

Е.В. Ермилова, Т.В. Кадырова, М.В. Белоусов

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
СЛОЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО
ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

**Практикум
по фармацевтической химии**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Е.В. Ермилова, Т.В. Кадырова, М.В. Белоусов

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СЛОЖНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

Практикум по фармацевтической химии

**ТОМСК
Издательство СибГМУ
2018**

УДК 615.012/.014.2].07 (075.8)

ББК 52.825я73

Е 732

Ермилова Е.В.

Е 732

Контроль качества сложных лекарственных препаратов аптечного изготовления: практикум по фармацевтической химии / Е.В. Ермилова, Т.В. Кадырова, М.В. Белоусов. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2017. – 118 с.

Практикум подготовлен по дисциплине «Фармацевтическая химия» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по основным образовательным программам по специальности «Фармация».

В издании представлен материал, касающийся как общих подходов к контролю качества лекарственных препаратов аптечного изготовления, так и особенностей и методик анализа конкретных лекарственных форм. Даны вопросы, ситуационные задачи и тестовые задания для контроля самостоятельной подготовки студентов к занятию.

Предложенная структура издания помогает выделить главные аспекты изучаемых тем, организовать и конкретизировать учебный процесс.

УДК 615.012/.014.2.07 (075.8)

ББК 52.825я73

Рецензент:

Г.И. Калинкина – д-р фарм. наук, зав. кафедрой фармакогнозии с курсами экологии и ботаники ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Утверждено и рекомендовано к печати Учебно-методической комиссией фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9 от 3 октября 2017 г.).

© Издательство СибГМУ, 2018

© Ермилова Е.В., Кадырова Т.В., Белоусов М.В., 2018

ПРЕДИСЛОВИЕ

Задача дисциплины «Фармацевтическая химия» – формирование у студентов фармацевтического факультета профессиональных компетенций в области контроля качества лекарственных средств.

Контролю качества подвергаются не только чистые фармацевтические субстанции, но и сложные по составу лекарственных препараты.

Настоящее руководство включает темы, которые отражают содержание программы специалитета по разделу «Принципы оценки качества сложных лекарственных препаратов», и посвящено методам исследования лекарственных форм (микстуры, стерильные лекарственные формы, порошки), изготавливаемых в аптеке.

Предлагаемый теоретический материал для самостоятельной подготовки включает современные требования, предъявляемые к методам, используемым в контроле качества лекарственных средств в аптеке.

Вопросы для самоконтроля и тестовые задания помогут студенту успешно подготовиться к каждому практическому занятию. Для более глубокого изучения материала каждая тема содержит лабораторные работы, которые рассчитаны на получение студентами экспериментальных данных.

Работы подобраны с учетом доступности исследуемого материала, реактивов и оборудования, возможности выполнения в отведенное для занятий время.

ВВЕДЕНИЕ

Вся производственная деятельность аптеки должна быть направлена на обеспечение высокого качества лекарственных средств.

Одним из важнейших факторов, определяющих качество лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке, является организация внутриаптечного контроля.

Внутриаптечный контроль – это комплекс мероприятий, направленных на своевременное выявление и предупреждение ошибок, возникающих в процессе изготовления, оформления и отпуска лекарств.

Согласно приказу Минздрава России от 26.10.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность», все лекарственные средства подвергаются внутриаптечному контролю: органолептическому, письменному и контролю при отпуске – **обязательно**, опросному, физическому и химическому – **выборочно** в соответствии с соответствующими разделами приказа.

Поскольку изготовление и отпуск лекарственных препаратов в аптеках ограничивается сжатыми сроками, оценку их качества осуществляют экспресс-методами.

Основные требования, предъявляемые к экспресс-анализу:

- расход минимальных количеств лекарственных средств при достаточной точности и чувствительности;
- простота и быстрота выполнения (по возможности без разделения ингредиентов);
- возможность проведения анализа без изъятия приготовленного лекарственного препарата.

1. ВВЕДЕНИЕ В АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1.1. Термины, применяемые в фармации

1.1.1. Термины, характеризующие лекарственные средства

Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Фармацевтическая субстанция – лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.

Лекарственная форма – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

Лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

1.1.2. Термины, характеризующие лекарственные формы

Порошки – лекарственная форма, состоящая из твердых отдельных сухих частиц различной дисперсности, обладающая свойством сыпучести.

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, чаще всего получаемая прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ.

Капсулы – дозированная лекарственная форма, содержащая одно или несколько действующих веществ различной консистенции, с до-

бавлением или без вспомогательных веществ, заключенных в твердую или мягкую оболочку.

Мази – *собственно мази* – мягкая лекарственная форма, состоящая из основы и равномерно распределенных в ней действующих веществ.

Кремы – мази мягкой консистенции, приготовленные на эмульсионной основе типа масло/вода или вода/масло или множественные эмульсии.

Гели – мази, в которых для получения основы используются гелеобразователи природного и синтетического происхождения. Обладают упруго-пластичной консистенцией и способны сохранять свою форму.

Пасты – мази плотной консистенции суспензионного или комбинированного типа, содержание порошкообразных веществ в которых превышает 25%.

Линименты – это жидкие мази.

Суппозитории – твердая при комнатной температуре дозированная лекарственная форма, содержащая одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе, предназначенная для введения в полости тела и расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела.

Растворы – жидкая лекарственная форма, получаемая растворением жидких, твердых или газообразных веществ в соответствующем растворителе или смеси взаимосмешивающихся растворителей с образованием гомогенных дисперсных систем.

К растворам относятся следующие лекарственные формы:

- собственно растворы,
- капли,
- микстуры,
- ароматные воды,
- сиропы,
- концентраты для приготовления растворов.

Раствор для инъекций (в том числе «гель для инъекций») – водный или неводный раствор лекарственного вещества или веществ в соответствующем растворителе, предназначенный для инъекционного введения.

Суспензии – жидкая лекарственная форма, представляющая собой гетерогенную дисперсную систему, содержащую одно или не-

сколько твердых действующих веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде.

Эмульсии – жидкие лекарственные формы, представляющие собой гетерогенную двухфазную дисперсную систему жидкой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой.

Экстракты представляют собой концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья, реже из сырья животного происхождения. Различают жидкие экстракты (*Extracta fluida*) – густые подвижные, иногда маслянистые жидкости; густые экстракты (*Extracta spissa*) – вязкие массы с содержанием влаги не более 25%; сухие экстракты (*Extracta sicca*) – порошкообразные массы, обладающие свойством сыпучести, с содержанием влаги не более 5%.

Настои и отвары – жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья.

Аэрозоли – лекарственная форма, представляющая собой растворы, эмульсии или суспензии действующих веществ, находящиеся под давлением пропеллента в герметичной упаковке (аэрозольный баллон), снабженной клапанно-распылительной системой, которая обеспечивает высвобождение лекарственного средства в виде дисперсии твердых или жидких частиц в газе, размер которых соответствует пути введения.

1.2. Классификация лекарственных форм

Классификацию лекарственных форм проводят в зависимости от:

1.2.1. Агрегатного состояния

Твердые: порошки, таблетки, драже, гранулы, капсулы и др.

Жидкие: растворы, капли, сиропы, суспензии, эмульсии, жидкие экстракты, настойки и др.

Мягкие: мази, кремы, гели, линименты, суппозитории, пластыри и др.

Газообразные: аэрозоли, газы медицинские, спреи, ингаляционные лекарственные формы и др.

1.2.2. Типа дисперсной системы

- *Гомогенные*
- *Гетерогенные*
- *Комбинированные*

1.2.3. Пути введения

- *Для приема внутрь*
- *Для наружного применения*
- *Для местного применения*
- *Для парентерального применения*

1.2.4. По типу высвобождения

- *С обычным высвобождением*
- *С модифицированным высвобождением*

1.2.5. Количества лекарственных веществ

- *Однокомпонентные*
- *Многокомпонентные*

1.2.6. Места изготовления

- *Заводского*
- *Аптечного*

1.3. Нормативные документы и требования к качеству лекарственных препаратов аптечного изготовления

Основным нормативным документом, регламентирующим контроль качества лекарственных препаратов в аптеке, является приказ Минздрава России от 26.10.2015 № 751н *«Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»*

Согласно этому приказу, все лекарственные препараты, изготовленные в аптеке, подвергаются следующим видам контроля: органолептический, письменный, контроль при отпуске, физический, химический, опросный.

Первые три вида контроля являются обязательными для всех видов лекарственных форм.

Результаты органолептического, физического и химического контроля изготовленных лекарственных препаратов, в том числе в виде внутриаптечной заготовки и фасовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового, регистрируются в журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентриро-

ванных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств.

В данном журнале указываются следующие сведения:

- а) дата осуществления контроля и номер по порядку;
 - б) номер рецепта, требования, наименование медицинской организации, выдавшей их (при наличии);
 - в) номер серии лекарственного средства промышленного производства;
 - г) состав лекарственного средства: определяемое вещество или ион (указывается при физическом или химическом контроле лекарственных форм, изготовленных по рецептам);
 - д) результаты физического, органолептического, качественного контроля (каждый по шкале: положительный или отрицательный), химического контроля (качественное и количественное определение);
 - е) ФИО лица, изготовившего, расфасовавшего лекарственный препарат;
 - ж) подпись лица, проверившего изготовленный лекарственный препарат;
- з) заключение по результатам письменного контроля: удовлетворительно или неудовлетворительно.

Журнал должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя аптечной организации (индивидуального предпринимателя) и печатью (при наличии печати).

1.3.1. Органолептический контроль

Органолептический контроль заключается в проверке лекарственной формы по следующим показателям: внешний вид («Описание»), запах, однородность, отсутствие механических примесей. На вкус проверяются выборочно, а лекарственные формы, приготовленные для детей – все.

Однородность порошков, гомеопатических тритураций, мазей, пилюль, суппозиторий проверяется до деления массы на дозы в соответствии с требованиями действующей Государственной фармакопеи. Результаты органолептического контроля регистрируются в журнале.

1.3.2. Письменный контроль

При изготовлении лекарственных препаратов, в том числе по рецептам и требованиям, а также в виде внутриаптечной заготовки, за-

полняется паспорт письменного контроля, в котором указываются:

- а) дата изготовления лекарственного препарата;
- б) номер рецепта или требования;
- в) наименование медицинской организации, название отделения (при наличии); номер серии, количество в серии – для лекарственных препаратов в виде внутриаптечной заготовки;
- г) наименования взятых лекарственных средств и их количества, степень взятых гомеопатических разведений или гомеопатических субстанций, число доз, подписи лиц, изготовившего, расфасовавшего и проверившего лекарственную форму.

Паспорт письменного контроля заполняется сразу после изготовления лекарственного препарата, с указанием лекарственных средств на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций.

Паспорта письменного контроля хранятся в течение **двух месяцев** со дня изготовления лекарственных препаратов.

При изготовлении порошков, суппозиторий указываются общая масса, количество и масса отдельных доз.

Общая суппозиторная масса, концентрация и объем (или масса) изотонирующего вещества, добавленного в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий, должны быть указаны не только в паспортах письменного контроля, но и на оборотной стороне рецепта на лекарственный препарат.

В случае использования концентрированных растворов в паспорте письменного контроля указываются их состав, концентрация и взятый объем.

Все расчеты для изготовления лекарственного препарата производятся до изготовления лекарственного препарата и записываются в паспорте письменного контроля.

Если в состав лекарственного препарата входят наркотические средства, психотропные, ядовитые и сильнодействующие вещества, а также другие лекарственные средства, подлежащие предметно-количественному учету, их количество указывается на оборотной стороне рецепта.

В случае, если лекарственные препараты изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицом, паспорт письменного контроля заполняется в процессе изготовления лекарственного препарата.

Контроль заключается в проверке соответствия записей в паспорте письменного контроля назначениям в рецепте или требовании,

правильности произведенных расчетов.

Если провизором-аналитиком проведен полный химический контроль качества изготовленного лекарственного препарата, то на паспорте письменного контроля проставляются номер химического анализа и подпись провизора-аналитика.

1.3.3. Физический контроль

Физический контроль заключается в проверке общей массы или объема лекарственной формы, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в данную лекарственную форму.

При этом проверяются:

- каждая серия фасовки или внутриаптечной заготовки в количестве не менее трех упаковок;
- лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов лекарственных форм, но не менее 3% от количества лекарственных форм, изготовленных за день;
- каждая серия лекарственных форм, требующих стерилизации, после расфасовки до их стерилизации в количестве не менее 5 флаконов (бутылок);
- обязательно осуществляется в отношении лекарственных препаратов, предназначенных для применения у детей в возрасте до 1 года;
- содержащих наркотические средства, психотропные и сильнодействующие вещества;
- количество штук гомеопатических гранул в определенной массе навески в соответствии с требованиями действующих нормативных документов;
- результаты контроля регистрируются в специальном журнале;
- контролируется также качество укупорки.

1.3.4. Опросный контроль

Опросный контроль осуществляется выборочно и проводится после изготовления фармацевтом (провизором) не более 5 лекарственных форм.

При проведении опросного контроля провизором, осуществляющим контрольную функцию, называется первое входящее в состав

лекарственного препарата лекарственное средство, а в лекарственных препаратах сложного состава указывается также его количество, после чего фармацевтом (провизором) указываются все иные используемые лекарственные средства и их количества. При использовании концентрированных растворов фармацевтом (провизором) указываются также их состав и концентрация.

1.3.5. Химический контроль

Химический контроль заключается в оценке качества изготовления лекарственных препаратов по показателям:

- качественный анализ: подлинность лекарственных средств;
- количественный анализ: количественное определение лекарственных средств.

Для проведения химического контроля оборудуется специальное рабочее место, оснащенное необходимым оборудованием, приборами и реактивами, обеспеченное документами в области контроля качества и справочной литературой.

*Качественному анализу в **обязательном порядке** подвергаются:*

а) очищенная вода и вода для инъекций ежедневно из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу – на каждом рабочем месте на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Вода, предназначенная для изготовления стерильных растворов, должна быть также проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида;

б) все лекарственные средства и концентрированные растворы, поступающие из помещений для хранения в помещения для изготовления лекарственных препаратов;

в) лекарственные средства, поступившие в аптечную организацию, в случае возникновения сомнения в их качестве;

г) концентрированные растворы, жидкие лекарственные средства в бюреточной установке и в штангласах с пипетками, находящиеся в помещении изготовления лекарственных препаратов, при их заполнении;

д) расфасованные лекарственные средства промышленного производства;

е) гомеопатические лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки.

*Качественному анализу должны подвергаться **выборочно**:*

а) лекарственные препараты различных лекарственных форм, изготовленные фармацевтом (провизором) в течение рабочего дня, но не менее 10% от общего количества изготовленных каждым фармацевтом лекарственных препаратов, кроме гомеопатических.

*Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются **в обязательном порядке**:*

а) все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение значения рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ. Растворы для инъекций и инфузий после стерилизации проверяются по значению рН, подлинности и количественному содержанию действующих веществ; стабилизаторы после стерилизации проверяются лишь в случае, предусмотренном документом в области контроля качества;

б) стерильные растворы для наружного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения и иные стерильные растворы);

в) глазные капли и мази, содержащие наркотические средства, психотропные, сильнодействующие вещества. При анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации;

г) все лекарственные формы, предназначенные для лечения новорожденных детей и детей до 1 года;

д) растворы атропина сульфата и кислоты хлористо-водородной (для внутреннего применения), растворы серебра нитрата;

е) все концентрированные растворы, тритурации, кроме гомеопатических тритураций;

ж) лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки каждой серии, кроме гомеопатических лекарственных препаратов;

з) стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций и инфузий, буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель;

и) концентрация спирта этилового при разведении, а также в случае возникновения сомнений в качестве спирта этилового при его поступлении в аптечную организацию, к индивидуальному предпринимателю;

к) инъекционные гомеопатические растворы;

л) лекарственные формы, изготовленные по рецептам и требова-

ниям, в количестве не менее трех лекарственных форм при работе в одну смену с учетом различных видов лекарственных форм. Особое внимание должно обращаться на лекарственные формы для детей, применяемые в офтальмологической практике, содержащие наркотические и ядовитые средства, растворы для лечебных клизм.

1.3.5.1. Качественный анализ в условиях аптеки

Поскольку изготовление и отпуск лекарственных препаратов в аптеках ограничивается сжатыми сроками, оценку их качества осуществляют экспресс-методами.

Основное отличие определения подлинности экспресс-методом от макроанализа заключается в использовании малых количеств исследуемых смесей без их разделения.

Анализ выполняют капельным методом в микропробирках, фарфоровых чашках, на часовых стеклах, при этом расходуется от 0,001 до 0,01 г порошка или 1–5 капель исследуемой жидкости.

Для упрощения анализа достаточно проведение одной реакции для вещества, причем наиболее простой, например, для атропина сульфата достаточно подтвердить наличие сульфат-иона, для папаверина гидрохлорида – хлорид-иона классическими методами.

Для идентификации компонентов в смесях применяют наиболее специфические и чувствительные реакции. Но, используя наиболее быструю и простую реакцию, не следует забывать о сопутствующих компонентах смеси, которые могут или создавать неблагоприятные условия для ее протекания, или сами вступать во взаимодействие.

Типы реакций, применяемых для обнаружения препаратов в смесях, зависят от природы анализируемого вещества. Часто используют реакции осаждения, которые позволяют обнаружить большинство анализируемых ионов; комплексообразования, в результате которых получают окрашенные продукты. Для ряда соединений характерны реакции флуоресценции, окрашивания пламени и т.д.

Анализ лекарственной формы, состоящей из одного ингредиента, прост и сводится к проведению специфической реакции на данный ингредиент. Гораздо чаще в состав лекарственного средства входят несколько ингредиентов, что создает определенные трудности при их идентификации. Сложность анализа лекарственных смесей связана с тем, что один ингредиент часто мешает открытию другого по разным причинам. Так, два или несколько ингредиентов могут реагировать с одним и тем

же реактивом. Например, салициловая кислота и резорцин, оба вещества с раствором железа (III) хлорида образуют сине-фиолетовое окрашивание.

Иногда препарат не удастся обнаружить принятой для него реакцией в связи с тем, что выделяющееся в результате реакции вещество вступает во взаимодействие с другим компонентом лекарственной смеси. Например, невозможно обнаружить бромиды реакцией с калия перманганатом в присутствии больших количеств натрия салицилата, так как выделяющийся бром вступает в реакцию бромирования.

В указанных случаях часто приходится прибегать к разделению ингредиентов лекарственной смеси с помощью воды, органических растворителей (эфир, хлороформ и др.), растворов кислот, щелочей.

Метод разделения лекарственной смеси трудоемок и длителен, в связи с этим важно пользоваться реакциями, позволяющими провести идентификацию одного компонента в присутствии другого, а в некоторых случаях использовать возможность определения подлинности двух и более ингредиентов одним реактивом или одной реакцией:

1. Прибавляемый реактив реагирует сначала с одним ингредиентом, а затем со вторым, например, в лекарственной смеси состава:

Кальция хлорида 0,5

Калия йодида 2,0

Калия бромид 3,0

Воды очищенной до 100,0 мл

Определение галогенид-иона реакцией окисления калия перманганатом в кислой среде основано на разных восстановительных свойствах галогенидов.

Так, к 1–2 каплям лекарственной смеси в пробирке прибавляют по 0,5–1 мл кислоты серной разведенной и воды, 1–2 мл хлороформа и 1–2 капли раствора калия перманганата, при встряхивании хлороформный слой окрашивается в розово-фиолетовый цвет (йодид-ион).

Продолжают прибавлять по каплям раствор калия перманганата при встряхивании пробирки до исчезновения фиолетового окрашивания хлороформного слоя вследствие окисления йода в йодат-ион и появления желто-бурого окрашивания хлороформа (бромид-ион).

Для идентификации хлорид-иона водный слой сливают, обесцвечивают его прибавлением нескольких капель раствора водорода пероксида и прибавляют 1–2 капли раствора серебра нитрата, выделяется белая муть или осадок серебра хлорида.

2. Прибавляемый реактив реагирует одновременно с двумя ингредиентами: например, если в состав лекарственной смеси входят натрия салицилат и натрия бензоат, то их можно доказать путем прибавления к 1–2 мл исследуемого раствора хлороформа и 3–4 капель раствора меди (II) сульфата. При встряхивании водный слой окрашивается в зеленый цвет (салицилат-ион), хлороформный – в голубой (бензоат-ион).

3. Прибавляемый реактив с одним из ингредиентов анализируемой лекарственной смеси является реактивом на второй ингредиент: например, к 1–2 мл микстуры, содержащей гексаметиленetetрамин и натрия салицилат, прибавляют 7–8 капель кислоты серной концентрированной и слегка подогревают. Появляется красное окрашивание вследствие образования ауринового красителя за счет конденсации салициловой кислоты и формальдегида, выделившегося в результате гидролиза гексаметиленetetрамина.

4. Часто при прибавлении реактива для идентификации одного компонента открывают последовательно остальные компоненты лекарственной смеси. Например, для идентификации анестезина в порошке состава:

Натрия гидрокарбоната

Анальгина

Анестезина по 0,2

проводят реакцию диазотирования и азосочетания. К 0,02 г порошка в фарфоровой чашечке прибавляют 3–4 капли разведенной хлороводородной кислоты, при этом наблюдается выделение пузырьков газа (гидрокарбонат-ион), затем после прибавления 3–4 капель раствора натрия нитрита появляется быстро исчезающее сине-фиолетовое окрашивание (анальгин), а от добавления щелочного раствора β -нафтола смесь окрашивается в красный цвет (анестезин).

5. Использование различных видов хроматографии для разделения и идентификации компонентов лекарственной формы. Например, при анализе методом хроматографии в тонком слое используют стандартные пластинки «Силуфол», «Сорбфил», на которые наносят раствор лекарственной формы или хлороформную вытяжку из лекарственной формы (мази, аэрозоли и др.) и раствор стандартного образца вещества-свидетеля. После хроматографирования в предварительно подобранных системах растворителей на хроматограмме проявляют пятна с помощью цветных реакций или просматривают в фильтрованном УФ-свете.

1.3.5.2. Количественный анализ в условиях аптеки

Количественное определение ингредиентов лекарственной формы состоит из нескольких этапов: *расчета массы или объема лекарственной формы, необходимой для анализа, титрования компонентов смеси, расчета результатов анализа и выводов.*

Количественный анализ может быть выполнен титриметрическими или физико-химическими методами.

Титриметрический экспресс-анализ отличается от макрометодов расходом меньших количеств анализируемых препаратов: 0,05–0,1 г порошка или 0,5–2 мл раствора, причем точную массу порошка можно отвешивать на ручных весах; для повышения точности можно использовать разбавленные растворы титрантов: 0,01–0,02 моль/л.

Навеску порошка или объем жидкой лекарственной формы берут с таким расчетом, чтобы на определение расходовалось 1–3 мл раствора титранта.

Из физико-химических методов в аптечной практике широко используется экономичный метод рефрактометрии при анализе концентратов, полуфабрикатов и других лекарственных форм.

Расчет массы (объема) лекарственной формы и объема титранта для анализа.

Если анализируется жидкая лекарственная форма, то удобнее всего сначала рассчитать содержание определяемого вещества в 1 мл лекарственной формы и, разделив найденное количество на титр, определить, сколько миллилитров титрованного раствора будет израсходовано на титрование.

Например, анализируется натрия бромид в лекарственной форме:

Раствора натрия бромида 0,5% 200,0 мл

Кофеина-бензоата натрия 0,5

В 1 мл данного лекарства содержится 0,005 г натрия бромида. При титровании натрия бромида серебра нитратом молярная масса эквивалента натрия бромида равна М. м. (102,9), а титр 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по натрия бромиду соответствует 0,01029 г. Таким образом, на титрование 1 мл данной микстуры будет израсходовано $0,005/0,01029 = 0,49$ мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата.

