоретических тарелок (согласно ФС должно быть не менее 3000) для определения посторонних примесей в субстанции доксазозина мезилата методом ВЭЖХ, если время удерживания пика доксазозина 325 с, а ширина пика на половине высоты – 12 с.

РЕШЕНИЕ: Число теоретических тарелок пика доксазозина равно

$$n = 5,545\left(\frac{\tau}{a_{1/2}}\right)^2 = \frac{5,545 \cdot 325^2}{12^2} = \frac{5,545 \cdot 105625}{144} = 4067,29 \approx 4067.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Число теоретических тарелок для пика доксазозина (4067) соответствует требованиям ФС.

Величина, эквивалентная теоретической тарелке (ВЭТТ), представляет собой участок хроматографической колонки (Н), равный высоте слоя сорбента, при прохождении которого акт сорбция-десорбция успевает произойти в среднем один раз.

ВЭТТ рассчитывают по формуле

$$H = L / n, \quad (3.52)$$

где L – длина хроматографической колонки, n – число теоретических тарелок.

Чем меньше величина ВЭТТ, тем меньше размыта зона (полоса) отделяемого компонента при его выходе из колонки. Оптимальная величина ВЭТТ составляет около 1,5 мм.

Процессы хроматографического разделения очень сильно зависят от температуры. Увеличение температуры несколько снижает селективность хроматографической колонки, но эффективность разделения возрастает. Это обусловлено увеличением средней скорости движения молекул в парогазовой ПФ и уменьшением разности скоростей «убегающих» и «отстающих» частиц одного и того же вещества. В результате пики на хроматограммах (зоны разделяемых веществ) становятся более узкими и менее размытыми.

При сравнительно низких температурах (около 200–250°C) разделяют и определяют относительно легколетучие вещества: некоторые углеводороды, спирты, эфирные масла; при более высоких (около 250–400°C) – фенолы, высокомолекулярные спирты, жирные кислоты. В ряде случаев используют про-

граммирование температур с постепенным повышением. Это позволяет сначала отделять более летучие компоненты смеси, а затем – менее летучие.

Хроматографический анализ широко используется в фармацевтическом анализе. Однако это возможно только при условии *пригодности хроматографической системы*.

Для **проверки пригодности хроматографической системы** в ФС на фармацевтические субстанции в раздел **ПОСТОРОННИЕ ПРИМЕСИ** включены следующие формулировки:

- время удерживания пика основного вещества не должно отличаться больше чем на 2% от среднего результата;
- время удерживания пиков неидентифицированных примесей относительно времени удерживания пика идентифицированной примеси (относительное время удерживания) должно иметь значения, соответствующие приведенным в ФС;
- на хроматограмме раствора для проверки пригодности системы должно наблюдаться количество пиков, указанное в ФС, при соблюдении порядка выхода компонентов;
- хроматограмма раствора для проверки пригодности системы по виду и параметрам разделения должна соответствовать хроматограмме, приложенной к стандартному образцу субстанции для проверки пригодности системы;
- разрешение (R) между пиками субстанции и примесей или соседними пиками должно быть не менее приведенного в ФС значения;
- фактор асимметрии (хвостовой фактор) пика основного вещества должен быть не более приведенного в ФС значения;
- число теоретических тарелок для основного вещества или для обозначенных примесей должно быть не менее приведенного в ФС значения;
- относительное стандартное отклонение площади пика субстанции или соответствующей примеси при 5 повторных вводах проб не должно превышать приведенное в ФС значение (%);
- отношение величины сигнал/шум должно иметь значение, не превышающее приведенное в частной ФС.

3.4.4. ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Жидкостная хроматография основана на тех же принципах, что и газовая хроматография. Отличие заключается в том, что в качестве ПФ вместо газаносителя используется поток жидкости, не смешивающийся с НФ, находящейся в колонке.

Жидкостная хроматография позволяет анализировать практически любые смеси веществ, растворимые в том или ином растворителе. Важной особенностью метода является возможность проведения процесса при комнатной температуре, что позволяет анализировать белки, аминокислоты и другие термолabile вещества.

Приборы для жидкостной хроматографии имеют некоторые конструктивные особенности (рис. 48). В частности, ПФ подается в хроматограф под определенным давлением, так как хроматографическая колонка обладает высоким

сопротивлением потоку. Колонки обычно имеют высоту 7,5-25 см с диаметром 0,3-0,8 см для обычных приборов и 0,1-0,2 см – для микроколоночных приборов. Их изготавливают из стекла, нержавеющей стали, тефлона.

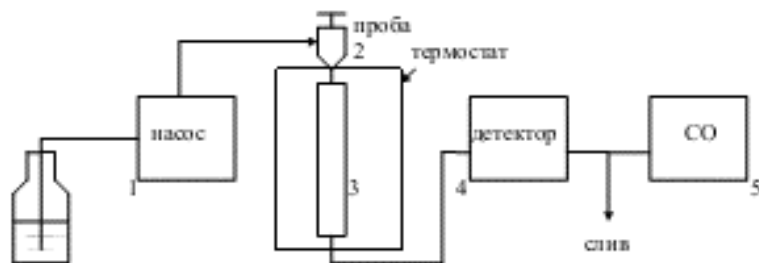


Рис. 48. Схема жидкостного хроматографа: 1 – насос для подачи подвижной фазы через колонку (создает давление до 200-500 атм.; в случае микроколоночных приборов – до 10-20 атм.); 2 – дозатор (инжектор) ввода пробы (как правило, от 0,1 до 20 мкл); 3 – колонка; 4 – детектор, устройство для получения аналитического сигнала, пропорционального концентрации компонента; 5 – регистрирующее устройство.

Хроматограф для удобства работы и расширения его аналитических возможностей имеет устройства для фильтрования и дегазации растворителей, термостат колонок, автосамплер (автоматический дозатор для ввода пробы в случае однотипных серийных анализов) и градиентное устройство (позволяет изменять состав растворителей в процессе разделения смесей сложного состава для ускорения анализа и улучшения разделения).

Необходимость термостатирования обусловлена тем, что время удерживания, селективность, емкость и эффективность разделения зависят от температуры. Обычно температура термостата составляет от 30 до 50°C с интервалом варьирования 0,3–0,5°C.

Колонки заполняют сорбентом с размером частиц 5–10 мкм. В качестве сорбента используют оксид алюминия, силикагель, активированный уголь, кизельгур, капрон и другие полимеры с привитыми к поверхности различными функциональными группами (отличаются друг от друга марками).

При прямофазной хроматографии в качестве элюентов используют жидкие углеводороды с добавлением спиртов. Этот вид хроматографии используют для анализа гидрофобных веществ, таких как эфирные масла и др.

При обращено-фазном варианте в качестве элюентов используют водные растворы с добавлением спиртов или ацетонитрила. Обращено-фазный вариант используют в анализе гидрофильных веществ.

В фармацевтическом анализе применяют высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и жидкостную хроматографию высокого давления (ЖХВД) – вариант колоночной хроматографии, в которой подвижная фаза (элюент) проходит через сорбент в колонке с большей, чем обычно скоростью, за счет значительного давления на входе в хроматографическую колонку. Ана-

лиз проводят на приборах «жидкостный хроматограф», которые различаются величиной колонки.

Детекторы в жидкостной хроматографии имеют свои особенности. Наибольшее часто используют:

– **спектрофотометрические детекторы** (чувствительность $1 \cdot 10^{-2}$ единицы поглощения). Различают детекторы:

– **с фиксированной длиной волны** 254 нм. Используют в анализе веществ, поглощающих в УФ-области спектра;

– **с переменной длиной волны** от 190 до 350 нм. Используют для анализа веществ, поглощающих в широком диапазоне УФ-области спектра, а также для анализа растворов окрашенных веществ;

– **рефрактометрические** (чувствительность $1 \cdot 10^{-4}$ единицы показателя преломления). Менее чувствительны, чем спектрофотометрические детекторы. Пригодны для анализа разных по строению соединений, в том числе и тех, которые не поглощают в УФ-области спектра;

– **флуориметрические** (высокочувствительны, пригодны для анализа веществ, способных флуоресцировать);

– **электрохимические** (используют редко для веществ, обладающих окислительно-восстановительными свойствами).

Расчеты всех необходимых характеристик и использование в фармацевтическом анализе аналогичны методу газовой хроматографии (см. параграф 3.4.3).

Достоинствами метода ВЭЖХ являются универсальность, возможность автоматизации разделения и анализа сложных смесей органических и неорганических веществ, экспрессность, эффективность и высокая чувствительность.

Метод может быть использован для серийных анализов индивидуальных неорганических и органических соединений различных классов, смесей аминокислот, белков, фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (ГЛФ).

Применение различных элюентов (градиентный вариант ВЭЖХ) позволяет изменять параметры разделения и увеличивать селективность хроматографической системы.

3.4.5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЖХ И ВЭЖХ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

3.4.5.1. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (качественный анализ)

Качественными характеристиками хроматографируемых веществ в определенных условиях проведения испытания служит удерживаемый объем и время удерживания. Поэтому для идентификации компонентов анализируемого

образца измеряют указанные величины и сопоставляют их с известными значениями.

Для идентификации используют несколько способов на основе характеристик удерживания:

– *идентификация с помощью индивидуальных эталонных веществ.*

Для этого последовательно разделяют анализируемую и эталонную смесь в одинаковых условиях. Равенство времени удерживания пиков соответствующих компонентов обеих смесей подтверждает их идентичность;

ПРИМЕР: Время удерживания основного пика на хроматограмме раствора испытуемой субстанции азитромицина (раздел «Количественное определение») должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца (СО) азитромицина (согласно ФС должно быть около 26 мин) (рис. 49).

РЕШЕНИЕ:

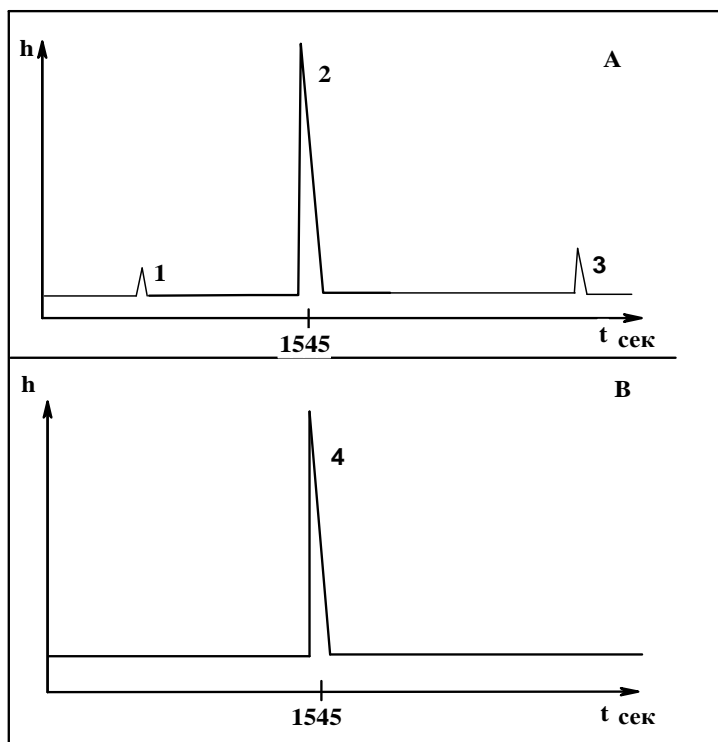


Рис. 49. ВЭЖХ хроматограммы:

А – раствора испытуемой субстанции азитромицина: основной пик (2); пики примесей (1,3); В – раствора стандартного образца азитромицина (4).

Время удерживания основного пика субстанции азитромицина соответствует времени удерживания СО азитромицина и составляет для каждого 1545 с (25 мин. 45 с), что соответствует требованиям ФС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Субстанция азитромицина соответствует требованиям ФС по показателю «Подлинность».

– *идентификация методом добавок.* Для этого в исследуемую смесь вводят эталонный компонент, содержание которого предполагают в анализируемом образце. При наличии этого компонента в анализируемом образце соответствующий пик не расширяется, но увеличивается его высота по сравнению с высотой аналогичного пика на исходной хроматограмме (до введения эталона). Это подтверждает наличие искомого компонента в анализируемом образце (рис. 44).

ПРИМЕР: Идентифицируйте оксикоричную кислоту в извлечении суммы полифенольных соединений из травы чистотела большого по результатам хроматографирования методом ВЭЖХ исходного образца и извлечения с добавкой стандартного образца оксикоричной кислоты (рис. 50).

РЕШЕНИЕ:

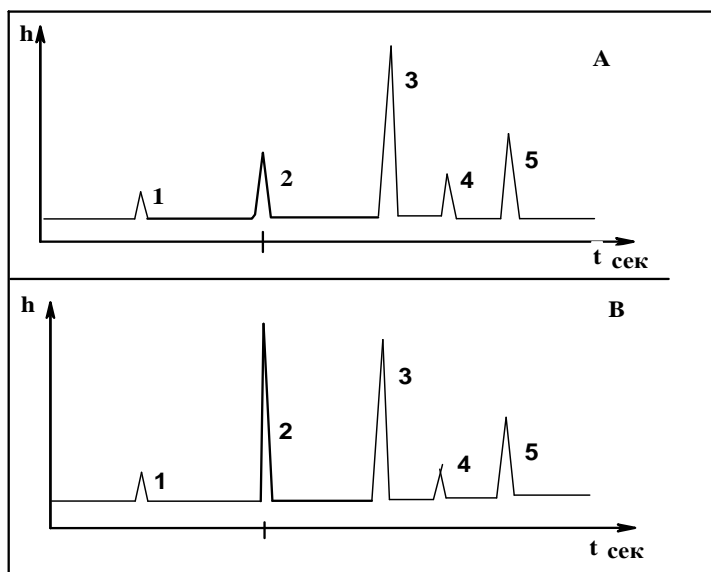


Рис. 50. ВЭЖХ хроматограммы:

А – извлечения суммы полифенольных соединений из травы чистотела большого: пик оксикоричной кислоты (2); В – извлечения суммы полифенольных соединений из травы чистотела большого с добавкой стандартного образца оксикоричной кислоты: пик оксикоричной кислоты (2).

Добавка стандартного образца оксикоричной кислоты к пробе извлечения суммы полифенольных соединений из травы чистотела большого привела к увеличению высоты пика 2 (хроматограмма В) по сравнению с исходной высотой. При этом ширина пика 2 не изменилась и равна исходной.

Это свидетельствует о наличии оксикоричной кислоты в сумме полифенольных соединений травы чистотела большого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Сумма полифенольных соединений травы чистотела большого содержит оксикоричную кислоту.

Достоинство способов идентификации с помощью индивидуальных эталонных веществ и методом добавок – простота, **недостаток:**

- необходимость иметь эталонные вещества (СО);
- все пики, полученные при разделении на данной колонке, должны соответствовать индивидуальным веществам;
- не гарантируется однозначность идентификации, так как некоторые ингредиенты имеют близкие значения времени удерживания и объемы удерживания.

Описаны и другие способы идентификации веществ:

– **идентификация с помощью табличных данных.** Согласно этому способу в анализируемую смесь предварительно вводят небольшое количество веществ, служащих стандартами. Затем разделяют на колонке в условиях, указанных в соответствующих таблицах. На основе полученной хроматограммы рассчитывают относительные удерживаемые объемы, индексы удерживания или другие характеристики. Полученные данные сравнивают с табличными;

– **идентификация с помощью графической или аналитической зависимости между характеристиками удерживания и другими физико-химическими характеристиками веществ.** Метод основан на том, что логарифм удерживаемого объема $\lg V_R$ в пределах гомологического ряда веществ коррелирует с такими свойствами, как число углеродных атомов в молекуле (z), температура кипения (T) и др. Совпадение определенной по графику температуры плавления (числа атомов углерода) достаточно для идентификации индивидуального компонента;

– **нехроматографические методы идентификации.** В этом случае сочетают газовую хроматографию с другими методами исследования, например, с ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией.

По каталогу ИК-спектров или стандартным (эталонным) образцам идентифицируют анализируемые вещества. Кроме того, используют сочетание методов ядерного магнитного резонанса (ЯМР), пламенной фотометрии и других, включая химические методы. Например, проводят химические реакции до и после хроматографирования анализируемого образца.

ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ на хроматограмме сравнивают время удерживания основного пика испытуемого вещества со временем удерживания основного пика стандартного образца (ГСО или РСО) или указанным в ФС. Время удерживания анализируемого вещества может отличаться от времени удерживания ГСО на $\pm 2\%$.

ПРИМЕР: Оцените подлинность субстанции рибоксина методом ВЭЖХ по методике ФС (рис. 51).

Согласно ФС на хроматограмме время удерживания основного пика испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика раствора стандартного образца.

При хроматографировании использованы: раствор испытуемой субстанции (А); раствор стандартного образца рибоксина (В); раствор для проверки пригодности системы (С), содержащий гипоксантин (1) и гуанозин (2).

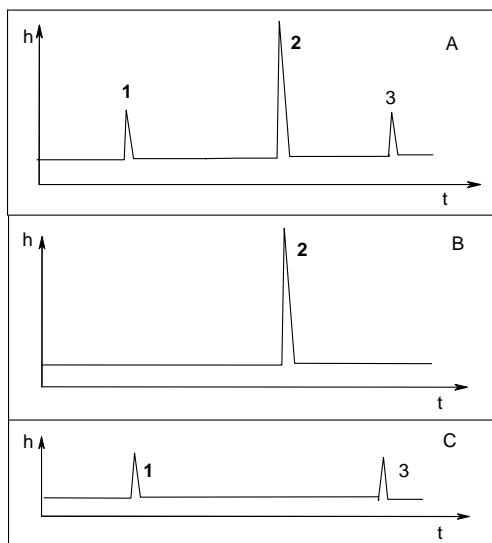


Рис. 51. Хроматограммы раствора субстанции рибоксина (А); раствора стандартного образца рибоксина (В); раствора для проверки пригодности системы (С)

РЕШЕНИЕ: На хроматограмме испытуемого раствора (А) идентифицировано 3 пика. Один из пиков (основной) по положению и времени удерживания совпадает с положением пика раствора стандартного образца рибоксина (В).

Одновременно на хроматограмме испытуемого раствора (А) идентифицированы примеси, совпадающие по времени удерживания с гипоксантином и гуанозином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Субстанция рибоксина по подлинности соответствует требованиям ФС (на хроматограмме время удерживания основного пика испытуемого образца соответствует времени удерживания пика стандартного образца).

3.4.5.2. ИСПЫТАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ НА ЧИСТОТУ

Характеристику чистоты фармацевтических субстанций (содержание посторонних примесей; остаточных органических растворителей) в ГФ при использовании методов ГЖХ или ВЭЖХ отражают следующие формулировки:

- на хроматограмме раствора испытуемого образца не должно быть постороннего пика кроме основного, совпадающего по времени удерживания с пиком раствора стандартного образца (безэталонный способ; примесь недопустима);
- площадь пика примеси (идентифицированной) на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более ... %; эталонный способ);
- площадь пика неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения испытуемого вещества (не более ... %; эталонный способ) (метод внутренней нормализации – используется при отсутствии стандарта примеси).

Для оценки содержания примесей в анализируемой фармацевтической субстанции очень важны такие характеристики носителей (НФ) и систем для хроматографирования (ПФ), как эффективность и селективность.

В зависимости от соотношения между эффективностью и селективностью возможны следующие варианты разделения (рис. 52):

- высокая селективность (максимумы далеко), но низкая эффективность (пики широкие) (А);
- высокая эффективность (пики узкие), но низкая селективность (максимумы близко) (В);
- высокая селективность, высокая эффективность (С).

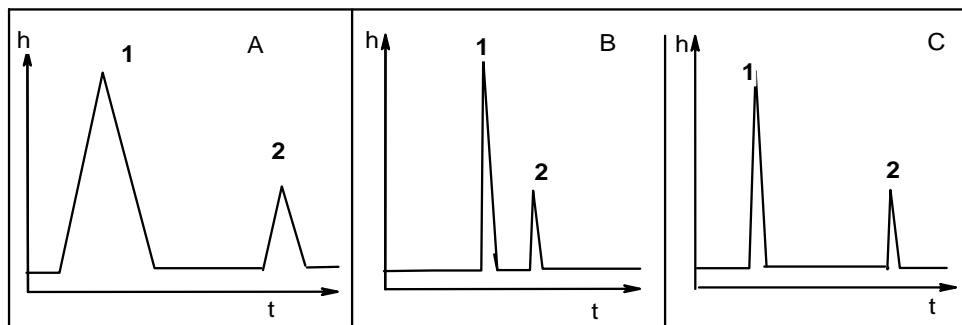


Рис. 52. Хроматограммы растворов фармацевтической субстанции (1) и посторонней примеси (2)

Количество определяемой примеси зависит от чувствительности метода. Содержание идентифицированных примесей в анализируемой фармацевтиче-

ской субстанции оценивают, сравнивая площади пика примеси и площади пика соответствующего раствора сравнения (ГСО примеси). Раньше площади пика рассчитывались оператором по результатам измерения высоты и ширины соответствующих пиков. Сейчас площадь пика рассчитывается автоматически с помощью программы, заложенной в хроматограф.

ПРИМЕР: Оцените качество субстанции ацикловира по содержанию посторонних примесей при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Согласно ФС на хроматограмме площадь пика гуанина в испытуемом растворе не должна превышать площадь пика гуанина в растворе сравнения (не более 0,7%).

При хроматографировании использованы: испытуемый раствор субстанции ацикловира (I); раствор сравнения А (II); раствор сравнения Б стандартного образца гуанина (III) (рис. 53).

Для приготовления испытуемого раствора 0,05 г (a_1) субстанции растворили и разбавили ПФ до 100 мл (W_1).

Для приготовления раствора сравнения А 1 мл испытуемого раствора субстанции довели ПФ до метки в мерной колбе вместимостью 200 мл.

Для приготовления раствора сравнения Б стандартного образца гуанина 0,007 г (a_0 ; точная навеска) ГСО гуанина растворили и довели до метки соответствующим растворителем в мерной колбе вместимостью 100 мл (W). 1 мл (V_0) довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 20 мл (W_0).

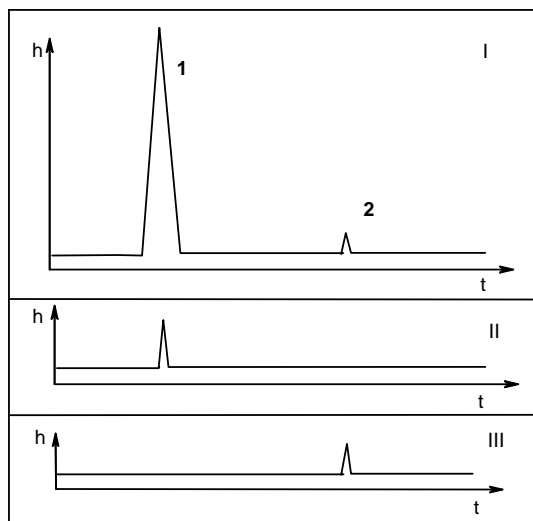
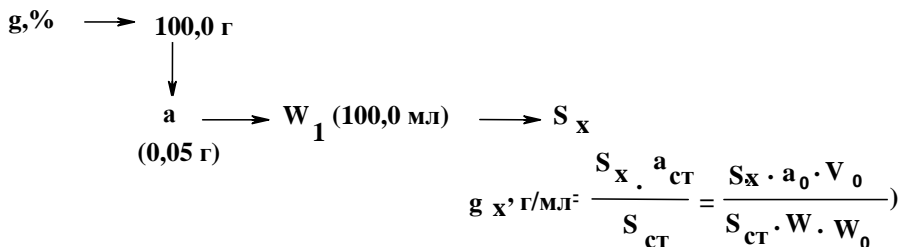


Рис. 53. ВЭЖХ хроматограммы определения посторонних примесей в субстанции ацикловира: I – испытуемый раствор субстанции: основной пик ацикловира (1); пик примеси гуанина (2); II – раствор сравнения А; III – раствор сравнения Б стандартного образца гуанина.

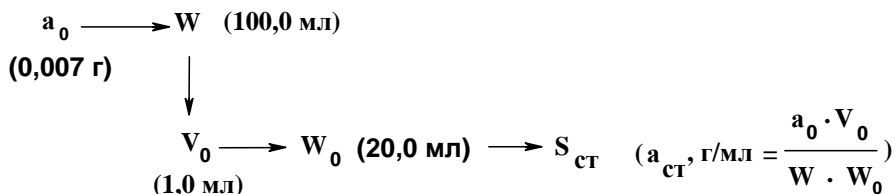
По результатам хроматографирования раствора субстанции ацикловира (I) площадь пика посторонней примеси (2) – 62,7 (S_1). Площадь пика раствора сравнения Б стандартного образца гуанина (III) – 92,7 (S_0).

РЕШЕНИЕ: Испытуемый раствор и раствор сравнения Б стандартного образца гуанина согласно методике ФС готовили по следующей схеме:

Испытуемый раствор ацикловира



Раствор сравнения Б стандартного образца гуанина



Учитывая схему разведения, содержание примеси гуанина в анализируемом образце субстанции ацикловира ($g, \%$) рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot V_0 \cdot W_1 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot W_0 \cdot W} = \frac{62,6 \cdot 0,007 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100}{92,7 \cdot 0,05 \cdot 100 \cdot 20} = 0,4727 \approx 0,47,$$

где S_0, S_1 – соответственно площади пиков раствора сравнения Б стандартного образца гуанина и посторонней примеси в анализируемом растворе; a_0, a_1 – соответственно навески стандартного образца гуанина и анализируемой субстанции, г; W, W_0 – вместимость мерных колб для приготовления раствора Б стандартного образца гуанина, мл; W_1 – вместимость мерной колбы для приготовления анализируемого раствора субстанции, мл; V_0 – аликвота раствора ГСО гуанина для приготовления раствора сравнения Б стандартного образца, мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание примеси гуанина в субстанции ацикловира 0,47% (соответствует ФС).

Для оценки количественного содержания неидентифицированных примесей методом ВЭЖХ в нормативной документации (ГФ, ФС) допускается использование соответствующего количества анализируемой фармацевтической субстанции в качестве раствора сравнения. При этом раствор сравнения готовят разбавлением раствора испытуемой субстанции соответствующим растворителем до объема, указанного в частной ФС.

Этот прием используют и при количественной оценке содержания неидентифицированных примесей в фармацевтических субстанциях методом ТСХ (См. п. **3.4.2. ТОНКОСЛОЙНАЯ И БУМАЖНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ**).

ПРИМЕР: Оцените содержание посторонних примесей в субстанции метронидазола при определении методом ВЭЖХ по методике ФС (рис. 54).

Согласно ФС на хроматограмме площадь пика любой примеси в испытуемом растворе не должна превышать площадь метронидазола в растворе сравнения (не более 0,1%).

При хроматографировании использованы: испытуемый раствор субстанции метронидазола и раствор сравнения.

Для приготовления анализируемого раствора 0,05 г (a) метронидазола растворили и довели ПФ до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл (W).

Для приготовления раствора сравнения 1,0 мл (V_1) испытуемого раствора метронидазола довели ПФ до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл (W_1). 1,0 мл полученного раствора (V_2) довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 10 мл (W_2).

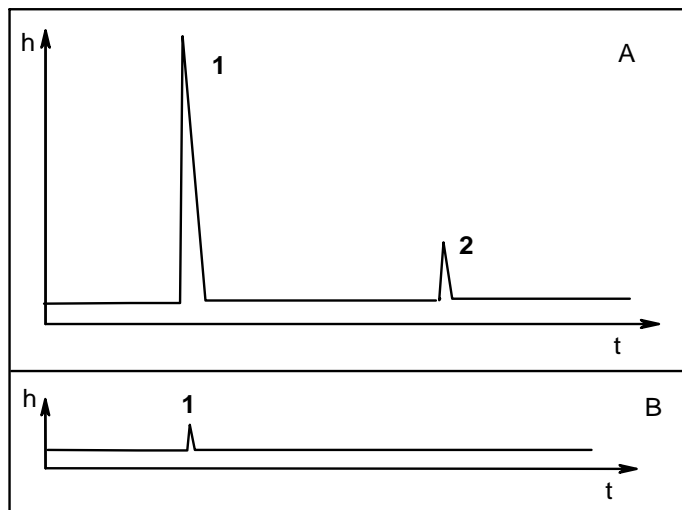


Рис. 54. ВЭЖХ хроматограммы определения посторонних примесей в субстанции метронидазола: А – испытуемого раствора субстанции: основной пик метронидазола (1); посторонней примеси (2); В – раствора сравнения.

По результатам хроматографирования раствора субстанции метронидазола (А) площадь пика посторонней примеси (2) – 69,8 (S_1). Площадь пика раствора сравнения (В) – 35,8 (S_0).

РЕШЕНИЕ: Испытуемый раствор субстанции метронидазола и раствор сравнения В согласно методике ФС готовили по следующей схеме:

Испытуемый раствор метронидазола

$$\begin{array}{c} \text{g, \%} \longrightarrow 100,0 \text{ г} \\ \downarrow \\ \text{a} \longrightarrow \text{W (100,0 мл)} \longrightarrow S_x \text{ (g}_x \text{, г/мл)} = \frac{S_x \cdot a_{\text{ст}}}{S_{\text{ст}}} = \frac{S_x \cdot a \cdot V_1 \cdot V_2}{S_{\text{ст}} \cdot W \cdot W_1 \cdot W_2} \\ (0,05 \text{ г}) \end{array}$$

Раствор сравнения

$$\begin{array}{c} \text{a} \longrightarrow \text{W (100,0 мл)} \\ (0,05 \text{ г}) \downarrow \\ V_1 \longrightarrow W_1 (100,0 \text{ мл}) \\ (1,0 \text{ мл}) \downarrow \\ V_2 \longrightarrow W_2 \longrightarrow S_{\text{ст}} \quad \left(a, \text{ г/мл} = \frac{a \cdot V_1 \cdot V_2}{W \cdot W_1 \cdot W_2} \right) \\ (1,0 \text{ мл}) \quad (10,0 \text{ мл}) \end{array}$$

Учитывая схему разведения, содержание посторонней примеси в анализируемом образце субстанции метронидазола (g, %) рассчитывают по формуле

$$\text{g, \%} = \frac{S_1 \cdot a \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot W \cdot 100}{S_0 \cdot a \cdot W \cdot W_1 \cdot W_2} = \frac{S_1 \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot 100}{S_0 \cdot W_1 \cdot W_2} = \frac{69,8 \cdot 1 \cdot 1}{35,8 \cdot 10} = 0,19497 \approx 0,2,$$

где S_0 , S_1 – соответственно площади пиков раствора сравнения (В) и посторонней примеси в анализируемом растворе; a_0 – навеска анализируемой субстанции, г; W , W_1 , W_2 – вместимость мерных колб для приготовления раствора сравнения (В), мл; W_1 – вместимость мерной колбы, использованной для приготовления анализируемого раствора субстанции, мл; V_0 , V_1 – аликвоты испытуемого раствора метронидазола, взятые для приготовления раствора сравнения (В), мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание посторонних примесей в субстанции метронидазола 0,2% (не соответствует ФС).

3.4.5.3. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ИНГРЕДИЕНТОВ ГЛФ

Количественное определение (количественный анализ) в методах хроматографии основано на линейной зависимости площади пика определяемого компонента от его концентрации в используемом диапазоне концентраций.

Площадь пика рассчитывают разными способами. Наиболее часто используют упрощенный вариант расчета площади пика (S), заключающийся в умножении высоты пика (h) на его ширину, измеренную на расстоянии, равном половине высоты ($w_{1/2}$), или умножении ширины пика у основания (w), умноженному на половину высоты пика ($1/2h$).

Этот метод достаточно точен и очень распространен при получении симметричных пиков при полном разделении веществ.