Далее аналитик решает, сколько он может взять на анализ лекарственной формы, и легко рассчитывает, сколько будет израсходовано титрованного раствора. Так, можно взять на титрование 1 мл миксту-

ры и титровать 0,1 моль/л раствором серебра нитрата из полумикропипетки или 0,02 моль/л раствором серебра нитрата из пипетки.

Объем лекарственной формы на суммарное титрование компонентов смеси рассчитывают таким же образом: определяют содержание каждого компонента в 1 мл микстуры, делят на соответствующий титр и складывают полученные объемы.

Например, анализируется микстура:

Калия бромида 3,0

Калия йодида 2,0

Воды дистиллированной 100,0 мл

Расчет навески на суммарное титрование: в 1 мл микстуры содержится 0,03 г калия бромида и 0,02 г калия йодида. Титр 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по калия бромиду – 0,0119 г/мл, расход титрованного раствора $0,03/0,0119=2,52$ мл на 1 мл микстуры; титр 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по калия йодиду – 0,0166 г/мл, расход титрованного раствора $0,02/0,0166=1,21$ мл. Всего на 1 мл микстуры будет израсходовано $2,52+1,21=3,73$ мл титрованного раствора.

При анализе порошковых лекарственных форм удобнее рассчитывать, сколько титрованного раствора будет израсходовано на титрование того или иного компонента, содержащегося в 1 порошке.

Например, анализируются порошки состава:

Кислоты никотиновой 0,005

Сахара 0,1

Молярная масса эквивалента кислоты никотиновой при титровании раствором натрия гидроксида равна молекулярной массе (123,11), а титр 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида по кислоте никотиновой составляет 0,002462 г/мл. Следовательно, на титрование кислоты никотиновой в одном порошке будет израсходовано: $0,005/0,002462=2,03$ мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида. Целесообразно на анализ взять 0,05 г порошка, в этом случае на титрование кислоты никотиновой будет израсходовано: $0,0025/0,002462=1,01$ мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида.

Обработка результатов измерений

При анализе многокомпонентных лекарственных форм используют различные варианты титрования: прямое, обратное, косвенное (заместительное), с контрольным опытом и др.

Способы расчета концентраций определяемого ингредиента зависят от вида лекарственной формы, величин эквивалентов (особенно при определении по разности) и т.д.

Расчеты при анализе титриметрическими методами

Прямое титрование

Наиболее простым является расчет содержания вещества в однокомпонентных лекарственных формах при прямом титровании.

Расчет содержания ингредиентов проводят в граммах, используя следующие формулы:

а) для жидких лекарственных форм:

$$X(\%) = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot V_{л.ф.}}{a}$$

б) для твердых и мягких лекарственных форм:

$$X(\%) = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot P}{a}$$

где $X(\%)$ – масса определяемого лекарственного вещества, в г;

$V_{л.ф.}$ – объем жидкой лекарственной формы (по прописи), в мл;

P – общая масса порошка, мази по прописи, в г;

V – объем титрованного раствора, в мл;

T – титр по определяемому веществу, в г/мл;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора;

a – объем, в мл, или масса, в г, лекарственной формы, отобранной для анализа.

Контрольный опыт при прямом титровании проводят в следующих случаях:

- при алкалиметрическом титровании веществ в мазях (контрольный опыт проводят с мазевой основой, обладающей собственной кислотностью);
- при алкалиметрическом титровании с использованием растворителей, обладающих кислотными свойствами (например, спирт, ацетон);
- при комплексонометрическом титровании малых количеств солей кальция, магния, цинка 0,01 моль/л раствором

трилона Б;

- при нитритометрическом определении малых количеств лекарственных веществ 0,02 моль/л раствором натрия нитрита с использованием внутренних индикаторов.

При прямом титровании с проведением контрольного опыта содержание ингредиентов рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{(V - V_{\text{к.о.}}) \cdot T \cdot K \cdot P}{a}$$

где V и $V_{\text{к.о.}}$ – объемы титрованного раствора, пошедшего на опыт и контрольный опыт соответственно.

Обратное титрование

При количественном определении методом обратного титрования используют два титрованных раствора, один из которых добавляют в избытке.

Расчет содержания ингредиентов выполняют по формуле:
в жидких лекарственных формах:

$$X(\%) = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot V}{a}$$

в порошках и мазях

$$X(\%) = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot P}{a}$$

где V_1 и V_2 – объемы титрованных растворов, в мл;

V – объем жидкой лекарственной формы по прописи, в мл;

K_1 и K_2 – соответствующие поправочные коэффициенты;

P – общая масса порошка, мази по прописи, в г.

При экспресс-анализе проведение контрольного опыта в случае обратного титрования необходимо при:

- йодиметрическом определении некоторых лекарственных веществ (например, глюкозы, антипирина и др.);
- броматометрическом определении препаратов, производных фенолов;
- йодхлорметрическом определении (например, метилурацила).

Содержание ингредиентов с учетом контрольного опыта рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{(V_{к.о.} - V) \cdot K \cdot T \cdot P}{a}$$

где $V_{к.о.}$ – объем второго титранта, пошедшего на титрование контрольного опыта, в мл;

V – объем второго титранта, пошедшего на титрование основного опыта, мл;

P – масса порошка или мази, г.

Постановка контрольного опыта необходима, если в опыте отфильтровывают осадок и титруют избыток титрованного раствора в аликвотной части фильтрата.

Расчеты проводят по формуле:

$$X(\%) = \frac{(V_{к.о.} - V) \cdot K \cdot T \cdot B \cdot P}{a \cdot A}$$

где B – объем мерной колбы, мл;

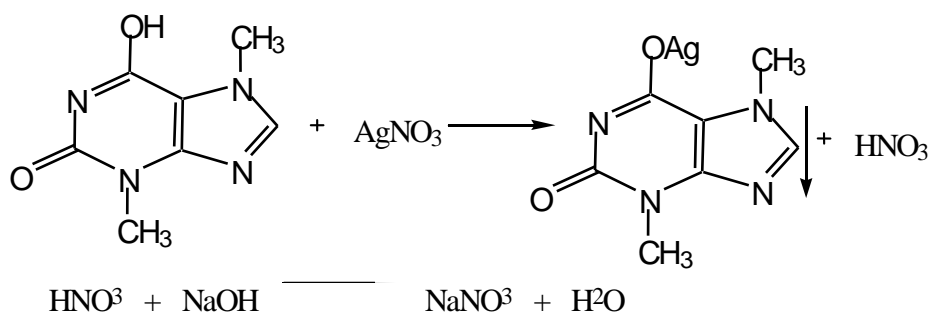
A – объем фильтрата, взятый на титрование, мл;

P – масса порошка или мази, г.

Заместительное титрование

Заместительное титрование – это титрование вещества, образующегося в результате реакции в количестве, эквивалентном определяемому компоненту. Расчеты проводят по формуле прямого титрования, рассчитывая титр не по титруемому заместителю, а по определяемому веществу.

Например, при определении теобромина его осаждают титрованным раствором серебра нитрата, образуется серебра теоброминат и выделяется эквивалентное количество кислоты азотной, которая титруется 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида. Рассчитывают молярную массу эквивалента и титр теобромина, а не азотной кислоты.



Определение по разности

Если лекарственная смесь содержит несколько компонентов, один из которых невозможно определить индивидуально, то лекарственные вещества титруют суммарно. Ингредиенты, которые возможно определить отдельно, анализируют другими принятыми для них методами.

Если при титровании различными методами молярные массы эквивалентов анализируемых веществ не меняются, то содержание данного компонента рассчитывают по формуле:

$$X(z) = \frac{(V_{\Sigma} \cdot K_{\Sigma} - V_1 \cdot K_1) \cdot T \cdot b}{a}$$

где T – титр по определяемому веществу для компонента, титруемого в сумме;

V_{Σ} – объем титрованного раствора, израсходованного на титрование суммы компонентов, в мл;

V_1 – объем титрованного раствора, пошедшего на титрование 1-го компонента независимым методом, в мл;

K_{Σ} , K_1 – поправочные коэффициенты титрованных растворов;

b – общая масса (г) или объем (мл) лекарственной формы;

a – точная навеска (г) или объем (мл) лекарственной формы, взятых для анализа.

Такой расчет возможен только в том случае, если при титровании используют одинаковые массы (объемы) лекарственной смеси и одинаковые концентрации титрованных растворов.

Рассмотрим этот случай на примере лекарственной формы состава:

Эфедрина гидрохлорида 0,6

Новокаина 0,9

Воды очищенной до 120,0 мл

Количественное определение новокаина и эфедрина гидрохлорида проводят из аликвоты суммарно аргентометрическим методом, используя 0,1 моль/л раствор серебра нитрата. Затем определяют новокаин нитритометрически в такой же аликвоте, в которой определяли сумму двух ингредиентов, используя в качестве титранта 0,1 моль/л раствор натрия нитрита. Молярная масса эквивалента новокаина равна его молекулярной массе как при аргентометрическом, так и при нитритометрическом методе определения, следовательно, объем 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, прореагировавшего с новокаином, можно при расчетах заменять на объем 0,1 моль/л раствора натрия нитрита.

Объем серебра нитрата, прореагировавшего с эфедрина гидрохлоридом, рассчитывают по разности между объемом 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование суммы двух ингредиентов, и объемом 0,1 моль/л раствора натрия нитрита, пошедшего на титрование новокаина.

Содержание эфедрина гидрохлорида по разности рассчитывают по формуле:

$$X(z) = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot K_{AgNO_3} - V_{NaNO_2} \cdot K_{NaNO_2}) \cdot T_{AgNO_3 / \text{ЭФ}} \cdot V_{л.ф.}}{V_{ал.}}$$

Если на определение одного ингредиента и на суммарное определение компонентов смеси взяты разные массы (объемы), то для расчёта содержания второго ингредиента их необходимо привести к одной массе (объему). Рассмотрим этот вариант на примере той же лекарственной формы.

Предположим, что на определение суммы новокаина и эфедрина гидрохлорида аргентометрическим методом (титрант – 0,1 моль/л раствор серебра нитрата) взяли 1,0 мл раствора лекарственной формы, а для определения новокаина – 2 мл, то объем 0,1 моль/л раствора натрия нитрита, пошедшего на титрование, необходимо разделить на два.

Расчетная формула количественного содержания эфедрина гидрохлорида приобретает вид:

$$X(z) = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot K_{AgNO_3} - \frac{V_{NaNO_2}}{2} K_{NaNO_2}) \cdot T_{AgNO_3 / \text{ЭФ}} \cdot V_{л.ф.}}{1,0}$$

Если массы ингредиентов в лекарственной смеси различаются значительно, то для их титрования используют титрованные растворы различных концентраций.

Например, для определения суммы новокаина и эфедрина гидрохлорида использовали 0,1 моль/л раствор серебра нитрата, а титрование новокаина из такой же аликвоты проводили 0,02 моль/л раствором натрия нитрита. В данном случае на титрование новокаина будет израсходовано в 5 раз больше 0,02 моль/л раствора натрия нитрита, чем 0,1 моль/л серебра нитрата.

При расчете содержания эфедрина гидрохлорида по разности для приведения объемов титрантов к одной концентрации, объем натрия нитрита уменьшают в 5 раз, и расчетная формула приобретает вид:

$$X(\%) = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot K_{AgNO_3} - \frac{V_{NaNO_2}}{5} \cdot K_{NaNO_2}) \cdot T_{AgNO_3 / \text{ЭФ.}} \cdot V_{Л.Ф.}}{V_{АЛ.}}$$

Если при титровании различными методами молярные массы эквивалентов анализируемых веществ меняются, то необходимо учитывать это при расчетах.

Например, анализируется микстура состава:

Натрия салицилата

Натрия бензоата по 2,0

Воды очищенной 100,0 мл

Сумму натрия салицилата и натрия бензоата, содержащихся в 1 мл микстуры, титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной в присутствии диэтилового эфира. При этом молярные массы эквивалента каждого ингредиента равны молярной массе соответствующего компонента. Содержание натрия салицилата определяют броматометрически из 1 мл микстуры (титрант – 0,1 моль/л раствор калия бромата), при этом его молярная масса эквивалента равна 1/6 молярной массы. Следовательно, объем 0,1 моль/л раствор калия бромата будет в этом случае в 6 раз больше, чем объем 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, прореагировавшей с натрия салицилатом, в первом титровании.

Поэтому расчет содержания натрия бензоата по разности проводят по формуле:

$$X(\%) = \frac{(V_{HCl} \cdot K_{HCl} - \frac{V_{KBrO_3}}{6} \cdot K_{KBrO_3}) \cdot T_{HCl / Na-БЕНЗ.} \cdot V_{ПРОП.}}{V_{АЛ.}}$$

Если раздельное и суммарное титрование ингредиентов проводится в разных массах (объемах) и одновременно при различии молярных масс эквивалентов, то при расчёте компонента, определявшегося суммарно, необходимо приведение к одному эквиваленту и к одной массе.

Предположим, что в приведенной выше прописи сумму натрия салицилата и натрия бензоата определяют ацидиметрически в 5 мл микстуры, а броматометрическое титрование натрия салицилата проводят в 1 мл.

В этом случае содержание натрия бензоата по разности (X) рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{(V_{HCl} \cdot K_{HCl} - \frac{V_{KBrO_3} \cdot 5}{6 \cdot 1} \cdot K_{KBrO_3}) \cdot T_{HCl / Na-САЛ.} \cdot V_{Л.Ф.}}{5}$$

Расчет титра среднего ориентировочного

Содержание в лекарственных смесях веществ, близких по своему строению и свойствам (например, сульфаниламиды, алкалоиды, соли галогенводородных кислот), затрудняет их раздельное определение.

Если два вещества, входящие в состав лекарственной смеси, можно оттитровать одним и тем же титрованным раствором, а метод для раздельного определения одного из них отсутствует, то допускается расчет суммарного содержания компонентов по титру среднему ориентировочному, который рассчитывают по приведенным ниже формулам.

1. Если определяемые суммарно ингредиенты прописаны в близких количествах, и их титры очень мало отличаются друг от друга, тогда титр средний ориентировочный рассчитывают по формуле:

$$T_{CP.} = \frac{T_1 \cdot b_1 + T_2 \cdot b_2}{b_1 + b_2}$$

В том случае, если прописанные количества обоих ингредиентов – одинаковы, то формула преобразуется в приведенную ниже:

$$T_{CP.} = \frac{T_1 + T_2}{2}$$

где T_1 – титр первого компонента, в г/мл;

b_1 – прописанная масса первого компонента, в г;

T_2 – титр второго компонента, в г/мл;

b_2 – прописанная масса второго компонента, в г.

2. Если молекулярные массы двух веществ, определяемых суммарно, значительно различаются, и в лекарственной смеси вещества прописаны в различных количественных соотношениях, то титр средний ориентировочный рассчитывают по формуле:

$$T_{CP.} = \frac{b_1 + b_2}{\frac{b_1}{T_1} + \frac{b_2}{T_2}}$$

Например, в глазных каплях состава:

Тиамин бромид 0,002

Кислоты никотиновой 0,001

Раствора натрия хлорида 0,9% – 10,0 мл

Суммарное содержание тиамина бромид и кислоты никотиновой определяют по титру среднему ориентировочному.

$$T_{CP.} = \frac{0,002 + 0,001}{\frac{0,002}{0,00435} + \frac{0,001}{0,00123}} = 0,002357 \text{ г / мл}$$

Расчет условных титров

Некоторые лекарственные вещества представляют собой комплексное вещество, состоящее из двух веществ (так называемые вещества двойного состава): кофеин-бензоат натрия, эуфиллин и др.

В экспресс-анализе кофеин-бензоат натрия анализируют чаще всего по бензоату натрия, которого в препарате должно быть 58–62%.

Титр 0,1 моль/л кислоты хлороводородной по натрию бензоату равен 0,01441 г/мл. Содержание натрия бензоата в граммах можно рассчитать по формуле для прямого титрования.

Для расчета содержания кофеина-бензоата натрия в лекарственной форме необходимо полученный результат дополнительно поделить на фактическое содержание (массовую долю) натрия бен-

зоата в кофеине-бензоате натрия. То есть использовать для расчета формулу:

$$X = \frac{V_{HCl} \cdot K \cdot T_{HCl / Na-БЕНЗ.} \cdot P_{ПРОП.} \cdot 100}{a \cdot b}$$

где b – содержание натрия бензоата в данном образце кофеина – бензоата натрия, в %.

Для расчетов можно использовать также так называемый **условный титр**, пересчитанный на препарат. Для кофеина-бензоата натрия его определяют по формуле:

$$T_{УСЛ.КОФ.-БЕНЗ. Na} = \frac{T_{Na-БЕНЗ.} \cdot 100\%}{b}$$

где b – содержание натрия бензоата в данном образце кофеина-бензоата натрия, в %.

Если данные по содержанию натрия бензоата в данном образце кофеина бензоата натрия отсутствуют, то расчеты проводят по среднему пределу содержания данного компонента в препарате. Так как натрия бензоата в препарате должно быть 58–62%, поэтому для расчетов берем b=60%.

Определение допустимых отклонений

Полученные данные количественного анализа компонентов лекарственных форм в граммах или процентах сравниваются с допустимыми пределами (для готовых лекарственных форм), представленными в частных фармакопейных статьях. Для лекарственных форм, изготовленных в аптеках, рассчитывают относительное отклонение полученного результата количественного определения (в %):

Абсолютное отклонение отдельного результата:

$$A_{АБС.} = X_0 - X_1$$

Относительное отклонение:

$$A_{ОТН.} = \frac{A_{АБС.}}{X_0} \cdot 100\% = \frac{X_0 - X_1}{X_0} \cdot 100\%$$

где X_1 – результат количественного определения, в г или %;

X_0 – содержание отдельного ингредиента по прописи, в г или %.

Оформление результатов анализа

Полученные отклонения сравнивают с нормами отклонений, изложенными в приказе МЗ РФ № 751н (приложение 1).

2. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

2.1. Жидкие лекарственные формы

2.1.1. ТЕМА «Анализ микстур»

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Овладеть методами внутриаптечного контроля качества многокомпонентных жидких лекарственных форм

ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:

1. Установить соответствие упаковки физико-химическим свойствам ингредиентов.
2. Оценить качество лекарственных форм по физическим свойствам.
3. Провести физический контроль жидких лекарственных форм.
4. Провести определение подлинности.
5. Определить количественное содержание ингредиентов, входящих в состав жидких лекарственных форм.
6. Провести необходимые расчеты отклонений по объему и количественному содержанию компонентов лекарственных форм.
7. Написать отчет.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Лекарственные формы состава:

- 1) Натрия бромида 6,0
- 2) Кальция хлорида
Магния сульфата 6,0 Натрия бромида по 10,0
Декстрозы 25,0 Натрия тиосульфата 20,0
Воды очищенной до 100,0 мл
- 3) Кальция хлорида 6,0 – 200,0 мл

4) Калия йодида 2,0

Натрия бромида 4,0 Кальция хлорида 4,0

Прокаина гидрохлорида 1,0 Воды очищенной 100,0 мл

5) Кофеина-бензоата натрия 0,5

6) Феназона 3,0

Натрия бромида 1,0 Прокаина гидрохлорида 1,0

Воды очищенной 200,0 мл

Раствора кальция хлорида 5% – 300,0 мл

7) Метамизола-натрия 0,75 8) Кислоты глютаминовой 1,0

Натрия бромида 3,0 Раствора декстрозы 10%

Раствора декстрозы 40% 200,0 мл 100,0 мл

ПРОПИСЬ 1. Натрия бромида 6,0

Магния сульфата 6,0

Декстрозы 25,0

Воды очищенной до 100,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Качественный и количественный анализы проводят без предварительного разделения ингредиентов.

Наиболее экспрессным методом определения декстрозы в жидких лекарственных формах является метод рефрактометрии.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

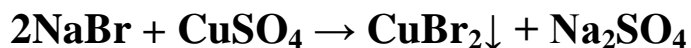
Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Натрия бромид

1. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл кислоты хлороводородной, разведенной 0,2 мл раствора хлорамина и 1 мл хлороформа, и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в жёлтый цвет (бромид-ион).

2. Помещают 0,1 мл раствора в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 0,1 мл раствора меди сульфата и 0,1 мл кислоты серной концентрированной. Появляется черное окрашивание, исчезающее при добавлении 0,2 мл воды (бромид-ион).



3. Часть раствора на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в жёлтый цвет (натрий).

4. К 0,1 мл лекарственной формы на предметном стекле прибавляют 0,1 мл раствора кислоты пикриновой, выпаривают досуха. Жёлтые кристаллы специфической формы рассматривают под микроскопом (натрий).

Магния сульфат

1. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют по 0,3 мл раствора аммония хлорида, натрия фосфата и 0,2 мл раствора аммиака. Образуется белый кристаллический осадок, растворимый в кислоте уксусной разведённой (магний).

2. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,3 мл раствора бария хлорида. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведённых минеральных кислотах (сульфаты).

Декстроза. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 1–2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вариант 1

Натрия бромид. Аргентометрический метод. 1 мл микстуры вносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят водой, очищенной до метки (раствор А). 10 мл раствора А помещают в колбу для титрования и прибавляют 0,1 мл бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную, разведённую до зеленовато-жёлтого окрашивания, и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г натрия бромида.

Магния сульфат. Комплексонометрический метод. К 0,5 мл микстуры прибавляют 20 мл воды, 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром черного специального (или кислотного хром темно-синего) и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до синего окрашивания.

1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,01232 г магния сульфата.

Декстроза. Определение проводят рефрактометрически.

Содержание декстрозы в граммах (Х) вычисляют по формуле.

$$X = \frac{[n - (n_0 + F_{NaBr} \cdot C_{NaBr} + F_{MgSO_4 \cdot 7H_2O} \cdot C_{MgSO_4 \cdot 7H_2O})] \cdot 100 \cdot 1,11}{F_{БЕЗВ.ДЕКСТР.} \cdot 100}$$

где n – показатель преломления анализируемого раствора при 20°C;

n_0 – показатель преломления воды при 20°C;

F_{NaBr} – фактор прироста показателя преломления раствора натрия бромида, равный 0,001328;

C_{NaBr} – концентрация натрия бромида в растворе, найденная аргентометрическим методом, %;

$F_{MgSO_4 \cdot 7H_2O}$ – фактор прироста показателя преломления раствора магния сульфата, равный 0,000947;

$C_{MgSO_4 \cdot 7H_2O}$ – концентрация магния сульфата в растворе, найденная трилометрическим методом, %;

1,11 – коэффициент пересчета на декстрозу, содержащую 1 молекулу кристаллизационной воды;

$F_{БЕЗВ.ГЛЮК.}$ – фактор прироста показателя преломления раствора безводной декстрозы, равный 0,00142.

Вариант 2

Магния сульфат определяют *комплексометрическим* методом, как в варианте 1.

Декстроза. Определение проводят *йодиметрическим* методом. 1 мл микстуры помещают в мерную колбу емкостью 50 мл и доводят водой до метки (раствор А). 5 мл раствора А помещают в колбу для титрования, прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора йода, 10 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и оставляют на 10 мин. По истечении указанного времени к раствору прибавляют 10 мл 0,1 моль/л раствора кислоты серной и выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата в присутствии раствора крахмала (до обесцвечивания).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0099 г декстрозы.

Натрия бромид. Определение проводят *рефрактометрическим* методом.

ПРОПИСЬ 2. Кальция хлорида

Натрия бромида по 10,0

Натрия тиосульфата 20,0

Воды очищенной до 100,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности и количественный анализ микстуры проводят без предварительного разделения ингредиентов.

Хлорид- и бромид-ионы при совместном присутствии определяют посредством окисления бромид-иона до свободного брома раствором калия перманганата в серно-кислой среде в присутствии хлороформа. Хлорид-ион определяют классической реакцией с серебра нитратом после исчерпывающего окисления бромид-иона раствором калия перманганата и обесцвечивания водного раствора водорода пероксидом.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха, солоновато-горького вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Натрий-ион. Определяют, как в прописи 1.

Кальций-ион. К 0,1 мл микстуры на предметном стекле прибавляют 0,1 мл раствора аммония оксалата. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных кислотах хлороводородной или азотной.

Тиосульфат-ион. 1. К 0,1 мл микстуры прибавляют 0,2 мл кислоты хлороводородной разведенной, выделяется желтоватый осадок и появляется запах серы диоксида.



К 0,5 мл микстуры прибавляют по каплям 0,2 мл 0,02 моль/л раствора йода. Раствор йода обесцвечивается.

Хлорид-ион в присутствии бромид-иона. К 0,1 мл микстуры в пробирке прибавляют по 0,5 мл воды и кислоты серной, разведенной, 1 мл хлороформа, 0,1 мл 1% раствора калия перманганата, и встряхивают, хлороформный слой окрашивается в жёлто-бурый цвет (бромид-ион).

Далее прибавляют раствор калия перманганата до стойкого фиолетового окрашивания водного слоя и встряхивают до полного окисления бромид-иона в молекулярный бром, который растворяется в хлороформе. Чтобы убедиться, что весь бромид-ион окислен, водный слой сливают в другую пробирку, прибавляют 1 мл хлороформа, несколько капель раствора калия перманганата и встряхивают. Если хлороформный слой не окрашивается, водный слой сливают, прибавляют к нему по каплям раствор водорода пероксида до обесцвечива-

ния, затем прибавляют 0,1 мл раствора серебра нитрата; выделяется белый осадок (хлорид-ион).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия тиосульфат. Йодиметрический метод. 1 мл микстуры вносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят водой очищенной до метки (раствор А). 10 мл раствора А помещают в колбу для титрования и титруют 0,1 моль/л раствором йода (индикатор – крахмал) до синего окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,02482 г натрия тиосульфата.

Кальция хлорид. Комплексонометрический метод. 1 мл лекарственной формы вносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят водой очищенной до метки (раствор А). 10 мл раствора А помещают в колбу для титрования, прибавляют 4–5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего или кислотного хром черного специального и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,01095 г кальция хлорида.

Натрия бромид. Показатель преломления раствора определяют с применением рефрактометра.

Содержание натрия бромида в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X_{NaBr} = \frac{[n - (n_0 + F_{CaCl_2 \cdot 6H_2O} \cdot C_{CaCl_2 \cdot 6H_2O} + F_{Na_2S_2O_3} \cdot C_{Na_2S_2O_3})] \cdot V_{ПРОП.}}{F_{NaBr} \cdot 100}$$

где n – показатель преломления анализируемого раствора при 20°C;

n_0 – показатель преломления воды при 20°C;

$F_{CaCl_2 \cdot 6H_2O}$ – фактор прироста показателя преломления 10% раствора кальция хлорида;

$C_{CaCl_2 \cdot 6H_2O}$ – концентрация кальция хлорида в растворе, найденная трилонометрическим методом, в %;

$F_{Na_2S_2O_3}$ – фактор прироста показателя преломления 20% раствора натрия тиосульфата, равный 0,001200;

$C_{Na_2S_2O_3}$ – концентрация натрия тиосульфата в растворе, найденная йодиметрическим методом, в %;

F_{NaBr} – фактор прироста показателя преломления 10% раствора натрия бромида.

ПРОПИСЬ 3. Кальция хлорида 6,0 – 200,0 мл

Натрия бромида 4,0

Прокаина гидрохлорида 1,0

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности и количественный анализ микстуры проводят без предварительного разделения ингредиентов.

Количественное содержание натрия бромида определяют по разности с учетом различий в концентрациях титрантов и факторах эквивалентности кальция хлорида при определении его трилонометрическим и аргентометрическим методами.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кальций-ион. Определяют, как в прописи 2.

Натрий-ион. Определяют, как в прописи 1.

Хлорид- и бромид-ионы при совместном присутствии. Определяют, как в прописи 2.

Прокаина гидрохлорид. К нескольким каплям микстуры прибавляют 0,2 мл кислоты хлороводородной разведенной и раствора натрия нитрита, перемешивают, полученный раствор приливают к 1 мл щелочного раствора β -нафтола; появляется оранжево-красное окрашивание.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кальция хлорид. Определяют методом *трилонометрии*, как в прописи 2.

Прокаина гидрохлорид. Определяют *алкалиметрическим* методом. К 1 мл микстуры прибавляют 5–10 мл нейтрализованной по фенолфталеину смеси этанола с хлороформом (1:2), 0,3 мл раствора фенолфталеина и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида при взбалтывании до слабо-розового окрашивания водного слоя.

1 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,005456 г прокаина гидрохлорида.

Сумму всех трех ингредиентов определяют *аргентометрическим* методом.

К 1 мл микстуры прибавляют 0,1 мл бромфенолового синего 0 и по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленоватого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г натрия бромида.

$$X_{NaBr} = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot K_1 - V_{TpB} \cdot K_2 - V_{NaOH} \cdot K_3) \cdot T \cdot V_{ПРОП.}}{V_{АЛИКВ.}}$$

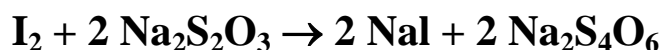
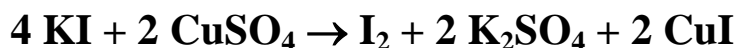
ПРОПИСЬ 4. Калия йодида 2,0

Кальция хлорида 4,0

Воды очищенной 100,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Количественное определение обоих ингредиентов можно провести в разных навесках без разделения. Содержание кальция хлорида при этом определяют трилонометрическим методом, а калия йодида – купри-йодиметрическим методом.



ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

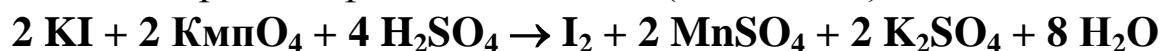
Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кальций-ион. Определяют с аммония оксалатом, как в лекарственной форме № 3.

Калий-ион. К 0,5–1 мл микстуры в пробирке прибавляют по 2–3 капли кислоты уксусной разведенной и раствора натрия гексанитрокобальтата (III); появляется золотисто-желтый осадок.

Йодид- и хлорид-ионы при совместном присутствии. 0,1 мл микстуры в пробирке смешивают с 1 мл воды, 1 мл кислоты серной разведенной и 1 мл хлороформа, а затем прибавляют 0,1 мл 1% раствора калия перманганата. При встряхивании хлороформный слой окрашивается в розово-фиолетовый цвет (йодид-ион).



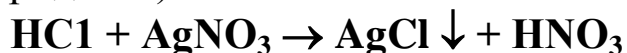
Далее прибавляют раствор калия перманганата до обесцвечивания хлороформного слоя вследствие окисления йода до йодат-иона по реакции:



Водный раствор сливают в другую пробирку, прибавляют по каплям раствор водорода пероксида до обесцвечивания:



После чего приливают 0,2 мл раствора серебра нитрата. Образуется белая муть (хлорид-ион).



КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Калия йодид. *Купри-йодиметрический метод.*

К 3 мл микстуры прибавляют 5 мл 10% раствора меди (II) сульфата и 2 мл кислоты хлористо-водородной разведенной. Слянку закрывают пробкой, помещают в темное место на 10 мин, после чего выделившийся йод оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата соответствует 0,0332 г калия йодида

Кальция хлорид. Комплексонометрический метод. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 5 мл воды, 4–5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего или кислотного хром черного специального и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,01095 г кальция хлорида.

ПРОПИСЬ 5. Кофеина-бензоата натрия 0,5

Натрия бромид 1,0

Воды очищенной 200,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности ингредиентов данной лекарственной формы проводят без разделения.

Кофеин-бензоат натрия представляет собой комплексную соль двойного состава. Количественное определение кофеин-бензоат натрия в экспресс-анализе проводят по натрию бензоату методом аци-

диметрии, титрование ведут в присутствии диэтилового эфира, который извлекает выделяющуюся бензойную кислоту. Расчет количества кофеин-бензоат натрия проводят используя титр условный, который определяют по формуле:

$$T_{\text{УСЛ.КОФ.-БЕНЗ.НАТРИЯ}} = \frac{0,0144 \cdot 100\%}{a}$$

где a – содержание натрия бензоата в данном образце кофеина-бензоата натрия, %;

0,01441 – титр кислоты хлороводородной по натрия бензоату.

Величина $T_{\text{УСЛ.}}$ может значительно колебаться. При содержании в кофеине-бензоате натрия 58% натрия бензоата $T_{\text{УСЛ.}} = 0,02484$, а при 62% – $T_{\text{УСЛ.}} = 0,02324$. Поэтому для определения $T_{\text{УСЛ.}}$ необходимо знать содержание натрия бензоата в препарате.

Количественное определение натрия бензоата проводят методом нейтрализации, титрование ведут в присутствии эфира, который извлекает выделяющуюся бензойную кислоту.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Прозрачная бесцветная жидкость солоноватого вкуса, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Натрий-ион определяют по окрашиванию пламени в желтый цвет или другими реакциями (см. пропись 1).

Кофеин в кофеин-бензоате натрия – мурексидной реакцией. 1 мл микстуры выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют по 0,5 мл кислоты хлористо-водородной разведенной и раствора водорода пероксида, вновь выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 0,2 мл раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание.

Бензоат-ион – по реакции с железа (III) хлоридом: к 1 мл микстуры прибавляют 0,1 мл раствора железа (III) хлорида. Образуется розовато-желтый осадок.

Бромид-ион – по реакции с окислителем (см. пропись 1).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия бромид. Аргентометрический метод (Мора). 2 мл микстуры титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – калия хромат).

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г натрия бромида.

Кофеин-бензоат натрия. Метод основан на титровании кислотой натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия.

К 5 мл лекарственной формы прибавляют 5 мл диэтилового эфира и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,01441 г натрия бензоата.

Расчет содержания кофеина-бензоата натрия проводят, используя условный титр (см. «Особенности анализа данной лекарственной формы»).

ПРОПИСЬ 6. Феназона 3,0

Прокаина гидрохлорида 1,0

Раствора кальция хлорида 5% – 300,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности ингредиентов данной лекарственной формы проводят без разделения.

Содержание прокаина гидрохлорида определяют методом алкалиметрии по кислоте, связанной с основанием. Для подавления диссоциации выделившегося основания прибавляют органический растворитель.

Йодиметрическому определению феназона мешает прокаина гидрохлорид, поэтому феназон титруют в сумме с прокаина гидрохлоридом 0,1 моль/л раствором йода. Объем йода, пошедшего на титрование феназона, рассчитывают по разности между количеством 0,1 моль/л раствора йода, израсходованного на титрование суммы феназона и прокаина гидрохлорида, и 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, прореагировавшего с прокаина гидрохлоридом, с учетом различных факторов эквивалентности при определении прокаина гидрохлорида методами йодиметрии и алкалиметрии.

Кальция хлорид определяют комплексонометрическим методом.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Прозрачная бесцветная жидкость солоновато-горьковатого вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Феназон. 1) К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 1 мл воды, по 0,3 мл кислоты хлористо-водородной разведенной и 10% раствора натрия нитрита. Появляется изумрудно-зеленое окрашивание.

2) 0,5 мл лекарственной формы разбавляют 2 мл воды и прибавляют 0,1 мл 3% раствора железа (III) хлорида. Появляется красное окрашивание.

Прокаина гидрохлорид. На газетную бумагу наносят по 0,2 мл кислоты хлористо-водородной разведенной и микстуры. Появляется оранжевое окрашивание.

Кальция хлорид. К 0,1 мл микстуры на предметном стекле прибавляют 0,1 мл раствора аммония оксалата. Образуется белый осадок, нерастворимый в кислоте хлористо-водородной разведенной.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прокаина гидрохлорид. Алкалиметрический метод. К 1 мл микстуры прибавляют 5–10 мл смеси этанола с хлороформом (1:2), нейтрализованной по фенолфталеину, 0,3 мл раствора фенолфталеина и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида при взбалтывании до слабо-розового окрашивания водного слоя

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,02728 г прокаина гидрохлорида.

Кальция хлорид. Комплексонометрический метод. К 1 мл микстуры прибавляют 5 мл воды, 0,2 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего или кислотного хром черного специального и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,01095 г кальция хлорида.

Сумма феназона и прокаина гидрохлорида. Йодиметрический метод. 1 мл микстуры помещают в колбу с притертой пробкой на 100 мл, прибавляют 20 мл воды, 1 г натрия ацетата, 5 мл 0,1 моль/л раствора йода, 0,1 мл кислоты уксусной разведённой. Раствор сильно взбалтывают и через 5 мин добавляют 10 мл хлороформа. Полученный раствор перемешивают до полного растворения осадка и избыток йода оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до

обесцвечивания водного и хлороформного слоёв. Индикатор – крахмал.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,009411 г феназона.

ПРОПИСЬ 7. Метамизол-натрий 0,75

Натрия бромид 3,0

Раствора декстрозы 40% 200,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности и количественное содержание ингредиентов данной лекарственной формы проводят без разделения.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная прозрачная жидкость.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Метамизол-натрий. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 1 мл кислоты хлористо-водородной разведенной и кипятят несколько минут. Влажная фильтровальная бумага, пропитанная раствором йода, обесцвечивается выделяющимися парами серы диоксида.

Бромиды. К 0,05 мл испытуемого раствора прибавляют 1 мл воды, 0,5 мл кислоты азотной разведенной и 0,1 мл раствора серебра нитрата, выпадает желтоватый осадок.

Натрий-ион. Смотри пропись 1.

Декстроза. К 0,5 мл исследуемого раствора прибавляют 0,01 г тимола, взбалтывают и по стенкам пробирки наслаивают 1–2 мл кислоты серной концентрированной. На границе жидкостей образуется лиловое кольцо.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метамизол-натрий. Йодиметрический метод. К 5 мл микстуры прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной разведенной и титруют 0,1 моль/л раствором йода до слабо-желтого окрашивания (без индикатора).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01757 г метамизола-натрия.

Натрия бромид. 1. Аргентометрический метод по Фаянсу. 1 мл исследуемого раствора разбавляют водой до 10 мл, прибавляют 0,2 мл бромфенолового синего и по каплям кислоту уксусную разве-

денную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г натрия бромида.

Декстроза. Рефрактометрический метод.

$$X = \frac{[n - (n_0 + F_{NaBr} \cdot C_{NaBr} + F_{МЕТАМИЗОЛ} \cdot C_{МЕТАМИЗОЛ})] \cdot 200 \cdot 1,11}{F_{БЕЗВ.ДЕСТР.} \cdot 100}$$

где n – показатель преломления анализируемого раствора при 20°C;

n_0 – показатель преломления воды при 20°C;

F_{NaBr} – фактор прироста показателя преломления 1% раствора натрия бромида, равный 0,00134;

C_{NaBr} – концентрация натрия бромида в растворе, найденная аргентометрическим методом, в %;

$F_{метамизол-натрий}$ – фактор прироста показателя преломления раствора метамизол-натрий, равный 0,00194;

$C_{метамизол-натрия}$ – концентрация метамизол-натрия, найденная йодиметрическим методом, в %;

1,11 – коэффициент пересчета на декстрозу, содержащую 1 молекулу кристаллизационной воды;

$F_{БЕЗВ.декстр.}$ – фактор прироста показателя преломления раствора безводной декстрозы, равный 0,00142.

ПРОПИСЬ 8. Кислоты глютаминовой 1,0

Раствора декстрозы 10% 100,0 мл

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная прозрачная жидкость.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кислота глютаминовая. К 0,5 мл раствора прибавляют 0,1 мл раствора нингидрина и нагревают в водяной бане 1 минуту. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Декстроза. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кислота глутаминовая. 2 мл исследуемого раствора титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (индикатор – бромтимоловый синий) до перехода желтой окраски в голубовато-зеленую.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01471 г кислоты глутаминовой.

Декстроза. Определение проводят рефрактометрически (см. пропись 1).

Фактор прироста показателя преломления 1% раствора кислоты глутаминовой – 0,00180.

2.1.2. ТЕМА «Анализ стерильных лекарственных форм»

К стерильным растворам относятся растворы для инъекций и инфузий, глазные капли, офтальмологические растворы для орошений, все растворы для новорождённых детей, растворы для наружного применения (растворы для лечения ожоговых поверхностей, открытых ран и др.). Лекарственные средства для парентерального применения должны быть стерильными, свободными от видимых механических включений, выдерживать испытания на пирогенность и токсичность. Инъекционные растворы могут быть изотоничными, изогидричными и изоионичными в соответствии с требованиями частных статей.

Особые требования к изготовлению и контролю качества стерильных растворов в аптеках (согласно требованиям приказа 751н)

1. Инъекционные, инфузионные растворы и глазные капли изготавливаются в асептических условиях массо-объемным методом на воде для инъекций.

2. Запрещается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких растворов, содержащих лекарственные средства с различными наименованиями или лекарственные средства одного наименования в разных концентрациях.

3. Запрещается изготавливать растворы при отсутствии данных о химической совместимости входящих в них лекарственных средств, технологии и режиме стерилизации, а также при отсутствии методов контроля качества, установленных фармакопейной статьей, общей фармакопейной статьей либо в случае ее отсутствия – доку-

мента в области контроля качества.

4. Инъекционные и инфузионные растворы и глазные капли фильтруются с использованием разрешенных к применению фильтровальных материалов и установок. Фильтрация раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стерильные флаконы, которые укупориваются стерильными пробками.

5. Интервал времени от начала изготовления инъекционного и инфузионного раствора до стерилизации не должен превышать 3 часов.

6. Оценка качества инъекционных и инфузионных растворов и глазных капель до стерилизации проводится по внешнему виду, проверке номинального объема при розливе во флаконы, отсутствию механических включений, значению pH, подлинности и количественному содержанию лекарственных средств, содержанию изотонирующих и стабилизирующих веществ.

7. В процессе изготовления стерильные растворы должны подвергаться первичному и вторичному контролю на механические включения.

8. Первичный контроль осуществляется после фильтрования и фасовки изготовленного раствора. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруется, вновь просматривается, укупоривается, маркируется и стерилизуется. Растворы, изготовленные асептически, просматриваются один раз после фасовки или стерилизующего фильтрования. Первичному и вторичному контролю подлежат 100% емкостей с растворами.

9. Контроль растворов на отсутствие механических включений осуществляется провизором-технологом с соблюдением условий и техники контроля. Для просмотра емкостей должно быть специально оборудованное рабочее место, защищенное от попадания прямых солнечных лучей, допускается применение черно-белого экрана и специальных устройств. В зависимости от объема емкости просматриваются одновременно от одной до пяти штук.

10. Каждая серия лекарственных форм, требующих стерилизации, после расфасовки в количестве не менее пяти флаконов (бутылок) подвергается физическому контролю, который заключается в измерении объема и расчете отклонений согласно требованиям приказа 751н. В сосудах вместимостью до 50 мл наполнение проверяют калиброванным шприцем, в сосудах вместимостью 50 мл и более –

калиброванным цилиндром при температуре $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$.

11. После стерилизации проверяются растворы (один флакон от каждой серии) на величину pH, подлинность и количественное содержание действующих веществ. Стабилизаторы в этих растворах после стерилизации проверяют в случаях, предусмотренных действующими нормативными документами. С целью экономии дорогостоящих лекарственных средств рекомендуется при фасовке растворов для инъекций предусматривать в каждой серии 1–2 флакона, содержащих 5–10 мл раствора, которые используются для контроля после стерилизации.

12. Результаты постадийного контроля изготовления растворов для инъекций и инфузий регистрируются в журнале.

13. Стерильные растворы считаются забракованными при несоответствии требованиям нормативных документов по внешнему виду; величине pH; подлинности и количественному содержанию входящих веществ; наличию видимых механических включений; недопустимым отклонениям от нормального объема раствора; нарушению фиксированности укупорки; нарушению действующих требований к оформлению лекарственных средств, предназначенных к отпуску.

14. На рецептах и паспортах письменного контроля указывается в обязательном порядке концентрация (или масса) не только действующих веществ, но и изотонирующих, а также стабилизирующих веществ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Овладеть методами контроля качества жидких стерильных лекарственных форм.

ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ: 1. Ознакомиться с особенностями анализа стабилизированных и нестабилизированных инъекционных растворов и глазных капель.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Лекарственные формы состава:

I. Глазные капли

- 1) Раствора цинка сульфата 0,5 % – 10,0 мл
Прокаина гидрохлорида 0,2
Резорцина 0,05
- 2) Кислоты аскорбиновой 0,1
Натрия хлорида 0,072

- Воды очищенной 10,0 мл
- 3) Дифенгидрамина гидрохлорида 0,1
Кислоты борной 2% – 10,0 мл
- 4) Прокаина гидрохлорида 0,2
Сульфацетамида-натрия 2,0
Раствора фурацилина / 1:5000 / – 20,0 мл
- 5) Раствор сульфацетамида-натрия 10 %
Состав: Сульфацетамида-натрия 1,0
Натрия тиосульфата 0,015
Раствора кислоты хлороводородной 0,1 моль/л 0,035
Воды для инъекций до 10,0 мл
- 6) Рибофлавина 0,002
Кислоты аскорбиновой 0,02
Натрия хлорида 0,05
Раствора декстрозы 2% – 10 мл

II. Инъекционные растворы

- 7) Раствор кислоты аскорбиновой 5 % для инъекций
Состав: Кислоты аскорбиновой 5,0
Натрия гидрокарбоната 2,385
Натрия сульфита безводного 0,2
Воды для инъекций до 100,0 мл
- 8) Раствор прокаина гидрохлорида 0, 5 %
Состав: Прокаина гидрохлорида 0,5
Раствора кислоты хлороводородной
0,1 моль / л 0,4 мл
Натрия хлорида 0,81
Воды для инъекций до 100,0 мл
- 9) Раствор декстрозы 5% для инъекций 100 мл
Состав: Декстрозы 5,0
Раствора кислоты хлороводородной 0,1 моль/л 0,22 мл
Натрия хлорида 0,26
Воды для инъекций до 100,0 мл

ПРОПИСЬ 1. Раствор цинка сульфата 0,5 % – 10,0 мл
Прокаина гидрохлорида 0,2
Резорцина 0,05

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Прокаин гидрохлорид совместно с резорцином обнаруживают реакцией образования азокрасителя.

Количественное определение прокаина гидрохлорида осуществляют методом аргентометрии или нитритометрии, так как определению прокаина гидрохлорида методом алкалиметрии мешает резорцин, а также цинка сульфат, который может реагировать со щелочью с образованием осадка цинка гидроксида и далее образовывать натрия цинкат.

Резорцин определяют совместно с прокаина гидрохлоридом методом броматометрии. Объем натрия тиосульфата, прореагировавшего с резорцином, рассчитывают по разности объемов натрия тиосульфата, пошедшего на титрование суммы резорцина и прокаина гидрохлорида, и серебра нитрата или натрия нитрита, учитывая разные факторы эквивалентности для прокаина гидрохлорида при определении его методами аргентометрии и броматометрии.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная, прозрачная жидкость, с характерным запахом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Прокаина гидрохлорид и резорцин. К 0,3 мл лекарственной формы прибавляют по 0,2 мл кислоты хлористо-водородной разведённой и 0,1 моль/л раствора натрия нитрита, перемешивают, через несколько минут наблюдают образование оранжевого окрашивания.

Цинка сульфат. 1. К 0,1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора калия гексацианоферрата (II), образуется белый студенистый осадок.

2. К 0,1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора бария хлорида, образуется белый осадок.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цинка сульфат. Комплексометрия. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 3 мл воды, 3–4 мл аммиачно-буферного раствора и 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром тёмно-синего. Титруют 0,02 моль/л раствором трилона Б до синего окрашивания.

1 мл 0,02 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,005752 г цинка сульфата.

Прокаина гидрохлорид

Нитритометрия. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 4 мл воды, 1 мл кислоты хлористо-водородной разведённой, 0,2 г порошка калия бромида, смесь индикаторов (0,2 мл тропеолина 00 и 0,1 мл метиленового синего) и титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до синего окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,02728 г новокаина.