Согласно ГФ количественное содержание анализируемого компонента по данным хроматографии рассчитывают методами:

- внутренней нормализации (простой нормировки);
- метод нормировки с поправочными коэффициентами;
- внешнего стандарта (абсолютной градуировки);
- внутреннего стандарта.

Метод внутренней нормализации (простой нормировки) основан на предположении, что на хроматограмме регистрируются все ингредиенты, содержащиеся в анализируемой смеси. Кроме того, ингредиенты, содержащиеся в анализируемом образце в равных количествах, дают равные площади пиков, независимо от их строения.

Из этого следует, что доля площади (высоты) пика каждого ингредиента в сумме площадей (высот) всех пиков соответствует его содержанию в анализируемом образце в процентах по массе ($g, \%$).

В этом методе важно, чтобы детектор регистрировал характеристики компонентов с одинаковой точностью и чувствительностью.

Метод внутренней нормализации (простой нормировки) применяют главным образом для рутинных серийных анализов смесей, содержащих небольшое число ингредиентов, и для приблизительной оценки результатов.

Содержание каждого компонента в процентах рассчитывают этим способом по формулам:

$$g_i, \% = \frac{S_i \cdot 100}{\sum_{i=1}^n S_i}; \quad (3.53)$$

$$g_i, \% = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S_i + S}, \quad (3.54)$$

где S_i – площадь i -го пика; $\sum_{i=1}^n S_i$ – сумма площадей всех пиков на хроматограмме (3.53);

$\sum_{i=1}^n S_i$ – сумма площадей пиков всех примесей на хроматограмме (3.54); S – площадь пика основного вещества (анализируемой субстанции).

ПРИМЕР: Оцените качество субстанции ондансетрона гидрохлорида по показателю «Посторонние примеси» при определении методом ВЭЖХ согласно методике ФС (содержание любой неидентифицированной примеси не должно превышать 0,1%; суммарное содержание примесей – 0,5%).

Для приготовления испытуемого раствора 0,05525 г (*a*) субстанции растворяют в ПФ в мерной колбе вместимостью 100 мл (*W*), доводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают.

На хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения площади пиков соответственно равны: ондансетрона гидрохлорида (основное вещество) – 47993,2 (*S*); неидентифицированных примесей – 38,6 (*S*₁); 49,2 (*S*₂); 168,9 (*S*₃).

РЕШЕНИЕ: Содержание неидентифицированных примесей соответственно равно:

$$g_i, \% = \frac{S_i \cdot 100}{\sum_{i=1}^n S + S_i} = \frac{38,6 \cdot 100}{38,6 + 49,2 + 168,9 + 47993,5} = \frac{3860}{48250,2} = 0,079999 \approx 0,08;$$

$$g_i, \% = \frac{S_i \cdot 100}{\sum_{i=1}^n S_i + S} = \frac{49,2 \cdot 100}{38,6 + 49,2 + 148,9 + 47993,5} = 0,101968 \approx 0,10;$$

$$g_i, \% = \frac{S_i \cdot 100}{\sum_{i=1}^n S_i} = \frac{168,9 \cdot 100}{38,6 + 49,2 + 168,9 + 47993,5} = 0,35005 \approx 0,35.$$

Суммарное содержание неидентифицированных примесей в анализируемом образце субстанции равно

$$\Sigma g_i, \% = g_1 + g_2 + g_3 = 0,08 + 0,10 + 0,35 = 0,53$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Субстанция ондансетрона гидрохлорида не соответствует требованиям ФС по содержанию одной из неидентифицированных примесей (0,35%) и суммарному содержанию примесей (0,53%).

Метод нормировки с поправочными коэффициентами. Этот способ количественного определения основан на тех же предположениях, что и способ простой нормировки. Однако его используют, если чувствительность детектора различна по отношению к разделяемым ингредиентам смеси вследствие значительного различия в количественном содержании. Поправочные коэффициенты рассчитывают при анализе стандартных серий смесей.

Для этого метода необходимо полное разделение и идентификация всех ингредиентов разделяемого образца, а также знание калибровочных коэффициентов всех без исключения компонентов смеси.

Погрешности результатов анализа этим методом обусловлены погрешностями в определении параметров пика или расчете калибровочного коэффициента. Метод нормировки позволяет приблизительно оценить показатели качества анализируемого объекта.

При использовании метода нормировки с поправочным коэффициентом содержание каждого компонента в процентах рассчитывают по формуле

$$g_i, \% = \frac{\kappa_i \cdot S_i \cdot 100}{S_0}, \quad (3.55)$$

где S_i – площадь пика i -й примеси на хроматограмме испытуемого раствора; k_i – поправочный коэффициент для площади пика примеси (приведены в ФС на анализируемую субстанцию); S_0 – площадь пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения.

ПРИМЕР: Оцените качество субстанции гвайфенезина по показателю «Посторонние примеси» при определении методом ВЭЖХ по методике ФС (согласно ФС содержание β -изомера гвайфенезина не должно превышать 1,5%; гваякола – 0,03%).

Для приготовления испытуемого раствора 0,02 г (a) субстанции гвайфенезина растворяют в 10 мл (W) ацетонитрила, перемешивают.

Для приготовления раствора сравнения 1,0 мл испытуемого раствора доводят ацетонитрилом до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают.

На хроматограмме испытуемого раствора (рис. 55) площади пиков соответственно равны: β -изомера гвайфенезина – 229,5 (S_1); гваякола – 7,27 (S_2). Площадь гвайфенезина (основное вещество) на хроматограмме раствора сравнения – 15265,0 (S).

Поправочные коэффициенты для площади пика примеси гваякола 0,63 (κ_2), для всех остальных – 1,0 (κ_i).

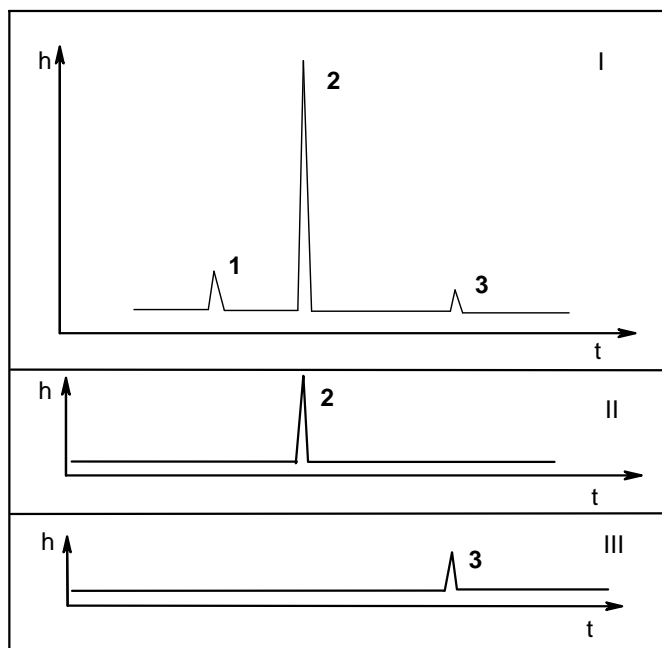


Рис. 55. ВЭЖХ хроматограммы определения посторонних примесей в субстанции гвайфенезина: I – испытуемый раствор субстанции гвайфенезина: 1 – β -изомер гвайфенезина; 2 – основное вещество (гвайфенезин); 3 – гваякол; II – раствор сравнения: 2 – гвайфенезин (основное вещество); III – раствор для проверки пригодности системы: 2 – гвайфенезин (основное вещество); 3 – гваякол.

РЕШЕНИЕ: Содержание примеси β -изомера гвайфенезина ($g_1, \%$) и гваякола ($g_2, \%$) в испытуемом образце равно:

$$g_1, \% = \frac{\kappa_1 \cdot S_1 \cdot 100}{S_0} = \frac{1 \cdot 229,5 \cdot 100}{15265} = 1,503 \approx 1,5;$$

$$g_2, \% = \frac{\kappa_2 \cdot S_2 \cdot 100}{S_0} = \frac{0,63 \cdot 7,27 \cdot 100}{15265} = 0,030003 \approx 0,03.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Субстанция гвайфенезина соответствует требованиям ФС по показателю «Посторонние примеси»: β -изомера гвайфенезина – 1,5%; гваякола – 0,03%.

Метод внешнего стандарта (абсолютной градуировки) основан на экспериментальном установлении зависимости высоты (h) или площади пика (S) от концентрации анализируемого вещества и построении градуировочного (калибровочного графика) (рис. 56, 57).

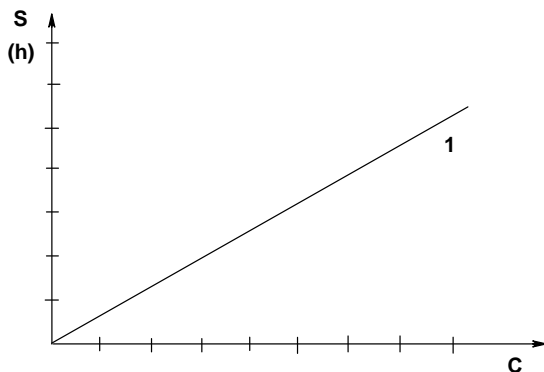


Рис. 56. Градуировочный (калибровочный) график зависимости площади пика (S) или высоты пика (h) от концентрации анализируемого вещества

Построение градуировочного (калибровочного) графика позволяет определить границы соблюдения линейной зависимости между высотой (h) или площадью пика (S) и концентрацией анализируемого вещества.

Для количественного определения анализируемого вещества измеряют те же параметры (h или S), что и для раствора анализируемого вещества.

С помощью градуировочного (калибровочного) графика по значению высоты (h_x) или площади пика анализируемого раствора (S_x) методом интерполяции находят концентрацию стандартного раствора (C_x) с равным значением высоты (h_{cm}) или площади пика анализируемого раствора (S_{cm}) (рис. 57).

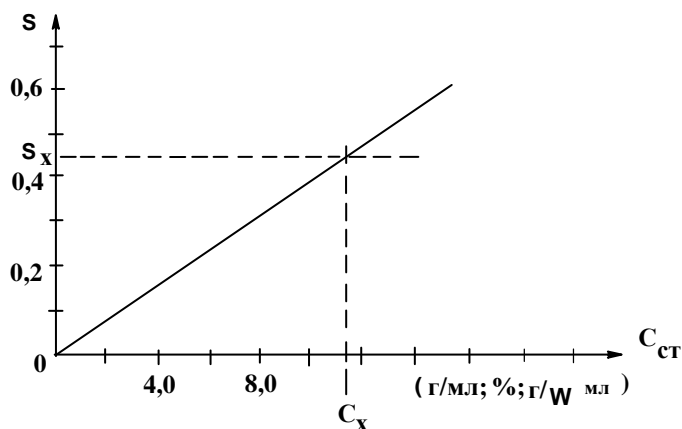


Рис. 57. Градуировочный (калибровочный) график стандартного раствора анализируемой фармацевтической субстанции

Учитывая схему разведения анализируемого вещества, рассчитывают его содержание в анализируемом образце в соответствующих единицах измерения (г, %, г/мл и др):

$$g = \frac{C_x \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot P}{V \cdot a_1}, \quad (3.56)$$

где C_x – концентрация стандартного раствора со значением высоты или площади пика, равным высоте или площади пика анализируемого раствора (найдена по калибровочному графику), г/мл, %, г/10 мл; W_1 , W_2 – вместимость мерных колб для приготовления анализируемого раствора, мл; V – аликвота для приготовления анализируемого раствора, мл; a_1 – навеска (объем) анализируемого образца, взятая на анализ, г (мл); 100 – масса (объем) анализируемого образца, г (мл).

Другой вариант этого способа количественного определения заключается в последовательном хроматографировании стандартного раствора с концентрацией, близкой к предполагаемой концентрации определяемого компонента в испытуемой пробе, и испытуемого раствора.

Содержание определяемого компонента в анализируемом образце рассчитывают по формуле

$$C = \frac{S \cdot C_0}{S_0}, \quad (3.57)$$

где S , S_0 – соответственно средние значения трех параллельных определений площадей (высот) пиков на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов; C , C_0 – соответственно концентрации определяемого и стандартного растворов.

Достоинством метода внешнего стандарта (абсолютной градуировки) является простота и точность. Метод не требует разделения всех компонентов анализируемой смеси, а ограничивается лишь теми, которые необходимо определять в данном конкретном случае. Он позволяет определять содержание микропримесей в анализируемых образцах.

ПРИМЕР: Оцените качество субстанции азитромицина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 94,0% и не более 102,0% в пересчете на безводное вещество) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС. Содержание воды (метод К. Фишера) в испытуемом образце азитромицина 3,2% (*B*).

Для приготовления испытуемого раствора 0,10015 г (*a_x*) субстанции азитромицина растворяют и доводят до метки смесью ацетонитрил – вода (2:3) в мерной колбе вместимостью 25 мл (*W*), перемешивают.

5,0 мл (*V₁*) полученного раствора доводят до метки смесью ацетонитрил – вода (2:3) в мерной колбе вместимостью 20 мл (*W₁*), перемешивают (испытуемый раствор Б).

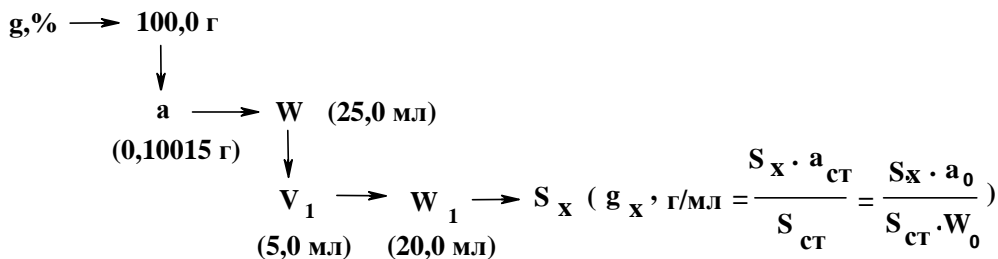
Для приготовления стандартного раствора 0,04955 г (*a₀*) ГСО субстанции азитромицина растворяют и доводят до метки смесью ацетонитрил – вода (2:3) в мерной колбе вместимостью 50 мл (*W₀*), перемешивают (стандартный раствор А). Содержание основного вещества в стандартном образце азитромицина 99,7% (*P*).

Объем проб растворов для хроматографирования по 100 мкл.

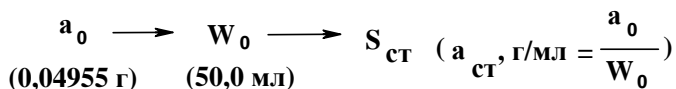
По результатам хроматографирования площади пиков испытуемого раствора Б субстанции азитромицина – 242,70 (*S_x*); стандартного раствора А ГСО азитромицина – 264,55 (*S₀*).

РЕШЕНИЕ: Испытуемый раствор субстанции азитромицина и раствор стандартного образца азитромицина согласно методике ФС готовили по следующей схеме:

Испытуемый раствор азитромицина



Стандартный раствор ГСО азитромицина



Учитывая схему разведения испытуемого и стандартного растворов, количественное содержание азитромицина в субстанции (g, %) в пересчете на сухое вещество рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{S_x \cdot a_0 \cdot W \cdot W_1 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_x \cdot W_0 \cdot V_1 \cdot (100 - B)} = \frac{242,70 \cdot 0,04955 \cdot 25 \cdot 20 \cdot 99,7 \cdot 100}{264,55 \cdot 0,10015 \cdot 50 \cdot 5 \cdot (100 - 3,2)} = 93,498 \approx 93,5,$$

где S_x – площадь пика испытуемого раствора субстанции на хроматограмме; S_0 – площадь пика стандартного раствора А ГСО азитромицина на хроматограмме; a_x – навеска анализируемой субстанции, г; a_0 – навеска ГСО субстанции, г; W, W_1 – вместимость мерных колб для приготовления анализируемого раствора субстанции, мл; W_0 – вместимость мерной колбы для приготовления стандартного раствора ГСО субстанции, мл; V_1 – аликвота испытуемого раствора азитромицина для приготовления анализируемого раствора, мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Содержание азитромицина в субстанции не соответствует требованиям ФС (93,5%).

Метод внутреннего стандарта заключается во введении в анализируемую смесь определенного количества стандартного вещества (внутреннего стандарта).

Стандартное вещество должно быть химически инертным, отсутствовать в анализируемом образце и полностью отделяться от других компонентов смеси. Время удерживания стандартного вещества (внутреннего стандарта) должно быть близким к времени удерживания определяемого компонента. Концентрация должна быть близка к концентрациям определяемых компонентов, а пик – симметричным.

Содержание определяемого компонента в анализируемом образце рассчитывают по формуле

$$g = \frac{B \cdot C_0}{B_0}, \quad (3.58)$$

где $B = S/S_0$ – отношение площади (высоты) пика определяемого компонента к площади (высоте) пика внутреннего стандарта в испытуемом растворе; $B_0 = S/S_0$ – отношение площади (высоты) пика определяемого компонента к площади (высоте) пика внутреннего стандарта в стандартном растворе; C_0 – концентрация стандартного раствора.

Достоинствами метода внутреннего стандарта являются:

- хорошая воспроизводимость;
- высокая точность;
- исключения влияния на измеряемые величины некоторых изменений условий опыта (погрешностей дозирования и др.).

Недостатки метода:

- необходимость точной дозировки стандарта;
- необходимость хорошего отделения пика стандарта от пиков анализируемых веществ;
- возможность количественного определения только в области соблюдения линейной зависимости между концентрацией определяемого вещества и показаниями детектора.

При наличии ГСО метод ВЭЖХ используют для количественного определения фармацевтических субстанций самостоятельно и в лекарственных препаратах. Определение проводят двумя способами:

- со стандартным образцом;
- с внутренним стандартом и стандартным образцом.

При использовании метода 1 предварительно проверяют линейность отклика детектора на вводимую пробу вещества (строят градуировочный график). Наименьшее количество вещества, которое позволяет определить график, отражает чувствительность методики.

В методе 2 используют внутренний стандарт, который по своему строению может отличаться от анализируемого вещества. При этом разрешение между пиками определяемого вещества и внутреннего стандарта должно составлять не менее 1,0.

Для выполнения анализа в раствор анализируемого вещества вводят определенное количество внутреннего стандарта и измеряют хроматограмму. Параллельно к раствору стандартного образца добавляют такое же количество внутреннего стандарта и снова измеряют хроматограмму.

ПРИМЕР: Оцените качество субстанции α -токоферола ацетата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 96,5% и не более 101,0%) при определении методом ГХ по методике ФС.

Для приготовления раствора *внутреннего стандарта* 0,99850 г (a_d) дотриаcontана помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл (W), растворяют в гексане и доводят им объем раствора до метки, перемешивают.

Для приготовления испытуемого раствора 0,10015 г (a_x) субстанции α -токоферола ацетата растворяют в 10 мл внутреннего стандарта (V_a) в мерной колбе вместимостью 50 мл (W_1), доводят объем раствора гексаном до метки, перемешивают.

Для приготовления **стандартного раствора** 0,09885 г (a_0) стандартного образца α -токоферола ацетата растворяют в 10 мл внутреннего стандарта (V_a) в мерной колбе вместимостью 50 мл (W_1), доводят объем раствора гексаном до метки, перемешивают.

Для хроматографирования используют по 1 мкл растворов.

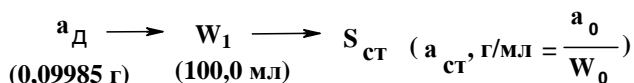
На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика субстанции α -токоферола ацетата – 1209,8 (S_x); площадь пика дотриаконтана (S_0) – 515,0.

На хроматограммах стандартного раствора среднее значение площади пика ГСО α -токоферола ацетата – 1200,0 (S_0); среднее значение площади пика дотриаконтана – 500,0 (S_0) (рис. 52).

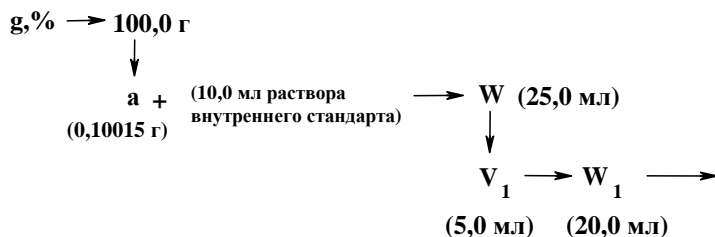
РЕШЕНИЕ:

Схемы приготовления растворов для анализа (рис. 52):

Раствор внутреннего стандарта дотриаконтана

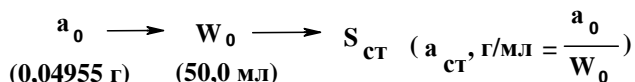


Испытуемый раствор



$$S_x \quad (g_x, \text{г/мл} = \frac{S_x \cdot a_{CT}}{S_{CT}} = \frac{S_x \cdot a_0}{S_{CT} \cdot W_0})$$

Стандартный раствор



Относительный поправочный коэффициент (K) для площади пика α -токоферола ацетата согласно ФС рассчитывают по формуле

$$K = \frac{S_d \cdot a_0}{S_0 \cdot a_o}, \quad (3.59)$$

где S_d – средняя площадь пика дотриаконтана на хроматограммах стандартного раствора; S_0 – средняя площадь пика α -токоферола ацетата на хроматограммах стандартного раствора; a_o – навеска дотриаконтана в пересчете на 10 мл раствора внутреннего стандарта, г; a_0 – навеска стандартного образца α -токоферола ацетата, г.

Для приведенных условий относительный поправочный коэффициент (K) равен

$$K = \frac{S_d \cdot a_0}{S_0 \cdot a_o} = \frac{500,0 \cdot 0,09885}{1200,0 \cdot 0,09985} = 0,41249 \approx 0,412.$$

Количественное содержание α -токоферола ацетата в субстанции (g, %) рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{S_1 \cdot K \cdot a_d \cdot 100}{S_d \cdot a_x} = \frac{1209,8 \cdot 0,412 \cdot 0,99850 \cdot 100}{515,0 \cdot 0,10015} = 96,49408 \approx 96,5;$$

где S_x – средняя площадь пика α -токоферола ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; S_d – площадь пика дотриаконтана на хроматограмме испытуемого раствора; a_o – навеска дотриаконтана в пересчете на 10 мл раствора внутреннего стандарта, г; a – навеска анализируемого образца α -токоферола ацетата, г; K – относительный поправочный коэффициент для площади пика α -токоферола ацетата (рассчитан в проводимом эксперименте).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Анализируемый образец α -токоферола ацетата соответствует требованиям ФС по показателю «Количественное определение» (96,5%).

В ряде случаев для количественного определения некоторых ингредиентов сложных смесей, содержащихся в незначительных количествах, используют метод добавок. Для выполнения анализа параллельно хроматографируют испытуемый образец ЛС и испытуемый образец ЛС с добавкой определяемого компонента.

ПРИМЕР: Оцените образец капель «Валеодикрамен» по количественному содержанию свободного ментола методом ВЭЖХ (согласно ФС должно быть не менее 0,38%).

При хроматографировании равных объемов пробы (по 3 мкл) высота пика свободного ментола в испытуемом образце «Валеодикрамена» составила 67 мм, в испытуемом образце «Валеодикрамена» с добавкой стандартного образца

(PCO) ментола рацемического – 107 мм. Ширина пиков испытуемых образцов на середине высоты составила 3 мм.

Для приготовления испытуемого образца «Валеодикрамена» с добавкой ментола 0,09985 г стандартного образца (PCO) ментола рацемического внесли в мерную колбу вместимостью 25 мл, довели испытуемым препаратом до метки. Тщательно перемешали до полного растворения ментола.

РЕШЕНИЕ: Предварительно рассчитывают площади пиков испытуемого препарата «Валеодикрамен» (S_1 , см²) и препарата «Валеодикрамен» с добавкой PCO ментола рацемического (S_2 , см²):

$$S_1, \text{см}^2 = 1/2 \cdot h \cdot l = 0,5 \cdot 67 \cdot 3 = 100,5;$$

$$S_2, \text{см}^2 = 1/2 \cdot h \cdot l = 0,5 \cdot 107 \cdot 3 = 160,5.$$

Содержание свободного ментола в испытуемом образце «Валеодикрамен» при использовании метода добавок рассчитывают по формуле

$$g, \% = \frac{S_1 \cdot a_{cm} \cdot 100}{(S_2 - S_1) \cdot 25} = \frac{100,5 \cdot 0,09985 \cdot 100}{(160,5 - 100,5) \cdot 25} = 0,668995 \approx 0,67.$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Испытуемый образец «Валеодикрамен» соответствует требованиям ФС по количественному содержанию свободного ментола (0,67%).

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

3.4.1. Оцените качество образца травы череды трехраздельной по подлинности флавоноидов и чистоте методом хроматографии на бумаге в системе н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:2).

Согласно ФС на хроматограмме должно быть 2 темно-коричневых пятна с R_f соответственно 0,38 и 0,58 (флавоноиды) и не должно быть темно-коричневого пятна с R_f около 0,75 (недопустимая примесь череды поникшей).

В УФ-свете на хроматограмме детектированы 3 темно-коричневых пятна с длиной пробега соответственно 4,60, 7,0, 9,10 см. Фронт растворителя – 12,0 см.

3.4.2. Оцените качество образца травы хвоща полевого по подлинности флавоноидов методом ТСХ в системе хлороформ – метанол (3:1).

Согласно ФС при детектировании в УФ-свете на хроматограмме должно быть 2 пятна с ярко-голубой флюоресценцией и R_f соответственно около 0,57 и 0,5 и голубое пятно с бирюзовой флюоресценцией и R_f около 0,4. Допускается наличие других нехарактерных пятен.

В УФ-свете на хроматограмме детектированы 3 основных пятна с длиной пробега соответственно 7,00, 8,60, 9,70, 12,1 см. Фронт растворителя – 17,0 см.

3.4.3. Оцените качество образца корня женьшеня по подлинности панаксозидов методом ТСХ в системе хлороформ – метанол – вода (61:32:7).

Согласно ФС после опрыскивания спиртовым раствором фосфорновольфрамовой кислоты и нагревания в течение 10 мин в сушильном шкафу при 100–110°C на хроматограмме должны проявиться пятна розового цвета с R_f от 0,2 до 0,7 (панаксозиды).

На хроматограмме детектировано 5 основных пятен с длиной пробега соответственно 4,80; 5,70; 8,40; 10,2 и 13,0 см. Фронт растворителя – 18,5 см.

3.4.4. Оцените качество образца корневищ с корнями родиолы розовой по подлинности розавина и салидрозидов методом ТСХ в системе хлороформ – метанол – вода (26:14:3).

Согласно ФС при детектировании в УФ-свете на хроматограмме наряду с другими пятнами должно проявиться доминирующее пятно фиолетового цвета с R_f около 0,4 (розавин), а после обработки диазотированным сульфацилом – пятно красноватого цвета с R_f около 0,42 (салидрозид).

На хроматограмме детектировано 3 пятна с длиной пробега соответственно 5,70, 8,00 (основное пятно фиолетового цвета), 11,2 см. После обработки диазотированным сульфацилом проявилось пятно красноватого цвета с длиной пробега 8,60 см. Фронт растворителя – 20,5 см.

3.4.5. Оцените качество образца препарата «Валемидин» по показателю «Подлинность» методом ТСХ в системе этилацетат – муравьиная кислота – вода (10:2:3).

Согласно ФС на хроматограмме после обработки 2% спиртовым раствором алюминия хлорида должны проявиться пятна ярко-желтого цвета с R_f $0,35 \pm 0,03$ (рутин); $0,57 \pm 0,03$ (лютеолин-7-глюкозид); $0,88 \pm 0,03$ (лютеолин); $0,91 \pm 0,03$ (кверцетин).

На хроматограмме детектированы 4 ярко-желтых пятна с длиной пробега соответственно 3,7, 5,4, 8,5, 9,2 см. Фронт растворителя – 10,0 см.

3.4.6. Оцените качество образца препарата «Валемидин» по показателю «Подлинность» методом ТСХ в системе этилацетат – муравьиная кислота – вода (10:2:3).

Согласно ФС на хроматограмме после обработки 2% спиртовым раствором алюминия хлорида должны обнаруживаться пятна ярко-желтого цвета с R_f $0,35 \pm 0,03$ (рутин); $0,57 \pm 0,03$ (лютеолин-7-глюкозид); $0,88 \pm 0,03$ (лютеолин); $0,91 \pm 0,03$ (кверцетин).

На хроматограмме детектированы 4 пятна с длиной пробега соответственно 2,7; 4,2; 7,7; 9,1. Фронт растворителя – 9,5 см.

3.4.7. Оцените качество образца препарата «Валосердин» по показателю «Подлинность» методом ТСХ в системе этилацетат – муравьиная кислота – вода (10:2:3). Согласно ФС на хроматограмме после обработки раствором алюминия хлорида должны проявиться пятна ярко-желтого цвета с R_f $0,35 \pm 0,03$ (рутин), $0,57 \pm 0,03$ (лютеолин-7-глюкозид), $0,88 \pm 0,03$ (лютеолин), $0,91 \pm 0,03$ (кверцетин).

На хроматограмме обнаружены 4 пятна с длиной пробега соответственно 7,4, 9,2, 17,7, 18,1 см. Фронт растворителя – 19,5 см.

3.4.8. Оцените качество образца препарата «Валеодикрамен» по показателю «Подлинность» методом ТСХ в системе этилацетат – муравьиная кислота – вода (10:2:3). Согласно ФС на хроматограмме после обработки раствором алюминия хлорида должны проявиться пятна ярко-желтого цвета с R_f $0,35 \pm 0,03$ (рутин), $0,57 \pm 0,03$ (лютеолин-7-глюкозид), $0,88 \pm 0,03$ (лютеолин), $0,91 \pm 0,03$ (кверцетин).

На хроматограмме обнаружены 3 пятна с длиной пробега соответственно 5,1, 8,4, 9,1 см. Фронт растворителя – 12,0 см.

3.4.9. Оцените качество образца препарата «Корвалол» по показателю «Подлинность» методом ТСХ в системе этилацетат-муравьиная кислота-вода (10:2:3). Согласно ФС на хроматограмме после обработки раствором алюминия хлорида должны проявиться пятна ярко-желтого цвета с R_f $0,35 \pm 0,03$ (рутин), $0,57 \pm 0,03$ (лютеолин-7-глюкозид), $0,88 \pm 0,03$ (лютеолин), $0,91 \pm 0,03$ (кверцетин).

На хроматограмме обнаружены 4 пятна с длиной пробега соответственно 4,2, 6,6, 12,15, 14,4 см. Фронт растворителя – 15,0 см.

3.4.10. а. Оцените пригодность системы для определения посторонних примесей в парацетамоле методом ВЭЖХ по относительному времени удерживания компонентов: согласно ФС должно быть около 0,8 (4-аминофенол), 1,0 (парацетамол – около 4 мин) и около 11 (4-хлорацетанилид).

На хроматограмме раствора сравнения А для проверки пригодности системы получены пики со значением времени удерживания 190; 242; 2648 с.

б. Оцените пригодность системы для определения посторонних примесей в парацетамоле методом ВЭЖХ по разрешению между пиками 4-аминофенола и парацетамола (согласно ФС должно быть не менее 4,0).

На хроматограмме раствора сравнения А для проверки пригодности системы время удерживания пика 4-аминофенола – 182 с, ширина пика на половине высоты – 4 с, время удерживания пика парацетамола – 248 с, ширина пика на половине высоты – 12 с.

в. Оцените качество парацетамола по содержанию примеси 4-аминофенола (согласно ФС должно быть не более 0,005%) и 4-хлорацетанилида (согласно ФС не более 0,001%).

0,2015 г субстанции растворили и довели до метки соответствующим растворителем в мерной колбе вместимостью 10,0 мл, перемешали (испытуемый раствор).

На хроматограмме 20 мкл раствора субстанции площадь пика 4-аминофенола – 33, пика 4- хлорацетанилида – 8.

На хроматограмме 20 мкл раствора сравнения А площадь пика 4-аминофенола – 52, площадь пика 4-хлорацетанилида – 16.

Для приготовления раствора сравнения А 0,0505 г 4-аминофенола, 0,0495 г 4-хлорацетанилида, 0,05 г субстанции растворили, довели до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 200 мл, перемешали. 1,0 мл полученного раствора довели до метки подвижной фазой (ПФ) в мерной колбе вместимостью 250 мл, перемешали (раствор А).

3.4.11. а. Оцените пригодность системы для определения посторонних примесей в кодеине методом ВЭЖХ по разрешению между пиками кодеина и примеси А кодеина (согласно ФС должно быть не менее 3,0).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы время удерживания пика кодеина – 365 с (согласно ФС должно быть около 6 мин), ширина пика на половине высоты – 24 с, время удерживания пика примеси А кодеина – 476 с, ширина пика на половине высоты – 5 с.

б. Оцените воспроизводимость значений площади пика кодеина методом ВЭЖХ по относительному стандартному отклонению (согласно ФС не должно превышать $\pm 5,0\%$), если при повторных вводах раствора сравнения В получены значения площади пика 234,5, 237,6, 228,5, 235,0, 232,4.

в. Оцените качество кодеина по содержанию примеси А (согласно ФС должно быть не более $1,0\%$), если 0,1 г субстанции растворили и довели до 10,0 мл соответствующим растворителем (ПФ), перемешали (испытуемый раствор).

На хроматограмме 10 мкл испытуемого раствора высота пика примеси А кодеина – 17 мм, ширина пика на половине высоты – 3 мм. На хроматограмме 10 мкл раствора сравнения Б высота пика примеси А – 21 мм, ширина пика на половине высоты – 3 мм.

Для приготовления раствора сравнения 0,005 г стандартного образца примеси А кодеина растворили в ПФ и разбавили ПФ до 5,0 мл, перемешали (раствор А). 1,0 мл раствора А разбавили ПФ до 20,0 мл, перемешали (раствор Б).

3.4.12. Оцените качество метронидазола по содержанию посторонней примеси (согласно ФС должно быть не более $0,1\%$), если 0,05 г субстанции растворили и довели объем раствора до метки соответствующим растворителем (ПФ) в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали (раствор А).

На хроматограмме 10 мкл испытуемого раствора А площадь пика посторонней примеси – 51. На хроматограмме 10 мкл раствора сравнения В площадь пика посторонней примеси – 37,5.

Для приготовления раствора сравнения 1,0 мл раствора А довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, перемешали (раствор Б). 1,0 мл раствора Б довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 5 мл, перемешали (раствор В).

3.4.13. а. Оцените пригодность хроматографической системы: буферный раствор с рН 7,0 – метанол (72:28) для определения посторонних примесей в анальгине методом ВЭЖХ по относительному времени удерживания компонентов: согласно ФС должно быть 1,0 (анальгин), около 1,4 (4-аминоантипирин) и около 2,0 (4-метиламиноантипирин).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы получены пики со значением времени удерживания 86, 120, 168 с.

б. Оцените пригодность хроматографической системы для определения посторонних примесей в анальгине методом ВЭЖХ по разрешению между пиками компонентов (согласно ФС должно быть между пиками анальгина и 4-аминоантипирина не менее 2,2; между пиками 4-аминоантипирина и 4-метиламиноантипирина не менее 3,0).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы время удерживания пика анальгина – 92 с, ширина пика на половине высоты – 10 с; время удерживания пика 4-аминоантипирина – 126 с, ширина пика на половине высоты – 4 с; время удерживания пика 4-метиламиноантипирина – 152 с, ширина основания пика на половине высоты – 4 с.

в. Оцените качество анальгина (метамизол-натрия) по содержанию примеси 4-метиламиноантипирина (согласно ФС должно быть не более 0,5%), если 0,050 г субстанции растворили в 10 мл метанола.

На хроматограмме 10 мкл испытуемого раствора субстанции площадь пика примеси 4-метиламиноантипирина – 46.

На хроматограмме 10 мкл раствора сравнения Б площадь пика примеси 4-метиламиноантипирина – 38.

Для приготовления раствора сравнения 0,010 г 4-метиламиноантипирина растворили в 20 мл метанола, перемешали (раствор А). 1,0 мл раствора А довели метанолом до 20 мл, перемешали (раствор Б).

3.4.14. а. Оцените пригодность хроматографической системы для определения посторонних примесей в ацетилсалициловой кислоте методом ВЭЖХ по разрешению между пиками ацетилсалициловой и салициловой кислот (согласно ФС должно быть не менее 6).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы для определения посторонних примесей время удерживания пика ацетилсалициловой кислоты – 132 с, ширина пика на половине высоты – 12 с; пика салициловой кислоты – 236 с, ширина пика на половине высоты – 4 с.

б. Оцените качество ацетилсалициловой кислоты по содержанию посторонней примеси (согласно ФС должно быть не более 0,1%), если 0,1 г субстанции растворили и довели до метки ацетонитрилом в мерной колбе вместимостью 10 мл, перемешали.

На хроматограмме 10 мкл испытуемого раствора субстанции площадь пика примеси салициловой кислоты – 50.

На хроматограмме 10 мкл раствора сравнения площадь пика примеси салициловой кислоты – 36.

Для приготовления раствора сравнения 0,05 г салициловой кислоты растворили и довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали. 1,0 мл полученного раствора довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали.

3.4.15. а. Оцените пригодность хроматографической системы для определения посторонних примесей в димедроле (дифенгидрамина гидрохлориде) методом ВЭЖХ по относительному времени удерживания компонентов: согласно ФС должно быть около 0,9 (примесь А); 1,0 (димедрол – около 6 мин); около 2,6 (примесь Д).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы для определения посторонних примесей в димедроле (дифенгидрамина гидрохлориде) получены пики со значением времени удерживания соответственно 334; 365; 936 сек.

б. Оцените пригодность хроматографической системы для определения посторонних примесей в димедроле (дифенгидрамина гидрохлориде) методом ВЭЖХ по: разрешению между пиками димедрол (дифенгидрамина гидрохлорида) и примеси А (согласно ФС должно быть не менее 2,0).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы для определения посторонних примесей в димедроле (дифенгидрамина гидрохлориде)

время удерживания пика димедрола – 358 с, ширина пика на половине высоты – 10 с; время удерживания пика примеси А – 330 с, ширина основания пика на половине высоты – 4 с.

в. Оцените качество субстанции димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) по содержанию посторонней примеси (согласно ФС должно быть не более 0,5%), если 0,035 г субстанции растворили в 50 мл подвижной фазы (ПФ), перемешали.

На хроматограмме 10 мкл испытуемого раствора субстанции площадь пика посторонней примеси – 48.

На хроматограмме 10 мкл раствора сравнения площадь пика посторонней примеси – 34,5.

Для приготовления раствора сравнения 0,5 мл испытуемого раствора довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали.

3.4.16. Оцените качество препарата «Валосердин» капли для приема внутрь спиртовые по подлинности ментола методом ВЭЖХ по отношению времени удерживания ментола к времени удерживания РСО ментола (согласно ФС должно быть от 0,90 до 1,01). Расстояние от ввода пробы до середины пика ментола в испытуемом образце каплей «Валосердин» – 109 мм, до середины пика РСО ментола – 115 мм.

3.4.17. Оцените препарата «Валеодикрамен» капли для приема внутрь спиртовые по подлинности ментола методом ВЭЖХ (согласно ФС отношение времени удерживания ментола к времени удерживания РСО ментола должно быть от 0,90 до 1,01). Расстояние от ввода пробы до середины пика ментола в испытуемом образце каплей «Валеодикрамен» – 97 мм, до середины пика РСО ментола – 115 мм.

3.4.18. Оцените качество препарата «Валемидин» капли для приема внутрь спиртовые по показателю «Свободный ментол» (согласно ФС должно быть не менее 0,38%) при определении методом ВЭЖХ. Для хроматографирования использовали вводимые пробы испытуемого препарата «Валемидин» и СО ментола объемом по 3 мкл. Площадь пика ментола на хроматограмме испытуемого препарата «Валемидин» 1245,7, СО ментола – 1072,48. Для приготовления раствора СО ментола 0,03025 г растворили и довели до метки 70% раствором этанола в мерной колбе вместимостью 10,0 мл. Плотность образца препарата «Валемидин» 0,900 г/мл.

3.4.19. а. Оцените пригодность хроматографической системы: буферный раствор (рН 6,5) – ацетонитрил – вода (2:7:11) (ПФ) для количественного определения азитромицина методом ВЭЖХ по времени удерживания компонентов: согласно ФС должно быть около 0,42 (примесь А); 1,0 (азитромицин – около 26 мин); около 1,7 (примесь В).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы получены пики со значением времени удерживания соответственно 642, 1565, 2656 с.

б. Оцените пригодность системы для определения посторонних примесей в азитромицине методом ВЭЖХ по разрешению между пиками азитромицина и примеси А (согласно ФС должно быть не менее 7,0).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы время удерживания пика азитромицина – 1558 с, ширина пика на половине высоты – 95 с; время удерживания пика примеси А – 630 с, ширина основания пика на половине высоты – 18 с.

в. Оцените воспроизводимость значений площади пика азитромицина при повторных вводах стандартного раствора А по относительному стандартному отклонению площади пика (согласно ФС не должно превышать $\pm 2\%$), если при хроматографировании получены значения площади пика: 260,8, 261,0, 258,0, 262,0, 257,0.

г. Оцените качество азитромицина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 94,0 и не более 102,0%).

Для анализа 0,09955 г субстанции растворили и довели до метки смесью ацетонитрил-вода (2:3) в мерной колбе вместимостью 25 мл, перемешали. 5,0 мл полученного раствора довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 20 мл, перемешали (испытываемый раствор Б).

На хроматограмме 100 мкл испытуемого раствора Б субстанции площадь пика азитромицина – 240.

На хроматограмме 100 мкл раствора стандартного образца площадь пика азитромицина – 262,5.

Для приготовления стандартного раствора 0,05015 г азитромицина (СО) довели до метки смесью ацетонитрил – вода (2:3) в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали.

3.4.20. а. Оцените пригодность хроматографической системы для определения посторонних примесей в карбамазепине методом ВЭЖХ по относительному времени удерживания компонентов: согласно ФС должно быть около 0,9 (10,11-дигидрокарбамазепин); 1,0 (карбамазепин – около 10 мин); около 5,1 (иминостильбен).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы получены пики со значением времени удерживания соответственно 320; 356; 1823 сек.

б. Оцените пригодность хроматографической системы для определения посторонних примесей в карбамазепине методом ВЭЖХ по разрешению между пиками 10,11-дигидрокарбамазепина и карбамазепина (согласно ФС должно быть не менее 1,7).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы для определения посторонних примесей время удерживания пика 10,11-дигидрокарбамазепина – 328 с, ширина пика на половине высоты – 3 с; время удерживания пика карбамазепина – 363 с, ширина пика на половине высоты – 16 с.

в. Оцените воспроизводимость значений площади пика карбамазепина при повторных вводах стандартного раствора по относительному стандартному отклонению площади пика (согласно ФС не должно превышать $\pm 2,0\%$), если при хроматографировании получены значения площади пика: 270,8, 281,0, 268,0, 262,0, 257,0.

г. Оцените качество карбамазепина по количественному содержанию методом ВЭЖХ (согласно ФС должно быть не менее 98,0 и не более 102,0% в пе-

речете на сухое вещество). Потеря в массе при высушивании анализируемой субстанции – 0,5%.

Для анализа 0,05025 г субстанции растворили и довели до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 25 мл, перемешали. 5,0 мл полученного раствора довели до метки смесью метанол-вода (1:1) в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали (испытуемый раствор).

На хроматограмме 20 мкл испытуемого раствора субстанции высота пика карбамазепина – 124 мм, ширина основания пика – 3 мм.

На хроматограмме 20 мкл раствора СО карбамазепина высота пика – 125 мм, ширина основания пика – 3 мм.

Для приготовления стандартного раствора 0,04985 г карбамазепина (СО содержит 99,9% субстанции) довели до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 25 мл, перемешали. 5,0 мл полученного раствора довели до метки смесью метанол – вода (1:1) в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали (раствор СО).

3.4.21. а. Оцените пригодность хроматографической системы фосфатный буферный раствор с pH 5,5–5,6 для количественного определения субстанции рибоксина методом ВЭЖХ по числу теоретических тарелок (согласно ФС должно быть не менее 3400).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы идентифицирован пик рибоксина со временем удерживания 314 с и шириной пика на половине высоты – 12 с и пики примесей гипоксантина и гуанозина.

б. Выберите хроматографическую систему для количественного определения субстанции рибоксина методом ВЭЖХ по числу теоретических тарелок (согласно ФС должно быть не менее 3400).

В системе 1: ацетатный буферный раствор–ацетонитрил (93:7) – на хроматограмме наряду с пиками примесей гипоксантина и гуанозина идентифицирован пик рибоксина со временем удерживания 234 с и шириной пика на половине высоты – 9 с.

В системе 2 (фосфатный буферный раствор с pH 5,5–5,6) на хроматограмме наряду с пиками примесей гипоксантина и гуанозина идентифицирован пик рибоксина со временем удерживания 314 с и шириной пика на половине высоты – 12 с.

В системе 3: фосфатный буферный раствор с pH 3,0 – тетрагидрофуран (70:30) – на хроматограмме наряду с пиками примесей гипоксантина и гуанозина идентифицирован пик рибоксина со временем удерживания 234 с и шириной пика на половине высоты – 9 с.

в. Оцените пригодность хроматографической системы для количественного определения рибоксина методом ВЭЖХ по разрешению между пиками гипоксантина, рибоксина и гуанозина (согласно ФС должно быть не менее 1,25).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы время удерживания пика гипоксантина – 285 с, ширина пика на половине высоты – 3 с; пика рибоксина – 316 с, ширина пика на половине высоты – 16 с; пика гуанозина – 345 с, ширина пика на половине высоты – 3 с.

г. Оцените качество рибоксина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 96,0 и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество). Потеря в массе при высушивании анализируемого образца рибоксина – 1,0%.

Для анализа 0,05075 г субстанции растворили и довели до метки подвижной фазой (ПФ) в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали (испытуемый раствор).

На хроматограмме 10 мкл испытуемого раствора субстанции высота пика рибоксина – 98 мм, ширина основания пика – 2 мм.

На хроматограмме 10 мкл раствора СО высота пика рибоксина – 105 мм, ширина основания пика – 2 мм.

Для приготовления стандартного раствора 0,04895 г рибоксина (СО) довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали.

д. Рассчитайте асимметрию (Т) пика (хвостовой фактор) рибоксина (согласно ФС должна быть не более 1,1), если ширина его пика на 5% высоты 22 мм, ширина восходящей части пика на 5% высоты – 9 мм.

3.4.22. Оцените качество гвайфенезина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 96,0 и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество). Потеря в массе при высушивании анализируемого образца гвайфенезина – 0,4%.

Для анализа 0,04875 г субстанции растворили, довели до метки ацетонитрилом в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали (испытуемый раствор).

На хроматограммах равных объемов проб по 10 мкл испытуемого раствора субстанции площадь пика гвайфенезина – 396, раствора СО площадь пика гвайфенезина – 435.

Для приготовления стандартного раствора 0,05005 г гвайфенезина (СО) растворили, довели до метки ацетонитрилом в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали.

3.4.23. а. Оцените пригодность хроматографической системы ацетонитрил–метанол–буферный раствор с рН 3,0 (15:35:50) для количественного определения амлодипина бесилата методом ВЭЖХ по относительному времени удерживания пиков (согласно ФС должно быть для примеси Д около 0,5; амлодипина – 1,0).

На хроматограмме раствора амлодипина бесилата для проверки пригодности системы идентифицированы пики со значением времени удерживания 215 с (примесь Д) и 423 с (амлодипин).

б. Оцените пригодность хроматографической системы для определения посторонних примесей в амлодипина бесилате методом ВЭЖХ по разрешению между пиками амлодипина и примеси Д (согласно ФС должно быть не менее 4,5).

На хроматограмме 10 мкл раствора для проверки пригодности системы время удерживания пика амлодипина – 440 с, примеси Д – 221 с. Ширина пиков амлодипина и примеси Д амлодипина на половине высоты пика составила соответственно 35,0 и 10,0 с.

Для проверки пригодности системы 0,005 г субстанции растворили в 5 мл водорода пероксида, выдержали в течение 45 мин при температуре 70°C.

в. Оцените качество амлодипина бесилата по количественному содержанию методом ВЭЖХ (согласно ФС должно быть не менее 97,0% и не более 102,0% в пересчете на безводное вещество).

Содержание воды в анализируемом образце амлодипина бесилата (метод К. Фишера) – 0,3%.

Для анализа 0,04925 г субстанции растворили и довели до метки подвижной фазой (ПФ) в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали. 5,0 мл полученного раствора довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали (испытуемый раствор).

На хроматограммах равных объемов проб по 10 мкл испытуемого раствора субстанции площадь пика амлодипина бесилата – 591, раствора СО площадь пика амлодипина – 606.

Для приготовления стандартного раствора 0,04895 г амлодипина бесилата (СО) растворили и довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали. 5,0 мл полученного раствора довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали.

3.4.24. Оцените качество симвастатина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 97,0% и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество). Потеря в массе при высушивании анализируемой субстанции – 0,5%.

Для анализа 0,03925 г симвастатина растворили и довели до метки растворителем в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали (испытуемый раствор).

На хроматограммах равных объемов проб по 5 мкл испытуемого раствора площадь пика симвастатина – 501, раствора СО площадь пика симвастатина – 368.

Для приготовления стандартного раствора 0,04095 г симвастатина (СО с содержанием симвастатина 99,9%) растворили и довели до метки растворителем в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали.

3.4.25. а. Оцените пригодность хроматографической системы для определения посторонних примесей в субстанции ацикловира методом ВЭЖХ по разрешению между пиками ацикловира и примеси А (согласно ФС должно быть не менее 1,5).

При хроматографировании 20 мкл раствора для проверки пригодности системы время удерживания пика ацикловира – 67 с, примеси А – 51 с, а ширина пиков на половине высоты соответственно равна 4 и 3 мм

б. Рассчитайте число теоретических тарелок для пика примеси А (согласно ФС должно быть не менее 1500), если время удерживания пика примеси А – 53 с, ширина пика на половине высоты – 3 мм.

в. Оцените воспроизводимость значений площади пика ацикловира при повторных вводах раствора сравнения А по относительному стандартному отклонению площади пика (согласно ФС не должно превышать $\pm 5\%$), если при хроматографировании раствора сравнения А получены значения площади пика: 160,8; 161,0; 158,0; 162,0; 157,0; 160,4.

3.4.26. Оцените пригодность хроматографической системы: буферный раствор с pH 6,0 – ацетонитрил (1:9) для определения посторонних примесей в субстанции пиратамет методом ВЭЖХ по разрешению между пиками пиратамета и примеси 2-пирролидона (согласно ФС должно быть не менее 3,0).

При хроматографировании 20 мкл раствора для проверки пригодности системы ширина пиков пиратамета и примеси 2-пирролидона на половине высоты каждого равна соответственно 3 и 2 мм. Время удерживания пика пиратамета – 245 с, примеси 2-пирролидона – 265 с.

Для приготовления раствора для проверки пригодности системы 0,005 г субстанции и 0,01 г СО 2-пирролидона растворили и довели до метки смесью ацетонитрил – вода (1:9) в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали.

3.4.27. Оцените качество образца препарата «Валемидин» по количественному содержанию свободного ментола (согласно ФС должно быть не менее 0,38%).

а. При хроматографировании равных объемов пробы (по 3 мкл) испытуемого препарата, раствора сравнения и раствора РСО ментола рацемического площадь пика испытуемого препарата – 384, раствора сравнения – 736, раствора РСО ментола рацемического – 264 мм.

Для приготовления раствора РСО 0,30095 г ментола рацемического довели до метки этанолом 70% в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали до полного растворения ментола.

Для приготовления раствора сравнения 0,10305 г ментола рацемического поместили в мерную колбу вместимостью 25 мл, довели объем до метки испытуемым препаратом «Валемидин», перемешали до полного растворения ментола.

б. При хроматографировании равных объемов пробы (по 3 мкл) испытуемого препарата, раствора сравнения, раствора РСО ментола рацемического высота пика испытуемого препарата – 150 мм, раствора сравнения – 320 мм, раствора РСО ментола рацемического – 131 мм. Ширина основания каждого пика – 2 мм.

Для приготовления раствора РСО 0,29895 г ментола рацемического довели до метки этанолом 70% в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали до полного растворения ментола.

Для приготовления раствора сравнения 0,09935 г ментола рацемического поместили в мерную колбу вместимостью 25 мл, довели объем до метки испытуемым препаратом «Валемидин», перемешали до полного растворения ментола.

3.4.28. Оцените качество субстанции α -токоферола ацетата (витамина Е ацетата) по количественному содержанию методом ВЭЖХ (согласно ФС должно быть не менее 96,5 и не более 101,0%).

На хроматограммах равных объемов пробы (по 1 мкл) площадь пика испытуемого раствора α -токоферола ацетата – 272, раствора СО α -токоферола ацетата – 292.

Для приготовления испытуемого раствора 0,09985 г субстанции растворили и довели до метки гексаном в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали.

Для приготовления стандартного раствора 0,09935 г α -токоферола ацетата (СО) растворили и довели до метки гексаном в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали.

3.4.29. а. Оцените пригодность хроматографической системы фосфатный буферный раствор с pH 3,0-тетрагидрофуран (70:30) по числу теоретических тарелок для количественного определения субстанции кеторолак трометамин методом ВЭЖХ (согласно ФС должно быть не менее 5500 при времени удерживания кеторолака в пределах 8–12 мин).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы идентифицирован пик кеторолака со временем удерживания 674 с и шириной пика на половине высоты – 17 с.

б. Оцените воспроизводимость значений площади пика кеторолака трометамин при повторных вводах раствора сравнения А по относительному стандартному отклонению площади пика (согласно ФС при $n = 5$ не должно превышать $\pm 1,5\%$).

При хроматографировании стандартного раствора А получены значения площади пика кеторолака: 192,6; 184,5; 195,8; 185,0; 187,4.

в. Оцените качество кеторолак трометамин по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,5 и не более 101,5% в пересчете на сухое вещество). Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 0,3%.

Для анализа 0,04925 г субстанции растворили и довели до метки смесью вода – тетрагидрофуран (7:3) в мерной колбе вместимостью 250 мл, перемешали.

На хроматограммах равных объемов пробы (по 20 мкл) высота пика испытуемого раствора субстанции – 129 мм, ширина основания пика – 3 мм, высота пика раствора СО кеторолак трометамин – 130 мм, ширина основания пика – 3 мм.

Для приготовления стандартного раствора 0,05005 г кеторолак трометамин (СО содержит 99,8% субстанции) довели до метки смесью вода – тетрагидрофуран (7:3) в мерной колбе вместимостью 250 мл, перемешали.

3.4.30. Оцените качество ондансетрона гидрохлорида по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 97,5 и не более 102,0% в пересчете на безводное вещество).

Содержание воды в образце субстанции при определении по методу К. Фишера – 10,5%.

Для анализа 0,09075 г субстанции растворили и довели до метки подвижной фазой (ПФ) в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали. 5,0 мл полученного раствора довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали.

На хроматограммах равных объемов пробы (по 10 мкл) высота пика испытуемого раствора субстанции – 167 мм, ширина основания пика – 2,5 мм, высота пика раствора СО ондансетрона гидрохлорида – 221 мм, ширина основания пика – 2,5 мм.

Для приготовления стандартного раствора 0,10505 г ондансетрона гидрохлорида (СО содержит 100,1% субстанции) довели до метки подвижной фазой (ПФ) в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешали. 5,0 мл полученного раствора довели до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешали.

3.4.31. а. Оцените пригодность хроматографической системы ацетонитрил – 0,01 М раствор натрия гептилсульфоната с рН 2,0 (25:750) для количественного определения артикаина гидрохлорида методом ВЭЖХ по относительному времени удерживания (согласно ФС должно быть для примеси А около 0,8; пика примеси Е около 0,86).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности системы идентифицированы пики со значением времени удерживания 450, 483 и 560 с (артикаин – согласно ФС около 9,3 мин).

б. Оцените пригодность хроматографической системы для определения посторонних примесей в субстанции артикаина по разрешению между пиками примеси А и примеси Е (согласно ФС должно быть не менее 1,2).

На хроматограмме 10 мкл раствора для проверки пригодности системы время удерживания пика примеси А равно 445 с, примеси Е – 479 с. Ширина пиков примеси А и примеси Е на половине высоты пика составила соответственно 14,0 и 10,0 с.

3.4.32. а. Оцените пригодность хроматографической системы метанол-ацетонитрил-ацетатный буферный раствор (8:48:44) для определения посторонних примесей в субстанции дротаверина гидрохлорида методом ВЭЖХ по числу теоретических тарелок (согласно ФС должно быть не менее 3000).

На хроматограмме субстанции время удерживания пика дротаверина 418 с, ширина пика на половине высоты – 17 с.

б. Оцените асимметрию (Т) пика дротаверина (согласно ФС должна быть не более 1,3), если ширина пика дротаверина на 5% высоты равна 17 мм, ширина от восходящей части пика на 5% высоты – 9 мм.

в. Оцените пригодность хроматографической системы для определения посторонних примесей в субстанции дротаверина гидрохлорида по количеству пиков (согласно ФС после пика дротаверина должны элюироваться не менее 3 пиков продуктов окисления) и разрешению между соседними пиками (согласно ФС должно быть не менее 3,0).

На хроматограмме идентифицирован пик дротаверина со временем удерживания 409 с и пики со временем удерживания соответственно 494, 541, 575 с. Ширина соответствующих пиков на половине высоты равна – 17, 9, 6, 4 с.

3.4.33. а. Оцените пригодность подвижной фазы для определения посторонних примесей в субстанции атенолола методом ВЭЖХ по числу теоретических тарелок (согласно ФС должно быть не менее 5000).

На хроматограмме раствора сравнения время удерживания пика атенолола 456 сек, ширина пика на половине высоты – 15 с.

б. Оцените асимметрию (Т) пика (хвостовой фактор) атенолола (согласно ФС должна быть не более 2,0), если ширина пика атенолола на 5% высоты 31 мм, ширина от восходящей части пика на 5% высоты – 11 мм.

3.4.34. а. Оцените пригодность подвижной фазы для определения посторонних примесей в субстанции доксазозина мезилата методом ВЭЖХ по числу теоретически тарелок (согласно ФС должно быть не менее 3000).

На хроматограмме раствора сравнения время удерживания пика доксазозина 325 с (должно быть не менее 5 мин), ширина пика на половине высоты – 13 с.

б. Оцените асимметрию (Т) пика (хвостовой фактор) доксазозина (согласно ФС должна быть не более 1,3), если ширина пика доксазозина на 5% высоты 45 мм, ширина от восходящей части пика на 5% высоты – 18 мм.

3.4.35. а. Оцените пригодность подвижной фазы для определения посторонних примесей в субстанции кетамина гидрохлорида методом ВЭЖХ по разрешению между пиками примеси А кетамина и субстанции кетамина (согласно ФС должно быть не менее 1,5).

На хроматограмме 20 мкл раствора для проверки пригодности системы время удерживания пика примеси А составило 192 с, кетамина – 262 с (должно быть 3–4,5 мин). Ширина пиков примеси А кетамина и субстанции кетамина на половине высоты пика составила соответственно 9 и 25 с.

б. Оцените асимметрию (Т) пика (хвостовой фактор) кетамина гидрохлорида (согласно ФС должна быть не более 1,5), если ширина пика кетамина на 5% высоты 52 мм, ширина от восходящей части пика на 5% высоты – 18 мм.

3.4.36. Оцените качество субстанции анальгина по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 58).

Согласно ФС на хроматограмме пятно посторонней примеси в испытуемом растворе, находящееся на одном уровне с пятном 4-метиламиноантипирина из общей точки нанесения (4), по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно раствора сравнения А 4-аминоантипирина (не более 0,5%).

Пятно любой другой посторонней примеси в испытуемом растворе не должно превышать пятно раствора сравнения Б 4-аминоантипирина (не более 0,2%).

На линию старта пластинки нанесены 10 мкл (400 мкг) раствора анальгина (1); 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения А 4-аминоантипирина (2); 10 мкл (0,8 мкг) раствора сравнения Б 4-аминоантипирина (3); смесь 5 мкл (0,4 мкг) раствора сравнения Б 4-аминоантипирина и 5 мкл (0,4 мкг) раствора 4-метиламиноантипирина (4).

Результаты испытания достоверны, если на хроматограмме пробы 4 четко видны 2 полностью разделенные пятна. Пятно вблизи линии старта (анальгин) в расчет не принимать.

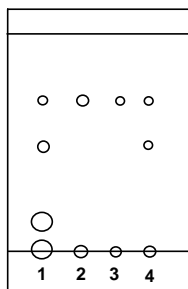


Рис. 58. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции анальгина (метамизол-натрия)

3.4.37. Оцените качество субстанции арбидола по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 59).

Согласно ФС на хроматограмме суммарное содержание посторонних примесей в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности поглощения пятен не должно превышать пятен раствора сравнения (не более 0,5%).

Для приготовления раствора сравнения 1 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

На линию старта пластинки нанесены 20 мкл (200 мкг) раствора субстанции (1); 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения (2); 5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения (3). Результаты испытания достоверны, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно. Допускается пятно на линии старта (диэтиламина хлорид).

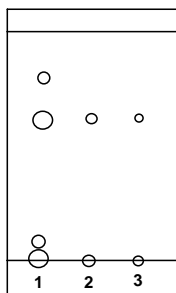


Рис. 59. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции арбидола

3.4.38. Оцените качество ацикловира по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 60).

Согласно ФС на хроматограмме пятно посторонней примеси в испытуемом растворе, находящееся на одном уровне с пятном примеси А (2), по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно раствора сравнения (не более 0,5%).

На линию старта пластинки нанесены 10 мкл (100 мкг) раствора субстанции ацикловира (1) и 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения (стандартного образца примеси А) (2).

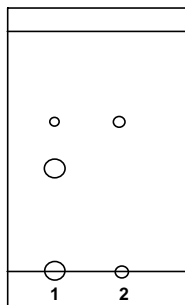


Рис. 60. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции ацикловира

3.4.39. Оцените качество субстанции глутаминовой кислоты по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 61).

Согласно ФС на хроматограмме пятно любой посторонней примеси в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно раствора сравнения (не более 0,5%).

На линию старта пластинки нанесены 5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора (1); 5 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения (2); 5 мкл (2 мкг глутаминовой и 2 мкг аспартамовой кислоты) для проверки пригодности системы (3).

Для приготовления раствора сравнения 1 мл испытуемого раствора разбавляют водой до 200 мл. Результаты испытания достоверны, если на хроматограмме пробы 3 четко видны 2 пятна.

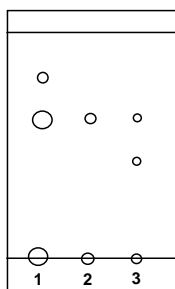


Рис. 61. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции глутаминовой кислоты

3.4.40. Оцените качество субстанции диазолина по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 62). Согласно ФС на хроматограмме пятно любой посторонней примеси в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,5%). Суммарное содержание посторонних примесей не должно превышать 1,5%.

На линию старта пластинки нанесены 10 мкл (100 мкг) раствора субстанции диазолина (1); 15 мкл (1,5 мкг) (2); 10 мкл (1 мкг) (3); 5 мкл (0,5 мкг) (4) и 3 мкл (0,3 мкг) (5) раствора сравнения.