Резорцин с прокаина гидрохлоридом. Метод броматометрии. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора калия бромата и 0,25 г калия бромида, подкисляют 1 мл кислоты хлороводородной разведённой и оставляют на 10 мин. После этого к смеси прибавляют 10 мл 10% раствора калия йодида, взбалтывают, оставляют на 5 мин, и выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал) до обесцвечивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора калия бромата соответствует 0,00183 г резорцина.

ПРОПИСЬ 2. Кислоты аскорбиновой 0,1

Натрия хлорида 0,072

Воды очищенной 10,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Оба компонента данной лекарственной формы реагируют с серебра нитратом. Натрия хлорид вступает в реакцию обмена, которая сопровождается образованием не растворимого в воде соединения – серебра хлорида. Кислота аскорбиновая окисляется серебра нитратом с образованием дегидроаскорбиновой кислоты и выпадает осадок металлического серебра. Реакция окисления-восстановления протекает более медленно, чем обменная реакция осаждения, поэтому кислота аскорбиновая не мешает определению натрия хлорида.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная, прозрачная жидкость, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кислота аскорбиновая.

1) К 0,2 мл лекарственной формы прибавляют по 0,1 мл растворов калия гексацианоферрата (III) и железа (III) хлорида. Появляется синее окрашивание.

Натрия хлорид.

Натрий-ион. Часть раствора на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в жёлтый цвет (натрий).

Кислота аскорбиновая и натрия хлорид. К 0,1 мл раствора прибавляют 0,2 мл воды, 0,1 мл кислоты азотной разведенной и 0,1 мл раствора серебра нитрата. Образуются белый творожистый осадок (хлорид-ион), который со временем темнеет за счет образования металлического серебра (кислота аскорбиновая).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кислота аскорбиновая. Йодиметрия. 1 мл лекарственной формы титруют 0,1 моль/л раствором йода до слабо-жёлтого окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0.008806 г кислоты аскорбиновой.

Натрия хлорид. 1. Аргентометрия. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведённую до получения зеленовато-жёлтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания осадка и раствора.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

ПРОПИСЬ 3. Дифенгидрамина гидрохлорида 0,1

Раствора кислоты борной 2% – 10 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Дифенгидрамина гидрохлорид, как простой эфир, может образовывать соль оксония, которая разрушается при прибавлении воды. Поэтому для проведения качественной реакции лекарственную форму предварительно выпаривают досуха.

Количественное определение дифенгидрамина гидрохлорида проводят методом аргентометрии. Сумму дифенгидрамина гидрохлорида и кислоты борной титруют натрия гидроксидом в присутствии глицерина. Объем натрия гидроксида, прореагировавшего с кислотой борной, рассчитывают по разности между объёмами натрия гидроксида, пошедшего на титрование суммы кислоты борной и дифенгидрамина гидрохлорида и серебра нитрата, учитывая разное количество миллилитров, взятое на анализ дифенгидрамина гидрохлорида и суммы дифенгидрамина гидрохлорида и кислоты борной, а также раз-

личную молярность натрия гидроксида и серебра нитрата.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Дифенгидрамина гидрохлорид. Выпаривают 0,5–1 мл раствора на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 4–5 капель концентрированной серной кислоты. Появляется желтое окрашивание, исчезающее при добавлении 2–3 капель воды.

Борная кислота. 1. Выпаривают 5–6 капель раствора на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 1–2 мл 96% этанола и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой.

2. К 1–2 каплям раствора прибавляют 0,5 мл воды, 2–3 капли раствора пирокатехинового фиолетового и 1–2 капли аммиачного буферного раствора. Появляется красное окрашивание (в контроле – сине-фиолетовое).

3. К 2–3 каплям раствора прибавляют 1–2 капли раствора фенолфталеина и 4–5 капель 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. Появляется ярко-розовое окрашивание, исчезающее после добавления 1–2 мл глицерина или 40–50% раствора глюкозы.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дифенгидрамина гидрохлорид. 1. *Аргентометрия – метод Фольгарда.* К 1 мл раствора прибавляют 2–3 мл разведенной азотной кислоты, 2,5 мл 0,02 моль/л раствора серебра нитрата, 1 мл раствора железоаммониевых квасцов и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,02 моль/л раствором аммония роданида до желтовато-розового окрашивания.

2. *Аргентометрия – метод Фаянса.* К 1 мл раствора прибавляют 1–2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,02 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания (V_1 мл).

1 мл 0,02 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005836 г дифенгидрамина гидрохлорида.

Дифенгидрамина гидрохлорид и борная кислота. *Алкалиметрический метод.* К 0,5 мл раствора прибавляют 2 мл свежeproкипяченной охлажденной воды, 5–6 мл глицерина и 2–3 мл хлороформа, нейтрализованных по фенолфталеину, и титруют 0,1 моль/л раство-

ром натрия гидроксида при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (V_2 мл)

Объем 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида (V) в миллилитрах, израсходованное на титрование кислоты борной, вычисляют по разности:

$$V = V_2 - \frac{V_1}{10}$$

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,006183 г борной кислоты.

ПРОПИСЬ 4. Прокаина гидрохлорида 0,2

Сульфацетамида-натрия 2,0

Раствора нитрофурала /1:5000/ – 20,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Для определения подлинности прокаина гидрохлорида и сульфацетамида-натрия используют реакцию образования азокрасителя, так как оба препарата содержат первичную ароматическую аминогруппу. Количественное определение сульфацетамида-натрия выполняют методом ацидиметрии. Прокаина гидрохлорид определяют в сумме с сульфацетамидом-натрия методом нитритометрии, так как аргентометрическому определению прокаина гидрохлорида мешает сульфацетамид-натрия, который вступает с серебром нитратом в реакцию комплексообразования.

Объем натрия нитрита, прореагировавшего с прокаина гидрохлоридом, рассчитывают по разности между объёмами натрия нитрита и кислоты хлороводородной.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Прозрачная жидкость, желтого цвета.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Прокаина гидрохлорид и сульфацетамид-натрия.

1. К 0,3 мл раствора прибавляют 0,2 мл кислоты хлористоводородной разведённой, 0,1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита и 0,1–0,3 мл полученной смеси вливают в 1–2 мл свежеприготовленного щелочного раствора β -нафтола. Образуется оранжево-красное окрашивание.

2. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл разведенной кислоты серной и 0,2 мл 0,1 моль/л раствора калия перманганата. Фиолетовая окраска тотчас исчезает.

Сульфацетамид-натрия. К 0,1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора меди сульфата. Образуется голубовато-зеленый осадок, который не изменяется при стоянии.

Хлорид-ион. К 0,2 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора серебра нитрата, появляется белый осадок.

Нитрофурал. К 1–2 мл лекарственной формы прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида, появляется оранжево-красное окрашивание.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сульфацетамид-натрия. Ацидиметрический метод. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого, 0,1 мл раствора метиленового синего и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлористо-водородной до исчезновения зелёного и появления коричневатого-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористо-водородной соответствует 0,02542 г сульфацетамида-натрия.

Прокаина гидрохлорид и сульфацетамид-натрия. Нитритометрический метод. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 2–3 мл воды очищенной, 1 мл кислоты хлороводородной разведённой, 0,2 г калия бромида, 0,2 мл раствора тропеолина 00, 0,1 мл раствора метиленового синего и при 18–20°C титруют по каплям 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до перехода красно-фиолетового окрашивания в голубое.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,02728 г прокаина гидрохлорида.

Содержание прокаина гидрохлорида (X) в граммах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V_{NaNO_2} \cdot K_1 - V_{HCl} \cdot K_2) \cdot T_{NaNO_2 / прокаину} \cdot V_{по\ прописи}}{V_{для\ анализа}}$$

Нитрофурал. Метод фотоэлектроколориметрии. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 7,5 мл воды очищенной, 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и перемешивают. Через 20 мин измеряют оптическую плотность окрашенного раствора (D_1) с толщиной поглощающего слоя 10 мм на фотоколориметре ($\lambda_{max} = 450$ нм

– синий светофильтр). В качестве контрольного раствора используют воду очищенную.

Параллельно проводят реакцию с 0,02% раствором нитрофурала (стандартный раствор). К 0,5 мл 0,02% раствора нитрофурала прибавляют 7,5 мл воды очищенной, 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, перемешивают и измеряют оптическую плотность (D_2) при тех же условиях, что и исследуемый раствор.

Содержание нитрофурала в лекарственной форме (X) в граммах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,00001 \cdot 10 \cdot 20}{D_2 \cdot 0,5}$$

ПРОПИСЬ 5. Сульфацетамид-натрия 10%

Состав: Сульфацетамида-натрия 1,0

Натрия тиосульфата 0,5

Раствора кислоты хлороводородной 1 моль/л 0,035 мл

Воды для инъекций до 10,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Сульфацетамид-натрия, как и другие ароматические амины, довольно легко окисляется, поэтому в лекарственную форму вводят в качестве антиоксиданта натрия тиосульфат. Кислота хлористоводородная добавляется для создания оптимального значения pH. Количество добавленной кислоты хлористоводородной контролируют, определяя pH раствора потенциометрически или при помощи индикатора.

При количественном определении сульфацетамида-натрия, прописанного в большом количестве, используют разведение.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная, прозрачная жидкость, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Сульфацетамид-натрия. 1) К 0,1 мл лекарственной формы прибавляют 0,2 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 0,1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита и 0,1 мл полученной смеси вливают в 1 мл свежеприготовленного щелочного раствора β -нафтола. Образуется вишнево-красное окрашивание.

2) К 0,2 мл лекарственной формы прибавляют 0,2 мл раствора меди сульфата. Образуется голубовато-зеленый осадок.

Тиосульфат-ион. К 1 мл лекарственной формы прибавляют по каплям 0,2 мл 0,02 моль/л раствора йода. Раствор йода обесцвечивается.

Натрий-ион. 0,1 мл лекарственной формы переносят на предметное стекло, прибавляют 0,1 мл насыщенного раствора кислоты пикриновой. Под микроскопом наблюдают характерной формы кристаллы желтого цвета.

Кислота хлороводородная

1. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного. Раствор окрашивается в красный цвет.

2. Определение рН лекарственной формы проводят потенциометрически.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сульфацетамид-натрия. Ацидиметрический метод. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 9 мл воды очищенной (раствор А). 1 мл раствора А помещают в колбу для титрования, прибавляют 0,2 мл метилового оранжевого, 0,1 мл метиленового синего и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлористо-водородной до фиолетового окрашивания. 1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористо-водородной соответствует 0,02542 г сульфацетамида-натрия.

Натрия тиосульфат. Йодиметрический метод. 5 мл лекарственной формы титруют 0,02 моль/л раствором йода (индикатор – крахмал). 1 мл 0,02 моль/л раствора йода соответствует 0,00495 г натрия тиосульфата.

ПРОПИСЬ 6. Рибофлавина 0,002

Аскорбиновой кислоты 0,02

Натрия хлорида 0,05

Раствора декстрозы 2% – 10 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

В состав лекарственной формы входит сильный восстановитель – кислота аскорбиновая, поэтому все реакции подлинности на декстрозу, основанные на её восстановительных свойствах в щелочной среде, не применимы. Используется реакция конденсации с тимолом в среде кислоты серной концентрированной.

Натрия хлорид определяют методом аргентометрии, кислота аскорбиновая при этом не мешает количественному определению, так как будет вступать в реакцию окисления-восстановления с серебра нитратом только после того, как прореагирует натрия хлорид.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Жёлто-зелёная прозрачная жидкость.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленую флуоресценцию в ультрафиолетовом свете.

Аскорбиновая кислота и натрия хлорид. К 0,2 мл раствора прибавляют 0,2 мл воды, 0,2 мл кислоты азотной разведенной и 0,2 мл раствора серебра нитрата. Образуются белый творожистый осадок, который со временем темнеет за счет образования металлического серебра.

Декстроза. Помещают 0,5 мл раствора в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 0,01 г тимола, 0,3 мл кислоты серной концентрированной и 0,1 мл воды. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность (D_1) полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода. Параллельно измеряют оптическую плотность (D_2) раствора, содержащего 2,5 мл 0,004% стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X) в граммах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 0,5}$$

Аскорбиновая кислота. Алкаиметрический метод. 2 мл раствора титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида до малинового окрашивания (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,00352 г аскорбиновой кислоты.

Натрия хлорид. Аргентометрия (метод Фаянса). К 1 мл раствора прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

Декстроза. Рефрактометрический метод. Определяют показатель преломления раствора (n) и воды (n_0) при 20°C. Количество декстрозы (X) в граммах вычисляют по формуле:

$$x_2 = \frac{[n - (n_0 + 0,00160 \cdot C_1 + 0,00179 \cdot C_2)] \times 1,1 \times V_{л.ф.}}{0,00142 \times 100}$$

где 0,00160 – фактор показателя преломления раствора аскорбиновой кислоты;

C_1 – концентрация аскорбиновой кислоты в растворе, определенная химическим методом, в %;

0,00179 – фактор прироста показателя преломления раствора натрия хлорида;

C_2 – концентрация натрия хлорида в растворе, определенная химическим методом, в %;

0,00142 – фактор прироста показателя преломления раствора безводной декстрозы.

ПРОПИСЬ 7. Раствор кислоты аскорбиновой 5% для инъекций

Состав: Кислоты аскорбиновой 5,0

Натрия гидрокарбоната 2,385

Натрия сульфита безводного 0,2

Воды для инъекций до 100,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Кислота аскорбиновая является восстановителем и в процессе стерилизации может окисляться. Для предотвращения этого процесса в лекарственную форму добавляют натрия сульфит, как более сильный восстановитель, чем кислота аскорбиновая. Натрия гидрокарбонат добавляется для создания оптимального значения pH.

Определить кислоту аскорбиновую методом нейтрализации в данной лекарственной форме нельзя, так как она уже содержится в

виде натриевой соли, поэтому определение проводят методом йодиметрии. Натрия сульфит мешает определению, для удаления его из реакции к лекарственной форме добавляют формальдегид.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная, прозрачная жидкость, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Аскорбиновая кислота. К 2–3 каплям раствора прибавляют 3–5 капель воды и 2–3 капли раствора серебра нитрата. Образуется металлическое серебро в виде серого осадка.

Натрия сульфит. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 2–3 капли раствора бария хлорида. Образуется белый осадок.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аскорбиновая кислота. Йодиметрический метод. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,3 мл 40% раствора формальдегида, 4 мл свежeproкипяченной охлажденной воды очищенной, 1 мл кислоты серной разведенной и сразу же титруют 0,1 моль/л раствором йода до синего окрашивания (индикатор – крахмал).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0088 г кислоты аскорбиновой.

Аскорбиновая кислота и натрия сульфит. Йодиметрический метод. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 4 мл свежeproкипяченной охлажденной воды очищенной, 1 мл кислоты серной разведенной и титруют 0,1 моль/л раствором йода до синего окрашивания (индикатор – крахмал).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,00867 г суммарного количества кислоты аскорбиновой и натрия сульфита, которых должно быть в растворе 4,93–5,47 г.

ПРОПИСЬ 8. Раствор прокаина гидрохлорида 0,5 % (физиологический)

Состав: Прокаина гидрохлорида 0,5

Раствора кислоты хлороводородной 0,1 моль/л 0,4 мл

Натрия хлорида 0,81

Воды для инъекций до 100,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Прокаина гидрохлорид представляет собой соль, образованную сильной кислотой и слабым основанием, поэтому при стерилизации может подвергаться гидролизу. Для предотвращения этого процесса в лекарственную форму добавляют кислоту хлороводородную.

При количественном определении кислоты хлороводородной методом нейтрализации в качестве индикатора используют метиловый красный (при этом титруется только свободная кислота хлороводородная и не титруется кислота хлороводородная, связанная с прокаина гидрохлоридом).

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная, прозрачная жидкость, с характерным запахом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Прокаина гидрохлорид

1. К 0,3 мл лекарственной формы прибавляют 0,3 мл кислоты хлористо-водородной разведенной 0,2 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита и 0,1–0,3 мл полученной смеси вливают в 1–2 мл свежеприготовленного щелочного раствора β -нафтола. Образуется оранжево-красный осадок. При добавлении 1–2 мл 96% этанола осадок растворяется и появляется вишнево-красное окрашивание.

2. Помещают 0,1 мл лекарственной формы на полоску газетной бумаги и прибавляют 0,1 мл кислоты хлористо-водородной разведенной. На бумаге появляется оранжевое пятно.

3. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл кислоты серной разведенной и 0,2 мл 0,1 моль/л раствора калия перманганата. Фиолетовая окраска тотчас исчезает.

Натрия хлорид

1. Определение проводят, как в прописи 2.

2. 0,1 мл лекарственной формы помещают на предметное стекло и прибавляют 0,1 мл насыщенного этанольного раствора кислоты пикриновой. Под микроскопом наблюдают желтые кристаллы характерной формы.

Кислота хлороводородная

Определение проводят так же, как в прописи 5.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прокаина гидрохлорид. Нитритометрический метод. К 5 мл лекарственной формы прибавляют 2–3 мл воды, 1 мл кислоты хлоро-

водородной разведенной, 0,2 г калия бромида, 0,1 мл раствора тропеолина 00, 0,1 мл раствора метиленового синего и при 18–20°C титруют по каплям 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,0272 г прокаина гидрохлорида.

Кислота хлороводородная. Алкалиметрический метод. 10 мл лекарственной формы титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания (индикатор – метиловый красный, 0,1 мл).

Количество миллилитров 0,1 моль/л кислоты хлороводородной вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V_{NaOH} \cdot K \cdot 0,0007292 \cdot 100 \cdot 100}{10 \cdot 0,3646};$$

где 0,0007292 – титр 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида по кислоте хлористо-водородной;

0,3646 – содержание хлористого водорода (г) в 100 мл 0,1 моль/л хлористо-водородной кислоты.

Натрия хлорид (совместно с прокаина гидрохлоридом и кислотой хлороводородной).

Аргентометрия – метод Фаянса. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания. Количество миллилитров серебра нитрата, израсходованное на взаимодействие с натрия хлоридом, рассчитывают по разности объёмов серебра нитрата и натрия нитрита.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

ПРОПИСЬ 9. Раствор декстрозы 5% для инъекций – 100 мл

Состав: Декстрозы 5,0

Раствора кислоты хлороводородной 0,1 моль/л 0,22 мл

Натрия хлорида 0,26

Воды для инъекций до 100,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Для предотвращения окисления и карамелизации декстрозы в процессе стерилизации к раствору добавлен стабилизатор, состоящий из кислоты хлороводородной и натрия хлорида. При количественном определении кислоты хлороводородной методом нейтрализации в качестве индикатора используют метиловый красный. Натрия хлорид определяют совместно с кислотой хлористо-водородной аргентометрически. Количество миллилитров серебра нитрата, израсходованное на взаимодействие с натрия хлоридом, рассчитывают по разности объёмов серебра нитрата и натрия гидроксида.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная, прозрачная жидкость, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Декстроза

К 1 мл лекарственной формы прибавляют 5 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения; выпадает кирпично-красный осадок.

Натрия хлорид

1. Часть раствора на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в жёлтый цвет (натрий).

2. К 0,1 мл раствора прибавляют 0,2 мл воды 0,1 мл кислоты азотной разведенной и 0,1 мл раствора серебра нитрата. Образуются белый творожистый осадок (хлорид-ион).

Кислота хлороводородная

1. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного. Раствор окрашивается в красный цвет.

2. Определение рН лекарственной формы проводят потенциометрически.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Декстроза. 1. Йодиметрия в щелочной среде. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 10 мл 0,1 моль/л раствора йода, 1 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида и оставляют в темном месте на 5 мин. Затем добавляют 1 мл кислоты серной разведённой и избыток йода оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора йода соответствует 0,0090 г безводной декстрозы.

2. Рефрактометрия

Определяют показатель преломления раствора (n) при 20°C. Количество декстрозы (X) в граммах вычисляют по формуле:

$$x_e = \frac{(n - n_0) \times 1,11 \times V_{л.ф.}}{0,00142 \times 100}$$

где n_0 – показатель преломления воды при 20°C

1,11 – коэффициент пересчета на водную декстрозу при содержании 10% влаги в препарате;

0,00142 – фактор показателя преломления раствора безводной декстрозы.

Кислота хлороводородная. Алкалиметрический метод. 2 мл лекарственной формы титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания (индикатор – метиловый красный, 0,1 мл).

Количество миллилитров 0,1 моль/л кислоты хлороводородной вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V_{NaOH} \cdot K \cdot 0,0007292 \cdot 100 \cdot 100}{10 \cdot 0,3646}$$

где 0,0007292 – титр 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида по кислоте хлористо-водородной;

0,3646 – содержание хлористого водорода (г) в 100 мл 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты.

Кислота хлороводородная, натрия хлорид

Аргентометрия – метод Фаянса. К 2 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания. Количество миллилитров серебра нитрата, израсходованное на взаимодействие с натрия хлоридом, рассчитывают по разности объёмов серебра нитрата и натрия гидроксида.

1мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

2.2. Твердые лекарственные формы

2.2.1. ТЕМА «Анализ порошков»

Порошки – лекарственная форма, состоящая из твердых отдельных сухих частиц различной дисперсности, обладающая свойством сыпучести.

Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 160 мкм, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации. Порошки могут представлять собой дозированную или недозированную лекарственную форму, содержащую одно или несколько действующих веществ или из смесей со вспомогательными ингредиентами.

В зависимости от способа применения различают:

- порошки для наружного применения;
- порошки для местного применения;
- порошки для приготовления растворов или суспензий для наружного применения;
- порошки для приготовления растворов или суспензий для местного применения;
- порошки для приготовления растворов или суспензий для парентерального применения;
- порошки для приготовления глазных капель (и глазных примочек);
- порошки для приема внутрь;
- порошки для приготовления растворов, капель или суспензий для приема внутрь. Среди них различают порошки «шипучие», которые предназначены для растворения в воде перед применением;
- порошки для ингаляций.

Порошки могут содержать вспомогательные вещества, обеспечивающие растворение, или диспергирование, предотвращающие слеживаемость, снижающие гигроскопичность, регулирующие или стабилизирующие рН либо стабилизирующие фармацевтическую субстанцию и др.

В качестве вспомогательных веществ, входящих в состав порошков, используют индифферентные наполнители, солубилизаторы, корригенты вкуса, красители, консерванты, разрешенные к медицинскому применению.

Сложные порошки готовят с учетом свойств ингредиентов и их количеств. При наличии в составе сложного порошка ингредиентов в разных количествах смешение начинают с веществ, входящих в меньших количествах, постепенно добавляя остальные ингредиенты.

Ядовитые и сильнодействующие вещества в количествах менее 0,05 г на всю массу используют в виде тритураций – смеси с молочным сахаром или другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению (1:100 или 1:10).

Допустимые отклонения в массе отдельных доз (в том числе при фасовке) порошков:

Прописанная масса, г Отклонения, %

До 0,1 ± 15

Свыше 0,1 до 0,3 ± 10

Свыше 0,3 до 1 ± 5

Свыше 1 до 10 ± 3

Свыше 10 до 100 ± 3

Свыше 100 до 250 ± 2

Свыше 250 $\pm 0,3$

Хранение. В упаковке, обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

При хранении порошков возможно их расслоение, поэтому перед проведением анализа порошки следует тщательно перемешать. При количественном анализе порошков особенно важно правильно взять навеску, так как точность взвешивания влияет на воспроизводимость полученных результатов. Величину навески для анализа необходимо рассчитать таким образом, чтобы на титрование было израсходовано 1–3 мл титрованного раствора.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Овладеть методами внутриаптечного контроля качества порошков для внутреннего и наружного применения.

ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:

1. Ознакомиться с особенностями анализа порошков.
2. Установить соответствие упаковки физико-химическим свойствам ингредиентов, входящих в порошки.
3. Оценить однородность смешения порошков.
4. Провести физический контроль.
5. Провести определение подлинности входящих ингредиентов.