Для приготовления раствора сравнения 1 мл испытуемого раствора разбавляют хлороформом до 100 мл.

Результаты испытания достоверны, если на хроматограмме раствора сравнения (0,3 мкг) четко видно пятно.

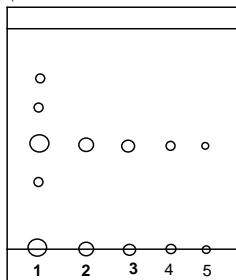


Рис. 62. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции диазолина

3.4.41. Оцените качество субстанции димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 63). Согласно ФС на хроматограмме пятна посторонних примесей в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности поглощения не должны превышать пятен раствора сравнения (не более 1%).

На линию старта пластинки нанесены 5 мкл (100 мкг) раствора субстанции (1); 5 мкл (1 мкг) раствора сравнения (2); 2,5 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения (3). Для приготовления раствора сравнения 1 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

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

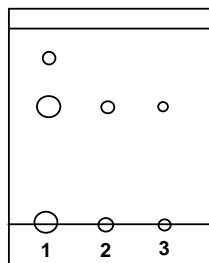


Рис. 63. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида)

3.4.42. Оцените качество субстанции изониазида по содержанию примеси гидразина при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 64).

Согласно ФС на хроматограмме пятно посторонней примеси в растворе изониазида по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно раствора свидетеля (не более 0,02%). Допускается пятно на линии старта.

На линию старта пластинки нанесены 10 мкл (1000 мкг) раствора изониазида (1) и 2 мкл (0,2 мкг гидразина) раствора сравнения (2).

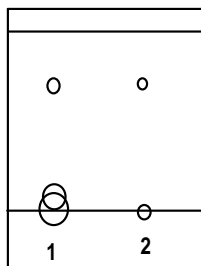


Рис. 64. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции изониазида

3.4.43. Оцените подлинность субстанции клемастина fumarата по фумаровой кислоте методом ТСХ (методика ФС) (рис. 65). Согласно ФС на хрома-

тограмме пятно испытуемого раствора должно находиться на уровне пятна раствора-свидетеля.

На линию старта пластинки нанесены 0,005 мл (100 мкг) раствора субстанции (1) и 0,005 мл (25 мкг) 0,5% раствора фумаровой кислоты (2).

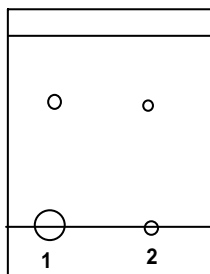


Рис. 65. Хроматограмма идентификации субстанции клемастина фумарата

3.4.44. Оцените подлинность субстанции кеторолак трометамин по трометамину методом ТСХ по методике ФС (рис. 66).

Согласно ФС на хроматограмме в точках нанесения испытуемого и стандартного растворов после опрыскивания 3% раствором нингидрина в спирте 96% и выдерживания в течение 2–5 мин при температуре 150°C должны наблюдаться розовые или фиолетовые пятна с желтой каймой (трометамин).

На линию старта пластинки нанесены по 40 мкл (200 мкг) растворов субстанции (1) и стандартного образца кеторолака трометамин (2).

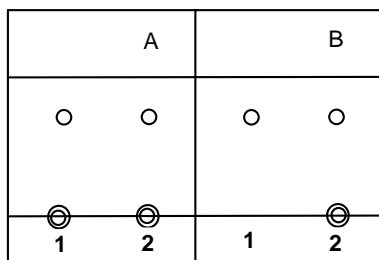


Рис. 66. Хроматограммы (А; В) идентификации субстанции кеторолака трометамин

3.4.45. Оцените качество субстанции кофеина по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 67).

Согласно ФС на хроматограмме пятно посторонней примеси в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности окраски не должно превышать пятно раствора сравнения (не более 0,5%).

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

На линию старта пластинки нанесены 10 мкл (200 мкг) раствора субстанции (1); 10 мкл (1 мкг) (2) и 5 мкл (0,5 мкг) (3) раствора сравнения. Для приготовления раствора сравнения 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют смесью хлороформ–метанол (3:2) до 100 мл.

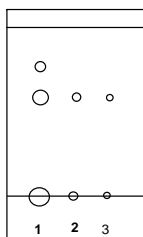


Рис. 67. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции кофеина

3.4.46. Оцените качество субстанции левомецетина по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 68).

Согласно ФС на хроматограмме пятно посторонней примеси в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности окраски не должно превышать пятно раствора сравнения (не более 0,5%). Суммарное содержание примесей не должно превышать 1,5%.

На линию старта пластинки нанесены 20 мкл (200 мкг) раствора субстанции (1); 20 мкл (1 мкг) (2) и 10 мкл (0,5 мкг) (3) раствора сравнения. Для приготовления раствора сравнения 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют ацетоном до 100 мл.

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

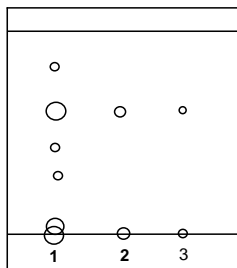


Рис. 68. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции левомецетина

3.4.47. Оцените качество субстанции метилурацила по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 69).

Согласно ФС на хроматограмме пятно посторонней примеси в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно раствора сравнения (не более 0,2%).

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

На линию старта пластинки нанесены 20 мкл (200 мкг) раствора субстанции (1); 20 мкл (1 мкг) (2) и 10 мкл (0,5 мкг) (3) раствора сравнения. Для приготовления раствора сравнения 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют водой до 250 мл.

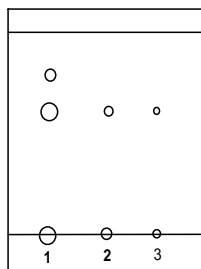


Рис. 69. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции метилурацила

3.4.48. Оцените качество субстанции новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 70).

Согласно ФС на хроматограмме пятна посторонних примесей в испытуемом растворе, находящиеся на уровне пятен 4-аминобензойной кислоты и анестезина, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должны превышать соответствующие пятна раствора сравнения (не более 0,05% каждой примеси).

На линию старта пластинки нанесены 20 мкл (400 мкг) раствора субстанции (1); 20 мкл (0,2 мкг 4-аминобензойной кислоты; 0,2 мкг анестезина) (2).

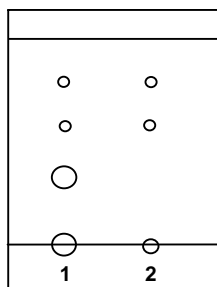


Рис. 70. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида)

3.4.49. Оцените качество субстанции пиридоксина гидрохлорида по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 71).

Согласно ФС на хроматограмме пятно посторонней примеси в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно раствора сравнения (0,5 мкг) (не более 0,25%). Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,5%.

На линию старта пластинки нанесены 2 мкл (200 мкг) раствора субстанции (1); 2 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения (2) и 1 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения (3). Для приготовления раствора сравнения 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют водой до 200 мл.

Результаты испытания достоверны, если на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно. Допускается пятно на линии старта.

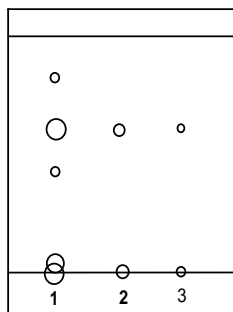


Рис. 71. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции пиридоксина гидрохлорида

3.4.50. Оцените качество субстанции нитразепама по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 72).

Согласно ФС на хроматограмме пятно любой посторонней примеси в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно раствора сравнения (0,2 мкг) (не более 0,1%). Суммарное содержание примесей должно быть не более 0,2%.

На линию старта пластинки нанесены 10 мкл (200 мкг) раствора субстанции (1); 20 мкл (0,4 мкг) раствора сравнения (2); 10 мкл (0,2 мкг) раствора сравнения (3) и 0,5 мкл (0,1 мкг) раствора сравнения (4).

Для приготовления раствора сравнения 1 мл испытуемого раствора разбавляют хлороформом в 1000 раз.

Результаты испытания достоверны, если на хроматограмме раствора сравнения (0,1 мкг) четко видно пятно.

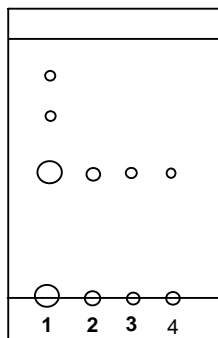


Рис. 72. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции нитразепама

3.4.51. Оцените качество субстанции ранитидина гидрохлорида по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 73).

Согласно ФС на хроматограмме пятно посторонней примеси в испытуемом растворе на уровне пятна примеси А по совокупности величины и интен-

сивности окрашивания не должно превышать пятно раствора сравнения Б (не более 0,5%).

На хроматограмме пятно любой другой примеси в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно раствора сравнения А (не более 0,3%).

Суммарное содержание примесей должно быть не более 1%.

Для приготовления раствора сравнения А 0,3 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

На линию старта пластинки нанесены 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора субстанции (1); 10 мкл (0,6 мкг) раствора сравнения А (2); 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения примеси А ранитидина (3); 10 мкл раствора 1 стандартного образца примеси В ранитидина для проверки пригодности системы (4) и 10 мкл (0,1 мкг) раствора 2 стандартного образца примеси В ранитидина для проверки пригодности системы (5).

Результаты испытания достоверны, если на хроматограмме раствора 1 стандартного образца примеси В ранитидина для проверки пригодности системы четко видны два разделенные пятна, а на хроматограмме раствора 2 стандартного образца примеси В ранитидина для проверки пригодности системы четко видно пятно.

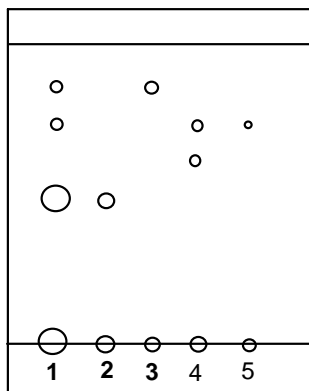


Рис. 73. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции ранитидина гидрохлорида

3.4.52. Оцените качество субстанции тинидазола по содержанию посторонних примесей при определении методом ТСХ по методике ФС (рис. 74).

Согласно ФС на хроматограмме пятна в испытуемом растворе, соответствующие по положению пятнам примесей А и В на хроматограммах растворов сравнения А и Б, по совокупности величины и интенсивности поглощения не должны превышать эти пятна (не более 0,5%).

На хроматограмме пятно любой другой примеси в испытуемом растворе по совокупности величины и интенсивности поглощения не должны превышать пятно раствора сравнения А (не более 0,5%). Суммарное содержание примесей (кроме примеси А и В) должно быть не более 1%.

Для приготовления раствора сравнения 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

На линию старта пластинки нанесены 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора субстанции (1); 10 мкл (1 мг) раствора сравнения А (2); 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения Б (стандартного образца примеси А тинидазола) (3); 10 мкл раствора сравнения В (стандартного образца примеси В тинидазола) (4) и 20 мкл раствора для проверки пригодности системы (смесь равных объемов растворов А, Б, В) (5).

Результаты испытания достоверны, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы видны три четко разделенные пятна.

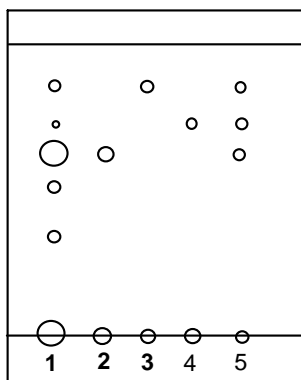


Рис. 74. Хроматограмма определения посторонних примесей в субстанции тинидазола

3.4.53. Оцените пригодность хроматографических систем (1; 2; 3) для разделения ингредиентов двухкомпонентной смеси лекарственных веществ по селективности и эффективности (рис. 75).

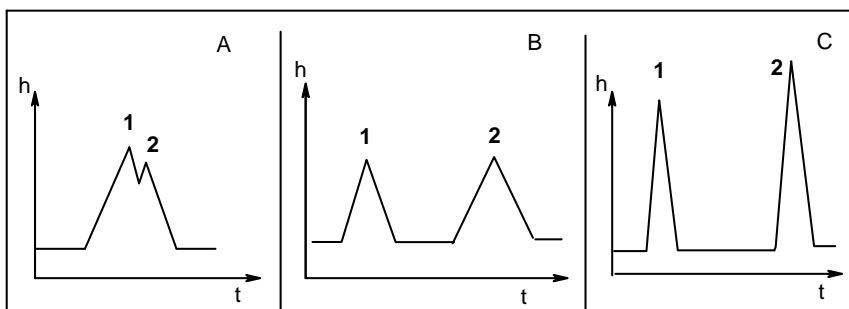


Рис. 75. Хроматограммы двухкомпонентной смеси лекарственных веществ: А – система 1; В – система 2; С – система 3.

3.3.54. Оцените пригодность хроматографических систем (1; 2; 3) для разделения ингредиентов двухкомпонентной смеси лекарственных веществ по селективности и эффективности (рис. 76).

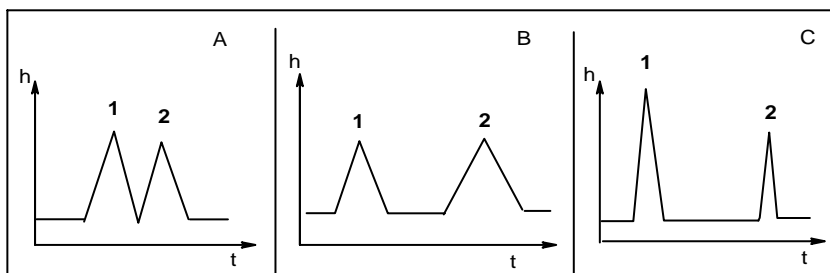


Рис. 76. Хроматограммы двухкомпонентной смеси лекарственных веществ:
А – система 1; В – система 2; С – система 3.

3.4.54. Оцените пригодность хроматографических систем (1; 2; 3) по эффективности и селективности для определения посторонней примеси (б) в фармацевтической субстанции (а) (рис. 77).

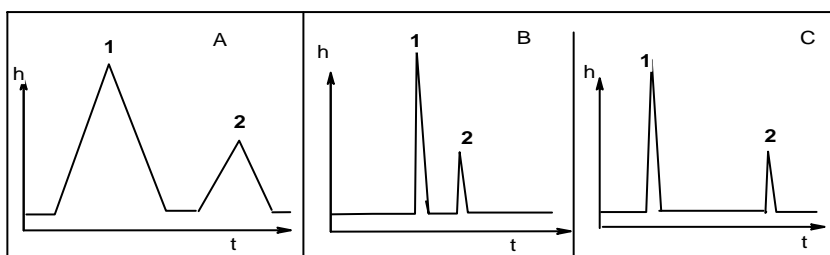


Рис. 77. Хроматограммы фармацевтической субстанции (1) и посторонней примеси (2): А – система 1; В – система 2; С – система 3.

3.4.55. Оцените пригодность хроматографических систем (1; 2; 3) по эффективности и эффективности для определения посторонней примеси (2) в фармацевтической субстанции (1) (рис. 78).

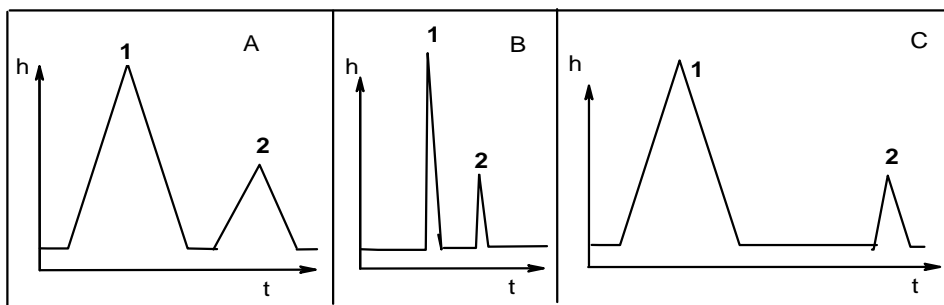


Рис. 78. Хроматограммы фармацевтической субстанции (1) и посторонней примеси (2): А – система 1; В – система 2; С – система 3.

3.4.56. Оцените качество субстанции гвайфенезина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% и не более 102,0% в

пересчете на сухое вещество) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС. Потеря в массе при высушивании образца гвайфенезина 0,5%.

Для приготовления испытуемого раствора 0,05015 г субстанции гвайфенезина растворяют и доводят до метки ацетонитрилом в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают.

Для приготовления стандартного раствора 0,04985 г ГСО субстанции гвайфенезина растворяют и доводят до метки ацетонитрилом в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают. Содержание основного вещества в СО гвайфенезина 99,9%.

На хроматограммах равных объемов проб по 10 мкл площадь пика испытуемого раствора субстанции – 132,2; стандартного раствора ГСО гвайфенезина – 134,2.

3.4.57. Оцените качество субстанции карбамазепина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,0% и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Для приготовления испытуемого раствора 0,05025 г субстанции карбамазепина растворяют и доводят до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 25 мл, перемешивают. 5,0 мл полученного раствора доводят до метки смесью метанол – вода (1:1) в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают (испытуемый раствор).

Для приготовления стандартного раствора 0,04925 г ГСО карбамазепина растворяют и доводят до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают. 5,0 мл полученного раствора доводят до метки смесью метанол – вода (1:1) в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают (стандартный раствор).

На хроматограммах проб объемом по 20 мкл площадь пика испытуемого раствора карбамазепина – 252,4; стандартного раствора ГСО карбамазепина – 242,1.

Потеря в массе при высушивании испытуемой субстанции – 0,2%. Содержание основного вещества в СО карбамазепина – 99,8%.

3.4.58. Оцените качество субстанции карбамазепина по количественному содержанию примеси иминостильбена (согласно ФС должно быть не более 0,2%) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Для приготовления испытуемого раствора 0,10025 г субстанции растворяют и доводят до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают. 25,0 мл полученного раствора доводят водой до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают (испытуемый раствор).

Для приготовления раствора сравнения 0,01045 г стандартного образца (СО) иминостильбена растворяют и доводят до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают.

1,0 мл полученного раствора доводят до метки смесью метанол – вода (1:1) в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают (раствор сравнения).

На хроматограммах проб объемом по 20 мкл площадь пика примеси иминостильбена в испытуемом растворе субстанции – 59,7; в растворе сравнения СО иминостильбена – 81,3.

3.4.59. Оцените качество субстанции карбамазепина по количественному содержанию неидентифицированной примеси (согласно ФС должно быть не более 0,2%) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Для приготовления испытуемого раствора 0,10025 г субстанции растворяют и доводят до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают. 25,0 мл полученного раствора доводят водой до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают (испытуемый раствор).

Для приготовления раствора сравнения 0,00985 г СО карбамазепина растворяют и доводят до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают. 1,0 мл полученного раствора доводят до метки смесью метанол-вода (1:1) в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают (раствор сравнения).

На хроматограммах проб объемом по 20 мкл площадь пика неидентифицированной примеси в испытуемом растворе субстанции – 37,2; пика карбамазепина в растворе сравнения СО – 24,0.

3.4.60. Оцените качество субстанции кеторолак трометамина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 98,5% и не более 101,5% в пересчете на сухое вещество) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС. Потеря в массе при высушивании образца субстанции – 0,5%.

Для приготовления испытуемого раствора 0,05055 г субстанции растворяют и доводят до метки смесью растворителей в мерной колбе вместимостью 250 мл, перемешивают.

Для приготовления стандартного раствора 0,04895 г СО кеторолак трометамин растворяют и доводят до метки смесью растворителей в мерной колбе вместимостью 250 мл, перемешивают. Содержание основного вещества в СО кеторолак трометамин – 100,0%.

На хроматограммах проб объемом по 20 мкл площадь пика испытуемого раствора субстанции – 487,6; стандартного раствора кеторолак трометамин – 467,5.

3.4.61. Оцените качество субстанции парацетамола по содержанию посторонних примесей (согласно ФС 4-аминофенола должно быть не более 0,005%; 4-хлорацетанилида – не более 0,001%; любой неидентифицированной примеси – не более 0,05%) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Для приготовления испытуемого раствора 0,19985 г субстанции парацетамола растворяют и доводят до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 10 мл, перемешивают.

Для приготовления раствора сравнения 0,04955 г 4-аминофенола, 0,05025 г 4-хлорацетанилида, 0,05 г анализируемой субстанции парацетамола растворяют и доводят до метки метанолом в мерной колбе вместимостью 200 мл, перемешивают. 1,0 мл полученного раствора доводят до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 250 мл, перемешивают (раствор сравнения А).

Объем проб растворов для хроматографирования по 100 мкл.

На хроматограммах равных объемов проб по 100 мкл в испытуемом растворе субстанции площадь пика 4-аминофенола – 121,2; 4-хлорацетанилида – 87,7; раствора сравнения А 4-аминофенола – 109,3; 4-хлорацетанилида – 490,2.

3.4.62. Оцените качество субстанции парацетама по содержанию посторонних примесей (согласно ФС должно быть не более 0,1%) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Для приготовления испытуемого раствора 0,05 г субстанции парацетама растворяют и доводят до метки смесью ацетонитрил – вода (1:9) в мерной колбе вместимостью 10 мл, перемешивают.

Для приготовления раствора сравнения 1,0 мл испытуемого раствора доводят до метки смесью ацетонитрил – вода (1:9) в мерной колбе вместимостью 100 мл.

На хроматограммах проб объемом по 20 мкл площадь пика посторонней примеси в испытуемом растворе субстанции – 125,6; площадь пика субстанции парацетама в растворе сравнения – 644,0.

3.6.63. Оцените качество субстанции пироксикама по содержанию посторонних примесей (согласно ФС должно быть не более 0,2%) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Для приготовления испытуемого раствора 0,02 г субстанции пироксикама растворяют в ацетонитриле и разбавляют им до 50 мл, перемешивают.

Для приготовления раствора сравнения 1,0 мл испытуемого раствора доводят до метки ацетонитрилом в мерной колбе вместимостью 50 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ацетонитрилом до метки в мерной колбе вместимостью 10 мл, перемешивают.

На хроматограммах проб объемом по 20 мкл площадь пика посторонней примеси в испытуемом растворе субстанции – 257,6; площадь пика субстанции пироксикама в растворе сравнения – 264,4.

3.6.64. Оцените качество субстанции рибоксина по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 96,0 и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС. Потеря в массе при высушивании образца рибоксина 0,8%.

Для приготовления испытуемого раствора 0,5055 г субстанции рибоксина растворяют и доводят до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают.

Для приготовления стандартного раствора 0,04895 г ГСО рибоксина растворяют и доводят до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают. Содержание основного вещества в стандартном образце рибоксина 99,7%.

На хроматограммах проб объемом по 10 мкл площадь пиков испытуемого раствора субстанции – 1592,7; стандартного раствора ГСО рибоксина – 1645,5.

3.6.65. Оцените качество субстанции рибоксина по содержанию посторонних примесей гуанозина и гипоксантина (согласно ФС суммарное содержание указанных примесей не должно превышать 2,5%) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Для приготовления испытуемого раствора 0,05 г субстанции рибоксина растворяют в 50 мл ПФ, перемешивают.

Для приготовления раствора сравнения 1,0 мл испытуемого раствора доводят до метки ПФ в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают.

На хроматограммах проб объемом по 10 мкл площади пиков гуанозина и гипоксантина в испытуемом растворе субстанции соответственно 1085,3 и 671,6; площадь пика рибоксина в растворе сравнения – 798,6.

3.6.66. Оцените качество субстанции тиамин хлорида по содержанию посторонних примесей (согласно ФС должно быть не более 0,4%) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Для приготовления испытуемого раствора 0,175 г субстанции растворяют и доводят до метки растворителем в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают.

Для приготовления раствора сравнения 1,0 мл испытуемого раствора доводят до метки водой в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают. 5,0 мл полученного раствора доводят до метки водой в мерной колбе вместимостью 25 мл, перемешивают.

На хроматограммах проб объемом по 20 мкл площадь пика посторонней примеси в испытуемом растворе субстанции 574,7; площадь пика тиамин хлорида в растворе сравнения – 459,8.

3.6.67. Оцените качество субстанции α -токоферола ацетата по количественному содержанию (согласно ФС должно быть не менее 96,5 и не более 101,0%) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Для приготовления испытуемого раствора 0,10135 г субстанции растворяют в 10 мл внутреннего стандарта и доводят до метки гексаном в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают.

Для приготовления стандартного раствора 0,09955 г ГСО α -токоферола ацетата растворяют в 10 мл внутреннего стандарта и доводят до метки гексаном в мерной колбе вместимостью 50 мл, перемешивают.

На хроматограммах проб объемом по 1 мкл площадь пика испытуемого раствора субстанции – 1587,2; стандартного раствора ГСО субстанции – 1634,5.

3.6.68. Оцените качество субстанции фуросемида по содержанию посторонних примесей (согласно ФС должно быть не более 0,25%) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Для приготовления испытуемого раствора 0,05 г субстанции растворяют и разбавляют ПФ до 50 мл, перемешивают.

Для приготовления раствора сравнения А 0,02 г ГСО примеси А фуросемида растворяют и разбавляют ПФ до 20 мл, перемешивают.

1 мл испытуемого раствора и 1 мл раствора сравнения А примеси фуросемида разбавляют ПФ до 20 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 20 мл (раствор сравнения Б).

На хроматограммах проб объемом по 20 мкл площадь пика посторонней примеси в испытуемом растворе субстанции – 342,3; площадь пика примеси А фуросемида в растворе сравнения Б – 570,5.

3.6.69. Оцените качество субстанции парацетамола по содержанию посторонних примесей (согласно ФС должно быть не более 0,25%) при определении методом ВЭЖХ по методике ФС.

Для приготовления испытуемого раствора 0,05 г субстанции растворяют и разбавляют ПФ до 50 мл, перемешивают.

Для приготовления раствора сравнения А 0,02 г ГСО примеси А фуросемида растворяют и разбавляют ПФ до 20 мл, перемешивают.

1 мл испытуемого раствора и 1 мл раствора сравнения А примеси фуросемида разбавляют ПФ до 20 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют ПФ до 20 мл (раствор сравнения Б).

На хроматограммах проб объемом по 20 мкл площадь пика посторонней примеси в испытуемом растворе субстанции – 342,3; площадь пика примеси А фуросемида в растворе сравнения Б – 570,5.

ОТВЕТЫ

1.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ «ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ»

<u>1.1.1.</u> 5,0%; не соответствует	<u>1.1.11.</u> 14,0%; соответствует
<u>1.1.2.</u> 4,5%; не соответствует	<u>1.1.12.</u> 1,0%; не соответствует
<u>1.1.3.</u> 0,49%; соответствует	<u>1.1.13.</u> 19,1%; не соответствует; при неправильном хранении выветривается (теряет кристаллизационную воду)
<u>1.1.4.</u> 45,6%; соответствует	<u>1.1.14.</u> 1,65%; соответствует
<u>1.1.5.</u> 22,8%; не соответствует	<u>1.1.15.</u> 15,0%; не соответствует
<u>1.1.6.</u> 14,0%; соответствует	<u>1.1.16.</u> 13,5%; соответствует
<u>1.1.7.</u> 13,9%; не соответствует	<u>1.1.17.</u> 6,0%; соответствует
<u>1.1.8.</u> 12,5%; соответствует	<u>1.1.18.</u> 5,0%; соответствует
<u>1.1.9.</u> 7,3%; соответствует	
<u>1.1.10.</u> 3,2%; соответствует	

1.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ

<u>1.2.1.</u> 4,0529 мг/мл; 9,8%; соответствует
<u>1.2.2.</u> 5,3%; соответствует
<u>1.2.3.</u> 4,0238 мг/мл; 3,3%; соответствует
<u>1.2.4.</u> 4, 0050 мг/мл; 0,6%; не соответствует
<u>1.2.5.</u> 6,3%; не соответствует
<u>1.2.6.</u> 3,9953 мг/мл; 2,8%; соответствует
<u>1.2.7.</u> 4,0048 мг/мл; 5,0%; не соответствует
<u>1.2.8.</u> 9,8%; не соответствует
<u>1.2.9.</u> 4,0335 мг/мл; 20,6%; соответствует
<u>1.2.10.</u> 0,48%; соответствует
<u>1.2.11.</u> 0,45%; соответствует
<u>1.2.12.</u> 0,45%; соответствует
<u>1.2.13.</u> 0,62%; не соответствует
<u>1.2.14.</u> 0,75%; не соответствует
<u>1.2.15.</u> 0,6%; не соответствует
<u>1.2.16.</u> 0,62%; не соответствует
<u>1.2.17.</u> 0,75%; не соответствует
<u>1.2.18.</u> 0,35%; соответствует

1.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА В ЛРС

<u>1.3.1.</u> 28,5%; соответствует
<u>1.3.2.</u> 0,23%; соответствует
<u>1.3.3.</u> 0,56%; соответствует
<u>1.3.4.</u> 1,4%; соответствует
<u>1.3.5.</u> 1,6%; соответствует
<u>1.3.6.</u> 0,95%; соответствует
<u>1.3.7.</u> 2,5%; соответствует

- 1.3.8.** 1,4%; не соответствует
1.3.9. 1,9%; не соответствует
1.3.10. 0,59%; соответствует
1.3.11. 0,28%; соответствует
1.3.12. 0,29%; не соответствует
1.3.13. 0,22%; соответствует
1.3.14. 0,18%; соответствует
1.3.15. 1,2%; соответствует
1.3.16. 2,3%; соответствует
1.3.17. 0,29%; соответствует
1.3.18. 2,8%; не соответствует

1.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОЛЫ; ПОТЕРИ В МАССЕ ПРИ ПРОКАЛИВАНИИ; ОСТАТКА ПОСЛЕ ПРОКАЛИВАНИЯ; ОСТАТКА ПОСЛЕ ВЫСУШИВАНИЯ

- 1.4.1.** 6,0%; соответствует
1.4.2. 10,3%; соответствует
1.4.3. 4,4%; соответствует
1.4.4. 0,09%; соответствует
1.4.5. 7,8%; 0,9%; соответствует
1.4.6. 0,07%; 0,001%; соответствует
1.4.7. 0,14%; не соответствует; 0,001%; соответствует
1.4.8. 8,1%; не соответствует; 2,7%; не соответствует
1.4.9. 50,8%; соответствует
1.4.10. 0,18%; не соответствует
1.4.11. 4,9%; соответствует
1.4.12. 0,6%; не соответствует
1.4.13. 4,3%; не соответствует
1.4.14. 0,008%; соответствует
1.4.15. 15,4%; не соответствует
1.4.16. 10,2%; соответствует
1.4.17. 52,4%; соответствует
1.4.18. 6,3%; не соответствует
1.4.19. 18,2%; соответствует
1.4.20. 10,8%; не соответствует
1.4.21. 8,5%; соответствует
1.4.22. 7,7%; не соответствует

1.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛРС

- 1.5.1.** 42,5%; соответствует
1.5.2. 10,2%; не соответствует
1.5.3. 22,5%; соответствует
1.5.4. 7,6%; не соответствует
1.5.5. 15,6%; соответствует
1.5.6. 4,8%; соответствует

- 1.5.7.** 19,6%; соответствует
1.5.8. 3,2%; не соответствует
1.5.9. 35,0%; соответствует
1.5.10. 10,4%; соответствует
1.5.11. 9,8%; не соответствует

1.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОТНОСТИ

- 1.6.1.** 1,062; соответствует
1.6.2. 0,925; соответствует
1.6.3. 0,935; не соответствует
1.6.4. 0,875; не соответствует
1.6.5. 0,915; соответствует
1.6.6. 0,715; соответствует
1.6.7. 0,848; не соответствует
1.6.8. 1,865; соответствует
1.6.9. 1,456; не соответствует
1.6.10. 0,945; не соответствует; спирта менее 90%
1.6.11. 0,840; не соответствует; спирта менее 90%
1.6.12. 0,828; соответствует; спирта 90,5%
1.6.13. 0,880; не соответствует; спирта более 71%
1.6.14. 0,885; соответствует; спирта около 70%
1.6.15. 0,890; не соответствует; спирта менее 70%
1.6.16. 0,826; соответствует; спирта 40,5%
1.6.17. 0,830; соответствует; спирта 39,5%
1.6.18. 0,944; не соответствует; спирта более 40,5%

1.7. ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ И ДОПУСТИМЫЕ ПРЕДЕЛЫ ПРИМЕСЕЙ

- 1.7.1.** 0,1% примеси сульфатов
1.7.2. 0,01% примеси хлоридов
1.7.3. 0,004% примеси хлоридов
1.7.4. 0,00002% примеси аммиака
1.7.5. 0,01% примеси железа
1.7.6. 0,001% примеси тяжелых металлов
1.7.7. 0,006% примеси кальция
1.7.8. 0,005% примеси цинка
1.7.9. 0,0003% примеси железа
1.7.10. 0,5 мл стандартного раствора мышьяка
1.7.11. 0,5 мл стандартного раствора мышьяка
1.7.12. 0,5 мл стандартного раствора мышьяка
1.7.13. 0,5 мл стандартного раствора мышьяка
1.7.14. 10 мл стандартного раствора железо(III)-иона
1.7.15. 10 мл стандартного раствора хлорид-иона
1.7.16. 1 мл стандартного раствора аммоний-иона
1.7.17. 2 мл стандартного раствора кальций-иона

1.7.18. 1 мл стандартного раствора железа(III)-иона

1.7.19. навеска кислоты салициловой 1,5 г

1.7.20. навеска натрия хлорида 0,5 г

1.7.21. навеска калия ацетата 5 г

1.7.22. навеска натрия гидрокарбоната 2,5 г

1.7.23. навеска натрия салицилата 1,5 г

1.7.24. навеска натрия тетрабората 1,0 г

1.7.25. навеска натрия тиосульфата 1,5 г

1.7.26. навеска кальция глюконата 0,5 г

1.7.27. навеска фуросемида 1 г

1.8. ТИТРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ

1.8.1. 14,41 мг/мл; 20,62 мг/мл; 25,42 мг/мл

1.8.2. 5,844 мг/мл; 16,601 мг/мл; 10,29 мг/мл

1.8.3. 6,18 мг/мл; 17,61 мг/мл; 12,21 мг/мл; 13,81 мг/мл; 18,02 мг/мл;
12,31 мг/мл

1.8.4. 36,46 мг/мл; 18,23 мг/мл; 3,65 мг/мл; 1,83 мг/мл; 0,73 мг/мл;
0,365 мг/мл

1.8.5. 40,00 мг/мл; 20,00 мг/мл; 4,00 мг/мл; 0,40 мг/мл

1.8.6. 19,42 мг/мл; 30,38 мг/мл; 36,09 мг/мл; 39,74 мг/мл

1.8.7. 19,87 мг/мл; 15,19 мг/мл; 9,71 мг/мл; 18,04 мг/мл

1.8.8. 6,3 г калия перманганата; разбавить, добавив 260 мл воды

1.8.9. 49,95 г или 42,3 мл концентрированной хлористоводородной кислоты;
разбавить, добавив 600 мл воды

1.8.10. $K = 0,89$; укрепить, добавив 1,177 г калия иодата

1.8.11. а. $K = 1,111$; разбавить, добавив 216 мл воды;

б. $K = 0,88$; укрепить, добавив 13,44 г натрия гидроксида

1.8.12. $C = 0,088M$; $K = 0,88$; укрепить, добавив 6 г натрия тиосульфата

1.8.13. $K = 1,16$; разбавить, добавив 785 мл воды

1.8.14. вместимость мерных колб соответственно 500 мл; 2000 мл

1.8.15. 10,0 мл 0,1 M раствора натрия тиосульфата

1.8.16. вместимость мерных колб соответственно 50 мл; 100 мл; 500 мл

1.8.17. вместимость мерных колб соответственно 100 мл; 200 мл; 1000 мл

1.8.18. вместимость мерных колб соответственно 100 мл; 500 мл; 1000 мл

1.8.19. концентрация титрованных растворов соответственно 0,01M; 0,1M;
0,5M

1.8.20. $K = 1,021$ (соответствует ФС)

1.8.21. $K = 1,1375$; разбавить, добавив 197 мл воды

1.8.22. $K = 0,87$; укрепить, добавив 4,94 г аммония роданида

1.8.23. $K = 0,987$ (соответствует ФС)

1.8.24. $K = 0,88$; укрепить, добавив 10,44 мл концентрированной
хлористоводородной кислоты

1.8.25. $K = 1,04$ (соответствует ФС)

2. ГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ И ТИТРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

- 2.1.1. 97,3% (не соответствует ФС)
2.1.2. K = 1,151; 99,3% (соответствует ФС)
2.1.3. K = 1,225; 98,8% (не соответствует ФС)
2.1.4. K = 1,112; 99,5% (соответствует ФС)
2.1.5. 97,7% (не соответствует ФС)
2.1.6. 98,2% (соответствует ФС)
2.1.7. а. 72,05 мг/мл; 1,44 г; б. 100,6% (не соответствует ФС); 100,5%
2.1.8. а. 18,02 мг; 0,45 г; б. 98,4% (не соответствует ФС); 100,5%
2.1.9. а. 16,01 мг/мл; 6,25 мл; б. 100,4% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.10. а. 22,99 мг/мл; 4,9 мл; б. 99,9% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.11. а. 19,07 мг/мл; 0,38 г; б. 124,4% (не соответствует ФС)
2.1.12. 6,183 мг/мл; 34,4 мл
2.1.13. 21,66 мг/мл; 8,1 мл
2.1.14. 8,605 мг/мл; 101,0% (соответствует ФС)
2.1.15. 6,906 мг/мл; 0,17 г
2.1.16. 3,505 мг/мл; 100,2% (соответствует ФС)
2.1.17. 8,605 мг/мл; 97,0% (не соответствует ФС)
2.1.18. а. 19,42 мг/мл; 0,38 г; б. 99,8% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.19. 20,62 мг/мл; 100,2% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.20. 18,05 мг/мл; 99,9% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.21. 24,90 мг/мл; 99,2% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.22. а. 23,22 мг/мл; 0,12 г; б. 99,9% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.23. а. 14,71 мг/мл; 20,6 мл; б. 98,5% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.24. а. 13,12 мг/мл; 7,6 мл; б. 97,5% (не соответствует ФС); 100,5%
2.1.25. 10,31 мг/мл; 0,05 г; б. 100,4% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.26. 24,83 мг/мл; 99,1% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.27. 12,61 мг/мл; 99,2% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.28. 19,40 мг/мл; 98,0% (не соответствует ФС); 100,5%
2.1.29. 13,00 мг/мл; 0,33 г
2.1.30. а. 18,02 мг/мл; 0,27 г; б. 99,4% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.31. а. 18,02 мг/мл; 22,0 мл; б. 98,7% (не соответствует ФС); 100,5%
2.1.32. а. 18,02 мг/мл; 0,43 г; б. 85,1% (соответствует ФС);
в. 3,005 мг/мл; 0,3 г; г. 18,1% (не соответствует ФС)
2.1.33. а. 19,42 мг/мл; 0,16 г; б. 100,1% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.34. а. 29,18 мг/мл; 0,3 г; б. 98,4% (не соответствует ФС); 100,5%
2.1.35. 33,73 мг/мл; 99,4% (соответствует ФС); 100,5%
2.1.36. 22,52 мг/мл; 99,4% (соответствует ФС)
2.1.37. 34,96 мг/мл; 100,6% (не соответствует ФС); 100,5%
2.1.38. а. 40,55 мг/мл; 8 мл; б. 101,8% (не соответствует ФС)
2.1.39. а. 37,58 мг/мл; 8 мл; б. 100,8% (соответствует ФС)
2.1.40. а. 20,55 мг/мл; 0,27 г; б. 99,4% (соответствует ФС); 100,5%

- 2.1.41.** а. 13,72 мг/мл; 7 мл; б. 100,1% (соответствует ФС); 100,5%
- 2.1.42.** а. 20,56 мг/мл; 7 мл; б. 100,1% (соответствует ФС); 100,5%
- 2.1.43.** а. 14,22 мг/мл; 0,21 г; б. 100,1% (соответствует ФС)
- 2.1.44.** а. 17,82 мг/мл; 16,85 мл; б. 98,1% (соответствует ФС); 100,5%
- 2.1.45.** а. 33,07 мг/мл; 7,45 мл; б. 101,0% (соответствует ФС)
- 2.1.46.** а. 41,26 мг/мл; 7,2 мл; б. 98,3% (не соответствует ФС)
- 2.1.47.** а. 24,97 мг/мл; 19,7 мл; б. 105,2% (не соответствует ФС)
- 2.1.48.** а. 1,835 мг/мл; 30,0 мл; б. 99,1% (соответствует ФС); 100,5%
- 2.1.49.** а. 3,429 мг/мл; 20,1 мл; б. 102,2% (не соответствует ФС); 100,5%
- 2.1.50.** 7,608 мг/мл; 5,85 мл
- 2.1.51.** 3,805 мг/мл; 101,05%
- 2.1.52.** 104,4% (не соответствует ФС); 100,5%
- 2.1.53.** 96,0% (соответствует ФС); 100,5%
- 2.1.54.** 37,7% (соответствует ФС)
- 2.1.55.** 95,3% (соответствует ФС)
- 2.1.56.** 96,7% (соответствует ФС)
- 2.1.57.** а. 4,855 мг/мл; 39,8% (соответствует ФС);
б. 72,05 мг/мл; 61,4% (соответствует ФС); в. 12,1 мл
- 2.1.58.** а. 7,461 мг/мл; 0,15 г; 40 мл 0,05М (0,1 н.) раствора иода;
б. 98,0% (не соответствует ФС); 100,5%
- 2.1.59.** а. 3,756 мг/мл; 0,074 г; б. 13,2 мл;
в. 98,9% (не соответствует ФС); 100,5%
- 2.1.60.** а. 1,835 мг/мл; 95,7% (не соответствует ФС); б. 18,8 мл
- 2.1.61.** 1,569 мг/мл; 87,3% (не соответствует ФС)
- 2.1.62.** а. 2,302 мг/мл; 98,9% (не соответствует ФС); б. 21,5 мл
- 2.1.63.** а. 10,01 мг/мл; 0,2 г; 40,0 мл; б. 99,3% (соответствует ФС);
в. 5,05 мл
- 2.1.64.** а. 3,45 мг/мл; 0,7 г; б. 100,3% (соответствует ФС); в. 21,0 мл
- 2.1.65.** а. 1,701 мг/мл; 0,58 г; б. 3,15% (соответствует ФС); в. 15,9 мл
- 2.1.66.** а. 16,52 мг/мл; 0,25 г; б. 18,1 мл; в. 95,2% (соответствует ФС)
- 2.1.67.** а. 2,364 мг/мл; 0,06 г; б. 13,1 мл; в. 96,6% (соответствует ФС)
- 2.1.68.** а. 21,12 мг/мл; 0,4 г; б. 17,9 мл; в. 99,7% (соответствует ФС)
- 2.1.69.** а. 27,18 мг/мл; 0,4 г; б. 8,9 мл; в. 99,1% (соответствует ФС)
- 2.1.70.** а. 16,52 мг/мл; 0,16 г; б. 11,8 мл; в. 99,0% (не соответствует ФС)
- 2.1.71.** а. 17,22 мг/мл; 0,17 г; б. 14,0 мл; в. 99,0% (соответствует ФС)
- 2.1.72.** а. 25,42 мг/мл; 0,38 г; б. 6,3 мл; в. 99,1% (соответствует ФС)
- 2.1.73.** а. 30,08 мг/мл; 0,36 г; б. 5,2 мл; в. 99,4% (не соответствует ФС)
- 2.1.74.** а. 32,31 мг/мл; 0,48 г; б. 100,8% (не соответствует ФС); 100,5%
- 2.1.75.** а. 4,069 мг/мл; 0,1 г; б. 19,6 мл; в. 100,1% (соотв. ФС); 100,5%
- 2.1.76.** а. 14,38 мг/мл; 0,37 г; б. 17,3 мл; в. 104,0% (не соответств. ФС)
- 2.1.77.** а. 12,32 мг/мл; 0,24 г; б. 9,55 мл; в. 119,8% (не соответ. ФС)
- 2.1.78.** а. 2,016 мг/мл; 0,04 г; б. 25,4 мл; в. 98,1% (соотв. ФС); 100,5%
- 2.1.79.** а. 10,95 мг/мл; 0,27 г; б. 14,05 мл; в. 96,4% (не соот. ФС);
100,5%
- 2.1.80.** а. 10,91 мг/мл; 0,3 г; б. 20 мл; в. 102,2% (не соотв. ФС); 100,5%

- 2.1.81.** а. 22,42 мг/мл; 0,45 г; б. 98,5% (соответствует ФС)
2.1.82. а. 16,60 мг/мл; 0,25 г; б. 19,6 мл; в. 99,0% (соответствует ФС)
2.1.83. а. 10,29 мг/мл; 0,2 г; б. 10,5 мл; в. 100,6% (соответствует ФС)
2.1.84. 7,456 мг/мл; 13,65 мл
2.1.85. 5,844 мг/мл; 99,4% (соответствует ФС)
2.1.86. а. 16,99 мг/мл; 19,4 мл; б. 99,3% (не соответствует ФС); 100,5%
2.1.87. 13,12 мг/мл; 98,0% (не соответствует ФС); 100,5%
2.1.88. 23,22 мг/мл; 9,0 мл

2.2. АНАЛИЗ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

- 2.2.1.** а. 0,255 г/таб. (соответствует ФС); б. 0,404 г/мл (соответствует ФС)
2.2.2. а. 18,42 мг/мл; 0,56 г; б. 0,256 г/таб. (соответствует ФС)
2.2.3. а. 28,93 мг/мл; 0,48 г; б. 4,15 мл; в. 0,296 г/таб. (соответствует ФС)
2.2.4. а. 23,22 мг/мл; 0,58 г; б. 4,1 мл; в. 0,090 г (не соответствует ФС)
2.2.5. а. 14,71 г/мл; 0,29 г; б. 0,256 г/таб. (соответствует ФС); в. не менее 0,238 и не более 0,262 г/таб.
2.2.6. а. 3,428 г/мл; 0,14 г; 40,0 мл; б. 26,6 мл; в. 0,312 г/таб. (соответствует ФС); г. 0,095–0,105 г/таб.; 0,190–0,210 г/таб.; 0,285–0,315 г/таб.
2.2.7. а. 96,8% (соответствует ФС); 501555,9 ЕД/флакон (100,3%; соответствует ФС); б. 94,1% (не соотв. ФС); 111269,1 ЕД/флакон (89,0%; не соот. ФС)
2.2.8. а. 95,5% (не соотв. ФС); 260627,9 ЕД/флакон (86,9%; не соотв. ФС); б. 97,7% (соответствует ФС); 1088364,7 ЕД/флакон (90,7%; соответствует ФС)
2.2.9. а. 96,1% (соответствует ФС); 248990,7 ЕД/флакон (99,6%; соответствует ФС); б. 97,0% (соответствует ФС); 1152162,1 ЕД/флакон (96,0%; соответствует ФС)
2.2.10. а. 18,793 г/мл; 1,2 г (1,189 г); б. 0,02 г/таб.; в. 0,018–0,022 г/таб.
2.2.11. а. 16,86 мг/мл; 0,0529 г/мл; б. 1,65 мл; в. 3,0 мл (2,97 мл).
2.2.12. а. 13,64 мг/мл; 27,3 мл; б. 0,00242–0,00258 г/мл; 0,00485–0,00515 г/мл; 0,0097–0,0103 г/мл; 0,0194–0,0206 г/мл; в. 0,00230 г/мл (не соответствует ФС).
2.2.13. а. 24,82 мг/мл; 1,2 мл; б. 0,301 г/мл (соответствует ФС); в. 11,85 мл.
2.2.14. а. 17,22 мг/мл; 0,27 г; б. 0,505 г (соответствуют ФС)
2.2.15. а. 12,32 г/мл; 1,2 мл; б. 0,246 г/мл (соответствует ФС).
2.2.16. а. 9,411 мг/мл; 0,29 г; б. 16,2 мл; в. 0,232 г/таб. (не соответствует ФС)
2.2.17. а. 16,67 мг/мл; 0,4 г; б. 25,3 мл; в. 0,466 г/таб. (не соответствует ФС); г. 1,0 мл (0,83 мл); д. 30,6 мл; е. 0,465 г/мл (не соответствует ФС)
2.2.18. а. 23,11 мг/мл; 0,59 г; б. 0,268 г/таб. (не соответствует ФС)
2.2.19. основания прокаина (основания новокаина) – 0,04964 г/мл (соответствует ФС); кислоты сульфокамфорной – 0,0510 г/мл (соответствует ФС)
2.2.20. натрия цитрата двузамещенного 2,04% (соответствует ФС); глюкозы – 3,2% (не соответствует ФС)
2.2.21. натрия ацетата – 0,19% (соотв. ФС); натрия хлорида 0,62% (соотв. ФС)
2.2.22. а. 6,231 мг/мл; б. натрия ацетата – 0,33% (не соответствует ФС); натрия и калия хлоридов – 0,61% (соответствует ФС)

2.2.23. а. 6,113 мг/мл; б. натрия ацетата – 0,19% (соответствует ФС); натрия и калия хлоридов – 0,57% (соответствует ФС)
2.2.24. а. 6,113 мг/мл; 1,5 мл; б. натрия гидрокарбоната – 0,43% (не соответствует ФС); натрия и калия хлоридов – 0,62% (соответствует ФС)
2.2.25. а. 5,899 мг/мл; 5,878 мг/мл; б. 5,905 мг/мл; 26,7 мл; в. 5,905 мг/мл; 6,18 г/л (соответствует ФС); г. 1,904 мг/мл; 0,118 г/л (соответствует ФС)
2.2.26. 11,91 мг/мл; 0,264 г/таб. (не соответствует ФС)
2.2.27. 5,844 мг/мл; 0,87 г/таб. (соответствует ФС)
2.2.28. а. 22,42 мг/мл; 0,6 г; б. 0,511 г/таб. (соответствует ФС)
2.2.29. а. 10,95 мг/мл; 9,1 мл; б. 0,105 г/мл (не соответствует ФС)
2.2.30. 7,456 мг/мл; 0,0400 г/мл (соответствует ФС)
2.2.31. а. 8,807 мг/мл; 2,2 мл; б. 27,8 мл; в. 0,105 г/мл (соответствует ФС)
2.2.32. 13,71 мг/мл; 0,095 г/таб. (соответствует ФС)
2.2.33. иода – 4,4% (соотв. ФС); кислоты ортофосфорной – 6,2% (соотв. ФС)

2.3. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

2.3.1. а. 15,84 мг/мл; 1,2 мл; б. приготовлена удовлетворительно: аскорбиновой кислоты 0,11 г (+10,0%) – удовлетворяет; никотиновой кислоты – 0,054 г (+8,4%) – удовлетворяет.

2.3.2. а. 19,52 мг/мл; 2,2 мл; б. приготовлена неудовлетворительно: аскорбиновой кислоты 0,051 г (+2,0%) – удовлетворяет; никотиновой кислоты – 0,013 г (–35%) – не удовлетворяет; тиамин бромид – 0,010 г (0%) – удовлетворяет; в. аскорбиновая кислота (±15%) – 0,042–0,058 г; никотиновая кислота (±20%) – 0,016–0,024 г; тиамин бромид (±20%) – 0,008–0,012 г.

2.3.3. а. приготовлена удовлетворительно: фенобарбитал 0,052 г (+4,0%) – удовлетворяет; дибазол (бендазол гидрохлорида) 0,047 г (–6,0%) – удовлетворяет; б. фенобарбитал (±15,0%) – 0,0425–0,0575 г; дибазол (бендазол гидрохлорид) (±15,0%) – 0,0425–0,0575 г

2.3.4. приготовлена неудовлетворительно: аскорбиновой кислоты 0,11 г (+10,0%) – удовлетворяет; тиамин бромид 0,0063 г (+26%) – не удовлетворяет.

2.3.5. а. 8,8065 мг/мл; 0,1 г; б. 17,92 мг/мл; 1,8 мл; в. приготовлена удовлетворительно: кальция лактата – 0,21 г (+5,0%) – удовлетворяет; г. ацетилсалициловая кислота (±8%) – 0,28–0,32 г; аскорбиновая кислота (±10%) – 0,09–0,11 г; кальция лактат (±10%) – 0,18–0,22 г.

2.3.6. а. 18,20 мг/мл; 0,14 г; б. приготовлена неудовлетворительно: пиридоксин гидрохлорида – 0,042 г (–16,0%) – не удовлетворяет; никотиновой кислоты – 0,022 г (+10%) – удовлетворяет; в. пиридоксин гидрохлорид (±15%) – 0,043–0,058 г; никотиновая кислота (±20%) – 0,016–0,024 г; масса отдельной дозы порошка (±5%) – 0,352–0,388 г.

2.3.7. а. 15,62 мг/мл; 5,4 мл; б. приготовлена неудовлетворительно: аскорбиновой кислоты – 1,12 г (+12,0%) – не удовлетворяет; хлористоводородной кислоты в пересчете на хлороводород – 0,165 г (–0,6%) – удовлетворяет; в. хло-

ристоводородной кислоты в пересчете на хлороводород ($\pm 10\%$) – 0,15–0,18 г; аскорбиновая кислота ($\pm 6\%$) – 0,94–1,06 г. Объем микстуры ($\pm 2\%$) – 196,0–204,0 мл.

2.3.8. а. 20,99 мг/мл; 1,3 мл; б. приготовлена удовлетворительно: пилокарпина гидрохлорида – 0,187 г ($-6,5\%$) – удовлетворяет; натрия хлорида – 0,0463 г ($+0,7\%$) – удовлетворяет; в. пилокарпина гидрохлорид ($\pm 10\%$) – 0,18–0,22 г; натрия хлорид ($\pm 15\%$) – 0,039–0,053 г. Объем глазных капель ($\pm 10\%$) – 9,0–11,0 мл.

2.3.9. а. 11,43 мг/мл; 6,9 мл; б. приготовлена удовлетворительно: кальция хлорида 2,07 г ($+3,5\%$) – удовлетворяет; калия бромида 2,08 г ($+4\%$) – удовлетворяет.

2.3.10. 10,29 мг/мл (натрия бромид); 4,687 мг/мл (условный титр кофеин-бензоата натрия); приготовлена неудовлетворительно: натрия бромида – 1,06 г ($+6\%$) – удовлетворяет; кофеин-бензоата натрия – 0,43 г (-14%) – не удовлетворяет.

2.3.11. Приготовлена неудовлетворительно: иода – 5,28 г ($+5,6\%$) – не удовлетворяет; калия иодида – 9,86 г (-1%) – не удовлетворяет.

2.3.12. а. 15,21 мг/мл; 1,9 мл; б. приготовлена удовлетворительно: натрия салицилата – 2,05 г ($+2,5\%$) – удовлетворяет; натрия бензоата – 2,05 г ($+2,5\%$) – удовлетворяет; в. натрия салицилат ($\pm 5\%$) – 1,9–2,1 г; натрия бензоат ($\pm 5\%$) – 1,9–2,1 г; объем микстуры ($\pm 3\%$) – 97,0–103,0 мл.

2.3.13. а. 12,19 мг/мл; 4,5 мл; б. приготовлена неудовлетворительно: натрия бромида – 4,2 г ($+5\%$) – не удовлетворяет; кальция хлорида – 6,07 г ($+1,2\%$) – удовлетворяет; новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) – 1,02 г ($+2\%$) – удовлетворяет.

2.3.14. а. 27,28 мг/мл; 2,7 мл; б. 20,87 мг/мл; 2,1 мл; в. 4,7 мл; г. приготовлена удовлетворительно: прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) – 2,03 г ($+1,5\%$) – удовлетворяет; калия иодида – 2,95 г ($-1,7\%$) – удовлетворяет.

2.3.15. а. 2,918 мг/мл; 1,5 мл; б. 20,87 мг/мл; 2,7 мл; в. приготовлена удовлетворительно: дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) – 0,021 г ($+5\%$) – удовлетворяет; борной кислоты – 0,204 г ($+2\%$) – удовлетворяет; г. дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) ($\pm 20\%$) – 0,016–0,024 г; борной кислоты ($\pm 10\%$) – 0,18–0,22 г; общий объем глазных капель ($\pm 10\%$) – 9,0–11,0 мл.

2.3.16. Приготовлена неудовлетворительно: атропина сульфата 0,091 г (-9%) – удовлетворяет; натрия хлорида 0,095 г ($+18,8\%$) – не удовлетворяет.

2.3.17. а. 10,76 мг/мл; 6,6 мл; б. 23,82 мг/мл; в. приготовлена удовлетворительно: кальция хлорида – 9,87 г ($-1,3\%$) – удовлетворяет; натрия бромида – 4,16 г ($+4\%$) – удовлетворяет; кофеин-бензоата натрия – 0,96 г (-4%) – удовлетворяет; г. кальция хлорида ($\pm 3\%$) – 9,7–10,3 г; натрия бромида ($\pm 4\%$) – 3,84–4,16 г; кофеин-бензоата натрия ($\pm 6\%$) – 0,94–1,06 г; общий объем микстуры ($\pm 2\%$) – 196,0–204,0 мл.

2.3.18. а. 2,875 мг/мл; 1,1 мл; б. 16,73 мг/мл; 2,4 мл; в. приготовлена удовлетворительно: цинка сульфата 0,046 г (-8%) – удовлетворяет; прокаина гидро-

хлорида (новокаина гидрохлорида) – 0,19 г (–5%) – соответствует; борной кислоты – 0,18 г (–10%) – удовлетворяет; г. цинка сульфата ($\pm 15\%$) – 0,0425–0,0575 г; прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) ($\pm 10\%$) – 0,18–0,22 г; борной кислоты ($\pm 10\%$) – 0,18–0,22 г; общий объем глазных капель ($\pm 10\%$) – 9,0–11,0 мл.

2.3.19. а. 1,169 мг/мл; 0,5 мл; б. 2,886 мг/мл; 1,7 мл; в. приготовлена удовлетворительно: аскорбиновой кислоты – 0,017 г (–15%) – удовлетворяет; натрия хлорида – 0,054 г (+16,1%) – соответствует; никотиновой кислоты – 0,033 г (+10%) – удовлетворяет; г. рибофлавина ($\pm 20\%$) – 0,0024–0,0036 г; аскорбиновой кислоты ($\pm 20\%$) – 0,016–0,024 г; никотиновой кислоты ($\pm 15\%$) – 0,0255–0,0345 г; натрия хлорида ($\pm 15\%$) – 0,0395–0,0535 г; общий объем глазных капель ($\pm 10\%$) – 9,0–11,0 мл.

2.3.20. а. 16,60 мг/мл; 1,7 мл; б. 8,40 мг/мл; 2,4 мл; в. приготовлена удовлетворительно: калия иодида 0,021 г (+5%) – удовлетворяет; г. калия иодида ($\pm 10\%$) – 0,018–0,022 г; натрия гидрокарбоната ($\pm 10\%$) – 0,018–0,022 г; общий объем глазных капель ($\pm 10\%$) – 9,0–11,0 мл.

2.3.21. а. 2,918 мг/мл; 0,15 г; б. 22,42 мг/мл; 4,4 мл; в. Приготовлена удовлетворительно: кальция глюконата 0,099 г (–10%) – удовлетворяет; дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) 0,00095 г (–5%) – удовлетворяет; г. кальция глюконата ($\pm 10\%$) – 0,090–0,110 г; дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) ($\pm 20\%$) – 0,00080–0,00120 г; масса одной дозы порошка ($\pm 10\%$) – 0,091–0,111 г.

2.3.22. а. 3,646 мг/мл; 1,0 мл; б. 5,712 мг/мл; 4,8 мл; в. приготовлена удовлетворительно: кислоты хлористоводородной в пересчете на хлороводород – 0,38 г (+3%) – удовлетворяет; натрия хлорида 5,11 г (–7%) – удовлетворяет.

2.3.23. а. 27,28 мг/мл; 11,0 мл; б. 20,62 мг/мл; 3,6 мл; в. приготовлена удовлетворительно: барбитал-натрия – 1,48 г (–1,3%) – удовлетворяет; новокаина гидрохлорида (прокаина гидрохлорида) – 0,99 г (–1%) – удовлетворяет; натрия бромид – 6,11 г (+1,8%) – удовлетворяет.

2.3.24. а. 16,01 мг/мл; 1,1 мл; б. 5,145 мг/мл; 1,9 мл; в. приготовлена удовлетворительно: натрия бромид – 1,06 г (+6%) – удовлетворяет; натрия салицилата – 2,91 г (–3%) – удовлетворяет; г. Натрия бромид ($\pm 6\%$) – 0,94–1,06 г; натрия салицилата ($\pm 4\%$) – 2,88–3,12 г.

2.3.25. а. 16,01 мг/мл; 2,4 мл; б. 15,02 мг/мл; 2,7 мл; в. приготовлена неудовлетворительно: метенамина (гексаметилентетрамина) – 1,07 г (+7%) – не удовлетворяет; натрия салицилата – 1,04 г (+4%) – удовлетворяет.

2.3.26. а. 14,71 мг/мл; 0,06 г; б. 1,7 мл; в. приготовлена удовлетворительно: глутаминовой кислоты 0,26 г (+4%) – удовлетворяет; г. глутаминовой кислоты ($\pm 8\%$) – 0,23–0,27 г; сахара ($\pm 8\%$) – 0,23–0,27 г; масса одной дозы порошка ($\pm 5\%$) – 0,475–0,525 г.

2.3.27. а. 13,12 мг/мл; 0,5 мл; б. 5,844 мг/мл; 2,4 мл; в. аминокaproновой кислоты 4,89 г/100 мл (–2,2%) – удовлетворяет; натрия хлорида – 0,89 г/100 мл (–1,1%) – удовлетворяет; г. аминокaproновой кислоты ($\pm 4\%$) – 4,8–5,2 г; натрия хлорида ($\pm 6\%$) – 0,85–0,95 г; общий объем ($\pm 3\%$) – 97,0–103,0 мл.

2.3.28. а. 16,52 мг/мл; 0,11 г; б. 2,016 мг/мл; 15,3 мл; в. приготовлена удовлетворительно: анестезина (бензокаина) – 0,16 г (+6,7%) – удовлетворяет; Магния оксида 0,23 г (–8%) – удовлетворяет.

2.3.29. а. 21,38 мг/мл; 0,044 г; б. 0,0622 г – удовлетворяет; 99401,4 ЕД (99,4%) – удовлетворяет; в. приготовлена неудовлетворительно: сульфатиазола (норсульфазола) – 1,0 г (0%) – удовлетворяет; сульфаниламида (стрептоцида) – 0,93 г (–7%) – не удовлетворяет.

2.3.30. а. 16,50 мг/мл; 1,65 г; б. приготовлена удовлетворительно: бензокаина (анестезина) – 0,20 г (0%) – удовлетворяет; прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) – 0,195 г (–2,5%) – удовлетворяет; в. бензокаина (анестезина) ($\pm 15\%$) – 0,17–0,23 г; прокаина гидрохлорида (новокаина гидрохлорида) ($\pm 15\%$) – 0,17–0,23 г; масса мази ($\pm 8\%$) – 9,2–10,8 г.

2.3.31. Анализируемый образец кислоты хлористоводородной соответствует требованиям ФС по количественному содержанию (25,2%).

2.3.32. Кислота хлористоводородная разведенная не соответствует требованиям ФС по количественному содержанию (8,1%).