6. Определить количественное содержание ингредиентов.
7. Провести необходимые расчёты отклонений.
8. Написать протокол анализа и сделать заключение о качестве лекарственной формы.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ – Лекарственные формы состава:

- 1) Кислоты аскорбиновой 0,1
- 2) Кислоты аскорбиновой 0,1 Декстрозы 0,2 Кальция глюконата 0,25
- 3) Димедрола 0,005
- 4) Бендазола гидрохлорида Кальция глюконата 0,1 Кислоты никотиновой по 0,03 Декстрозы 0,1 Сахара 0,3
- 5) Кислоты ацетилсалициловой 0,3 Кофеина – бензоата натрия 0,1
- 6) Пиридоксина гидрохлорида 0,05 Кислоты аскорбиновой 0,2
- 7) Папаверина гидрохлорида 0,02 Бензокаина 0,2

ПРОПИСЬ 1. Кислоты аскорбиновой 0,1
Декстрозы 0,2

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Кислота аскорбиновая и декстроза, входящие в состав прописи, являются восстановителями. Для подтверждения наличия каждого компонента используют различия в восстановительных свойствах. Для обнаружения кислоты аскорбиновой применяют раствор серебра нитрата или йодкрахмальный реактив. Реакцию обнаружения декстрозы проводят с помощью реактива Фелинга после предварительного окисления кислоты аскорбиновой раствором йода. Декстрозу можно обнаружить в отдельной пробе по реакции конденсации с тимолом.

Количественное содержание кислоты аскорбиновой определяют алкалиметрическим или йодиметрическим методом.

Определение содержания кислоты аскорбиновой и декстрозы из одной навески можно проводить, используя два варианта: 1) кислоту аскорбиновую определить алкалиметрически, а затем кислоту аскорбиновую и декстрозу суммарно в щелочной среде йодиметрически; 2) кислоту аскорбиновую определяют в нейтральной среде йодиметрически, а затем суммарно определяют кислоту аскорбиновую и декстрозу в щелочной среде йодиметрически. Содержание декстрозы в первом и втором вариантах рассчитывают по разности.

Наиболее экспрессным вариантом является определение кислоты аскорбиновой алкалиметрическим методом, а декстрозы – рефрактометрически.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый порошок без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кислота аскорбиновая и декстроза. В пробирку помещают 0,02 г порошка и 0,5 мл воды, взбалтывают и добавляют по каплям йодкрахмальный реактив. Наблюдается исчезновение синей окраски (кислота аскорбиновая). Затем добавляют 0,5 мл 0,1 моль/л раствора йода до появления желтого окрашивания, 0,1 мл раствора натра едкого и по 0,5 мл реактивов Фелинга № 1 и № 2, нагревают на водяной бане, появляется красно-оранжевый осадок (декстроза).

Кислота аскорбиновая.

1) К 0,05 г порошка прибавляют по 0,1 мл растворов калия гексацианоферрата (III) и железа (III) хлорида; появляется синее окрашивание.

2) К 0,01 г порошка прибавляют 0,2 мл раствора серебра нитрата; появляется осадок серого цвета,

Декстроза. 0,05 г порошка растворяют в 1–2 мл воды, прибавляют 1 г тимола, взбалтывают и по стенке пробирки наслаивают 1–2 мл кислоты серной концентрированной. На границе жидкостей образуется малиновое кольцо.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вариант 1

Аскорбиновая кислота. Около 0,1 г (т.м.) порошка помещают в колбу для титрования, прибавляют 5 мл воды. Титруют 0,1 моль/л раствором йода до жёлтого окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0088 г кислоты аскорбиновой.

Декстроза. К раствору после титрования прибавляют 15 мл 0,1 моль/л раствора йода, 1 мл 10 % раствора натрия гидроксида и оставляют в тёмном месте на 10 мин. Затем к раствору добавляют 5 мл разведённой серной кислоты (до кислой реакции). Титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата в присутствии крахмала.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0099 г декстрозы.

Расчётная формула содержания декстрозы в граммах при йодиметрическом определении:

$$X = \frac{(V_{\text{изб. I}_2} \cdot k_1 - V_{\text{I}_2} \cdot k_1 - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot k_2) \cdot T \cdot P_{\text{проп.}}}{a}$$

где $V_{\text{изб. I}_2}$ – объём 0,1 моль/л раствора йода, добавленного к раствору, равный 15 мл;

V_{I_2} – объём 0,1 моль/л раствора йода, пошедшего на титрование кислоты аскорбиновой, мл;

$V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$ – объём 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата, пошедшего на титрование непрореагировавшего йода, мл;

k_1 и k_2 – поправочные коэффициенты растворов йода и тиосульфата соответственно;

T – титр 0,1 моль/л раствора йода по глюкозе;

a – точная масса порошка, взятая для анализа, г;

$P_{\text{проп.}}$ – масса порошка по прописи.

Вариант 2

Аскорбиновая кислота. Около 0,1 г (т.м.) порошка растворяют в 5 мл воды; 2 мл полученного раствора титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,0176 г кислоты аскорбиновой.

Декстроза. В оставшейся части раствора, приготовленного при определении кислоты аскорбиновой, проводят определение показателя преломления на рефрактометре.

Содержание глюкозы (в г) рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{декстрозы}} (\text{г}) = \frac{[(n - n_0) - C_{\text{аск.}} F_{\text{аск.}}] \cdot 5 \cdot P_{\text{проп.}} \cdot 100}{F_{\text{декстр.}} \cdot 100 \cdot a \cdot (100 - B)}$$

где a – масса порошка, взятая для анализа, г;

5 – объём растворителя (воды), взятый для растворения точной массы порошка;

a – масса порошка по прописи, г;

$(n - n_0)$ – разность показателей преломления раствора, взятого для анализа и воды;

$C_{\text{аск.}}$ – найденная концентрация кислоты аскорбиновой, %;

$F_{\text{АСК.}}$ – фактор прироста показателя преломления кислоты аскорбиновой, соответствующий найденной концентрации;

$В$ – содержание влаги в декстрозе, %;

$F_{\text{ДЕКСТР.}}$ – фактор прироста показателя преломления безводной декстрозы, равный 0,00142.

ПРОПИСЬ 2. Кислоты аскорбиновой 0,1

Кальция глюконата 0,25

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Анализ данной лекарственной формы проводят без разделения.

Особенностью данного порошка является то, что один из ингредиентов – кальция глюконат – медленно растворим в 50 частях воды, но растворим в 5 частях кипящей воды.

Кислота аскорбиновая, входящая в состав прописи, является восстановителем, поэтому для подтверждения подлинности компонента используют раствор серебра нитрата или йодкрахмальный реактив.

Количественное определение кислоты аскорбиновой проводят методом йодиметрии, содержание кальция глюконата определяют трилонометрическим методом.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый порошок без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кальций-ион. Около 0,05 г порошка растворяют при нагревании в 0,5 мл кислоты уксусной разведённой и прибавляют 0,3 мл раствора аммония оксалата. Образуется белый осадок, нерастворимый в растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Глюконат-ион. К 0,02 г порошка прибавляют 1 мл воды и 0,1 мл раствора железа (III) хлорида; появляется светло-зелёное окрашивание.

Кислота аскорбиновая.

1. К 0,005 г порошка прибавляют по 0,1 мл раствора калия гексацианоферрата (III) и железа (III) хлорида; появляется синее окрашивание.

2. К 0,01 г лекарственной формы прибавляют 0,2 мл воды и 0,1 мл раствора серебра нитрата; выделяется осадок серого цвета.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кислота аскорбиновая *Метод йодиметрии*. Около 0,1 г (точная масса) порошка растворяют в 5 мл воды и титруют 0,1 моль/л раствором йода до слабо-жёлтого окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0088 г кислоты аскорбиновой.

Кальция глюконат. *Метод трилонометрии*. Около 0,05 г (точная масса) порошка растворяют в 3–5 мл воды при нагревании на водяной бане и охлаждают. Затем добавляют 0,2 мл индикатора кислотного хром темно-синего, 3–5 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,02242 г кальция глюконата.

ПРОПИСЬ 3. Дифенгидрамина гидрохлорида 0,005

Кальция глюконата 0,1

Декстрозы 0,1

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Дифенгидрамина гидрохлорид относится к веществам гигроскопичным.

Подлинность дифенгидрамина гидрохлорида определяют, используя реакцию взаимодействия с кислотой серной концентрированной с образованием ониевых соединений желтого цвета, которые при добавлении воды разрушаются, и наблюдается исчезновение окраски.

При количественном определении декстрозы рефрактометрическим методом в расчетной формуле не учитывают содержание дифенгидрамина гидрохлорид, так как его содержание в испытуемом растворе (0,005 г в 2 мл) на порядок меньше 5%.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый порошок без запаха, горького вкуса, вызывает на языке чувство онемения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Дифенгидрамина гидрохлорид. К 0,01 г порошка добавляют 0,1 мл кислоты серной концентрированной. Появляется жёлтое окрашивание, исчезающее при добавлении 0,2 мл воды.

Кальция глюконат.

1. К 0,05 г порошка прибавляют 1 мл кислоты уксусной разведённой, нагревают до кипения и добавляют 0,2 мл раствора аммония оксалата. Образуется белый осадок, нерастворимый в растворе аммиака, растворимый в разведённых минеральных кислотах.

2. К 0,02 г порошка прибавляют 1 мл воды и 0,1 мл раствора железа (III) хлорида. Появляется светло-зеленое окрашивание.

Декстроза. К 0,01 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, по 0,5 мл реактивов Фелинга № 1 и № 2 и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дифенгидрамина гидрохлорид. Метод аргентометрии (Фаянса). К 0,1 г порошка (т.м.) прибавляют 2–3 мл воды, 1–2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям кислоты уксусной разведённой до зеленовато-жёлтого окрашивания и титруют 0,02 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,02 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005836 г дифенгидрамина (димедрола).

Кальция глюконат. Метод трилонометрии. Около 0,2 г порошка (т.м.) растворяют в 10 мл воды при нагревании. После охлаждения прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,02242 г кальция глюконата.

Декстроза. Метод рефрактометрии. Около 0,2 г порошка (т.м.) растворяют в 1,5 мл воды при нагревании на водяной бане (так как кальция глюконат медленно растворим в воде), охлаждают, объём раствора доводят водой до 2 мл и определяют показатель преломления раствора и воды очищенной на рефрактометре.

Содержание декстрозы (X) в граммах рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{декстр.}} (\text{г}) = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1] \cdot V \cdot P_{\text{проп.}} \cdot 100}{F_{\text{декстр.}} \cdot a \cdot (100 - B)}$$

где n — показатель преломления анализируемого раствора при 20°C:

n_0 — показатель преломления воды очищенной при 20°C;

F_1 – фактор прироста показателя преломления раствора кальция глюконата, равный 0,00160;

P – масса порошка по прописи, г;

$F_{\text{глюк.}}$ – фактор прироста показателя преломления раствора безводной декстрозы равный 0,00142;

B – содержание влаги в декстрозе, %;

C_1 – концентрация кальция глюконата в анализируемом растворе, %;

a – точная масса порошка, взятого для приготовления раствора, г;

V – объем воды, взятый для приготовления раствора, мл.

ПРОПИСЬ 4. Бендазола гидрохлорида

Кислоты никотиновой по 0,03

Сахара 0,3

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности и количественный анализ ингредиентов порошка проводят без разделения.

Особенностью количественного анализа ингредиентов данной лекарственной формы является то, что определение проводят из одной навески.

Содержание бендазола гидрохлорида в порошке можно индивидуально определить методом аргентометрии с использованием в качестве индикатора железоаммониевых квасцов в смеси с аммония тиоцианатом. Количественное определение кислоты никотиновой проводят методом алкалиметрии совместно с бендазола гидрохлоридом. Объем натрия гидроксида, пошедшего на титрование кислоты никотиновой, рассчитывают по разности между объемом натрия гидроксида, израсходованного на сумму двух ингредиентов, и объемами серебра нитрата и аммония тиоцианата.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый со слегка желтоватым оттенком порошок, солено-горького вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Бендазола гидрохлорид. К 0,01 г порошка прибавляют 1 мл воды, 2–3 капли кислоты хлороводородной разведённой, 3–5 капель 0,1 моль/л раствора йода и взбалтывают; образуется осадок серебристо-красного цвета.

Кислота никотиновая.

1. К 0,02 г порошка прибавляют 0,5 мл 1% этанольного раствора 2,4-динитрохлорбензола, выпаривают на водяной бане, охлаждают и прибавляют по 0,3 мл раствора натрия гидроксида и 96% этанола. Появляется красное или фиолетово-красное окрашивание.

2. 0,1 г порошка нагревают с 0,1 г натрия карбоната безводного, появляется запах пиридина.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение суммы кислоты никотиновой и бендазола гидрохлорида. Метод алкалиметрии. Около 0,2 г порошка (точная масса) растворяют в 2 мл тёплой свежeproкипячённой воды, охлаждают, прибавляют 5 мл этанольно-хлороформной смеси (1:1), нейтрализованной по фенолфталеину, и сумму ингредиентов титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (V_1) до окрашивания водного слоя в розовый цвет (индикатор – фенолфталеин).

Определение бендазола гидрохлорида. Метод аргентометрии. К оттитрованной жидкости прибавляют 1 мл кислоты азотной разведённой, 0,1 мл 0,1 моль/л раствора аммония тиоцианата (V_2), 0,5 мл раствора железоаммониевых квасцов и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата (V_3) до исчезновения красной окраски.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,02447 г дибазола.

Количество 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, израсходованное на титрование бендазола гидрохлорида, рассчитывают по разности: ($V_3 \cdot k_3 - V_2 \cdot k_2$).

Содержание бендазола гидрохлорида в граммах рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{БЕНДАЗОЛА}} = \frac{(V_3 \cdot k_3 - V_2 \cdot k_2) \cdot 0,2447 \cdot P_{\text{ПРОП.}}}{a}$$

где $P_{\text{ПРОП.}}$ – масса порошка по прописи, г;

a – масса порошка, взятая для анализа.

Количество 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, израсходованное на титрование кислоты никотиновой, рассчитывают по разности:

$$V_1 \cdot k_1 - (V_3 \cdot k_3 - V_2 \cdot k_2)$$

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01231 г кислоты никотиновой.

Содержание кислоты никотиновой в г рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{НИКОТ.К-ТЫ}} = \frac{[V_1 \cdot k_1 - (V_3 \cdot k_3 - V_2 k_2) \cdot 0,01231 \cdot P_{\text{ПРОП.}}]}{a}$$

где $P_{\text{ПРОП.}}$ – масса порошка по прописи, г;

a – масса порошка, взятая для анализа.

ПРОПИСЬ 5. Кислоты ацетилсалициловой 0,3
Кофеина-бензоата натрия 0,1

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности и количественный анализ ингредиентов порошка проводят без разделения.

Так как кофеин-бензоат натрия является веществом двойного состава, определение его содержания проводят по одному из компонентов препарата, а расчеты проводят на препарат в целом, учитывая фактическое содержание в нем определяемого соединения.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый порошок, без запаха, слабого кисло-горького вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кислота ацетилсалициловая. К 0,02–0,03 г порошка прибавляют 0,2 мл реактива Марки и слегка нагревают, образуется ауриновый краситель (красное окрашивание).

Кофеин в кофеине-бензоате натрия. В фарфоровую чашку помещают 0,01–0,02 г порошка, прибавляют 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведённой, 0,5 мл раствора водорода пероксида или раствора хлорамина и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают и смачивают 0,1 мл раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

Бензоат-ион. 0,05 г порошка растворяют в 1 мл воды и прибавляют 0,2 мл раствора железа (III) хлорида, образуется осадок буровато-розоватого цвета.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кофеин-бензоат натрия. *Метод ацидиметрии* по натрия бензоату.

Около 0,1 г (точная масса) растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5–6 мл диэтилового эфира, 0,2 мл раствора метилового оранжевого и 0,1 мл метиленового синего и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлористо-водородной до перехода зелёного окрашивания в лиловое.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористо-водородной соответствует 0,01441 г натрия бензоата.

Содержание натрия бензоата в кофеине-бензоате натрия составляет 60%.

Содержание кофеина-бензоата натрия в граммах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0,01441 \cdot 100 \cdot P_{\text{ПРОП.}}}{a \cdot b}$$

где V – объем 0,1 моль/л кислоты хлористо-водородной, в мл;

P_{ПРОП.} – масса порошка по прописи, в г;

a – масса порошка, взятая для анализа, в г;

b – содержание натрия бензоата в кофеине-бензоате натрия, в %.

Кислота ацетилсалициловая. Метод алкалиметрии. Около 0,1 г (точная масса) порошка растворяют в 5 мл этанола (можно изопропанола), нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г кислоты ацетилсалициловой.

ПРОПИСЬ 6. Пиридоксина гидрохлорида 0,05

Кислоты аскорбиновой 0,2

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности данного порошка проводят без разделения.

Количественное определение кислоты аскорбиновой проводят йодиметрически. Сумму пиридоксина гидрохлорида и кислоты аскорбиновой оттитровывают алкалиметрически, и объем натрия гидроксида, прореагировавшего с пиридоксина гидрохлоридом, определяют по разности, с учетом изменения фактора эквивалентности кислоты аскорбиновой при алкалиметрическом и йодиметрическом определении. Индивидуально содержание пиридоксина гидрохлорида можно определить методом аргентометрии.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый порошок, без запаха, горьковато-кислого вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Пиридоксина гидрохлорид. К 0,01 г порошка прибавляют 1–2 мл раствора железа (III) хлорида, появляется красное окрашивание, исчезающее при прибавлении кислоты серной разведённой.

Кислота аскорбиновая и хлорид-ион. К 0,01 г порошка прибавляют 0,3 мл воды и 0,1 мл раствора серебра нитрата. Выделяется белый осадок серебра хлорида (пиридоксина гидрохлорид), а затем металлическое серебро в виде серого осадка (кислота аскорбиновая).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Точную массу одного порошка помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды, перемешивают, объём раствора в колбе доводят водой до метки (раствор А).

Кислота аскорбиновая. Метод йодиметрии. 10 мл раствора А титруют 0,1 моль/л раствором йода до слабо-желтого окрашивания (V_{I_2}).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,008806 г кислоты аскорбиновой.

Пиридоксина гидрохлорид и кислота аскорбиновая. 10 мл раствора А титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до ясно-желтого окрашивания, индикатор – нейтральный красный (V_{NaOH}).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,02056 г пиридоксина гидрохлорида.

Содержание пиридоксина гидрохлорида рассчитывают с учетом факторов эквивалентности по формуле:

$$X = \frac{(V_{NaOH} k_1 - \frac{V_{I_2}}{2} k_2) \cdot T \cdot V_{КОЛБЫ} \cdot P_{ПРОП.}}{a \cdot V_{ПИПЕТКИ}}$$

ПРОПИСЬ 7. Папаверина гидрохлорида 0,02
Бензокаина 0,2

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности и количественный анализ ингредиентов порошка проводят без разделения.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый со слегка желтоватым оттенком порошок, солено-горького вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Папаверина гидрохлорид. К 0,05 г порошка прибавляют 2–3 капли реактива Марки и слегка нагревают на водяной бане. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Бензокаин. К 0,05 г порошка прибавляют 1 мл разведённой кислоты хлористо-водородной, нагревают до растворения и охлаждают, прибавляют 0,3 мл 1% раствора натрия нитрита и 0,5 мл полученного раствора вливают в 2 мл щелочного раствора β-нафтола. Появляется оранжево-красное окрашивание (образование азокрасителя).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Папаверина гидрохлорид. Метод алкалиметрии. Около 0,1 г порошка (точная масса) растворяют в 2 мл тёплой свежeproкипячённой воды, охлаждают, прибавляют 5 мл этанольно-хлороформной смеси (1:1), нейтрализованной по фенолфталеину, и титруют 0,05 моль/л раствором натрия гидроксида до окрашивания водного слоя в розовый цвет (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,05 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,0188 г папаверина гидрохлорида.

Бензокаин. Метод нитритометрии. Около 0,05 г порошка (точная масса) растворяют в 5 мл разведенной хлористо-водородной кислоты при нагревании, охлаждают, прибавляют 20 мл воды, 0,5 г калия бромида 0,1 мл 0,5% раствора нейтрального красного и титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до перехода малинового окрашивания в голубое.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г анастезина.

ВОПРОСЫ КОНТРОЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Какой приказ регламентирует внутриаптечный контроль качества лекарственных средств?
2. Дайте характеристику видам контроля в процессе и после приготовления лекарственных средств в условиях аптеки.
3. Какие лекарственные формы подвергаются качественному анализу, а какие полному химическому анализу?
4. Приведите классификацию лекарственных форм:
 - а) по агрегатному состоянию;
 - б) по количеству компонентов.
5. Приведите общую схему анализа сложных лекарственных форм в условиях аптеки.
6. Приведите анализ многокомпонентных лекарственных форм (на примере):
 - а) без разделения;
 - б) с разделением.
7. Дайте характеристику качественному экспресс-анализу.
8. Какие требования предъявляются к определению подлинности ингредиентов в сложных лекарственных формах, и чем они отличаются от испытания подлинности индивидуальных лекарственных веществ?
9. Охарактеризуйте особенности количественного анализа лекарственных форм экспресс-методом. На чем основан выбор методик количественного определения ингредиентов в сложных лекарственных формах?
10. Напишите формулы расчета содержания ингредиентов в жидкой и твердой лекарственных формах при анализе:
 - а) объемным методом (прямое и обратное титрование);
 - б) по разности;
 - в) методом рефрактометрии.
11. В каких случаях рассчитывается средний ориентировочный титр, какие формулы для его расчета используются?
12. Объясните расчет массы (и объема) лекарственной формы, которую необходимо взять для количественного определения отдельных ингредиентов экспресс-методом и объема титранта, который пойдет на титрование ингредиента в сложной лекарственной форме.
13. Какие растворы аптечного изготовления относятся к стерильным растворам?

14. Особые требования, предъявляемые к изготовлению и контролю качества стерильных растворов в условиях аптеки.
15. По каким показателям оцениваются растворы для инъекций и глазные капли до и после стерилизации?
16. Каким образом и с каким количеством образцов осуществляется физический контроль лекарственных форм, требующих стерилизации?
17. В каких единицах измеряют отклонения, допустимые в общем объеме жидкого лекарственного препарата по приказу № 751н?
18. Сколько раз и в каком объёме проводится испытание растворов для инъекций на отсутствие механических включений?
19. Каким образом осуществляется контроль на видимые и невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах?
20. Приведите особенности анализа порошков.
21. По каким показателям качества устанавливается неудовлетворительность изготовленных лекарственных препаратов (порошки)?
22. Как проводят физический контроль твердых лекарственных препаратов – порошков?
23. Приведите схемы качественного и количественного анализа всех порошков, приведенных выше, с соответствующими уравнениями реакций и расчетными формулами.
24. С разделением или без разделения проводится анализ подлинности и количественное определение ингредиентов в вышеперечисленных порошках?
25. В чем заключаются особенности количественного анализа порошков экспресс-методом.
26. Приведите расчетную формулу определения декстрозы рефрактометрическим методом в порошках. Поясните, в чем заключается ее отличие от формулы определения декстрозы в микстуре таким же методом?

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Практикант в аптеке, определяя присутствие галогенидов реакцией с раствором серебра нитрата в лекарственном препарате состава:

Кальция хлорида

Натрия бромида 10,0

Натрия тиосульфата 20,0

Воды очищенной до 100,0

наблюдал, что образовавшийся жёлтый осадок быстро изменял окраску от бурой до чёрной. Объясните, какие процессы происходят в реакционной смеси? Напишите уравнения химических реакций и сделайте заключение, можно ли таким образом открывать галогениды в данной лекарственной форме?