2.3.33. В микстуре содержится 1,8 мл кислоты хлористоводородной разведенной. Микстура приготовлена неудовлетворительно по количественному содержанию кислоты хлористоводородной разведенной (–10%).

2.3.34. Раствор аммиака не соответствует требованиям НД по количественному содержанию (9,4%).

2.3.35. Раствор содержит 2,88 г аммиака.

Раствор аммиака приготовлен удовлетворительно по количественному содержанию аммиака (–4%).

2.3.36. Раствор формальдегида не соответствует требованиям ФС по количественному содержанию (28,4%).

2.3.37. Содержание формалина в анализируемом растворе 29,8 мл.

Раствор формалина приготовлен неудовлетворительно по количественному содержанию формалина (+19,2%).

2.3.38. Содержание формальдегида в растворе 9,91 г.

Раствор формальдегида приготовлен удовлетворительно по количественному содержанию (–0,9%).

2.3.39. Раствор содержит 19,3 г пергидроля или 5,8 г водорода пероксида.

Раствор пергидроля 10% приготовлен неудовлетворительно по количественному содержанию (–3,3%).

2.3.40. Анализируемый раствор содержит 3,1 г водорода пероксида или 102,1 мл раствора водорода пероксида разведенного.

Раствор водорода пероксида 1% приготовлен удовлетворительно по количественному содержанию (+3,3%).

2.3.41. а. 0,01029 г/мл; 1,4 (1,37) мл; б. 1,4 мл; в. 3,16 г (+5,3%) – не удовлетворяет.

2.3.42. а. 0,01232 г/мл; 6,0 мл (6,22 мл); б. 1,6 мл; в. 0,79 г (–1,25%) – удовлетворяет.

2.3.43. а. Титр кофеин-бензоата натрия усл. – 0,004820 г/мл; 5,0 мл (4,85 мл); б. 0,82 мл; в. 0,43 г (0,429 г) (+7,5%) – удовлетворяет.

2.3.44. а. 0,01290 г/мл; 2,63 мл; б. 0,78 мл; в. 0,0166 г/мл; 1,7 мл (1,69 мл); г. 1,04 г (+4,0%) – удовлетворяет; д. 2,08 г (+4,0%) – удовлетворяет.

2.3.45. а. 0,01290 г/мл; 1,32 мл; б. 7,75 мл; в. 0,0166 г/мл; 1,7 мл (1,69 мл); г. 49,30 г (–1,4%) – удовлетворяет; д. 20,34 г (+1,7%) – удовлетворяет.

2.3.46. а. 0,02242 г/мл; 0,46 г; б. 8,75 мл; в. 0,19 г (0,18966 г) (–0,5%) – удовлетворяет.

2.3.47. а. 0,02918 г/мл; 0,8 г (0,799 г); б. 1,0 мл; в. 0,031 г (0,03117 г) (+3,3%) – удовлетворяет.

2.3.48. а. 0,01095 г/мл; 10,8 мл; б. 0,006034 г/мл; 5,1 мл; в. кальция глюконата 1,03 г (+3,0%) – удовлетворяет; суммы хлоридов натрия и калия – 14,67 г (–2,2%) – удовлетворяет.

2.3.49. а. 0,01095 г/мл; 10,8 мл; б. 0,00596 г/мл; 3,0 мл (3,1 мл); в. кальция глюконата 0,182 г (–9,0%) – удовлетворяет; суммы хлоридов натрия и калия – 9,05 г (9,046 г) (–0,54%) – удовлетворяет; натрия гидрокарбоната 0,212 г (+6%) – удовлетворяет.

3.1. РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД АНАЛИЗА

3.1.1. 7,04%; 8,83%; 21,58%; 31,4%

3.1.2. 11,26%; 22,38%; 50,4%

3.1.3. 50,956% (+1,95%) не удовлетворяет НД; разбавить, добавив 29,3 мл воды очищенной

3.1.4. 48,17% (–3,66%; не удовлетворяет НД); укрепить, добавив 27,0 г (26,9646) магния сульфата

3.1.5. 315,2 г/2л (15,76%) (+5,0%) не удовлетворяет НД; разбавить, добавив 101,3 мл воды очищенной.

3.1.6. 49,07% (–1,76%) не удовлетворяет НД; укрепить, добавив 26,3 г кальция хлорида

3.1.7. 191,46/2л (9,57%) (–4,3%) не удовлетворяет НД; укрепить, добавив 86,0 г натрия хлорида

3.1.8. 206,9/2л (10,34%) (+3,45%) не удовлетворяет НД; разбавить, добавив 68,0 мл воды очищенной

3.1.9. 4,05% (+1,25%) удовлетворяет НД

3.1.10. Приготовлена удовлетворительно: аскорбиновой кислоты – 0,095 г (–5%); глюкозы – 0,51 г (+2%)

3.1.11. Приготовлена удовлетворительно: никотиновой кислоты – 0,0051 г (+2%); глюкозы – 0,195 г (–2,5%)

3.1.12. Приготовлена удовлетворительно: аскорбиновой кислоты – 0,1 г (0%); глюкозы – 0,25 г (0%)

3.1.13. Приготовлена удовлетворительно: аскорбиновой кислоты – 0,018 г (–10%); калия йодида – 0,21 г (+5%); глюкозы – 0,21 г (+5%)

3.1.14. Приготовлена удовлетворительно: аскорбиновой кислоты – 0,024 г (+20%); натрия хлорида – 0,05 г (0%); глюкозы – 0,21 г (+5%)

3.1.15. Приготовлена удовлетворительно: натрия бромид – 3,99 г (–0,25%); кофеин-бензоата натрия – 1,06 г (+6%); глюкозы – 49,13 г (–1,74%)

3.1.16. Приготовлена удовлетворительно: папаверина гидрохлорида – 0,022 г (+10%); глюкозы – 0,2 г (0%)

3.1.17. Приготовлена удовлетворительно: димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,0041 г (–18%); глюкозы – 0,1 г (0%)

3.1.18. Приготовлена удовлетворительно: димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,26 г (+4%); глюкозы – 51,44 г (+2,88%)

3.1.19. Приготовлена удовлетворительно: димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,2 г (0%); натрия бромид – 0,96 г (–4%); глюкозы – 20,55 г (+2,75%)

3.1.20. Приготовлена удовлетворительно: димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,98 г (–2%); аскорбиновой кислоты – 10,0 (9,99 г)

3.1.21. Приготовлена удовлетворительно: димедрола (дифенгидрамина гидрохлорида) – 0,18 г (–2%); диэтиламида никотиновой кислоты – 1,51 г (6,04 мл кордиамина) (+0,7%)

3.1.22. Приготовлена удовлетворительно: метионина – 0,25 г (0%); глюкозы – 0,26 г (+4%)

3.1.23. Приготовлена удовлетворительно: натрия бромид – 2,17 г (+8,5%); магния сульфата – 5,15 г (+3%); глюкозы – 39,9 г (–0,25%)

3.1.24. Приготовлена удовлетворительно: глюкозы – 10,28 г (+2,8%)

3.1.25. Соответствует ФС: глюкозы – 0,3852 г/мл

3.1.26. Натрия хлорида – 8,94 г/1000 мл (–0,7%) – удовлетворяет; аминокaproновой кислоты – 49,33 г/1000 мл (–1,3%) – удовлетворяет

3.2. СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

3.2.1. 302,5; соответствует ФС

3.2.2. 0,53; соответствует ФС

3.2.3. 102,8%; соответствует ФС

3.2.4. 0,0915 г/мл; не соответствует ФС

3.2.5. 102,3%; не соответствует ФС

3.2.6. 101,4%; соответствует ФС

3.2.7. 99,7%; соответствует ФС

3.2.8. 0,0196 г/таб; соответствует ФС

3.2.9. 0,429 г/таб; соответствует ФС

3.2.10. 0,260 г/мл; соответствует ФС

3.2.11. 0,049 г/таб; соответствует ФС

3.2.12. 0,0050 г/таб; соответствует ФС

3.2.13. 0,0019 г/мл; соответствует ФС

3.2.14. 0,010 г/мл; соответствует ФС

3.2.15. 0,042 г/таб; не соответствует ФС

3.2.16. 0,0018 г/мл; соответствует ФС

3.2.17. 0,102 г/таб; соответствует ФС

3.2.18. 0,22% (+10%); удовлетворительно

3.2.19. 0,0009 г/10 мл (или 0,009%) (–10%); удовлетворительно

- 3.2.20.** Нистатина – 0,017 г (–3,4%); 48433,0 ЕД; удовлетворительно
- 3.2.21.** Кофеин-бензоата натрия – 0,11 г (+10%), ацетилсалициловой кислоты – 0,24 г (–4%); удовлетворительно
- 3.2.22.** Теобромина – 0,248 г (–0,8%), дибазола (бендазола гидрохлорида) – 0,022 г (+10%); удовлетворительно
- 3.2.23.** Теофиллина – 0,098 г (–2%), димедрола (бензгидрола гидрохлорида) – 0,027 г (+8%); удовлетворительно
- 3.2.24.** Теофиллина – 0,10 г (0%), барбамила – 0,020 г (0%); удовлетворительно
- 3.2.25.** Стрептомицина сульфата – 0,19 г (–5%), натрия хлорида – 0,089 г (–1,11%); удовлетворительно
- 3.2.26.** 0,144 г (–4%); 144000 ЕД; удовлетворительно
- 3.2.27.** Рибофлавина – 0,0060 г (+20%); удовлетворительно
- 3.2.28.** Рибофлавина – 0,0020 г (0%); удовлетворительно
- 3.2.29.** Теофиллина – 0,10 г (0%); фолиевой кислоты – 0,011 г (+10%); удовлетворительно
- 3.2.30.** Резорцина – 0,11 г (+10%); цинка сульфата – 0,024 г (–4%); борной кислоты – 0,2 г (0%); удовлетворительно
- 3.2.31.** Рибофлавина – 0,011 г (+10%); натрия хлорида – 0,88 г (–2,22%); удовлетворительно
- 3.2.32.** Левомецитина (хлорамфеникола) – 0,0252 г (+0,8%); борной кислоты – 0,19 г (–5%); удовлетворительно
- 3.2.33.** 851,50; 846,50; 848,20; 849,00; 851,50; 849,80; среднее значение удельного показателя поглощения рибофлавина равно 849,4
- 3.2.34.** 0,105 мг/мл; соответствует ФС
- 3.2.35.** 98,4%; соответствует ФС
- 3.2.36.** 0,0,000012 г/мл; 0,003 г/250 мл; 0,0012%
- 3.2.37.** 0,0,051 г/таб; соответствует ФС
- 3.2.38.** 1,405; соответствует ФС
- 3.2.39.** $A_{321}/A_{278} - 1,8$; $A_{361}/A_{548} - 3,21$; соответствует ФС
- 3.2.40.** Удельный показатель поглощения 301,5; соответствует ФС
- 3.2.41.** Удельный показатель поглощения 78,6; соответствует ФС
- 3.2.42.** $A_{311,5}/A_{326} - 0,849$; $A_{337}/A_{326} - 0,862$; не соответствует ФС
- 3.2.43.** 0,0102 г/мл; соответствует ФС
- 3.2.44.** 102,5%; соответствует ФС
- 3.2.45.** 0,0254 г/мл; соответствует ФС
- 3.2.46.** $A_{275}/A_{282} - 1,18$; соответствует ФС
- 3.2.47.** Свободной салициловой кислоты 0,055%; не соответствует ФС
- 3.2.48.** Свободной салициловой кислоты 0,04%; соответствует ФС.
- 3.2.49.** Удельный показатель поглощения 310,0; не соответствует ФС
- 3.2.50.** $A_{327}/A_{239} - 0,27$; соответствует ФС
- 3.2.51.** 102,0%; соответствует ФС
- 3.2.52.** 97,4%; не соответствует ФС
- 3.2.53.** Примеси меди 0,00056%; не соответствует ФС
- 3.2.54.** Примеси меди 0,00015%; соответствует ФС

3.2.55. 102,9%; соответствует ФС

3.2.56. 102,7%; соответствует ФС

3.3. ПОЛЯРИМЕТРИЯ

3.3.1. +21,2° (соответствует ФС)

3.3.2. +30,1° (не соответствует ФС)

3.3.3. от +5,82 до +6,20°

3.3.4. –50,2°

3.3.5. –0,06°

3.3.6. 101,4%

3.3.7. 99,8%

3.3.8. +52,0°

3.3.9. от –9,9 до –10,2°

3.3.10. от +2,68 до 3,13°

3.3.11. +44,0°

3.3.12. Испытуемое вещество – хинина гидрохлорид: $[\alpha]_{20}^D = -245,0^0$

3.3.13. –270°

3.3.14. Испытуемое вещество – тетрациклин: $[\alpha]_{20}^D = -273,5^0$

3.3.15. +106,0° (не соответствует ФС)

3.3.16. +276 (соответствует ФС)

3.3.17. Испытуемое вещество – камфора левовращающая из пихтового масла:
 $[\alpha]_{20}^D = -39^0$

3.3.18. 5,75% (соответствует ФС)

3.3.19. 5,37% (не соответствует ФС)

3.3.20. 9,82% (соответствует ФС)

3.3.21. +164,82° (соответствует ФС)

3.3.22. Субстанция I – кодеин (–145,0°); субстанция II – кодеина фосфат (–101,0°)

3.3.23. Субстанция I – каптоприл (–131,9°); субстанция II – кодеин (–145°)

3.3.24. Субстанция I – напроксен (+67,3°); субстанция II – спиронолактон (–35,2°)

3.3.25. Субстанция I – ловастатин (+335,6°); субстанция II – симвастатин (+299,5°)

3.4. ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

3.4.1. R_f пятен 0,383 и 0,583 (соответствует ФС); пятно с R_f 0,758 (примесь череды поникшей) – не соответствует ФС

3.4.2. R_f основных пятен 0,41, 0,51 и 0,57; R_f дополнительного пятна 0,71 (соответствует ФС)

3.4.3. R_f пятен: 0,26; 0,31; 0,45; 0,55 и 0,70 (соответствует ФС)

3.4.4. R_f пятен: 0,28; 0,45 (розавин); 0,55; салидрозид (R_f 0,42) (соответствует ФС)

3.4.5. R_f пятен: 0,37 (рутин); 0,54 (лютеолин-7-глюкозид); 0,85 (лютеолин); 0,92 (кверцетин) (соответствует ФС)

3.4.6. R_f пятен: 0,28; 0,44; 0,81; 0,96 (не соответствует ФС).

3.4.7. Соответствует требованиям ФС: R_f 0,38; 0,47; 0,91; 0,93.

3.4.8. Не соответствует требованиям ФС: R_f 0,425; 0,70; 0,76.

3.4.9. Не соответствует требованиям ФС: R_f 0,28; 0,44; 0,81; 0,96.

3.4.10. а. Относительное время удерживания: 0,785 (4-аминофенол); 1,0 (парацетамол – 4,03 мин); 10,94 (4-хлорацетанилид) – соответствует ФС; **б.** разрешение между пиками 4-аминофенола и парацетамола 4,125 (соответствует ФС); **в.** примеси 4-аминофенола 0,004% (соответствует ФС); примеси 4-хлорацетанилида 0,0025% (не соответствует ФС)

3.4.11. а. 3,8 (соответствует ФС); **б.** 4,2 (соответствует ФС); **в.** примеси А кодеина 0,4% (соответствует ФС)

3.4.12. Посторонней примеси 0,07% (соответствует ФС)

3.4.13. а. Относительное время удерживания: анальгина – 1,0; 4-аминоантипирин – 1,4; 4-метиламиноантипирин – 1,95 (соответствует ФС); **б.** разрешение между пиками анальгина и 4-аминоантипирин – 2,4; 4-аминоантипирин и 4-метиламиноантипирин – 3,25 (соответствует ФС); **в.** примеси 4-метиламиноантипирин – 0,6% (не соответствует ФС)

3.4.14. а. Разрешение между пиками ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты – 6,5 (соответствует ФС); **б.** посторонней примеси – 0,14% (не соответствует ФС)

3.4.15. а. Относительное время удерживания: 0,92 – примесь А; 1,0 – димедрол (бензгидрола гидрохлорид) (6,08 мин); 2,56 – примесь Д (соответствует ФС); **б.** Разрешение между пиками димедрола (бензгидрола гидрохлорида) и примеси А – 2,0 (соответствует ФС); **в.** посторонней примеси 0,7% (не соответствует ФС)

3.4.16. Относительное время удерживания 0,948 (соответствует требованиям ФС)

3.4.17. Относительное время удерживания 0,84 (не соответствует требованиям ФС)

3.4.18. Свободного ментола 0,39% (соответствует требованиям ФС)

3.4.19. а. Относительное время удерживания 0,41 – примесь А; 1,0 – азитромицин (26,08 мин); 1,7 – примесь В (соответствует ФС); **б.** разрешение между пиками азитромицина и примеси А 8,2 (соответствует ФС); **в.** воспроизводимость площади пика 2,6% (не соответствует ФС); **г.** 92,1% (не соответствует ФС)

3.4.20. а. Относительное время удерживания 0,9 – (10,11-дигидрокарбамазепин); 1,0-карбамазепин (9,88 мин); 5,12 – иминостильбен (соответствует ФС); **б.** разрешение между пиками 10,11-дигидрокарбамазепина и карбамазепина 1,84 (соответствует ФС); **в.** воспроизводимость площади пика 11,4% (не соответствует ФС); **г.** 98,9% карбамазепина (соответствует ФС)

3.4.21. а. 3797(число теоретических тарелок) соответствует ФС; **б.** по числу теоретических тарелок (3797) система 2 пригодна для количественного оп-

ределения рибоксина методом ВЭЖХ; **в.** Разрешение между пиками гипоксантина и рибоксина – 1,63 (соответствует ФС); рибоксина и гуанозина – 1,53 (соответствует ФС); **г.** 90,9% рибоксина (не соответствует ФС)

3.4.22. 94,4% гвайфенезина (не соответствует ФС)

3.4.23. а. Относительное время удерживания пика примеси Д амлодипина – 0,5 (соответствует ФС); **б.** система пригодна для количественного определения (разрешение между пиками 4,87); **в.** 97,2% амлодипина бесилата (соответствует ФС)

3.4.24. 95,1% симвастатина (не соответствует ФС).

3.4.25.: а. 2,3 (соответствует ФС); **б.** 1731 (соответствует ФС); **в.** $\pm 1,3\%$ (соответствует ФС)

3.4.26. Разрешение равно 4 (соответствует ФС)

3.4.27. а. 0,45% свободного ментола (соответствует ФС); **б.** 0,35% свободного ментола (не соответствует ФС)

3.4.28. 92,7% α -токоферола ацетата (не соответствует ФС)

3.4.29. а. Число теоретических тарелок 8716 (соответствует ФС); **б.** относительное стандартное отклонение площади пика $\pm 3,3\%$ (не соответствует ФС); **в.** 100,9% кеторолак трометамин (соответствует ФС)

3.4.30. 97,8% ондансетрона гидрохлорида (соответствует ФС)

3.4.31. а. Относительное время удерживания пика примеси А – 0,8; пика примеси Е – 0,86 (соответствует ФС); **б.** разрешение между пиками примесей А и Е – 1,4 (соответствует ФС)

3.4.32. а. $T = 0,94$ (соответствует ФС); **б.** $N = 3352,4$ (соответствует ФС); **в.** разрешение между соседними пиками 3,3; 3,1; 3,4 (соответствует ФС)

3.4.33. а. Число теоретических тарелок 5124 (соответствует ФС); **б.** 1,4 (соответствует ФС)

3.4.35. а. Число теоретических тарелок 3465 (соответствует ФС); время удерживания 5,42 мин (соответствует ФС); **б.** 1,25 (соответствует ФС)

3.4.34. а. Разрешение между пиками 1,94 (соответствует ФС); время удерживания пика кетамина 4,37 мин (соответствует ФС); **б.** 1,44 (соответствует ФС)

3.4.35. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме пробы 4 четко видны 2 полностью разделенные пятна). Примеси 4-метиламиноантипирин менее 0,5% (соответствует ФС); примеси 4-аминоантипирин более 0,2% (не соответствует ФС)

3.4.36. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме пробы 3 четко видно пятно). На линии старта пятно диэтиламина хлорида (соответствует ФС). Посторонних примесей более 0,5% (не соответствует ФС)

3.4.37. Примеси А менее 0,5% (соответствует ФС)

3.4.38. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме пробы 3 четко видны 2 пятна). Посторонней примеси менее 0,5% (соответствует ФС)

3.4.39. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме пробы 5 четко видно пятно). Каждой посторонней примеси 0,5% (соответствует ФС); суммарное содержание примесей 1,5% (соответствует ФС)

3.4.40. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме раствора сравнения 0,5 мкг четко видно пятно). Посторонней примеси 1% (соответствует ФС)

3.4.41. На линии старта пятно субстанции (допускается). Примеси гидразина более 0,02% (не соответствует ФС)

3.4.42. Соответствует по подлинности фумаровой кислоты

3.4.43. Соответствует ФС (хроматограмма А); не соответствует (хроматограмма В)

3.4.44. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме раствора сравнения (0,5 мкг) четко видно пятно). Посторонних примесей более 0,5% (не соответствует ФС)

3.4.45. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме 0,5 мкг раствора сравнения четко видно пятно). Посторонних примесей менее 0,5% (соответствует ФС). Суммарное содержание примесей менее 1,5% (соответствует ФС)

3.4.46. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме 0,5 мкг раствора сравнения четко видно пятно). Посторонних примесей более 0,2% (не соответствует ФС)

3.4.47. Содержание каждой посторонней примеси менее 0,05% (соответствует ФС)

3.4.48. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме 0,25 мкг раствора сравнения четко видно пятно). На линии старта пятно (допускается). Содержание каждой посторонней примеси менее 0,25% (соответствует ФС). Суммарное содержание примесей менее 0,5% (соответствует ФС)

3.4.49. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме 0,1 мкг раствора сравнения четко видно пятно). Каждой посторонней примеси менее 0,1% (соответствует ФС). Суммарное содержание примесей менее 0,2% (соответствует ФС)

3.4.50. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме раствора 1 СО примеси ранитидина (4) четко видны два разделенные пятна; на хроматограмме раствора 2 СО примеси ранитидина (5) четко видно одно пятно). Посторонней примеси А менее 0,5% (соответствует ФС). Суммарное содержание примесей менее 1,0% (соответствует ФС)

3.4.51. Результаты испытания достоверны (на хроматограмме раствора для проверки пригодности системы (5) видны три четко разделенные пятна). Содержание посторонних примесей А и В менее 0,5% (соответствует ФС). Каждой другой примеси по отдельности по сравнению с пятном раствора сравнения А менее 0,5% (соответствует ФС). Суммарное содержание примесей (кроме примесей А и В) менее 1,0% (соответствует ФС)

3.4.52. А – система 1: низкая селективность и эффективность (пики неразделены). В – система 2: высокая селективность (пики разделены), но недостаточная эффективность (пики широкие). С – система 3: высокая селективность (пики разделены) и эффективность (пики узкие)

3.3.53. А – система 1: низкая селективность (пики разделены недостаточно) и низкая эффективность (пики широкие). В – система 2: достаточно селек-

тивна (пики разделены), но недостаточно эффективна (пики широкие). С – система 3: достаточно селективна (пики разделены) и достаточно эффективна (пики узкие)

3.4.54. А – система 1: низкая селективность (пики разделены недостаточно) и низкая эффективность (пики широкие). В – система 2: низкая селективность (пики разделены недостаточно), но достаточная эффективность (пики узкие). С – система 3: высокая селективность (пики разделены) и эффективность (пики узкие)

3.4.55. А – система 1: низкая селективность (пики разделены недостаточно) и эффективность (пики широкие). В – система 2: низкая селективность (пики разделены недостаточно), но достаточная эффективность (пики узкие). С – система 3: высокая селективность (пики разделены), но низкая эффективность (пики широкие)

3.4.56. 98,3% гвайфенезина (соответствует ФС)

3.4.57. 102,2% карбамазепина (не соответствует ФС).

3.4.58. 0,15% примеси иминостильбена (соответствует ФС)

3.4.59. 0,3% неидентифицированной примеси (не соответствует ФС)

3.4.60. 101,5% кеторолак трометамин (соответствует ФС)

3.4.61. 4-аминофенола 0,0055% (не соответствует ФС); 4-хлорацетанилида 0,0009% (соответствует ФС)

3.4.62. 0,2% посторонней примеси (не соответствует ФС)

3.4.63. 0,2% посторонней примеси (соответствует ФС)

3.4.64. 94,2% рибоксина (не соответствует ФС)

3.4.65. 2,2% примесей гуанозина и гипоксантина (соответствует ФС)

3.4.66. 0,5% посторонних примесей (не соответствует ФС)

3.4.67. 95,4% α -токоферола ацетата (не соответствует ФС)

3.4.68. 0,15% посторонних примесей (соответствует ФС)

ПРИЛОЖЕНИЯ

1. ПРАВИЛА РАБОТЫ И ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ В ЛАБОРАТОРИИ

1.1. ПРАВИЛА РАБОТЫ В ХИМИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Перед началом работы в химической лаборатории необходимо узнать, где в лаборатории находятся:

- противопожарные средства (огнетушители, ящики с песком, одеяла, асбестовые покрывала);
- водопроводные краны;
- электрорубильники;
- аптечка с набором предметов и лекарственных средств для оказания первой помощи.

В химической лаборатории необходимо находиться в застегнутом белом халате и белой шапочке.

Студент обязан содержать рабочее место в чистоте, не загромождая его посудой, приборами, склянками с реактивами и другими предметами, не относящимися к данной работе.

При работе с реактивами необходимо соблюдать следующие правила:

- работать аккуратно, избегая попадания на кожу и одежду любых химических реагентов;
- при работе с веществами, раздражающими кожу, вызывающими химические ожоги, необходимо надевать резиновые перчатки;
- никогда никакие реактивы не пробовать на вкус;
- при необходимости беречь глаза защитными очками;
- склянку с реактивом брать так, чтобы ее этикетка находилась под ладонью;
- после отмеривания реактива склянку нужно немедленно закрыть пробкой и поставить в отведенное для нее место (на вертушку, в вытяжной шкаф и др.);
- при необходимости использовать для реакции концентрированную кислоту, особенно серную, или разбавить ее до нужной концентрации, следует аккуратно лить кислоту в воду небольшими порциями и тщательно перемешивать после добавления каждой порции. Помните хорошее студенческое правило: не брызгай в кислоту, а то кислота в тебя брызнет;
- растворы щелочей готовьте, прибавляя небольшими порциями сухое вещество в воду;
- при работе с металлическим натрием пользуйтесь только сухой посудой. Не допускайте соприкосновения натрия с водой и галогеналканами, иначе может произойти взрыв и возникнуть пожар;
- не берите натрий руками, пользуйтесь пинцетом. Работайте в очках или за защитным экраном;

- разлившуюся кислоту нейтрализуйте раствором соды, разлившуюся щелочь – растворами уксусной или борной кислоты;
- при наливании или нагревании реактивов нельзя наклоняться над сосудом, так как может произойти выброс раствора из сосуда;
- перед нагреванием пробирки или колбы нужно убедиться, что их внешняя поверхность сухая;
- нагревание вести осторожно, постоянно перемешивая содержимое;
- при нагревании пробирки с реактивом нужно держать колбу или пробирку наклонно, направляя ее открытый край в сторону от себя и соседей, чтобы в случае выброса горячей смеси никто не пострадал;
- никогда не заглядывать в греющуюся пробирку или колбу;
- нельзя сливать обратно в склянку неиспользованную часть реактива;
- ядовитые, дурнопахнущие, едкие вещества выливать в специальные емкости для слива, стоящие в вытяжном шкафу;
- неукоснительно соблюдать правила работы с органическими растворителями, многие из которых горючи: работать с органическими растворителями следует вдали от огня!
- при нагревании органических растворителей работать особенно осторожно. При необходимости пользоваться только приборами со скрытыми нагревательными элементами! Особенно огнеопасны диэтиловый и петролейный эфиры, ацетон, этанол, этилацетат, бензол и его низшие гомологи;

Н.В. При возникновении пожара не поддавайтесь панике! Быстро выясните причину пожара и решите, чем его нужно тушить.

Если загорается жидкость – пользуйтесь песком, одеялом, огнетушителем, но не водой!

Если вспыхнули мебель, книги, то пользуйтесь песком, одеялом, огнетушителем, водой!

Если пожар вызван воспламенением натрия, то никогда не тушите его водой!

При загорании одежды следует немедленно сбросить халат (потому что он должен застегиваться спереди), тушить пламя водой или накинув на человека одеяло. В этом случае нельзя пользоваться огнетушителем!

Со всеми токсичными, взрывоопасными, дурнопахнущими веществами работать нужно только под тягой. При этом голову следует держать вне вытяжного шкафа.

В лаборатории запрещается пить воду, принимать и хранить пищу.

После завершения работы необходимо привести свое рабочее место в порядок, выключить воду, газ, электроприборы, газовые горелки, спиртовки, расставить на отведенные места реактивы, приборы, чистую посуду, вымыть грязную посуду и поместить ее для высушивания в сушильный шкаф.

1.2. ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ

В лаборатории необходимо строго соблюдать правила техники безопасности при работе с электрооборудованием, электроприборами, при использовании бытового газа и спиртовок. Нарушение этих правил может привести к отравлению газом и взрывам.

Нужно ознакомиться с имеющимися средствами пожаротушения и местами их размещения.

Работать с ядовитыми, токсичными, огнеопасными и взрывоопасными веществами, концентрированными кислотами и растворами щелочей необходимо под тягой. Окна вытяжного шкафа нужно поднимать на высоту, удобную для работы, но не более чем на одну треть.

Особой осторожности требует нагревание веществ, пары которых могут воспламеняться (диэтиловый эфир, ацетон, бензол и др.). Все работы с огнеопасными веществами необходимо выполнять под тягой при выключенных нагревательных приборах. Операции с нагреванием этих веществ следует проводить на предварительно нагретой водяной бане с потушенной горелкой.

Нельзя использовать или хранить огнеопасные вещества вблизи зажженной горелки.

Категорически запрещается выливать огнеопасные вещества, концентрированные кислоты и концентрированные растворы щелочей, дурно пахнущие и ядовитые вещества, хромовую смесь, органические растворители и т. п. в канализацию. Все перечисленные вещества следует собирать в отдельные предназначенные для этих целей емкости.

Пожары при нагревании, прокаливании, высушивании могут произойти от неисправности горелок и электроприборов, при несоблюдении мер предосторожности.

При воспламенении горючих материалов в первую очередь необходимо отключить электроприборы и газовые горелки. Если загорелись деревянные предметы, то пожар следует тушить водой, песком или с помощью огнетушителя. Если горит нерастворимое в воде вещество (скипидар, бензин), то нельзя применять для тушения воду.

Нерастворимые в воде вещества следует тушить песком или накрывать асбестовым одеялом или материалом, специально пропитанным пожароустойчивым средством.

Водой можно заливать горящие растворимые в воде вещества (спирт, ацетон и др.).

На случай пожара в лаборатории всегда в определенных местах должны быть огнетушители, шерстяное одеяло или листовой асбест, ящик с сухим чистым песком.

Пролитую токсичную жидкость курсант (студент) должен обезвредить в соответствии с установленными правилами и под руководством преподавателя или лаборанта.

При работе в лаборатории воздух может загрязняться газами и парами химических реактивов, которые могут вызывать острые или хронические отравления. Для безопасности следует включать вентиляцию.

1.3. СРЕДСТВА ОГNETУШЕНИЯ

Пламя можно потушить одним из следующих способов или их комбинацией:

- удалить горючий материал;
- прекратить доступ кислорода;
- охладить горящее вещество ниже температуры его воспламенения.