Задача № 2. При качественном определении тиосульфат-иона в лекарственной форме состава:

Кальция хлорида

Натрия бромида по 10,0

Натрия тиосульфата 20,0

Воды очищенной до 100,0

провизор-аналитик отметил, что жёлтого осадка не выпадает, хотя запах диоксида серы обнаруживался. На основании этого он сделал вывод, что вместо натрия тиосульфата в растворе находится другое вещество. Назовите, какое это вещество? Напишите уравнения химических реакций.

Задача № 3. Практикант в аптеке, определяя присутствие галогенидов с раствором серебра нитрата в лекарственной форме состава:

Кальция хлорида

Натрия бромида по 10,0

Натрия тиосульфата 20,0

Воды очищенной до 100,0

наблюдал, что образовавшийся жёлтый осадок быстро изменял окраску от бурой до чёрной. Объясните, какие процессы происходят в реакционной смеси? Напишите уравнения химических реакций и сделайте заключение, можно ли таким образом открывать галогениды в данной лекарственной форме?

Задача № 4. Объясните, какая ошибка была допущена при изготовлении лекарственного препарата состава:

Сульфацетамида-натрия 1,0

Натрия тиосульфата 0,015

Раствора кислоты хлористо-водородной 0,1 моль/л 0,035

Воды для инъекций до 10,0 мл,

если через час после приготовления обнаружили выпадение мелкого осадка и пожелтение раствора?

Задача № 5. При определении кислоты аскорбиновой йодиметрическим методом в лекарственном препарате состава:

Кислоты аскорбиновой 5,0

Натрия гидрокарбоната 2,385

Натрия сульфита безводного 0,2

Воды для инъекций до 100,0 мл

провизор-аналитик забыл добавить раствор формальдегида. Объясните, на что был затрачен при этом титрованный раствор йода? Напишите уравнения реакций, приведите расчет молярной массы эквивалента, титра титранта по определяемому веществу при определении кислоты аскорбиновой йодиметрическим методом. Рассчитайте количество миллилитров лекарственного препарата, которое необходимо взять для анализа в случае использования титрантов с концентрацией 0,1 моль/л, М.м. кислоты аскорбиновой равна 176.

Задача № 6. Будут ли одинаковы факторы эквивалентности при определении кислоты аскорбиновой методами алкалиметрии и йодиметрии? Ответ подтвердите уравнениями реакций.

Задача № 7. Мешает ли кислота аскорбиновая обнаружению декстрозы по реакции «серебряного зеркала»? Ответ подтвердить уравнениями химических реакций.

Задача № 8. Можно ли использовать для обнаружения декстрозы в присутствии кислоты аскорбиновой реакцию конденсации с тимолом или реакцию образования оснований Шиффа? Ответ подтвердите уравнениями реакций.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

«КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СЛОЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ»

Выберите правильный ответ (один или несколько)

1. ОБЯЗАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЯЮТСЯ ВИДЫ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ

- 1) письменный
- 2) опросный
- 3) физический

2. В ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРАХ ДО СТЕРИЛИЗАЦИИ ПОДВЕРГАЮТСЯ ХИМИЧЕСКОМУ КОНТРОЛЮ

1) полному химическому анализу действующие вещества, изотонирующие и стабилизирующие вещества, а также определяются величина рН и отсутствие механических включений

2) полному химическому анализу действующие и стабилизирующие вещества

3) количественному анализу действующие, стабилизирующие, изотонирующие вещества

3. ДЛЯ РАСЧЕТА СРЕДНЕГО ОРИЕНТИРОВОЧНОГО ТИТРА, ЕСЛИ МОЛЯРНЫЕ МАССЫ ДВУХ ВЕЩЕСТВ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ СУММАРНО, РАЗНЫЕ, И В ЛЕКАРСТВЕННОЙ СМЕСИ ВЕЩЕСТВА ПРОПИСАНЫ В РАЗЛИЧНЫХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ СООТНОШЕНИЯХ, НЕОБХОДИМО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ФОРМУЛУ

$$1) T_{cp.op.} = \frac{a \cdot T_a + b \cdot T_b}{a + b}$$

$$2) T_{cp.op.} = \frac{a + b}{\frac{a}{T_a} + \frac{b}{T_b}}$$

$$3) T_{cp.op.} = \frac{(a + b) \cdot T_a \cdot T_b}{a \cdot T_b + b \cdot T_a}$$

4. ДЛЯ РАЗДЕЛЕННЫХ НА ДОЗЫ ПОРОШКОВ С ГИГРОСКОПИЧНЫМИ ИЛИ ВЫВЕТРИВАЮЩИМИСЯ ВЕЩЕСТВАМИ НЕОБХОДИМО ИСПОЛЬЗОВАТЬ КАПСУЛЫ

- 1) из писчей бумаги
- 2) из пергамента
- 3) из парафинированной или вощенной бумаги

5. БРОМИД- И ИОДИД-ИОНЫ ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ МОЖНО ОТКРЫТЬ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОМ С ПОМОЩЬЮ РЕАКТИВА

- 1) $\text{Ag NO}_3 + \text{NH}_4\text{OH}$
- 2) $\text{KMnO}_4 + \text{HCl}$ в среде хлороформа
- 3) $\text{Ag NO}_3 + \text{HNO}_3$

6. СТЕРИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ДОЛЖНА ОСУЩЕСТВЛЯТЬСЯ:

- 1) сразу же после изготовления
- 2) не позднее 1 часа
- 3) не позднее 3 часов

7. ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОМ РЕКОМЕНДУЮТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ

- 1) поляриметрия
- 2) рефрактометрия
- 3) флуориметрия
- 4) газожидкостная хроматография

8. РАССЧИТАТЬ СОДЕРЖАНИЕ ИНГРЕДИЕНТА В ПОРОШКАХ В ГРАММАХ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ЕГО МЕТОДОМ РЕФРАКТОМЕТРИИ МОЖНО ПО ФОРМУЛЕ:

$$1) X = \frac{(n - n_0) - C_1 \cdot F_1}{F}$$

$$2) X = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1] \cdot V_{\text{прон.}}}{F \cdot 100}$$

$$3) X = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1] \cdot V \cdot M_{\text{прон.}}}{F \cdot 100 \cdot m_{\text{г}}}$$

9. ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНЫЙ ВАРИАНТ РАСЧЕТНОЙ ФОРМУЛЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАТРИЯ БРОМИДА АРГЕНТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ПО ФАЯНСУ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ СОСТАВА

Дифенгидрамина гидрохлорида 0,2

Натрия бромиды 1,0

Раствора декстрозы 20% 100,0 мл

$$1) X = \frac{(V_1 k_1 - V_2 k_2) \cdot T \cdot 100}{V_{\text{аликв.}}}$$

$$2) X = \frac{(V_1 k_1 - V_2 k_2 - V_3 k_3) \cdot T \cdot 200,0}{V_{\text{аликв.}}}$$

$$3) X = \frac{(V_1 k_1 - V_2 k_2) \cdot T \cdot 200,0}{V_{\text{аликв.}}}$$

где V_1 – объем титрованного раствора серебра нитрата, мл;

V_2 – объем титрованного раствора натрия гидроксида, мл.

10. УКАЖИТЕ, В КАКИХ ЕДИНИЦАХ ИЗМЕРЯЮТ ОТКЛОНЕНИЯ, ДОПУСТИМЫЕ В ОБЩЕМ ОБЪЕМЕ ЖИДКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПО ПРИКАЗУ № 751н

1) в процентах

2) в граммах

3) в миллиграммах-процентах

11. ВЫБОРОЧНО ПРОВОДЯТ СЛЕДУЮЩИЕ ВИДЫ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ

1) письменный

2) физический

3) органолептический

12. В ГЛАЗНЫХ КАПЛЯХ С НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ ПОДВЕРГАЮТСЯ АНАЛИЗУ

1) полному химическому анализу действующие вещества

2) полному химическому анализу действующие, изотонирующие и стабилизирующие вещества, а также определяются величина рН и отсутствие механических включений

3) количественному анализу действующие и стабилизирующие вещества

13. ПРИ АНАЛИЗЕ СЛОЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С РАЗДЕЛЕНИЕМ ИСПОЛЬЗУЮТ

- 1) различия в химических свойствах
- 2) различную растворимость ингредиентов
- 3) различия в температурах плавления ингредиентов

14. ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (МИКСТУРЫ, КАПЛИ) МОЖНО ИЗРАСХОДОВАТЬ

- 1) не более 3 мл
- 2) не более 1 %
- 3) объем, который не превышает отклонения от общего объема, допустимого по приказу N 751н

15. УКАЖИТЕ ФОРМУЛУ ДЛЯ РАСЧЕТА СОДЕРЖАНИЯ ИНГРЕДИЕНТА В МИКСТУРЕ МЕТОДОМ ОБРАТНОГО ТИТРОВАНИЯ С КОНТРОЛЬНЫМ ОПЫТОМ

$$1) X = \frac{(V_{ко} - V_x) \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_n}$$

$$2) X = \frac{V_x \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_n}$$

$$3) X = \frac{(V_{к.о.} - V_x) \cdot k \cdot T \cdot V_{прон.}}{V_{ал.}}$$

$$4) X = \frac{(V_{к.о.} - V_x) \cdot k \cdot T \cdot M_{прон.}}{m_n}$$

16. ОТНОСИТЕЛЬНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ, ДОПУСТИМОЕ В МАССЕ ОТДЕЛЬНЫХ ДОЗ ПОРОШКОВ, РАССЧИТЫВАЕТСЯ ПО ФОРМУЛЕ

$$X = \frac{(M_0 - M)}{M_0} \cdot 100\%;$$

где М – действительная масса порошка в г;

СИМВОЛ M_0 ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- 1) средняя масса порошка
- 2) масса порошка по прописи

3) масса порошка, полученная при взвешивании

17. КОЛИЧЕСТВЕННОМУ ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИОДИД-ИОНА МЕТОДОМ ФАЯНСА С ИНДИКАТОРОМ ЭОЗИНАТОМ НАТРИЯ МЕШАЕТ

- 1) хлорид-ион
- 2) бромид-ион
- 3) хлорид-и бромид-ионы

18. ОБЩИМ МЕТОДОМ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУЛЬФАЦЕТАМИДА-НАТРИЯ И ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) комплексометрия
- 2) нитритометрия
- 3) ацидиметрия
- 4) алкалиметрия

19. МЕТОДОМ БРОМАТОМЕТРИИ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ СОСТАВА

Раствор цинка сульфата 0,5% – 10,0 мл

Прокаина гидрохлорида 0,2

Резорцина 0,05

можно определить компоненты:

- 1) прокаина гидрохлорид
- 2) резорцин
- 3) цинка сульфат
- 4) прокаина гидрохлорид вместе с резорцином

20. В ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРАХ ПОСЛЕ СТЕРИЛИЗАЦИИ ПОДВЕРГАЮТСЯ АНАЛИЗУ

1) полному химическому анализу – действующие вещества; определяются величина рН и отсутствие механических включений

2) полному химическому анализу – действующие и стабилизирующие вещества

3) качественному анализу – действующие вещества

4) качественному анализу – действующие и стабилизирующие вещества; определяется величина рН

21. ДЛЯ ФИЗИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПОРОШКОВ, РАЗДЕЛЕННЫХ НА ДОЗЫ, НЕОБХОДИМО ВЗЯТЬ

- 1) не менее 5
- 2) не менее 10
- 3) 10 % от количества порошков, но не менее 3

22. СОДЕРЖАНИЕ ИНГРЕДИЕНТА В МИКСТУРЕ В ГРАММАХ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ЕГО МЕТОДОМ РЕФРАКТОМЕТРИИ МОЖНО РАССЧИТАТЬ ПО ФОРМУЛЕ

$$1) X = \frac{(n - n_0) - C_1 \cdot F_1}{F}$$

$$2) X = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1] \cdot V_{\text{прон.}}}{F \cdot 100}$$

$$3) X = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1] \cdot V \cdot M_{\text{прон.}}}{F \cdot 100 \cdot m_n}$$

23. ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ПОРОШКОВ ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ ЗАКЛЮЧАЮТСЯ В

- 1) определении внешнего вида
- 2) определении степени измельчения и однородности смешения
- 3) определении талька
- 4) качественном и количественном анализе ингредиентов

24. ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУЛЬФАЦЕТАМИДА-НАТРИЯ В ПРЕПАРАТЕ

Раствор сульфацида-натрия 30%

Состава: Сульфацида-натрия 3,0

Натрия тиосульфата 0,5

Раствора кислоты хлороводородной 1 моль/л 0,035 мл

Воды для инъекций до 10 мл

МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ МЕТОД:

- 1) метод комплексонометрии
- 2) метод ацидиметрии
- 3) метод аргентометрии
- 4) метод рефрактометрии

25. ОДНОВРЕМЕННО ОТКРЫТЬ БЕНЗОАТ- И САЛИЦИЛАТ- ИОНЫ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОМ МОЖНО С ПОМОЩЬЮ РЕАКТИВА:

- 1) серебра нитратом в азотно-кислой среде
- 2) раствором меди (II) сульфата в эфире
- 3) реактивом Марки
- 4) Железа (III) хлоридом на хроматографической или фильтровальной бумаге

26. КОНТРОЛЬ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ НА ОТСУТСТВИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ ПРОВОДИТСЯ

- 1) до стерилизации
- 2) после стерилизации
- 3) до и после стерилизации

27. НАТРИЯ И КАЛИЯ ХЛОРИДЫ В СОСТАВЕ КРОВЕЗАМЕЩАЮЩИХ ЖИДКОСТЕЙ МОЖНО КОЛИЧЕСТВЕННО ОПРЕДЕЛИТЬ МЕТОДАМИ:

- 1) аргентометрии по Мору
- 2) аргентометрии по Фаянсу-Ходакову
- 3) аргентометрии по Кольтгофу

28. ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ СОСТАВА

Раствор цинка сульфата 0,5% – 10,0 мл

Прокаина гидрохлорида 0,2

Резорцина 0,05

МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ МЕТОДЫ

- 1) аргентометрия по Фольгарду
- 2) аргентометрия методом Мора
- 3) аргентометрия по Фаянсу
- 4) алкалиметрия

29. РУКОВОДИТЕЛИ АПТЕК ДОЛЖНЫ ОСУЩЕСТВЛЯТЬ КОНТРОЛЬ ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ПРАВИЛ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОТДЕЛЕНИЯХ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ПРИКРЕПЛЕННЫХ К АПТЕКЕ

- 1) один раз в месяц
- 2) один раз в квартал
- 3) один раз в полгода
- 4) один раз в год

30. ФИЗИЧЕСКОМУ КОНТРОЛЮ ИЗ КАЖДОЙ СЕРИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ТРЕБУЮЩИХ СТЕРИЛИЗАЦИИ, ПОСЛЕ РАСФАСОВКИ ДО СТЕРИЛИЗАЦИИ ПРОВЕРЯЮТСЯ В КОЛИЧЕСТВЕ **НЕ МЕНЕЕ**

- 1) 3 флаконов
- 2) 5 флаконов
- 3) 10 флаконов
- 4) 10% от количества флаконов в серии

31. ДЛЯ РАСЧЕТА СРЕДНЕГО ОРИЕНТИРОВОЧНОГО ТИТРА, ЕСЛИ МОЛЯРНЫЕ МАССЫ ДВУХ ВЕЩЕСТВ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ СУММАРНО, РАЗНЫЕ, И В ЛЕКАРСТВЕННОЙ СМЕСИ ВЕЩЕСТВА ПРОПИСАНЫ В БЛИЗКИХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ СООТНОШЕНИЯХ, НЕОБХОДИМО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ФОРМУЛУ

$$\begin{aligned} 1) \quad T_{cp.op.} &= \frac{a+b}{\frac{a}{T_a} + \frac{b}{T_b}} \\ 2) \quad T_{cp.op.} &= \frac{a \cdot T_a + b \cdot T_b}{a+b} \\ 3) \quad T_{cp.op.} &= \frac{(a+b) \cdot T_a \cdot T_b}{a \cdot T_b + b \cdot T_a} \end{aligned}$$

32. УКАЖИТЕ ФОРМУЛУ ДЛЯ РАСЧЕТА СОДЕРЖАНИЯ ИНГРЕДИЕНТА В МИКСТУРЕ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ТИТРОВАНИЯ

$$\begin{aligned} 1) \quad X &= \frac{(V_{ко} - V_x) \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_n} \\ 2) \quad X &= \frac{V_x \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_n} \\ 3) \quad X &= \frac{(V_{к.о.} - V_x) \cdot k \cdot T \cdot V_{прон.}}{V_{ал.}} \end{aligned}$$

$$4) X = \frac{V_x \cdot k \cdot T \cdot V_{\text{прон.}}}{V_{\text{ал.}}}$$

33. ПАСПОРТ ПИСЬМЕННОГО КОНТРОЛЯ СОХРАНЯЕТСЯ В АПТЕКЕ

- 1) 1 месяц
- 2) 2 месяца
- 3) 3 месяца
- 4) 6 месяцев

34. ПРОВЕРКА ОДНОРОДНОСТИ ПОРОШКОВ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ВЫБОРОЧНО

- 1) до разделения массы на дозы
- 2) после разделения массы на дозы

35. ВОДА ОЧИЩЕННАЯ ДОЛЖНА НАПРАВЛЯТЬСЯ В ТЕРРИТОРИАЛЬНУЮ КОНТРОЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКУЮ ЛАБОРАТОРИЮ НА АНАЛИЗ

- 1) один раз в месяц
- 2) один раз в квартал
- 3) один раз в полгода

36. ПРАВИЛЬНЫМ ВАРИАНТОМ РАСЧЕТНОЙ ФОРМУЛЫ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ НАТРИЯ БРОМИДА АРГЕНТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ПО ФАЯНСУ В МИКСТУРЕ СОСТАВА

Кальция хлорида 6,0 – 200,0 мл

Натрия бромиды 4,0

Прокаина гидрохлорида 1,0

ЯВЛЯЕТСЯ:

$$1) X = \frac{(V_1 k_1 - V_2 k_2) \cdot T \cdot 100}{V_{\text{аликв.}}}$$

$$2) X = \frac{(V_1 k_1 - V_2 k_2 - V_3 k_3) \cdot T \cdot 200,0}{V_{\text{аликв.}}}$$

$$3) X = \frac{(V_1 k_1 - V_2 k_2) \cdot T \cdot 200,0}{V_{\text{аликв.}}}$$

где V_1 – объем титрованного раствора серебра нитрата, мл;

V_2 – объем титрованного раствора трилона Б, мл

V_3 – объем титрованного раствора натрия гидроксида, мл.

37. ВИДЫ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ ОБЯЗАТЕЛЬНЫМИ

- 1) письменный
- 2) опросный
- 3) органолептический

38. ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОМ РЕКОМЕНДУЮТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ

- 1) газожидкостную хроматографию
- 2) флуориметрию
- 3) рефрактометрию

39. В ГЛАЗНЫХ КАПЛЯХ С НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ ПОДВЕРГАЮТСЯ АНАЛИЗУ

1) полному химическому анализу действующие, изотонирующие и стабилизирующие вещества, а также определяются величина pH и отсутствие механических включений

2) полному химическому анализу действующие вещества

3) полному химическому анализу действующие и стабилизирующие вещества

40. ОБЯЗАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЯЮТСЯ ВИДЫ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ

- 1) опросный
- 2) физический
- 3) контроль при отпуске

41. СТЕРИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ДОЛЖНА ОСУЩЕСТВЛЯТЬСЯ, СЧИТАЯ ОТ НАЧАЛА ИЗГОТОВЛЕНИЯ

- 1) не позднее 1 часа
- 2) не позднее 3 часов
- 3) не позднее 6 часов

42. ПРИ АНАЛИЗЕ СЛОЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С РАЗДЕЛЕНИЕМ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ

- 1) различия в химических свойствах
- 2) различия в температурах плавления ингредиентов
- 3) различия в окислительно-восстановительных потенциалах

43. ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУЛЬФАЦЕТАМИДА-НАТРИЯ В ПРЕПАРАТЕ

Раствор сульфацида-натрия 30%

Состава: Сульфацида-натрия 3,0

Натрия тиосульфата 0,5

Раствора кислоты хлороводородной 1 моль/л 0,035 мл

Воды для инъекций до 10 мл

МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ МЕТОД

- 1) метод рефрактометрии
- 2) метод аргентометрии
- 3) метод броматометрии
- 4) метод ацидиметрии

44. **ВЫБОРОЧНО** ПРОВОДЯТ ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ:

- 1) контроль при отпуске
- 2) химический
- 3) физический

45. ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОМ РЕКОМЕНДУЮТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

- 1) поляриметрии
- 2) рефрактометрии
- 3) флуориметрии
- 4) газожидкостной хроматографии

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	13	2	25	4	37	2
2	1	14	3	26	3	38	3
3	2, 3	15	3	27	1	39	1
4	3	16	2	28	3	40	3
5	2	17	2	29	2	41	2
6	3	18	2	30	2	42	3
7	2	19	4	31	2	43	4
8	3	20	1	32	4	44	3
9	1	21	3	33	2	45	2
10	1	22	2	34	1		
11	2	23	2	35	2		
12	2	24	2	36	2		

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Приложение N 3
к Правилам изготовления и отпуска
лекарственных препаратов для медицинского
применения аптечными организациями,
индивидуальными предпринимателями,
имеющими лицензию на фармацевтическую
деятельность, утвержденным приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 26 октября 2015 г. № 751н

ДОПУСТИМЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ В МАССЕ, ОБЪЕМЕ, КОНЦЕНТРАЦИИ И ПОГРЕШНОСТИ ПРИ ИЗМЕЛЬЧЕНИИ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Таблица 1

*Допустимые отклонения в массе отдельных доз
(в том числе при фасовке) порошков*

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	± 15
Свыше 0,1 до 0,3	± 10
Свыше 0,3 до 1	± 5
Свыше 1 до 10	± 3
Свыше 10 до 100	± 3
Свыше 100 до 250	± 2
Свыше 250	$\pm 0,3$

Примечание:

- 1. Отклонения допускаются в том числе при фасовке порошковыми дозаторами.*
- 2. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков (в том числе при фасовке), определяются на прописанную дозу одного порошка. Отклонения, допустимые в общей массе гомеопатических тритураций, определяются на прописанную массу тритурации.*

Таблица 1.1

*Допустимые отклонения в массе отдельных доз
(в том числе при фасовке) гранул*

Прописанная масса, г	Отклонения, %
Свыше 1 до 10	± 4
Свыше 10 до 100	± 3

Таблица 2

*Допустимые отклонения в массе навески
отдельных лекарственных средств в порошках и суппозиториях
(при изготовлении методом выкатывания или выливания)*

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. Среднюю массу определяют взвешиванием (с точностью до 0,01 г) не менее 10 суппозиториев. При изготовлении менее 10 штук взвешивают все суппозитории.
2. Отклонения в массе суппозиториев от средней массы определяют взвешиванием каждого суппозитория с минимальной выборкой 5 штук.
3. Допустимые отклонения от средней массы не должны превышать $\pm 5\%$.
4. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных средств в суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания), определяются на дозу каждого лекарственного средства, входящего в эти лекарственные формы.

Таблица 3

*Допустимые отклонения в общем объеме жидких лекарственных
форм при изготовлении массо-объемным методом <*>*

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

Таблица 4

*Допустимые отклонения в массе навески отдельных
лекарственных средств в жидких лекарственных формах
при изготовлении массо-объемным методом <*>*

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	± 20
Свыше 0,02 до 0,2	± 15

Продолжение таблицы 4

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

Таблица 5

Допустимые отклонения в общей массе жидких лекарственных форм при изготовлении методом 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

Таблица 6

Допустимые отклонения в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах при изготовлении методом по массе и в мазях <>*

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:

<*> Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах при изготовлении способом по массе или массо-объемным способом, а также в мазях, определяются не на концентрацию в процентах, а на массу навески каждого лекарственного средства, входящего в эти лекарственные формы.

Например, при изготовлении 10 мл 2% раствора пилокарпина гидрохлорида масса навески должна составлять 0,2 г, для которой допускается отклонение $\pm 10\%$. При анализе достаточно установить, что было взято не менее 0,18 г и не более 0,22 г пилокарпина гидрохлорида.

Таблица 7

Допустимые отклонения в общей массе мазей

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 5	± 15
Свыше 5 до 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 30	± 7
Свыше 30 до 50	± 5
Свыше 50 до 100	± 3
Свыше 100	± 2

Таблица 7.1

*Допустимые отклонения в общей массе
гомеопатических мазей в тубах*

Прописанная масса, г	Отклонения, %
Свыше 50 до 100	± 4

Таблица 8

*Допустимые отклонения в концентрации
концентрированных растворов*

Содержание лекарственного средства (%)	Отклонения (от обозначенного %)
До 20%	Не более $\pm 2\%$
Свыше 20%	Не более $\pm 1\%$

Таблица 9

Допустимые погрешности при измерении величины pH

Метод измерения	Максимальная погрешность в единицах pH при измерении	
	с интервалом pH 1 – 2	с интервалом pH 0,3 – 0,7
Потенциометрический	0,6	0,05
Индикаторной бумагой	1	0,3

Примечание: Измерения pH проводят в сравнении с водой очищенной или водой для инъекций.

Интервалы pH и изменения цвета индикаторов

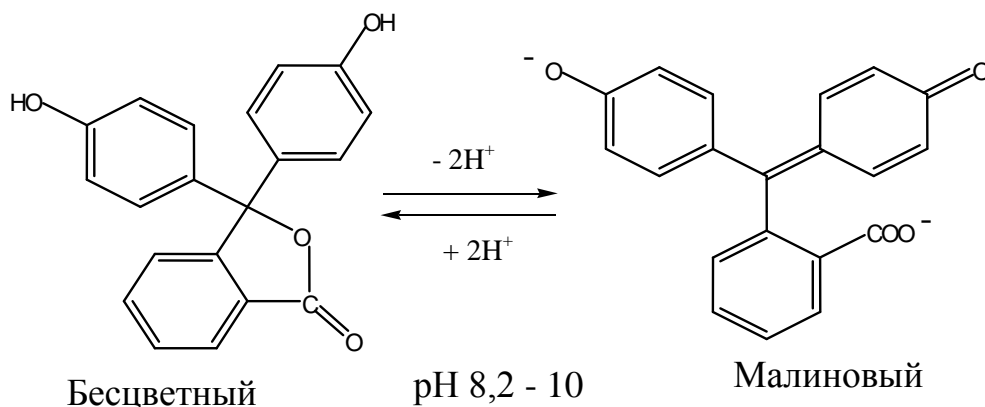
Название	Интервал pH пере- хода цвета	Изменение цвета
Метиловый фиолетовый	0,1 – 1,5	Желтый – зеленый
Малахитовый зеленый	0,1 – 2,0	Желтый – зеленовато-голубой
Крезоловый красный	0,2 – 1,8	Красный – желтый
Крезоловый пурпуровый	1,2 – 2,8	Розово-красный – желтый
Тимоловый синий	1,2 – 2,8	Красный – желтый
Тропеолин 00	1,4 – 3,2	Красный – желтый
Метиловый фиолетовый	1,5 – 3,2	Зеленый – фиолетовый
Диметиловый желтый	3,0 – 4,0	Красный – желтый
Метиловый оранжевый	3,0 – 4,4	Красный – желтый
Бромфеноловый синий	3,0 – 4,6	Желтый – синий
Конго красный	3,0 – 5,2	Сине-фиолетовый – красный
Бромкрезоловый зеленый (синий)	3,8 – 5,4	Желтый – синий
Ализариновый красный С	4,6 – 6,0	Желтый – пурпурно-красный
Метиловый красный	4,2 – 6,2	Красный – желтый
Лакмоид	4,4 – 6,2	Красный – синий
Бромкрезоловый пурпуровый	5,2 – 6,8	Желтый – пурпуровый
Бромтимоловый синий	6,0 – 7,6	Желтый – синий
Нейтральный красный	6,8 – 8,0	Красный – желтый
Феноловый красный	6,8 – 8,4	Желтый – красный
Крезоловый красный	7,2 – 8,8	Желтый – пурпурно-красный
α-Нафтолфталеин	7,4 – 8,6	Желтовато-розовый – зеленовато-синий
Крезоловый пурпуровый	7,4 – 9,0	Желтый – фиолетовый
Тимоловый синий	8,0 – 9,6	Желтый – синий
Фенолфталеин	8,2 – 10,0	Бесцветный – ярко-розовый
Тимолфталеин	9,4 – 10,6	Бесцветный – синий
Ализариновый желтый Р	10,0 – 12,0	Светло-желтый – красно-оранжевый
Малахитовый зеленый	11,4 – 13,0	Зеленовато-голубой – бесцветный
Индиго-кармин	11,6 – 14,0	Синий – желтый

ИНДИКАТОРЫ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

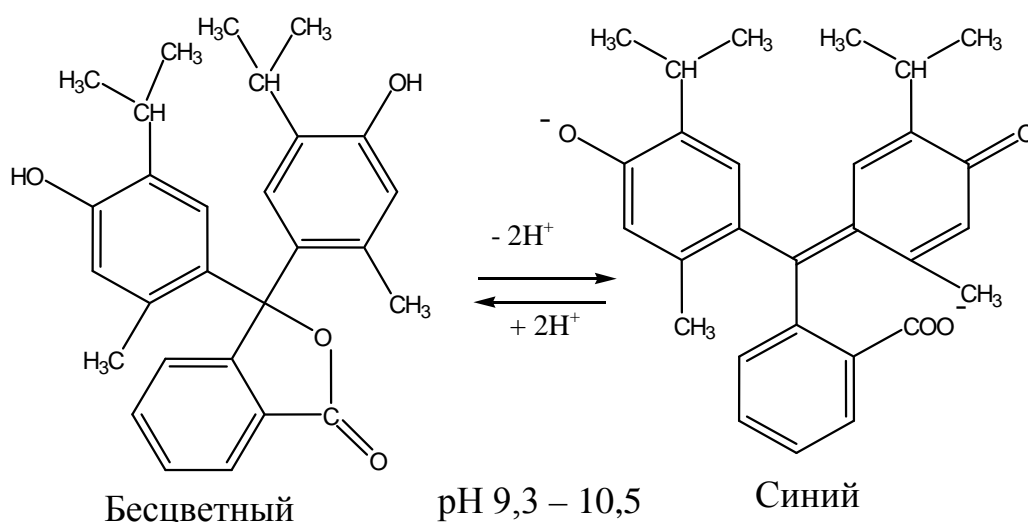
Индикаторы кислотно-основного титрования

В водных средах

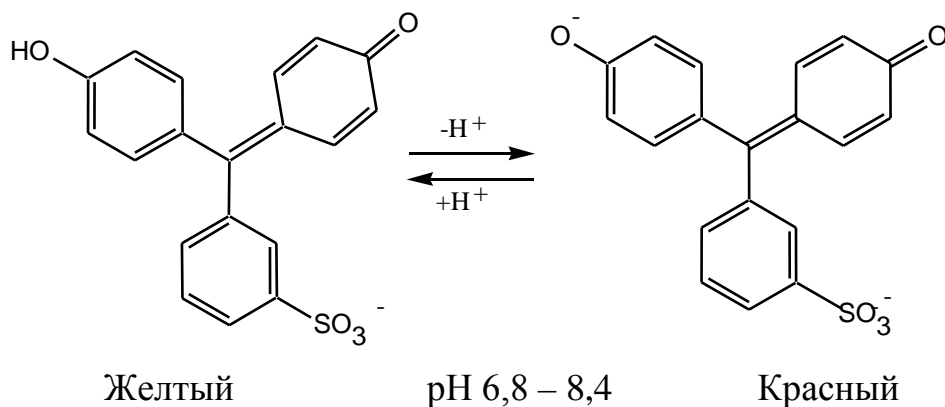
Фенолфталейн



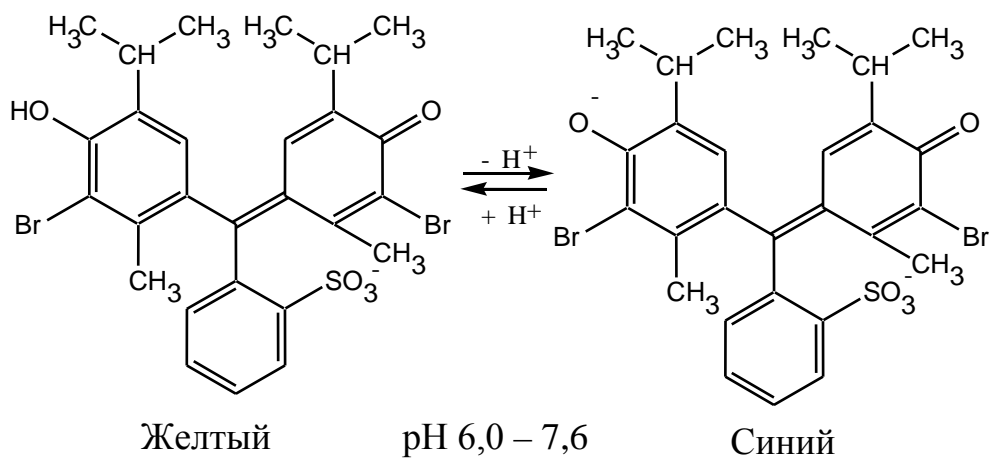
Тимолфталейн



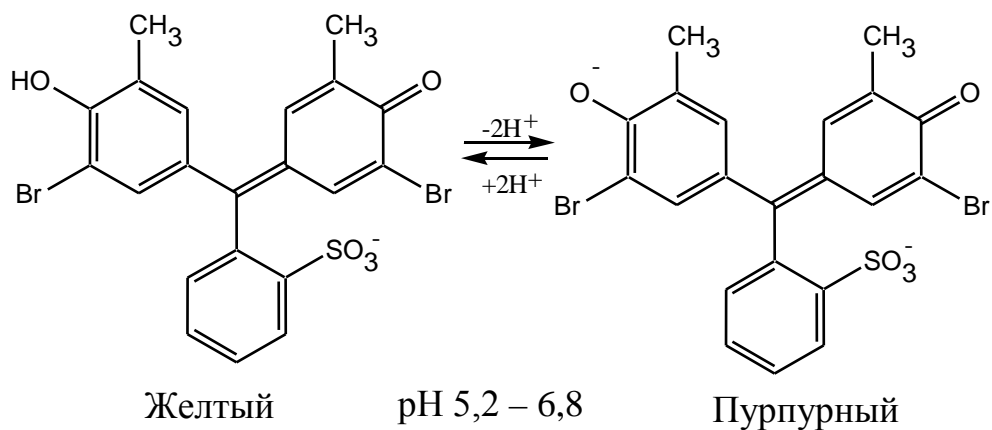
Феноловый красный



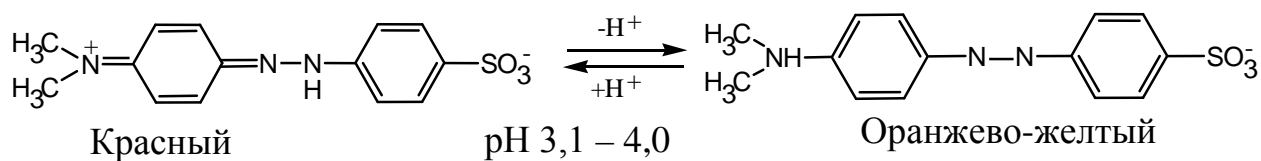
Бромтимоловый синий



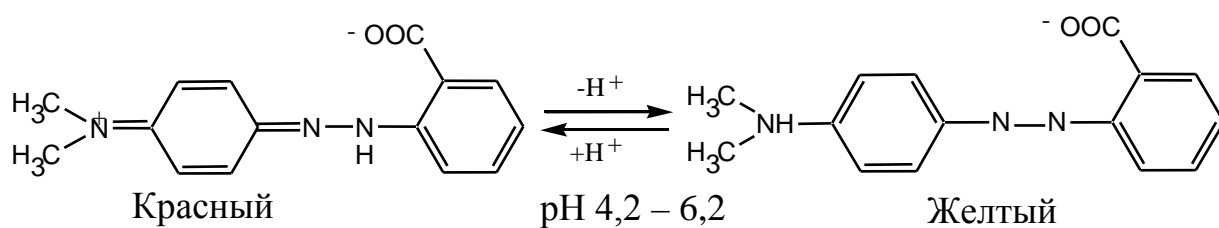
Бромкрезоловый пурпурный



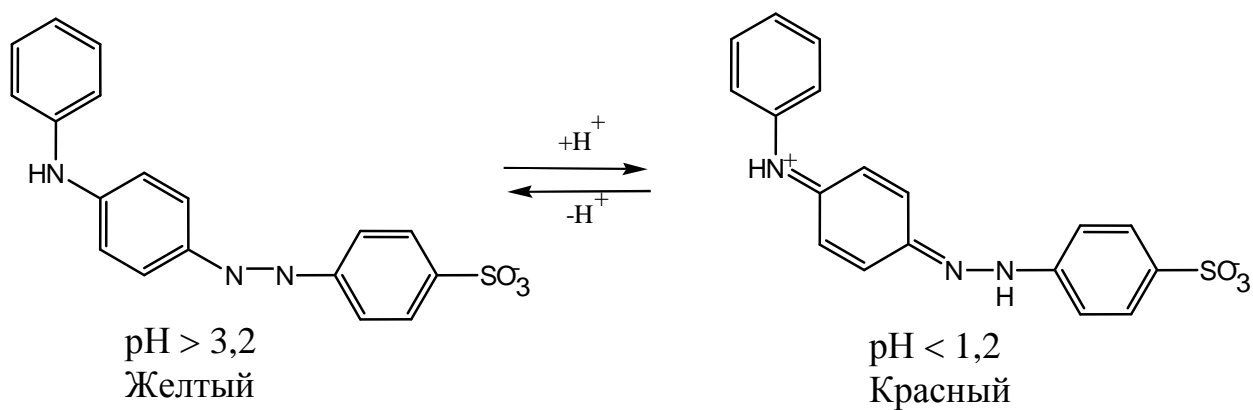
Метиловый оранжевый



Метиловый красный

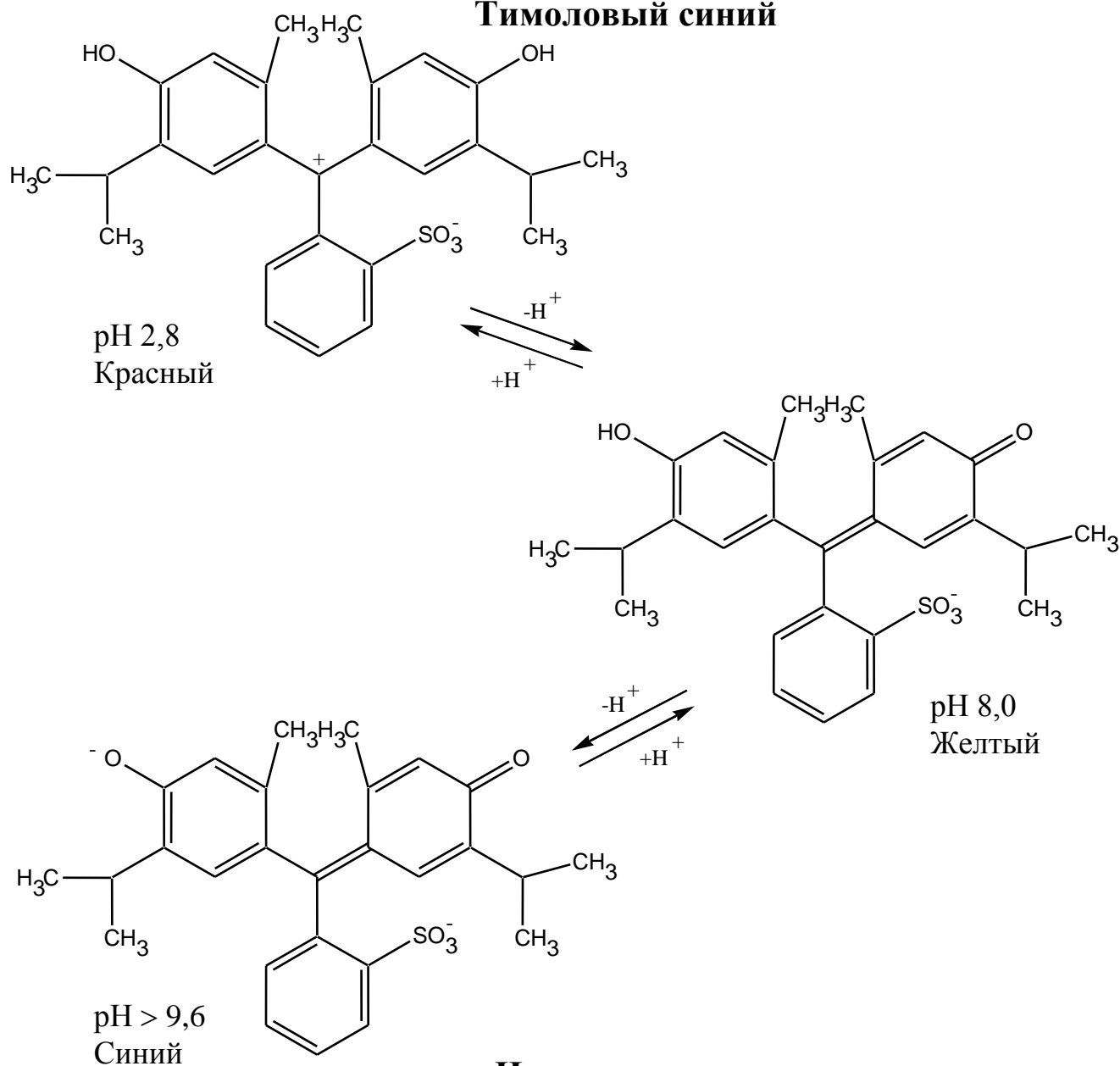


Кристаллический фиолетовый



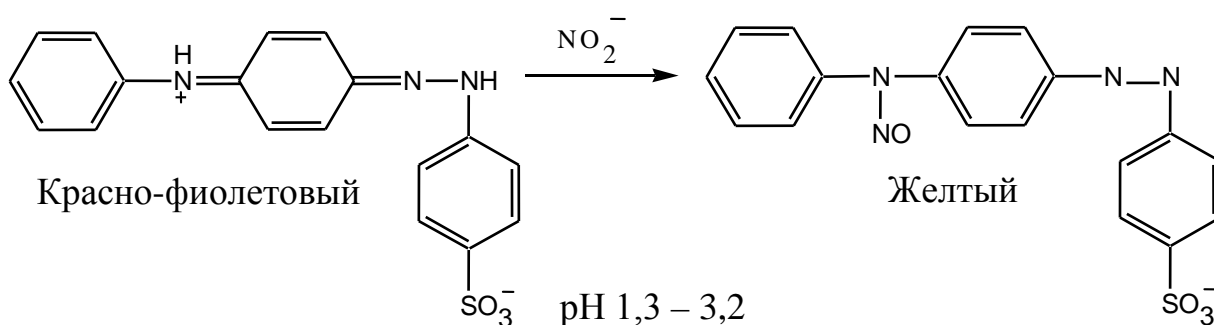
Титрование в основных (протолитических) растворителях

Тимоловый синий

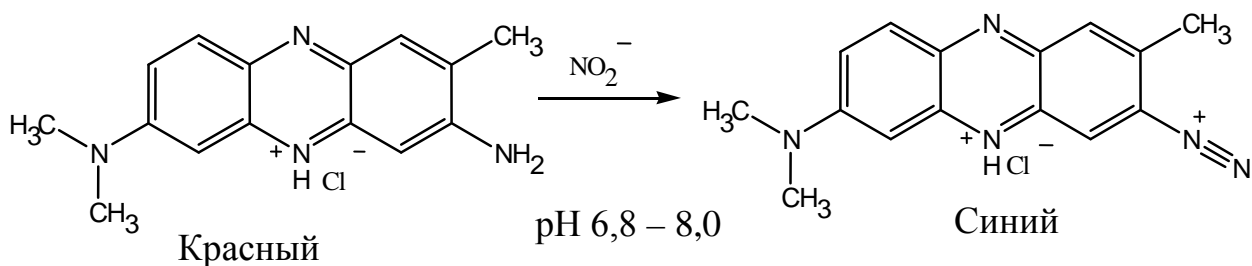


Нитритометрия Внутренние индикаторы

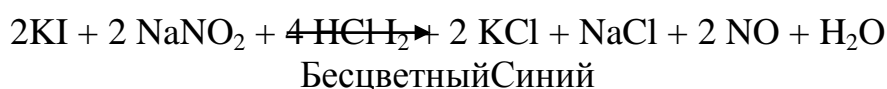
Тропеолин 00



Нейтральный красный

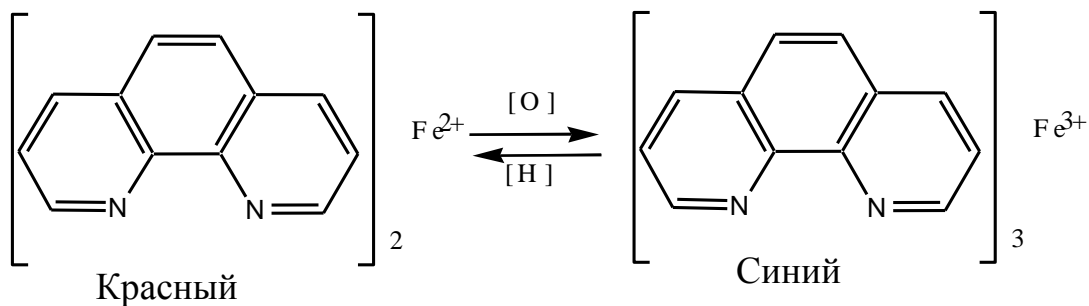


Внешний индикатор Йодкрахмальная бумага



Окислительно-восстановительные методы Редокс-индикаторы

1,1'-Фенантролин

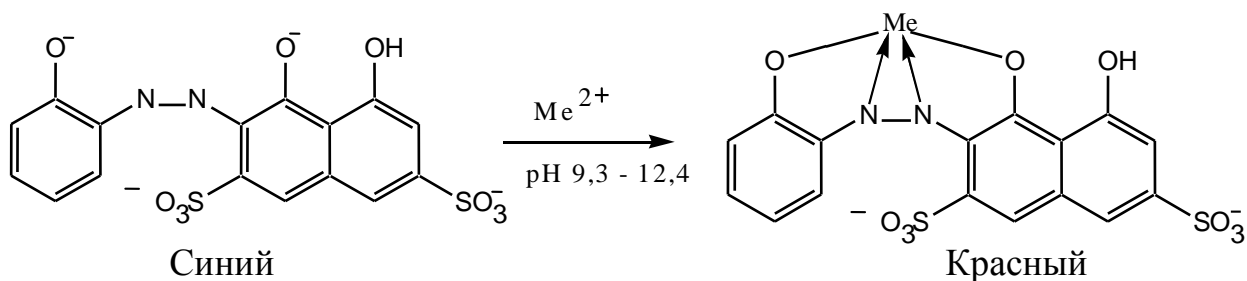


Дифениламин

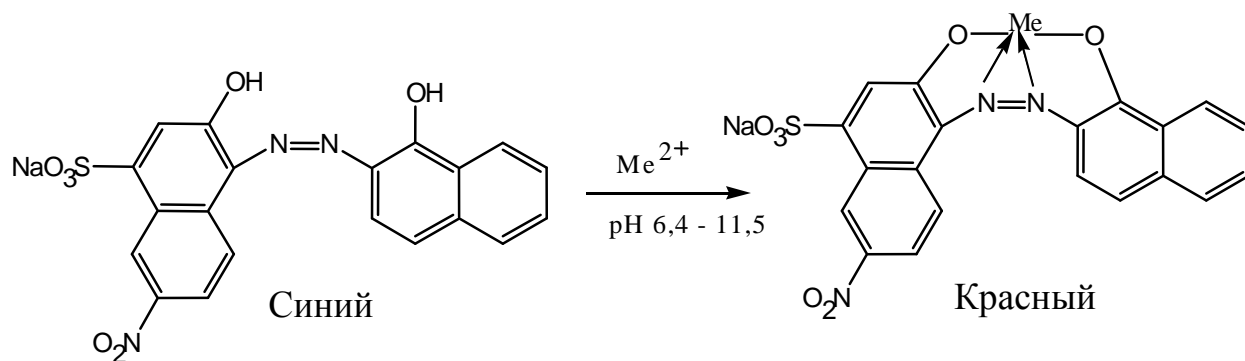


Комплексонометрия Металлоиндикаторы

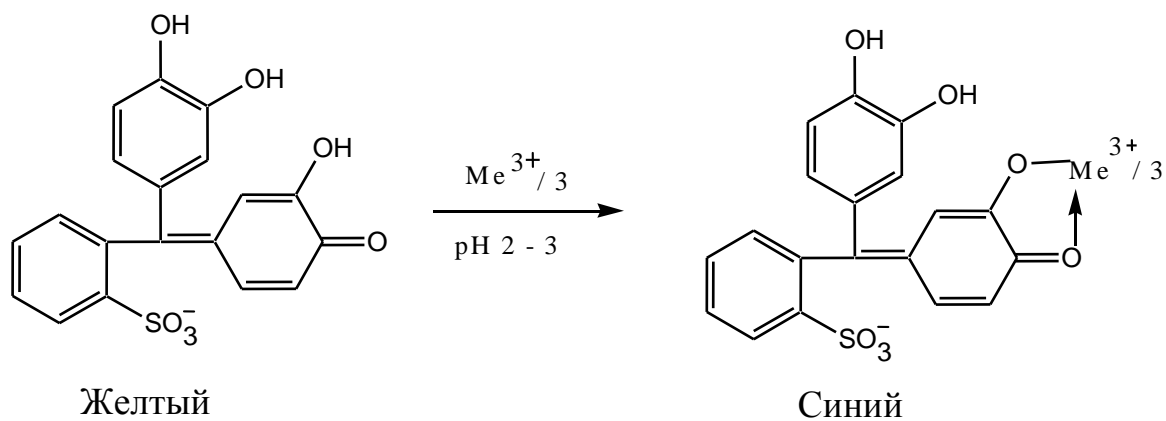
Кислотный хром темно-синий (ионы Ca^{2+})