Основные средства огнетушения, применяемые в обычных условиях: вода (в виде цельных струй или распыления); порошковые огнетушители (ОП) (содержит мелкоизмельчённые минеральные соли с различными добавками, препятствующими комкованию); химическая пена: углекислый газ и натрия гидрокарбонат; ледяной углекислый газ (закачан в баллон под давлением); воздушно-механическая пена (получают при помощи специальных устройств) и сухой песок (табл. 1.1).

Таблица 1.1 – Средства тушения некоторых горящих веществ

Горящее вещество	Средство тушения	Горящее вещество	Средство тушения
Алюминий	Песок	Спирты	Пена
Анилин	Вода, пена	Магний	Песок
Ацетон	Пена	Масла растительные	Вода, пена
Бензин	Пена	Масла смазочные	Вода, пена
Бензол	Пена	Натрий	Песок
Глицерин	Вода, пена	Сера	Вода
Дёготь	Вода, пена	Скипидар	Вода, пена
Динитросоединения	Вода, пена	Сургуч	Вода
Калий	Песок	Целлулоид	Вода
Канифоль	Вода, песок	Целлюлоза	Вода
Каучук	Вода	Эфиры	Пена
Керосин	Песок		
<p>Примечания: 1. Спирты и эфиры с высокой температурой кипения (выше 175°C) можно тушить водой.</p> <p>2. Песок можно применять для тушения всех горящих веществ, поэтому в таблице он указывается в тех случаях, когда является единственным или основным средством огнетушения.</p>			

При тушении горящих веществ в небольших сосудах используют специальные пропитанные негорючими веществами *шерстяные одеяла* или *асбестовые одеяла*.

Химическую пену используют главным образом для тушения воспламеняющихся жидкостей, температура вспышки которых ниже 45°C. **Воздушно-механическую пену** используют для тушения горючих жидкостей с температурой вспышки от 28 до 100°C.

Песок – универсальное средство пожаротушения. Им пользуются для тушения небольших количеств разлитых на открытой поверхности жидкостей, а также горящих щелочных и других металлов.

Для тушения небольших количества горящих веществ, которые нельзя потушить водой, применяют порошковые огнетушители.

1.4. ОКАЗАНИЕ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ ПРИ НЕСЧАСТНЫХ СЛУЧАЯХ

При неаккуратной работе студент может порезаться стеклом, получить химический или термический ожог.

При порезе рук стеклом необходимо, прежде всего, удалить из раны кусочки стекла пинцетом. Затем смазать кожу вокруг раны спиртовым раствором иода или раствором Люголя, прикрыть стерильной марлевой салфеткой и наложить повязку.

При неглубоком ранении после обработки рану можно заклеить бактерицидным пластырем.

При сильном кровотечении, связанном с ранением более крупных кровеносных сосудов, надо временно перетянуть руку эластичным жгутом из резиновой трубки, под которую прикрепить записку с указанием времени наложения жгута (которое не должно быть больше двух часов!). При возможности каждые полчаса необходимо ослаблять жгут для возобновления циркуляции крови.

Если кровотечение не прекращается сразу, то можно приложить гемостатическую губку. При отсутствии гемостатической губки можно приложить к ране стерильные бинт или гигроскопическую вату, пропитанные 10% раствором хлорида железа (III) или 3% раствором пероксида водорода (взятые в лаборатории).

После оказания первой помощи пострадавшего нужно отправить в травматологический пункт или вызвать скорую помощь.

При термическом ожоге необходимо сразу смочить обожженное место 5% раствором танина в 40% спирте этиловом. Лучше наложить компресс с этим раствором. Можно присыпать обожженное место порошком натрия гидрокарбоната (питьевой содой) или сделать примочку из свежеприготовленного 2% раствора натрия гидрокарбоната (питьевой соды), 5% раствора калия перманганата или спирта этилового 95%.

При химическом ожоге кислотой нужно немедленно обмыть пораженное место большим количеством воды, затем 3% раствором натрия гидрокарбоната и обработать средством от ожогов (аэрозоли «Олазоль», «Пантенол» и др.) или вазелином. Можно наложить компресс с 1% раствором натрия гидрокарбоната.

При попадании кислоты в глаз нужно промыть глаз большим количеством воды, затем 1% раствором натрия гидрокарбоната и опять водой.

При попадании щёлочи в глаз необходимо промыть глаз большим количеством воды, затем насыщенным раствором борной кислоты, затем закапать в глаз 1 каплю касторового масла.

При попадании щелочи на кожу нужно немедленно промыть пораженное место большим количеством воды, затем 2% раствором борной кислоты или 1% раствором уксусной кислоты и смазать мазью от ожогов.

При химическом ожоге концентрированными щелочами необходимо немедленно обмыть пораженное место большим количеством воды, затем 1% раствором уксусной или лимонной кислоты. Можно наложить компресс с 1% раствором указанных кислот.

При ожогах кожи бромом следует быстро смыть его большим количеством спирта этилового и смазать пораженное место глицерином или мазью от ожогов.

При ожогах жидким фенолом следует растирать побелевший участок кожи глицерином, пока не восстановится нормальный цвет кожи. Затем промыть пораженный участок водой и наложить компресс из ваты, смоченной глицерином. Если своевременно не принять указанных мер, то могут образоваться долго незаживающие раны.

При ожогах горячими органическими растворителями следует быстро промыть его спиртом этиловым, но не водой.

В случае отравления хлором, бромом, оксидами азота следует длительно вдыхать аммиак с ваты, пропитанной 10% раствором аммиака. Затем выйти на свежий воздух и выпить молока.

При сильных ранениях, ожогах и отравлениях после оказания первой помощи пострадавшего следует немедленно отправить в поликлинику, травматологический пункт или вызвать скорую помощь.

Перевязочный материал и лекарственные средства всегда должны находиться в аптечке.

Требования к маркировке изготовленных лекарственных препаратов для медицинского применения

(К Правилам изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, утвержденным Приказом МЗ РФ № 751н от 26.10.2015)

1. Все ЛС, изготовленные и расфасованные в аптечной организации или индивидуальным предпринимателем, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность, оформляются соответствующими этикетками.

2. В зависимости от способа применения ЛС для оформления используют этикетки с надписью:

- «Внутреннее» для ЛС для внутреннего применения;
- «Наружное» для ЛС для наружного применения;
- «Для инъекций», «Для инфузий» для ЛС для парентерального введения;
- «Глазные капли», «Глазная мазь», «Растворы для орошения» для глазных ЛС;
- «Гомеопатический», «Гомеопатическое лекарственное средство» для гомеопатических ЛС.

3. Этикетки имеют на белом фоне следующие сигнальные цвета в виде поля:

- **зеленый** для ЛС для внутреннего применения;
- **оранжевый** для ЛС для наружного применения;
- **розовый** для глазных капель, глазных мазей, растворов для орошения;
- **синий** для ЛС для инъекций и инфузий.

4. На всех этикетках для оформления ЛС должны быть предупредительные надписи, соответствующие каждой ЛФ:

- **для микстур** – «Хранить в прохладном защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать»;
- **для мазей, глазных мазей, глазных капель** – «Хранить в прохладном защищенном от света месте»;
- **для гомеопатических мазей** – «Хранить в защищенном от света месте при температуре от 5 до 15°C»;
- **для микстур** – «Хранить в прохладном защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать»;
- **для капель для внутреннего применения** – «Хранить в защищенном от света месте»;
- **для гомеопатических капель** – «Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C»;
- **для гранул гомеопатических** – «Хранить в сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C»;

– для инъекций и инфузий – «Стерильно».

5. Все этикетки обязательно должны содержать предупредительную надпись – «Хранить в недоступном для детей месте».

6. Предупредительные надписи, наклеиваемые на изготовленные ЛС, должны иметь следующий текст и сигнальные цвета:

– «Перед употреблением взбалтывать» – на белом фоне зеленый шрифт;

– «Хранить в защищенном от света месте» – на синем фоне белый шрифт;

– «Хранить в прохладном месте» – на голубом фоне белый шрифт;

– «Детское» – на зеленом фоне белый шрифт;

– «Для новорожденных» – на зеленом фоне белый шрифт;

– «Обращаться с осторожностью» – на белом фоне красный шрифт;

– «Сердечное» – на оранжевом фоне белый шрифт;

– «Беречь от огня» – на красном фоне белый шрифт.

7. Для ЛС, требующих особых условий хранения, обращения и применения, на этикетках могут печататься или наклеиваться дополнительные предупредительные надписи.

8. Размеры этикеток определяются в соответствии с размерами посуды или другой упаковки, в которой отпускают изготовленные ЛС.

9. ЛС в зависимости от лекарственной формы и назначения следует оформлять соответствующими видами этикеток: «Микстура», «Капли», «Капли для приема внутрь гомеопатические», «Порошки», «Гранулы гомеопатические», «Глазные капли», «Глазная мазь», «Мазь», «Мазь гомеопатическая», «Опodelьдок гомеопатический», «Суппозитории ректальные гомеопатические», «Масло гомеопатическое», «Наружное», «Для инъекций», «Капли в нос» и др.

10. На этикетках для оформления ЛС, изготовленных для населения по рецепту, должно быть указано:

– наименование аптечной организации/ФИО индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;

– адрес аптечной организации/местонахождение осуществления фармацевтической деятельности индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;

– номер рецепта (присваивается в аптеке);

– ФИО пациента;

– наименование или состав ЛС;

– способ применения ЛС (внутреннее, наружное, для инъекций), лекарственная форма (глазные капли, мазь и т. д.);

– подробное описание способа применения:

– для микстур: «по __ ложке __ раз в день __ еды»;

– для капель для внутреннего применения: «по __ капель __ раз в день __ еды»;

– для порошков: «по __ порошку __ раз в день __ еды»;

– для глазных капель: «по __ капель __ раз в день в __ глаз».

- для остальных ЛС, применяемых наружно, должно быть оставлено место для указания способа применения, которое заполняется от руки или проставляется штампом;
- на этикетках ЛС для инъекций и инфузий должно быть обязательно предусмотрено место для написания состава ЛС и указания способа его применения или введения;
- дата изготовления ЛС;
- срок годности ЛС («Годен до _____»);
- цена ЛС;
- предостережение «Хранить в недоступном для детей месте».

11. На всех этикетках ЛС, изготовленных для медицинских организаций по требованиям, должно быть указано:

- наименование медицинской организации и ее структурное подразделение (при необходимости);
- наименование аптечной организации/ФИО индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- адрес аптечной организации/местонахождение осуществления фармацевтической деятельности индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- номер рецепта (присваивается в аптеке);
- ФИО пациента, для которого индивидуально приготовлено ЛС (при необходимости);
- состав ЛС (предусматривается пустое место для указания состава). На этикетках ЛС для инфузий и инъекций должен быть указан способ применения: «Внутривенно», «Внутривенно (капельно)», «Внутримышечно».

12. Текст этикеток должен быть напечатан типографским способом на русском языке. Состав ЛС пишется от руки или наносится штампом. Наименования ЛС, часто встречающихся в рецептуре или изготавливаемых в виде внутриаптечной заготовки, могут быть напечатаны типографским способом.

13. На этикетках для оформления гомеопатических ЛС, изготовленных как внутриаптечная заготовка по часто встречающимся прописям, должно быть указано:

- наименование аптечной организации/ФИО индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- адрес аптечной организации/местонахождение осуществления фармацевтической деятельности индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- наименование монокомпонентного гомеопатического ЛС на русском языке (транслитерация);
- наименование комплексного гомеопатического ЛС на русском языке;
- состав для монокомпонентных и комплексных гомеопатических ЛС (активные компоненты – на латинском языке, вспомогательные компоненты – на русском языке);
- масса;
- способ применения ЛС;

- лекарственная форма (гранулы гомеопатические, капли гомеопатические, мазь гомеопатическая, тритурация гомеопатическая и др.);
- дата изготовления гомеопатического ЛС;
- срок годности гомеопатического ЛС («Годен до _____»);
- серия;
- цена ЛС;
- штрих-код (при наличии);
- предостережение «Хранить в недоступном для детей месте»;
- условия хранения.

Инструкция по оценке качества ЛС, изготавливаемых в аптеках

(Приказ МЗ РФ № 305 от 16.10.97 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках». Приложение 1 к приказу № 305 от 16.10.97)

1. Качество лекарственных средств (ЛС) (в том числе гомеопатических), изготавливаемых в аптеках, устанавливается по комплексу показателей, характеризующих их качество. Уровень качества ЛС оценивается в соответствии с требованиями, регламентированными действующими Государственной фармакопеей (ГФ), приказами и инструкциями МЗ РФ.
2. Для оценки качества ЛС, изготавливаемых в аптеках, применяют два термина: «Удовлетворяет» («Годная продукция») или «Не удовлетворяет» («Брак») требованиям действующих ГФ, приказов и инструкций МЗ РФ.
3. Уровень качества ЛС определяется органолептическими и измерительными методами.
4. Неудовлетворительность качества изготовленных ЛС устанавливают по их следующим показателям:
 - 4.1. Несоответствие по описанию (внешний вид, цвет, запах);
 - 4.2. Несоответствие по прозрачности или цветности;
 - 4.3. Несоответствие по распадаемости;
 - 4.4. Неоднородность измельченности или смешивания порошков, суппозиториев, мазей, гомеопатических тритураций;
 - 4.5. Наличие видимых механических включений;
 - 4.6. Несоответствие прописи по подлинности:
 - 4.6.1. Ошибочная замена одного лекарственного вещества другим, отсутствие прописанного ингредиента или наличие непрописанного вещества;
 - 4.6.2. Замена ЛС на аналогичные по фармакологическому действию без обозначения этой замены на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке);
 - 4.7. Отклонения от прописи по общей массе (объему);
 - 4.8. Несоответствие по величине pH;
 - 4.9. Несоответствие по величине плотности;
 - 4.10. Несоответствие по стерильности;
 - 4.11. Несоответствие по микробиологической чистоте;
 - 4.12. Нарушение фиксированности укупорки (для стерильных лекарственных форм);
 - 4.13. Нарушение действующих правил оформления ЛС, предназначенных к отпуску.
5. Изменения в составе ЛС (если необходимо) должны производиться только с согласия врача, за исключением случаев, установленных действующими ГФ, приказами и инструкциями МЗ РФ, и должны отмечаться на требовании, рецепте, копии рецепта, этикетке. При отсутствии указанной

отметки на требовании, рецепте, копии рецепта, этикетке качество изготовления ЛС оценивается «Неудовлетворительно».

6. Изменения в количестве отпущенного ЛС или отпуск таблеток вместо порошков должны отмечаться на требовании, рецепте, копии рецепта, этикетке.
7. При определении отклонений в проверяемых ЛС следует использовать измерительные средства того же типа (с одинаковыми метрологическими характеристиками), что и при изготовлении в аптеках.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Нормы отклонений, допустимые при изготовлении ЛС (в том числе гомеопатических) в аптеках

(Приказ МЗ РФ № 305 от 16.10.97 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках». Приложение 2 к приказу № 305 от 16.10.97)

2.1. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз (в том числе при фасовке)¹ порошков и общей массе гомеопатических тритураций²

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	± 15
Свыше 0,1 до 0,3	± 10
Свыше 0,3 до 1,0	± 5
Свыше 1,0 до 10	± 3
Свыше 10 до 100	± 3
Свыше 100 до 250	± 2
Свыше 250	$\pm 0,3$

Примечание: 1 – В том числе при фасовке порошковыми дозаторами.

2 – Отклонения, допустимые в массе отдельных доз (в том числе при фасовке), определяют на прописанную массу одной дозы порошка. Отклонения, допустимые в общей массе гомеопатической тритурации, определяют на прописанную массу тритурации.

2.2. Отклонения, допустимые в общей массе гранул гомеопатических (в том числе при фасовке) для одной упаковки

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 1,0	± 5
Свыше 1,0 до 100	± 3

2.3. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз суппозиторий и пилюль

Для определения средней массы взвешивают (с точностью до 0,01 г) не менее 10 суппозиторий (при изготовлении менее 10 суппозиторий взвешивают все суппозитории) или пилюль.

Для определения отклонения в массе суппозиторий и пилюль от средней массы взвешивают каждый суппозиторий или пилюлю с минимальной выборкой 5 штук.

Допустимые отклонения от средней массы не должны превышать:

- ♦ для суппозиторий $\pm 5\%$;
- ♦ для пилюль $\pm 10\%$;
- ♦ для пилюль массой выше 0,3 г $\pm 5\%$.

2.4. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в порошках, пилюлях и суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания)¹

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	±20
Свыше 0,02 до 0,05	±15
Свыше 0,05 до 0,2	±10
Свыше 0,2 до 0,3	±8
Свыше 0,3 до 0,5	±6
Свыше 0,5 до 1	±5
Свыше 1 до 2	±4
Свыше 2 до 5	±3
Свыше 5 до 10	±2
Свыше 10	±1

Примечание: 1 – Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в порошках, пилюлях и суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания), определяют на дозу каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы.

2.5. Отклонения, допустимые в общем объеме жидких лекарственных форм при изготовлении массо-объемным способом¹

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
До 10	±10
Свыше 10 до 20	±8
Свыше 20 до 50	±4
Свыше 50 до 150	±3
Свыше 150 до 200	±2
Свыше 200	±1

Примечание: 1 – Здесь (п. 2.5) и далее по тексту (п.п. 2.7–2.9) следует иметь в виду, что отклонения предусмотрены для жидких лекарственных форм при изготовлении с использованием как концентратов, так и сухих веществ.

2.6. Отклонения, допустимые в общем объеме растворов для инъекций, изготавливаемых в виде серийной внутриаптечной заготовки при фасовке (розливе) в градуированные бутылки для крови

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
До 50	±10
Свыше 50	±5

При отмеривании и фасовке жидкостей после слива струей дается выдержка на слив капель:

- ♦ для невязких жидкостей – в течение 1 мин;
- ♦ для вязких – 3 мин.

2.7. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении массо-объемным способом¹

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	±20
Свыше 0,02 до 0,1	±15
Свыше 0,1 до 0,2	±10
Свыше 0,2 до 0,5	±8
Свыше 0,5 до 0,8	±7
Свыше 0,8 до 1	±6
Свыше 1 до 2	±5
Свыше 2 до 5	±4
Свыше 5	±3

2.8. Отклонения, допустимые в общей массе жидких лекарственных форм при изготовлении способом по массе

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 10	±10
Свыше 10 до 20	±8
Свыше 20 до 50	±5
Свыше 50 до 150	±3
Свыше 150 до 200	±2
Свыше 200	±1

2.9. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении способом по массе¹ и в мазях¹

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	±20
Свыше 0,1 до 0,2	±15
Свыше 0,2 до 0,3	±12
Свыше 0,3 до 0,5	±10
Свыше 0,5 до 0,8	±8
Свыше 0,8 до 1	±7
Свыше 1 до 2	±6
Свыше 2 до 10	±5
Свыше 10	±3

Примечание: 1 – Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении способом по массе или массо-объемным способом, а также в мазях, определяют не на концентрацию в процентах, а на массу каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы (приложение 2, п.п. 2.7 и 2.9).

Например, при изготовлении 10 мл 2% раствора пилокарпина гидрохлорида берут навеску массой 0,2 г, для которой допускается отклонение ±10%. При анализе достаточно установить, что было взято не менее 0,18 г и не более 0,22 г пилокарпина гидрохлорида.

2.10. Отклонения, допустимые в общей массе мазей

1. При определении отклонений в проверяемых ЛС, изготовленных в виде серий внутриаптечной заготовки, следует пользоваться:

– нормами отклонений, приведенными в приложении 2, п.п. 2.1–2.10 и в приложении 4;

– действующей нормативной документацией, регламентирующей изготовление и контроль качества различных лекарственных форм в аптеках:

- ♦ Методические указания по изготовлению и контролю качества ЛС в аптеках;
- ♦ Методические рекомендации по приготовлению, анализу и использованию ЛП;
- ♦ Инструкция по приготовлению и контролю качества ЛП в условиях аптек.

При изготовлении ЛС в виде серий внутриаптечной заготовки отклонения, допустимые в массе навески отдельных веществ, определяют на массу навески каждого вещества, взятого для изготовления требуемого объема или массы данной серии (в одной емкости от одной загрузки препарата).

Отклонения, допустимые в массе отдельных веществ в ЛС, изготовленных в виде серий внутриаптечной заготовки и изъятых из аптеки для проверки, определяют так, как указано выше (п. 2 и п. 3).

Пример: На проверку изъята лекарственная форма по прописи: раствора натрия хлорида 0,9% – 200 мл. При химическом контроле достаточно установить, что в растворе содержится не менее 1,71 г и не более 1,89 г натрия хлорида (отклонение $\pm 5\%$, приложение 2, п. 2.7).

2. При проверке ЛС, изготавливаемых в аптеках по индивидуальным прописям, следует использовать нормы отклонений, приведенные в приложении 2 (п.п. 2.1–2.4, 2.8–2.10).

2.11. Отклонения, допустимые в концентратах

- ♦ При содержании ЛВ до 20% не более $\pm 2\%$ от обозначенного процента;
- ♦ при содержании ЛВ свыше 20% не более $\pm 1\%$ от обозначенного процента.

В п. 2.11. указаны отклонения от концентрации в процентах, допустимые в концентратах при изготовлении их как массо-объемным способом, так и способом по массе.

2.12. Отклонения, допустимые в гомеопатических тритурациях, растворах и разведениях жидких лекарственных средств²

♦ При содержании ЛВ 10% (первое десятичное разведение – D_1) не более ± 5 от обозначенного процента;

♦ при содержании ЛВ 1% (второе десятичное разведение – D_2) не более ± 5 от обозначенного процента;

♦ при содержании ЛВ 0,1% (третье десятичное разведение – D_3) не более ± 10 от обозначенного процента.

В п. 2.12 указаны отклонения от концентрации в процентах, допустимые в гомеопатических тритурациях, растворах и разведениях жидких ЛС при изготовлении их в виде концентратов и полуфабрикатов.

Нормы отклонений, допустимые при фасовке промышленной продукции в аптеках

(Приказ МЗ РФ № 305 от 16.10.97 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках». Приложение 3 к приказу № 305 от 16.10.97)

3.1. Отклонения, допустимые при фасовке по массе таблеток, драже, капсул (ангро) для одной упаковки¹

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
Свыше 10 до 100	± 3
Свыше 100 до 250	± 2
Свыше 250	$\pm 0,3$

Примечание: 1 – На фасовку таблеток, драже, капсул в индивидуальную упаковку допустимые отклонения не устанавливаются. Недоволенные единицы лекарственной формы считают браком.

3.2. Отклонения, допустимые при фасовке жидких лекарственных форм по объему (для одной упаковки)

Измеряемый объем, мл	Отклонения, %
До 5	± 8
Свыше 5 до 25	± 5
Свыше 25 до 100	± 3
Свыше 100 до 300	$\pm 1,5$
Свыше 300 до 1000	± 1
Свыше 1000	$\pm 0,5$

3.3. Отклонения, допустимые при фасовке жидких лекарственных форм по массе (для одной упаковки)

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
До 5	± 4
Свыше 5 до 100	± 2
Свыше 100 до 5000	$\pm 0,6$

3.4. Отклонения, допустимые при фасовке по массе мазей и линиментов (для одной упаковки)

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
До 5	± 5
Свыше 5 до 50	± 4
Свыше 50 до 100	$\pm 2,5$
Свыше 100 до 5000	± 1

**3.5. Отклонения, допустимые при фасовке по массе
лекарственного растительного сырья (для одной упаковки)**

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
До 100	± 5
Свыше 100 до 200	± 3
Свыше 200 до 1000	± 2
Свыше 1000	± 1

3.6. Отклонения, допустимые при фасовке ваты (для одной упаковки)

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
Свыше 50 до 100	± 8
Свыше 100 до 250	± 5
Свыше 250	± 4

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Погрешности при измерении величины pH^1

(Приказ МЗ РФ № 305 от 16.10.97 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках». Приложение 4 к приказу № 305 от 16.10.97)

Метод измерения	Максимальная погрешность в единицах pH при измерении с интервалом pH	
	1–2	0,3–0,7
Потенциометрический	0,6	0,05
Индикаторной бумагой	1	0,3

Примечание: 1 – измерения pH проводят в сравнении с водой очищенной или водой для инъекций.

ПРИЛОЖЕНИЕ 7. ФОРМЫ ЖУРНАЛОВ

Форма 1

Приложение Б к «Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)», утвержденной приказом МЗ РФ № 214 от 15.08.1997

ЖУРНАЛ

регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, лекарственных форм, изготавливаемых по индивидуальным рецептам (требованиям лечебно-профилактических учреждений), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки

Дата	№ п/п, он же № анализа	№ рецепта (тре-бования), серия фасовки, № заполняемого штатгласа	№ серии	Состав лекарст-венного средства	Результаты контроля			Фамилия прове-рившего	Заключение (уд. или неуд.)	Подпись проверившего
					Физичес-кого, ор-ганолеп-тического	Качествен-ного (+) или (-)	Количествен-ного (формула расчѐта)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
								</		

Примечание: неудовлетворительные результаты подчеркиваются красным

регистрации результатов контроля «Воды очищенной», «Воды для инъекций»

[illegible]

Примечание: В графах 5–10 результаты контроля при отсутствии примесей отмечаются знаком (–).

ЖУРНАЛ

[illegible]

* Журнал используется для одновременной регистрации заполнения штангласа и контроля. По этой форме регистрируются также результаты контроля на подлинность растворов в бюреточной установке и штангласах с пипетками.

Дата и подписи заполнившего и проверившего ставятся также на штампле.

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

Рефрактометрические таблицы

Таблица 8.1. Факторы показателей преломления (F) водных растворов с массо-объемной концентрацией определяемого вещества

Концентрация, %	Аммония хлорид	Аминокaproновая кислота	Аммиака раствор	Анальгин (метамизол-натрий)	Антипирин
1	0,00200	0,00185	0,00050	0,00190	0,00225
2	0,00200	0,00185	0,00050	0,00190	0,00225
3	0,00200	0,00185	0,00050	0,00180	0,00226
4	0,00200	0,00185	0,00050	0,00185	0,00226
5	0,00196	0,00185	0,00050	0,00192	0,00226
6	0,00190	0,00185	0,00050	0,00188	0,00226
7	0,00187	0,00185	0,00050	0,00186	0,00226
8	0,00187	0,00185	0,00050	0,00187	0,00227
9	0,00186	0,00185	0,00050	0,00192	0,00227
10	0,00180	0,00185	0,00050	0,00192	0,00227
15	0,00180	0,00185	0,00050	0,00192	
20	0,00180	0,00185	0,00050	0,00192	
25		0,00185	0,00050		
30			0,00050		
40			0,00050		

Продолжение таблицы 8.1

Концентрация, %	Аскорбиновая кислота	Барбамил	Барбитал-натрий	Борная кислота	Гексаметилентетрамин
1	0,00160	0,00181	0,00182	0,00067	0,00164
2	0,00160	0,00180	0,00182	0,00067	0,00164
3	0,00160	0,00180	0,00182	0,00067	0,00165
4	0,00159	0,00180	0,00182	0,00067	0,00165
5	0,00159	0,00180	0,00182	0,00067	0,00165
6	0,00158	0,00179	0,00182	0,00067	0,00165
7	0,00158	0,00179	0,00182	0,00067	0,00165
8	0,00158	0,00178	0,00182	0,00067	0,00166
9	0,00157	0,00178	0,00182	0,00067	0,00166
10	0,00157	0,00178	0,00182	0,00067	0,00166
15			0,00182	0,00067	0,00169
20			0,00182	0,00067	0,00170
25			0,00182	0,00067	0,00170
30			0,00182	0,00067	0,00171
40			0,00182		0,00172
50			0,00182		

Продолжение таблицы 8.1

Концен- трация, %	Глюкоза безводная	Глюкоза (10% воды)	Изониазид	Калия ацетат	Калия бромид
1	0,00142	0,00129	0,00200	0,00130	0,00121
2	0,00142	0,00129	0,00215	0,00125	0,00120
3	0,00142	0,00129	0,00213	0,00123	0,00120
4	0,00142	0,00129	0,00215	0,00120	0,00119
5	0,00142	0,00129	0,00214	0,00116	0,00119
6	0,00142	0,00129	0,00213	0,00113	0,00119
7	0,00142	0,00129	0,00211	0,00110	0,00118
8	0,00142	0,00129	0,00210	0,00111	0,00118
9	0,00142	0,00129	0,00210	0,00110	0,00117
10	0,00142	0,00129	0,00210	0,00110	0,00117
15	0,00142	0,00129			0,00117
20	0,00142	0,00129			0,00116
25	0,00142	0,00129			
30	0,00142	0,00129			
40	0,00142	0,00129			
50	0,00142	0,00129			

Продолжение таблицы 8.1

Концен- трация, %	Калия иодид	Калия хлорид	Кальция глюконат	Кальция хлорид 6-водный	Кодеина фосфат
1	0,00130	0,00140	0,00164	0,00120	0,00180
2	0,00130	0,00135	0,00163	0,00120	0,00180
3	0,00130	0,00133	0,00162	0,00120	0,00180
4	0,00130	0,00132	0,00161	0,00117	0,00180
5	0,00130	0,00132	0,00160	0,00116	0,00180
6	0,00130	0,00131	0,00159	0,00116	0,00180
7	0,00130	0,00131	0,00158	0,00116	0,00180
8	0,00130	0,00130	0,00157	0,00115	0,00180
9	0,00130	0,00130	0,00156	0,00115	0,00180
10	0,00130	0,00130	0,00155	0,00115	0,00180
15				0,00115	
20				0,00114	
25				0,00113	
30				0,00112	
40				0,00110	
50				0,00108	

Продолжение таблицы 8.1

Концен-трация, %	Кофеин-бензоат натрия	Магния сульфат (7 H₂O)	Натрия бензоат	Натрия бромид	Натрия гидрокарбонат
1	0,00192	0,00096	0,00211	0,00130	0,00125
2	0,00192	0,00096	0,00211	0,00130	0,00125
3	0,00192	0,00096	0,00210	0,00133	0,00125
4	0,00192	0,00096	0,00210	0,00133	0,00125
5	0,00192	0,00095	0,00210	0,00134	0,00125
6	0,00192	0,00095	0,00210	0,00133	0,00125
7	0,00192	0,00095	0,00210	0,00133	0,00125
8	0,00192	0,00095	0,00209	0,00133	0,00125
9	0,00192	0,00093	0,00209	0,00132	0,00125
10	0,00192	0,00093	0,00209	0,00132	0,00125
15	0,00192	0,00092	0,00213	0,00131	0,00125
20	0,00192	0,00090	0,00211	0,00130	0,00125
25	0,00192	0,00089			0,00125
30	0,00192	0,00088			
40	0,00192	0,00085			
50	0,00192	0,00082			

Продолжение таблицы 8.1

Концен-трация, %	Натрия иодид	Натрия салицилат	Натрия тет-раборат	Натрия тиосульфат	Натрия хлорид
1	0,00143	0,00206	0,00110	0,00120	0,00170
2	0,00143	0,00206	0,00110	0,00120	0,00170
3	0,00143	0,00206	0,00110	0,00130	0,00170
4	0,00143	0,00206	0,00107	0,00127	0,00170
5	0,00143	0,00206	0,00106	0,00122	0,00170
6	0,00143	0,00205	0,00103	0,00117	0,00170
7	0,00143	0,00205	0,00100	0,00123	0,00170
8	0,00143	0,00205	0,00100	0,00125	0,00165
9	0,00143	0,00205	0,00100	0,00122	0,00164
10	0,00143	0,00205	0,00100	0,00121	0,00165
15	0,00143	0,00199		0,00120	0,00160
20	0,00143	0,00198		0,00119	0,00157
25	0,00143			0,00118	
30				0,00117	
40				0,00116	
50				0,00114	
60				0,00111	

Продолжение таблицы 8.1

Концен- трация, %	Натрия гид- роцитрат	Натрия цитрат	Никотиновая кислота	Новокаина гидрохлорид (прокаина гид- рохлорид)	Новокаина- мид (про- каинамид)
1	0,00100	0,00120	0,00210	0,00221	0,00230
2	0,00150	0,00120	0,00210	0,00221	0,00230
3	0,00140	0,00120	0,00210	0,00221	0,00230
4	0,00150	0,00120	0,00210	0,00221	0,00230
5	0,00140	0,00118	0,00210	0,00220	0,00230
6	0,00136	0,00120	0,00210	0,00220	0,00230
7	0,00143	0,00120	0,00210	0,00220	0,00230
8	0,00137	0,00120	0,00210	0,00220	0,00230
9	0,00144	0,00118	0,00210	0,00220	0,00230
10	0,00140	0,00118	0,00210	0,00220	0,00230
15			0,00210		
20			0,00210		
25			0,00210		
30			0,00210		

Продолжение таблицы 8.1

Концен- трация, %	Норсульфазол- натрий (сульфатиазол- натрий) безводный	Пилюкар- пина гид- рохлорид	Резорцин	Сульфацил- натрий (сульфацет- амид натрия)	Стрептоцид (сульфанил- амид) рас- творимый
1	0,00239	0,00160	0,00200	0,00198	0,00190
2	0,00238	0,00165	0,00200	0,00195	0,00190
3	0,00238	0,00166	0,00200	0,00197	0,00190
4	0,00238	0,00167	0,00200	0,00197	0,00190
5	0,00237	0,00166	0,00200	0,00198	0,00188
6	0,00237	0,00166	0,00200	0,00198	0,00188
7	0,00237	0,00166	0,00200	0,00198	0,00188
8	0,00236	0,00166	0,00200	0,00198	0,00188
9	0,00236	0,00166	0,00200	0,00198	0,00188
10	0,00235	0,00166	0,00200	0,00197	0,00188
15			0,00200		
20			0,00200		
25			0,00200		
30			0,00200		
40			0,00200		

Продолжение таблицы 8.1

Концен-трация, %	Тиамин бромид	Хлорал-гидрат	Этазол-натрий	Этилморфина гидрохлорид	Эфедрин гидрохлорид
1	0,00200	0,00100	0,00200	0,00190	0,00200
2	0,00195	0,00100	0,00200	0,00185	0,00200
3	0,00193	0,00103	0,00200	0,00183	0,00200
4	0,00192	0,00107	0,00200	0,00182	0,00200
5	0,00190	0,00108	0,00200	0,00182	0,00200
6	0,00190		0,00200	0,00182	0,00200
7			0,00200	0,00181	0,00200
8			0,00200	0,00183	0,00200
9			0,00200		0,00200
10			0,00200		0,00200
15					0,00200
20					0,00200
25					0,00200
30					0,00200
40					0,00200

Таблица 8.2. Факторы показателей преломления (F) водных растворов лекарственных веществ с массо-объемной концентрацией [Белиловский]

Фармацевтическая субстанция	Фактор	Фармацевтическая субстанция	Фактор
Адонизид	0,00111	Настойка валерианы	0,00038
Атропина сульфат	0,001575	Настойка ландыша	0,00035
Барбитал	0,00110	Натрия нуклеинат 10%	0,00136
Билигност 20%	0,00169	Натрия пара-аминосалицилат 20%	0,001954
Бревиколина гидрохлорид	0,00230	Натрия сульфат безводный	0,00138
Гистидин 4%	0,001825	Натрия сульфат (10H ₂ O)	0,00065
Глицерин до 40%	0,00125	Норсульфазол-натрий (20% воды)	0,00176
Глицерин д 50%	0,00130	Неомицин 5%	0,00240
Глицерин до 60%	0,00133	Папаверина гидрохлорид	0,00220
Глицерин до 79%	0,001375	Пиридоксина гидрохлорид	0,00194
Глицерин до 80%	0,001401	Пахикарпина гидроиодид	0,00168
Глицерин до 90%	0,001411	Промедол	0,00180
Глутаминовая кислота	0,00250	Сахар	0,00145
Дибазол (бендазола гидрохлорид)	0,00220	Салюзид растворимый	0,00236
Димедрол (дифенгидрамина хлорид)	0,00202	Раствор аммиака 10% (спирт нашатырный)	0,00047
Дипироксим 10%	0,00226	Тиамин хлорид	0,00225
Дипрофиллин 10%	0,00188	Хинина гидрохлорид	0,001845
Кальция лактат	0,001246	Холин хлорид 20%	0,00150
Кислота уксусная	0,00075	Цинка сульфат	0,00101
Коразол	0,00185	Цистеин 10%	0,00180
Кордиамин	0,00220	Формальдегид	0,00109
Кофеин	0,00200	Эуфиллин 10%	0,00192
Меди сульфат	0,00118	Этаминал-натрий	0,00190
Мезатон	0,00200	Эфедрин гидрохлорид	0,00200

Таблица 8.3. Факторы показателей преломления (F) спиртовых растворов фармацевтических субстанций с массо-объемной концентрацией [15]

Концентрация, %	Анестезин	Антипин	Бромкамфора	Гексаметилентетрамин (метенамин)	Камфора	Кислота бензойная
1	0,002225	0,00204	0,001102	0,00150	0,001063	0,00170
2	0,002200	0,00203	0,001094	0,00149	0,001056	0,00169
3	0,002175	0,00202	0,001086	0,00148	0,001049	0,00168
4	0,002150	0,00201	0,001078	0,00147	0,001042	0,00167
5	0,002125	0,00200	0,001070	0,00146	0,001035	0,00166
6	0,002100	0,00199	0,001062	0,00145	0,001028	0,00165
7	0,002075	0,00198	0,001054	0,00144	0,001021	0,00164
8	0,002050	0,00197	0,001046	0,00143	0,001014	0,00163
9	0,002025	0,00196	0,001038	0,00142	0,001007	0,00162
10	0,002000	0,00195	0,001030	0,00141	0,001000	0,00161

Таблица 8.4. Показатели преломления ряда жидкостей при 20°C [24]

Наименование жидкости	Показатель преломления
Вода дистиллированная	1,3330
Бензилбензоат	1,5690
Бензол	1,5014
Иодистый метилен	1,7400
Монобромбензол	1,5577
Моноиодбензол	1,6197
Монохлорбензол	1,5232
α -Монобромнафталин	1,6588
α -Монохлорнафталин	1,6330
Метилсалицилат	1,5372
Паральдегид	1,4040
Хлористый этилен	1,4444
Хлороформ	1,4490
Четыреххлористый углерод	1,4607

Примечание: Указанные жидкости имеют точно определенные постоянные коэффициенты преломления и могут применяться для проверки рефрактометров наряду с юстированными стеклянными пластинками с показателями преломления, указанными на стекле.

**Таблица 8.5. Показатели преломления твердых жиров
и твердых растительных масел при 40°С [Иоффе]**

Наименование жидкости	Показатель преломления
Козье масло	1,450–1,455
Топленое коровье масло	1,453–1,455
Свиное сало	1,458–1,461
Гусиный жир	1,459–1,460
Костяной жир	1,461–1,462
Лавровое масло (коричниковое)	1,448–1,449
Кокосовое масло	1,448–1,450
Какао масло	1,454–1,458
Лавровое масло	1,460–1,464
Мускатное масло	1,466–1,471

**Таблица 8.6. Показатели преломления жидких растительных масел
при 20°С [Иоффе]**

Масло	Показатель преломления	Масло	Показатель преломления
Авокадо	1,465–1,470	Облепиховое (из семян)	1,472–1,473
Айвовое	1,473–1,474	Овсяное	1,472–1,478
Апельсиновое	1,470–1,472	Оливковое (из мякоти плодов)	1,466–1,471
Арахисовое	1,468–1,472	Оливковое (из косточек)	1,467–1,469
Горчичное жирное	1,473–1,474	Подсолнечное	1,474–1,476
Касторовое	1,477–1,478	Рапсовое	1,472–1,473
Каштановое	1,472–1,475	Репейное	1,476–1,479
Кешью	1,463–1,467	Рыжиковое	1,476
Кофейное	1,471–1,472	Соевое	1,474–1,478
Кунжутное	1,475	Хлопковое	1,472–1,474
Лимонное	1,471–1,472	Шиповниковое	1,474–1,482
Льняное	1,486–1,487	Фенхельное	1,485–1,486
Маисовое (кукурузное)	1,475	Фисташковое	1,469–1,472
Миндальное	1,471	Ярутковое	1,474–1,475

Таблица 8.7. Показатели преломления эфирных масел при 20°C [Июффе]

Масло	Показатель преломления	Масло	Показатель преломления
Аирное	1,502–1,508	Лемонграссовое	1,483–1,488
Анисовое	1,553–1,559	Лимонное	1,474–1,476
Апельсиновое	1,473–1,475	Мандариновое	1,475–1,478
Бадьяновое	1,553–1,556	Можжевельное	1,472–1,483
Базиликовое	1,481–1,532	Мускатное	1,478–1,488
Бергамотовое	1,464–1,468	Мускатного шалфея	1,464–1,511
Березовых почек	1,501–1,505	Мятное	1,459–1,463
Валериановое	1,481–1,487	Мятное перечное	1,461–1,468
Гвоздичное	1,530–1,535	Перечное	1,481–1,499
Гераниевое	1,461–1,468	Померанцевое	1,469–1,475
Горной сосны	1,475–1,480	Розовое (25°C)	1,452–1,461
Горчичное	1,526–1,528	Розмариновое	1,466–1,473
Горькой полыни	1,467–1,487	Рутовое	1,430–1,436
Горькоминдальное	1,542–1,546	Сандаловое	1,508–1,513
Иланг-иланговое	1,495–1,503	Сельдерейное	1,478–1,485
Камфарное	1,534	Сибирской пихты	1,470–1,473
Кардамонное	1,461–1,467	Скипидар живичный	1,469–1,474
Кедровое	1,500–1,510	Сосновое хвойное	1,476–1,485
Кипарисовое	1,471–1,481	Тминное	1,484–1,489
Кориандровое	1,463–1,476	Укропное	1,484–1,488
Коричный альдегид	1,610–1,630	Фенхелевое	1,528–1,538
Коричное	1,600–1,608	Цитварное	1,473–1,484
Коричное из коры	1,581–1,591	Шалфейное	1,458–1,468
Коричное из листьев	1,531–1,540	Эвгенол	1,541–1,542
Лавандовое	1,460–1,464	Эвкалиптовое	1,460–1,469
Лавровое из листьев	1,465–1,471	Эстрагоновое	1,502–1,514

**Таблица 8.8. Показатели преломления спиртоводных растворов,
концентрация которых выражена в объемных процентах**

Концен- трация спирта	Показатели пре- ломления при 20°C	Поправка показателя пре- ломления на 1% спирта (10⁻⁴)	Температурный коэффициент (10⁻⁴)
0	1,33300		1,0
1	1,33345	4,5	1,0
2	1,33400	5,5	1,0
3	1,33444	4,4	1,1
4	1,33493	4,9	1,1
5	1,33535	4,2	1,2
6	1,33587	5,2	1,2
7	1,33641	5,4	1,3
8	1,33700	5,0	1,3
9	1,33760	6,0	1,3
10	1,33808	4,8	1,4
11	1,33870	6,2	1,4
12	1,33924	5,4	1,4
13	1,22977	5,3	1,4
14	1,34043	6,6	1,4
15	1,34096	5,3	1,5
16	1,34158	6,2	1,5
17	1,34209	5,1	1,5
18	1,34270	6,1	1,5
19	1,34330	6,0	1,5
20	1,34390	6,0	1,6
21	1,34452	6,2	1,6
22	1,34512	6,0	1,7
23	1,34573	6,1	1,8
24	1,34635	6,2	1,9
25	1,34697	6,2	2,0
30	1,35000	6,0	2,0
35	1,35320	6,4	2,1
40	1,35500	4,0	2,4
45	1,35700	4,0	2,4
50	1,35900	4,0	2,6
55	1,36060	3,2	2,6
60	1,36180	2,4	3,4
65	1,36300	2,4	3,6
70	1,36380	1,6	3,8
75	1,36450	1,4	4,0

Таблица 8.9. Показатели преломления водных растворов сахарозы

Массовая доля, %	Показатель преломления	Массовая доля, %	Показатель преломления	Массовая доля, %	Показатель преломления
0	1,33299	28	1,37750	57	1,43510
1	1,33443	29	1,37930	58	1,43730
2	1,33588	30	1,38110	59	1,43960
3	1,33733	31	1,38290	60	1,44180
4	1,33880	32	1,38470	61	1,44410
5	1,34027	33	1,38650	62	1,44640
6	1,34176	34	1,38830	63	1,44860
7	1,34326	35	1,39020	64	1,45090
8	1,34477	36	1,39200	65	1,45320
9	1,34629	37	1,39390	66	1,45550
1	1,34783	38	1,39580	67	1,45790
10	1,34937	39	1,39780	68	1,46030
11	1,35093	40	1,39970	69	1,46270
12	1,35250	41	1,40160	70	1,46510
13	1,35408	42	1,40360	71	1,46760
14	1,35567	43	1,40560	72	1,47000
15	1,35728	44	1,40760	73	1,47250
16	1,35890	45	1,40960	74	1,47490
17	1,36053	46	1,41170	75	1,47740
18	1,36218	47	1,41370	76	1,47990
19	1,36384	48	1,41580	77	1,48250
20	1,36384	49	1,41790	78	1,48500
21	1,36551	50	1,42000	79	1,48760
22	1,36719	51	1,42210	80	1,49010
23	1,36888	52	1,42420	81	1,49270
24	1,37059	53	1,42640	82	1,49540
25	1,37230	54	1,42850	83	1,49800
26	1,37400	55	1,43070	84	1,50070
27	1,37580	56	1,43290	85	1,50330

Таблица 8.10. Плотности (ρ) некоторых концентрированных растворов

Концентрат	ρ , г/см ³	Концентрат	ρ , г/см ³
Аммония хлорид 20%	1,0551	Магния сульфат 15%	1,1717
Гексаметиленetetрамин 10%	1,0212	Магния сульфат 20%	1,2198
Калия бромид 20%	1,1438	Магния сульфат 50%	1,5180
Калия иодид 20%	1,1478	Натрия бромид 20%	1,1488
Кофеин-бензоат натрия 10%	1,0341	Натрия гидрокарбонат 5%	1,0331
Кальция хлорид 50%	1,2066	Натрия тиосульфат 60%	1,2734
Магния сульфат 10%	1,1034		

Таблица 8.11. Поправки на температуру для рефрактометрического анализа водных растворов сахарозы при пониженной и повышенной температуре

Температура, °C	Найденное содержание сахарозы, %														
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
	Вычесть из найденного процентного содержания сахарозы														
10	0,50	0,54	0,58	0,61	0,64	0,66									
11	0,46	0,49	0,53	0,55	0,58	0,60									
12	0,42	0,45	0,48	0,50	0,52	0,54									
13	0,37	0,40	0,42	0,44	0,46	0,48									
14	0,33	0,35	0,37	0,39	0,40	0,41									
15	0,27	0,29	0,31	0,23	0,34	0,34									
16	0,22	0,24	0,25	0,26	0,27	0,28									
17	0,17	0,18	0,19	0,20	0,21	0,21									
18	0,12	0,13	0,13	0,14	0,14	0,14									
19	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07									
	Прибавить к найденному процентному содержанию сахарозы														
21	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,08									
22	0,13	0,13	0,14	0,14	0,15	0,15									
23	0,19	0,20	0,21	0,22	0,22	0,23									
24	0,26	0,27	0,28	0,29	0,30	0,30									
25	0,33	0,35	0,36	0,37	0,38	0,38									
26	0,40	0,42	0,43	0,44	0,45	0,46									
27	0,48	0,50	0,52	0,53	0,54	0,55									
28	0,56	0,57	0,60	0,61	0,62	0,63									
29	0,64	0,66	0,68	0,69	0,71	0,72									
30	0,72	0,74	0,77	0,78	0,79	0,80									

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Акопов, И. З.* Важнейшие отечественные лекарственные растения и их применение: справочник. – Ташкент : Медицина, 1990. — 444 с.
2. Анализ концентрированных растворов в условиях аптеки // Метод. указания по фарм. химии для студентов V курса / Е. В. Компанцева, С. Г. Тираспольская, Г. И. Лукьянчикова [и др.]. — Пятигорск, 1996. — 46 с.
3. Аналитическая химия. Химические методы анализа / под ред. О. М. Петрухина. — М. : Химия, 1992. — 400 с.
4. *Апраксин, В. Ф.* Количественный газохроматографический анализ: Методические указания к выполнению лабораторных работ по курсу физико-химических методов анализа. — СПб. : СПХФА, 1999. — 12 с.
5. *Арзамасцев, А. П.* Анализ лекарственных смесей / А. П. Арзамасцев [и др.]. — М. : Компания Спутник, 2000. — 275 с.
6. *Арзамасцев, А. П.* Экспресс-анализ с целью выявления фальсифицированных средств: практическое руководство. Фторхинолоны и цефалоспорины / А.П. Арзамасцев [и др.]. — Н. : ИД «Русский врач». — 2003. — 132 с.
7. Атлас лекарственных средств. — М. : СИА Интернейшнл ЛТД ; ТФ МИР ; Эксмо, 2005. — 992 с.
8. *Барковский, В. Ф.* Физико-химические методы анализа / В. Ф. Барковский, С. М. Горелик, Т. Б. Городенцева. — М. : Высш. шк., 1972. — 344 с.
9. *Беликов, В. Г.* Фармацевтическая химия : Учебн. пособие. В 2 ч. — 4-е изд., перераб и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 624 с.
10. *Белиловский, Я. Е.* Руководство по контролю качества лекарств в условиях аптек. — Брянск : Приокское книж. изд-во, 1973. — 160 с.
11. *Берштейн, И. Я.* Спектрофотометрический анализ в органической химии / И. Я. Берштейн, Ю. Л. Каминский. — Л. : Химия, 1988. — 200 с.
12. *Булатов, М. И.* Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М. И. Булатов, И. П. Калинин. — Л. : Химия, 1988. — 432 с.
13. *Васильев, В. П.* Аналитическая химия : учебник для химико-технол. спец. вузов : в 2 ч. — М. : Высш. шк., 1989. — Ч. 1. Гравиметрический и титриметрический методы анализа. — 320 с.
14. *Васильев, В. П.* Аналитическая химия : учебник для химико-технол. спец. вузов : в 2 ч. — М. : Высш. шк., 1989. — Ч. 2. Физико-химические методы анализа. — 384 с.
15. *Вергейчик, Т. Х.* Токсикологическая химия : учебник / под ред. Е. Н. Вергейчика. — М. : МЕДпресс-информ, 2009. — 400 с.
16. *Вергейчик, Е. Н.* Фармацевтическая химия : учебник. — М. : МЕДпресс-информ, 2017.— 400 с.
17. *Воскресенский, П. И.* Техника лабораторных работ: справочник.. — 10-е изд., стер. — М. : Химия, 1973. — 717 с.
18. *Гиндуллина Т. М.* Хроматографические методы анализа : учеб.-метод. пособие / Т. М. Гиндуллина, Н. М. Дубова. — Томск : Изд-во Томского политех. ун-та, 2010. — 80 с.

19. ГОСТ 19908-90. Тигли, чашки, стаканы, воронки, пробирки и наконечники из прозрачного кварцевого стекла. Технические условия. — М. : Стандартинформ, 2003. — 15 с.
20. ГОСТ 18481-81. Ареометры и цилиндры стеклянные. Общие технические условия. — М. : Стандартинформ, 2007. — 23 с.
21. ГОСТ 25794.1-83 (1991-07-01). Реактивы. Методы приготовления титрованных растворов для кислотно-основного титрования. — М. : Стандартинформ, 2008. — 12 с.
22. ГОСТ 25794.2-83 (1991-07-01). Реактивы. Методы приготовления титрованных растворов для окислительно-восстановительного титрования. — М. : Стандартинформ, 2008. — 11 с.
23. ГОСТ 25794.3-83 (1991-07-01). Методы приготовления титрованных растворов для титрования осаждением, неводного титрования и других методов. — М. : Стандартинформ, 2008. — 10 с.
24. ГОСТ 6563-75. Изделия технические из благородных металлов и сплавов. Технические условия. — М. : Стандартинформ, 2009. — 32 с.
25. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М. : Медицина, 1968. — 1079 с.
26. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа // МЗ СССР. — 11-е изд. — М. : Медицина, 1987. — Вып. 1. — 336 с.
27. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье // МЗ СССР. — 11-е изд. — М. : Медицина, 1989. — Вып. 2. — 400 с.
28. Государственная фармакопея Российской Федерации. — 12-е изд. — М. : Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. — Ч. 1–3.
29. Государственная фармакопея Российской Федерации. — 13-е изд. — М. : Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2010. — Ч. 1–3.
30. Государственная фармакопея Республики Казахстан. — 1-е изд. — Алматы : Изд. дом «Жибек жолы», 2008. — 592 с.
31. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 3 т. — Т. 3. Контроль качества фармацевтических субстанций // МЗ Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Щерякова. — 1-е изд. — Молодечно : Победа, 2009. — 728 с.
32. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 2 т. — Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств // МЗ Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Щерякова. — 2-е изд. — Молодечно : Победа, 2012. — 1220 с.
33. Государственная фармакопея Республики Украина : в 5 т. // МЗ Республики Украина, Научно-экспертный фармакопейный центр. — 1-е изд. — Харьков : РІРЕГ, 2001–2012.
34. *Грандберг, И. И.* Органическая химия. — М. : Дрофа, 2002. — 480 с.
35. *Гризодуб, А. И.* Спектрофотометрический анализ в контроле качества многокомпонентных лекарственных средств / А. И. Гризодуб, В. П. Геор-

- гиевский // Лекарственные средства. Экономика, технология и перспективы получения: обзорн. информ. — М. : ВНИИСЭНТИ, 1988. — Вып. 9. — 52 с.
36. *Золотов, Ю. А.* Основы аналитической химии : учебник : в 2 кн. — Кн. 2. Методы химического анализа / под ред. Ю. А. Золотова. — М. : Высш. шк., 2000. — 494 с.
37. *Иоффе, Б. В.* Рефрактометрические методы химии. — Л. : ГХИ, 1960. — 384 с.
38. *Компанцева, Е. В.* Руководство к производственной практике по внутри-аптечному контролю качества лекарственных средств / Е. В. Компанцева [и др.] ; под ред. Е. В. Компанцевой. — Пятигорск : Изд-во ПГФА, 2006. — 268 с.
39. *Кондратьева Т. С.* Технология лекарственных форм : учебник : в 2 т. Т. 1. / Т. С. Кондратьева [и др.] ; под ред. Т. С. Кондратьевой. — М. : Медицина, 1991. — 496 с.
40. *Кулешова, М. И.* Пособие по химическому анализу лекарств / М. И. Кулешова [и др.]. — М. : Медицина, 1974. — 248 с.
41. *Кулешова, М. И.* Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках / М. И. Кулешова, Л. Н. Гусева, О. К. Сивицкая. — М. : Высш. шк., 1989. — 288 с.
42. Лабораторные работы по фармацевтической химии : учеб. пособие / В. Г. Беликов [и др.] ; под ред. В. Г. Беликова. — М. : Высш. шк., 1989. — 375 с.
43. Лабораторные работы по фармацевтической химии : учеб. пособие / В. Г. Беликов [и др.] ; под ред. Е. Н. Вергейчика, Е. В. Компанцевой. — 2-е изд., перераб. и доп. — Пятигорск : Изд-во ПГФА, 2003. — 342 с.
44. *Лещенко, В. Г.* Поляризация электромагнитных волн. Методы получения и использования поляризованных электромагнитных волн : учеб. пособие по медицинской и биологической физике для студентов медицинских вузов / В. Г. Лещенко, З. В. Межевич, А. А. Иванов. — Минск : Минский ГМИ, 1999. — 25 с.
45. *Максютина, Н. П.* Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм / Н. П. Максютина [и др.]. — Киев : Здоров'я, 1976. — 248 с.
46. *Максютина, Н. П.* Методы анализа лекарств / Н. П. Максютина [и др.]. — Киев : Здоров'я, 1984. — 224 с.
47. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства. — 16-е изд., перераб., испр. и доп. — М. : ООО «Издательство Новая волна», 2012. — 1226 с.
48. Международная фармакопея : в 2 т. — 3-е изд. — Женева : ВОЗ, 1981.
49. Методические указания к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов 5 курса (10 семестр) / под ред. В. Г. Беликова. — Пятигорск : Изд-во ПГФА, 1982. — 98 с.
50. *Муравьева, Д. А.* Фармакогнозия : учебник. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 1991. — 560 с.
51. *Оганесян, Э. Т.* Важнейшие понятия и термины в химии : справ. пособие. — М. : Высш. шк., 1993. — 352 с.

52. Органическая химия / С. Э. Зурабян [и др.] ; под ред. Н. А. Тюкавкиной. — М. : Медицина, 1989. — 432.
53. Орлов, В. И. Жидкостная хроматография. Теоретические основы / В. И. Орлов, А. А. Аратсков. — Дзержинск : Синтеко, 1997. — 40 с.
54. Осадченко, П.И. Внутриаптечный контроль качества лекарств. — М. : Медгиз, 1951. — 238 с.
55. Пиккеринг, У. Ф. Современная аналитическая химия : пер. с англ.— М. : Химия, 1977. — 560 с.
56. Пилипенко, А. Т. Аналитическая химия : в 2 кн. Кн. 1 / А. Т. Пилипенко, И. В. Пятницкий. — М. : Химия, 1990. — 480 с.
57. Пиняжко, Р. М. Методы УФ-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе / Р. М. Пиняжко, Т. Г. Каленюк. — Киев : Здоров'я, 1976. — 88 с.
58. Пискарева, С. К. Аналитическая химия : учеб. для сред. спец. учеб. заведений / С. К. Пискарева, К. М. Барашков, К. М. Ольшанова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Высш. шк., 1994. — 384 с.
59. Погодина, Л. И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. — Минск : Вышейш. шк., 1985. — 240 с.
60. Пономарев, В. Д. Аналитическая химия : в 2 ч. — М. : Высш. шк., 1982. — Ч. 2. Количественный анализ. — 288 с.
61. Перельман, А. Я. Анализ лекарственных форм. — Л. : Медгиз, 1961. — 615 с.
62. Раменская, Г. В. Влияние оптических изомеров на фармакокинетику лекарственных средств. / Г. В. Раменская, Д. В. Чугаев // Фармация. — 2008. — № 1. — С. 50–52.
63. Российская Федерация. Министерство здравоохранения РФ. Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность: Приказ МЗ РФ № 751н от 26.10.2015 г.
64. Российская Федерация. Министерство здравоохранения РФ. О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках: Приказ МЗ РФ № 214 от 15.08.97 г.
65. Российская Федерация. Министерство здравоохранения РФ. О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках: Приказ МЗ РФ № 305 от 16.10.97 г.
66. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Инструкция по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм: Приказ МЗ РФ № 308 от 21.10.97 г.
67. Рудя, С. С. Физика. Оптика: Методические указания по лабораторным работам / С. С. Рудя, Е. Т. Агеева, И. Г. Махро. — Братск : ФГБОУ ВПО Братский ГУ, 2012. — 164 с.
68. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / А. В. Архипова [и др.] ; под ред. П. Л. Сенова. — М. : Медицина, 1978. — 360 с.

69. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Э. Н. Аксенова [и др.] ; под ред. А. П. Арзамасцева. — М. : Медицина, 2001. — 384 с.
70. Сборник рецептурных прописей лекарственных средств. — СПб. : Изд-во ОАО «Петербургские аптеки», 2014. — 38 с.
71. Саушкина, А. С. Сборник по решению практических задач фармацевтического анализа : учеб. пособие по фармацевтической химии для студентов фарм. вузов и фарм. факультетов мед. вузов ; под ред. В. Г. Беликова. — 1-е изд. — Пятигорск : Изд-во Пятигорской ГФА, 1996. — 325 с.
72. Саушкина, А. С. Сборник задач по фармацевтической химии : учеб. пособие по фармацевтической химии для студентов фарм. вузов и фарм. факультетов мед. вузов ; под ред. В. Г. Беликова — 2-е изд., перераб. и доп. — Пятигорск : Изд-во Пятигорской ГФА, 2006. — 306 с.
73. Справочник провизора-аналитика / под ред. Д. С. Волоха, Н. П. Максютин. — Киев : Здоров'я, 1989. — 200 с.
74. Сусленникова, В. М. Руководство по приготовлению титрованных растворов / В. М. Сусленникова, Е. К. Киселева. — М. : Химия, 1967. — 139 с.
75. Толстоусов, В. Н. Задачник по количественному анализу / В. Н. Толстоусов, С. М. Эфрос. — Л. : Химия, 1986. — 160 с.
76. Тюкавкина, Н. А. Биоорганическая химия : учебник для вузов / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. — 7-е изд., стереотип. — М. : Дрофа, 2008. — 542 с.
77. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения : учеб. пособие. / под ред. Г. П. Яковлева. — 2-е изд., испр. и доп. — СПб. : СпецЛит, 2010. — 863 с.
78. Фармакопея США: USP 29; Национальный формуляр: NF 24 : в 2 т. : пер. с англ. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009.
79. Фармакопея ЕС 7,0
80. Фиалков, Я. А. Методы исследования химических веществ. — М. : Медгиз, 1946. — 362 с.
81. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия (аналитика) : учебник для вузов : в 2 кн. — Кн. 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ — 2-е изд., испр. — М. : Высш. шк., 2001. — 615 с.
82. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия (аналитика) : учебник для вузов : в 2 кн. — Кн. 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа. — 2-е изд., испр. — М. : Высш. шк., 2003. — 559 с.
83. Химический анализ лекарственных растений : учеб. пособие для фармвузов / Е. Я. Ладыгина [и др.] ; под ред. Н. И. Гринкевич, Л. Н. Сафронич. — М. : Высш. шк., 1983. — 176 с.
84. Чекрышкина Л. А. Методы УФ- и ИК-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе : учебное пособие кафедры фармац. химии ФДПО и заочного факультета / Л. А. Чекрышкина, Н. И. Эвич. — Пермь : Пермская ГФА, 2000. — 49 с.

85. *Чичерина, Н. В.* Методическое пособие к практическим занятиям по фармацевтической химии. — СПб. : Фарос Плюс, 2004. — Ч. I. — 80 с.
86. *Чичерина, Н. В.* Методическое пособие к практическим занятиям по фармацевтической химии. — СПб. : Фарос Плюс, 2004. — Ч. II. — 78 с.
87. *Шаповалова, Е. Н.* Хроматографические методы анализа: методическое пособие кафедры аналитической химии для специального курса химического факультета / Е. Н. Шаповалова, А. В. Пирогов ; под ред. О. А. Шпигуна. — М. : Изд-во МГУ им. М. В. Ломоносова, 2007. — 210 с.
88. *Moffat, A. C.* Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. / A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. W. Widdop. — Pharmaceutical Press, 2004.
89. *Moffat, A. C.* Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. — 4th edition 2011. pdf / A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. W. Widdop. — Pharmaceutical Press, 2011.
90. *Szyzsko, E.* Instrumentalne metody analityczne.— Warszawa : Panswowy zaklad wydawnictw lekarskich, 1966. — 463 s.

Анна Степановна САУШКИНА
СПОСОБЫ РАСЧЕТА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Издание второе, стереотипное

Зав. редакцией
медицинской литературы *В. Л. Михалева*

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»
lan@lanbook.ru; www.lanbook.com
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д.1, лит. А.
Тел.: (812) 336-25-09, 412-92-72.
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Подписано в печать 13.10.20.
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 70×100¹/₁₆.
Печать офсетная. Усл. п. л. 34,78. Тираж 50 экз.

Заказ № 1269-20.

Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленного оригинал-макета
в АО «Т8 Издательские технологии»
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.