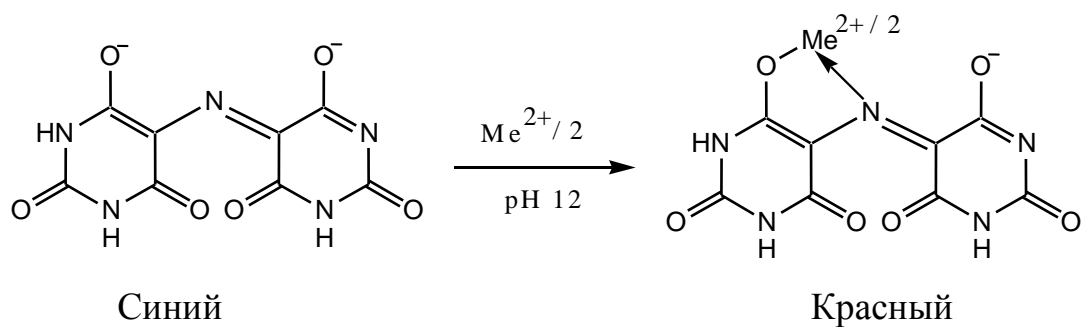
Кислотный хром черный специальный (ионы Mg^{2+} , Zn^{2+})



Пирокатехиновый фиолетовый (катионы Al^{3+} , Fe^{3+} , Bi^{3+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} и др.)

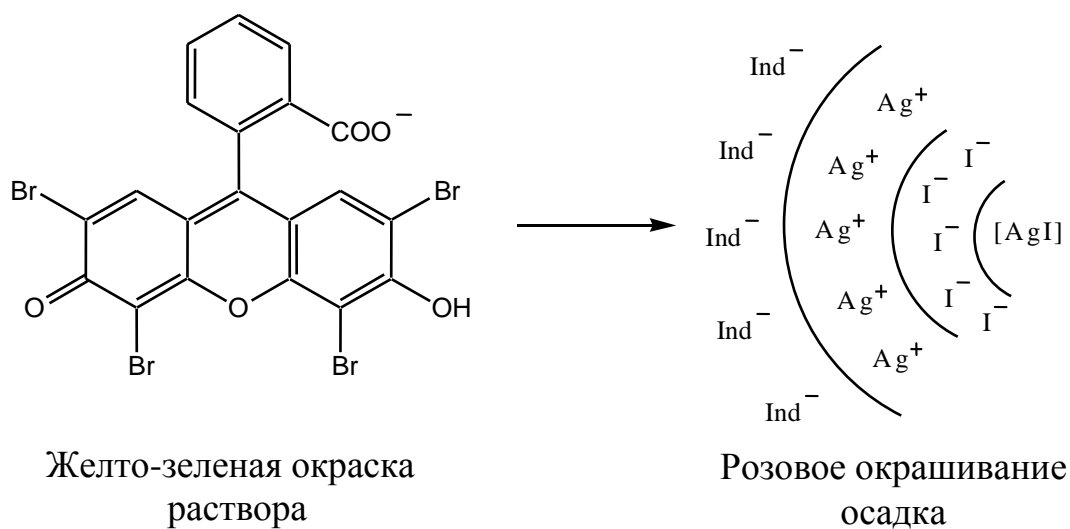


Мурексид

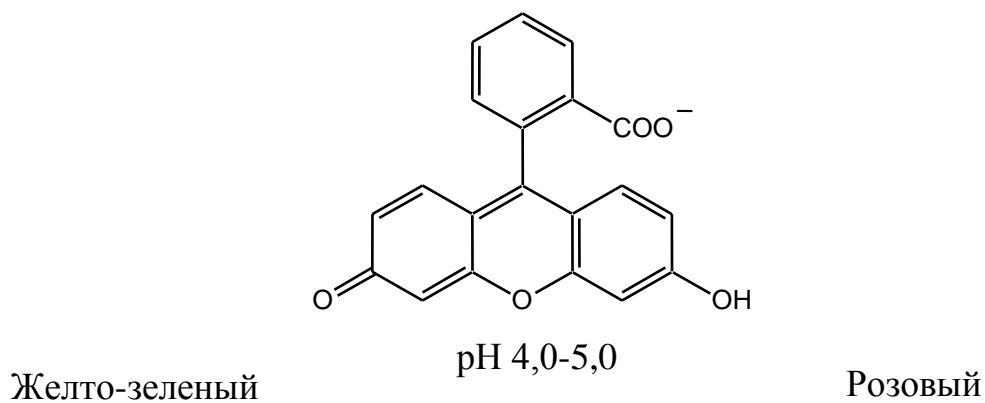


Аргентометрия Адсорбционные индикаторы

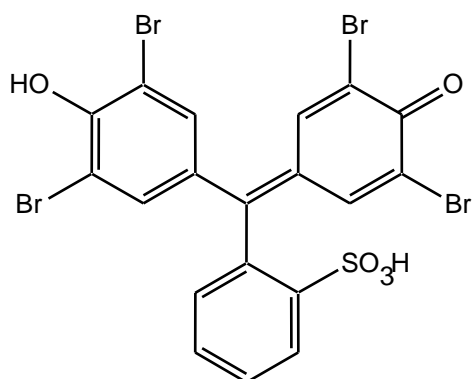
Эозинат натрия (йодид ион)



Флуоресцеин (Cl^- , Br^- , I^- , CNS^-)



Бромфеноловый синий (Cl^- , Br^- , Γ , CNS^-)

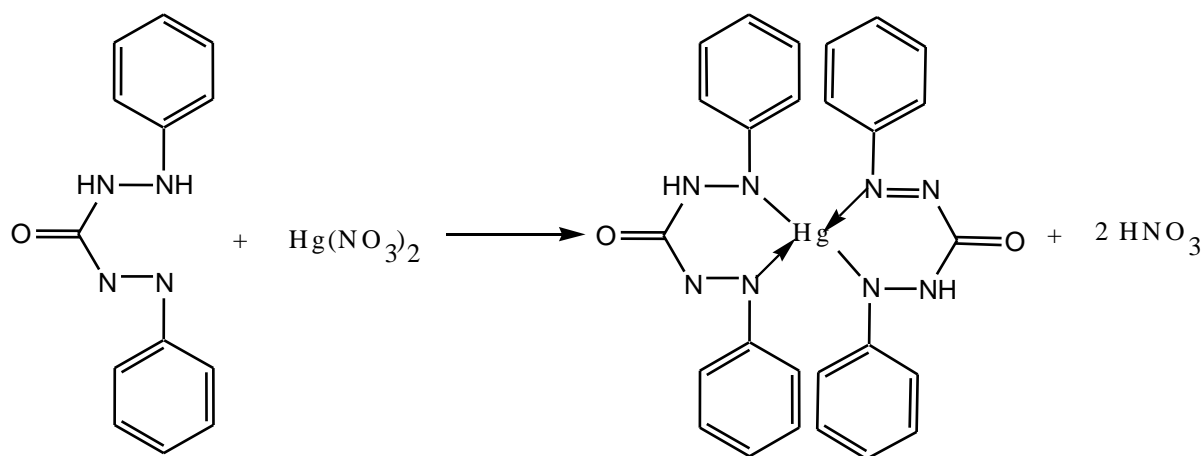


Желтый

pH 3,0-4,6

Синий

Меркуриметрия Дифенилкарбазон



Бесцветный

Фиолетовое окрашивание

Приложение 4

Рефрактометрические таблицы

Показатели преломления и факторы показателей преломления водных растворов с массо-объемной концентрацией

Таблица 1

Концен- трация, %	Декстроза безводная		Калия йодид		Кислота аминок- пропановая	
	n_D^{20}	F	n_D^{20}	F	n_D^{20}	F
1	1,3344	Для всех концентра- ций 0,00142	1,3343	Для всех концен- траций 0,00130	1,3349	Для всех концен- траций 0,00185
2	1,3358		1,3356		1,3367	
3	1,3373		1,3369		1,3386	
4	1,3387		1,3382		1,3404	
5	1,3401		1,3395		1,3423	
6	1,3415		1,3408		1,3441	
7	1,3429		1,3421		1,3460	
8	1,3444		1,3434		1,3478	
9	1,3458		1,3447			
10	1,3472		1,3460			
15	1,3543		1,3525			
20	1,3614		1,3590			
25	1,3685					
30	1,3756					
40	1,3898					

Таблица 2

Концентра- ция, %	Кислота аскорбиновая		Кислота борная	
	n_D^{20}	F	n_D^{20}	F
1	1,3346	0,00160	1,3337	Для всех концентраций 0,00067
2	1,3362	0,00160	1,3343	
3	1,3378	0,00160	1,3350	
4	1,3394	0,00159	1,3357	
5	1,3409	0,00159		
6	1,3425	0,00158		
7	1,3441	0,00158		
8	1,3456	0,00158		
9	1,3471	0,00157		
10	1,3487	0,00157		

Таблица 3

Концентрация, %	Метамизол-натрий · Н ₂ О		Барбитал-натрий		Гексаметилен-тетрамин	
	n _D ²⁰	F	n _D ²⁰	F	n _D ²⁰	F
1	1,3349	0,00194	1,3348	Для всех концентраций 0,00182	1,3347	0,00167
5	1,3427	0,00194	1,3421		1,3414	0,00168
10	1,3523	0,00193	1,3512		1,3498	0,00168
15	1,3620	0,00193	1,3603		1,3584	0,00169
20	1,3714	0,00192			1,3670	0,00170
25	1,3810	0,00192			1,3656	0,00170
30	1,3903	0,00191			1,3843	0,00171
40	1,4090	1,00190			1,4019	0,00172
50	1,4275	0,00189				
Концентрация, %	Калия бромид		Кальция-хлорид 6Н ₂ О		Кофеин-бензоат натрия	
	n _D ²⁰	F	n _D ²⁰	F	n _D ²⁰	F
1	1,3342	0,00120	1,3342	0,00118	1,3349	Для всех концентраций 0,00192
5	1,3390	0,00119	1,3489	0,00117	1,3426	
10	1,3448	0,00118	1,3446	0,00116	1,3522	
15	1,3505	0,00117	1,3503	0,00115	1,3618	
20	1,3562	0,00116	1,3558	0,00114	1,3714	
25			1,3613	0,00113		
30			1,3666	0,00112		
40			1,3770	0,00110		
50			1,3870	0,0010		
Концентрация, %	Магния сульфат 7Н ₂ О		Натрия бензоат		Натрия бромид	
	n _D ²⁰	F	n _D ²⁰	F	n _D ²⁰	F
1	1,3340	0,00096	1,3352	0,00217	1,3313	0,00134
5	1,3377	0,00095	1,3438	0,00216	1,3397	0,00133
10	1,3423	0,00093	1,3544	0,00211	1,3462	0,00132
15	1,3468	0,00092	1,3649	0,00213	1,3526	0,00131
20	1,3511	0,00090	1,3763	0,00211	1,3590	
25	1,3553	0,00089				
30	1,3594	0,00088				
40	1,3670	0,00085				
50	1,3740	0,00082				
Концентрация, %	Натрия йодид		Натрия салицилат		Натрия хлорид	
	n _D ²⁰	F	n _D ²⁰	F	n _D ²⁰	F
1	1,3344	Для всех концентраций 0,00143	1,3350	0,00201	1,3347	0,00170 0,00167 0,00164 0,00160 0,00157
5	1,3402		1,3431	0,00201	1,3413	
10	1,3473		1,3530	0,00200	1,3493	
15	1,3545		1,3629	0,00199	1,3570	
20	1,3616		1,3726	0,00198	1,3644	

Таблица 4

Показатель преломления n_D^{20}	Концентрация растворов, %				
	Аммония хлорид	Барбитал- натрий	Гексамети- лентетрамин	Декстроза безводная	Калия бромид
1,3340	0,50	0,59	0,60	0,70	0,80
1,3350	1,00	1,18	1,19	1,40	1,70
1,3360	1,50	1,73	1,78	2,10	2,60
1,3370	2,00	2,31	2,40	2,80	3,43
1,3380	2,50	2,87	3,00	3,50	4,30
1,339	3,00	3,43	3,60	4,20	5,20
4,3400	3,50	4,00	4,20	4,90	6,10
1,3410	4,00	4,52	4,78	5,60	6,90
1,3420	4,50	5,06	5,36	6,30	7,80
1,3430	5,00	5,58	5,96	7,00	8,70
1,3440	5,50	6,15	6,55	7,70	9,60
1,3450	6,00	6,67	7,15	8,40	10,50
1,3460	6,50	7,22	7,75	9,10	11,30
1,3470	7,00	7,78	8,35	9,80	12,20
1,3480	8,00	8,24	8,94	10,50	13,10
1,3490	8,50	8,72	9,52	11,20	14,00
1,3500	9,00	9,29	10,10	11,90	14,80
1,3510	9,50	9,84	10,67	12,60	15,70
1,3520	10,00	10,33	11,26	13,30	16,60
1,3530	10,50	10,81	11,85	14,00	17,50
1,3540	11,00	11,35	12,45	14,70	18,40
1,3550	11,50		13,05	15,40	19,30
1,3560	12,00		13,64	16,10	20,10
1,3570	13,00		14,21	16,80	21,00
1,3580	13,50		14,77	17,50	21,90
1,3590	14,00		15,36	18,20	22,80
1,3600	14,50		15,94	18,90	23,60
1,3610	15,00		16,53	19,60	24,50
1,3620	15,50		17,11	20,30	
1,3630	16,00		17,69	21,00	
1,3640	17,00		18,26	21,70	
1,3650	17,50		18,85	22,40	
1,3660	18,00		19,43	23,10	
1,3670	19,00		20,02	23,80	
1,3680	19,50		20,60	24,50	
1,3690	20,00		21,17	25,30	
1,3700			21,75	26,00	
1,3710			22,32	26,70	
1,3720			22,90	27,40	
1,3730			23,48	28,10	
1,3740			24,05	28,80	
1,3750			24,63	29,50	
1,3760			25,20	30,20	

Показатели преломления растворов с массо-объемной концентрацией

Продолжение таблицы 4

Показатель преломления n_D^{20}	Концентрация растворов, %				
	Аммония хлорид	Барбитал- натрий	Гексамети- лентетрамин	Декстроза безводная	Калия бромид
1,3770			25,78	30,90	
1,3780			26,35	31,60	
1,3790			26,93	32,30	
1,3800			27,50	33,00	
1,3810			28,08	33,70	
1,3820			28,65	34,40	
1,3830			29,24	35,10	
1,3840			29,82	35,80	
1,3850			30,40	36,50	
1,3860			30,98	37,20	
1,3870			31,55	37,90	
1,3880			32,14	38,60	
1,3890			32,74	39,30	
1,3900			33,32	40,00	
1,3910			33,90	40,70	
1,3920			34,48	41,40	
1,3930			35,05	42,10	
1,3940			35,63	42,80	
1,3950			36,20	43,50	
1,3960			36,78	44,20	
1,3970			37,66	44,90	
1,3980			37,90	45,60	
1,3990			38,47	46,30	
1,4000			39,05	47,00	
1,4010			39,60	47,70	
1,4020			40,16	48,40	
1,4030				49,10	
1,4040				49,80	
1,4050				50,50	

Таблица 5

Показатель преломления n_D^{20}	Концентрация растворов, %					
	Калия йодид	Калия хлорид	Кальция хлорид $6H_2O$	Кислота аскорби- новая	Кодеина фосфат $1\frac{1}{2}H_2O$	Кофеин- бензоат натрия
1,3350	1,53	1,54	1,71	1,24	1,15	1,20
1,3360	2,30	2,31	2,56	1,88	1,70	1,70
1,3370	3,05	3,08	3,42	2,52	2,25	2,20
1,3380	3,80	3,85	4,28	3,16	2,80	2,70
1,3390	4,58	4,67	5,15	3,80	3,35	3,20
1,3400	5,35	5,46	6,00	4,44	3,90	3,70
1,3410	6,10	6,24	6,90	5,08	4,45	4,20
1,3420	6,85	7,04	7,79	5,72	5,00	4,70
1,3430	7,60	7,84	8,65	6,36	5,55	5,56
1,3440	8,40	8,64	9,50	7,00	6,10	5,70
1,3450	9,15	9,44	10,40	7,64	6,65	6,67
1,3460	9,93	10,24	11,20	8,28	7,20	6,70
1,3470	10,70	11,05	12,10	8,92	7,75	7,20
1,3480	11,75	11,87	13,00	9,56	8,30	7,70
1,3490	12,25	12,68	13,90	10,20	8,85	8,20
1,3500	13,00	13,50	14,78		9,40	8,70
1,3510	13,78	14,32	15,67		10,00	9,20
1,3520	14,55	15,14	16,57		10,55	9,70
1,3530	15,35	15,97	17,45		11,10	10,2
1,3540	16,13		18,36			10,7
1,3550	16,88		19,28			11,20
1,3560	17,65		20,19			11,70
1,3570	18,43		21,09			12,20
1,3580	19,20		22,00			12,70
1,3590	20,00		22,91			13,20
1,3600	20,75		23,81			13,70
1,3610			24,79			14,20
1,3620			25,78			14,70
1,3630			26,69			15,20
1,3640			27,62			
1,3650			28,55			
1,3660			29,45			
1,3670			30,35			
1,3680			31,25			
1,3690			32,19			
1,3700			33,15			
1,3710			34,15			
1,3720			35,10			
1,3730			36,10			
1,3740			37,10			
1,3750			38,05			
1,3760			39,00			
1,3770			39,95			
1,3780			40,90			

Таблица 6

Показатель, преломления n_D^{20}	Концентрация растворов, %					
	Магния сульфат $7H_2O$	Меди сульфат $5H_2O$	Натрия бензоат	Натрия бромид	Натрия гидрокарбо- нат	Натрия йодид
1,3350	2,09	1,68	0,92	1,50	1,60	1,41
1,3360	3,10	2,61	1,39	2,26	2,40	2,10
1,3370	4,13	3,51	1,86	3,00	3,20	2,80
1,3380	5,15	4,39	2,35	3,74	4,00	3,49
1,3390	6,20	5,31	2,81	4,50	4,80	4,20
1,3400	7,35	6,19	3,26	5,24	5,60	4,88
1,3410	8,45	7,14	3,72	6,00	6,40	5,58
1,3420	9,65	8,04	4,18	6,76	7,20	6,27
1,3430	10,75	8,89	4,63	7,54	8,00	6,96
1,3440	11,80	9,82	5,07	8,32	8,80	7,65
1,3450	12,95	10,71	5,53	9,06	9,60	8,35
1,3460	14,05	11,61	6,00	9,81	10,40	9,04
1,3470	15,22	12,50	6,48	10,57		9,74
1,3480	16,34	13,40	6,95	11,32		10,44
1,3490	17,50	14,30	7,41	12,09		11,15
1,3500	18,70		7,88	12,88		11,85
1,3510	19,90		8,35	13,67		12,55
1,3520	21,10		8,83	14,46		13,26
1,3530	22,20		9,30	15,25		13,97
1,3540	23,45		9,77	16,03		14,67
1,3550	24,70		10,24	16,81		15,37
1,3560	25,85		10,71	17,60		16,05
1,3570	27,10		11,19	18,38		16,75
1,3580	28,40		11,66	19,16		17,45
1,3590	29,50		12,14	19,96		18,15
1,3600	30,75		12,63	20,77		18,85
1,3610	32,00		13,10	21,55		19,58
1,3620	33,35		13,58	22,35		20,28
1,3630	34,66		14,06	23,15		
1,3640	35,90		14,53	23,96		
1,3650	37,24		15,01	24,76		
1,3660	38,60		15,50	25,42		
1,3670	39,90		15,98			
1,3680	41,25		16,47			
1,3690	42,63		16,95			
1,3700	43,95		17,42			
1,3710	45,30		17,92			
1,3720	46,64		18,43			
1,3730	47,96		18,91			
1,3740	49,34		19,40			
1,3750	50,70		19,88			
1,3760	52,00		20,37			
1,3770			20,86			
1,3780			21,35			

Продолжение таблицы 6

Показатель, преломления n_D^{20}	Концентрация растворов, %					
	Магния сульфат $7H_2O$	Меди сульфат $5H_2O$	Натрия бензоат	Натрия бромид	Натрия гидрокарбонат	Натрия йодид
1,3790			21,85			
1,3800			22,34			
1,3810			22,83			
1,3820			23,32			
1,3830			23,82			
1,3840			24,32			
1,3850			24,84			
1,3860			25,35			

Таблица 7

Показатель преломления n_D^{20}	Натрия салицилат	Натрия тиосульфат- $5H_2O$	Натрия хлорид	Натрия цитрат- $5,5H_2O$	Натрия цитрат кислый	Прокаина гидрохлорид
1,3340	0,50	1,00	0,60	0,50	1,00	0,45
1,3350	0,98	1,80	1,20	1,00	1,50	0,90
1,3360	1,48	2,20	1,76	2,00	2,00	1,35
1,3370	1,98	3,00	2,32	2,50	3,00	1,80
1,3380	2,50	4,00	2,91	3,00	3,50	2,25
1,3390	3,00	5,00	3,52	4,00	4,00	2,70
1,3400	3,48	6,00	4,15	4,50	5,00	3,15
1,3410	3,98	6,80	4,77	5,00	6,00	3,60
1,3420	4,47	7,20	5,37	6,00	6,50	4,05
1,3430	4,97	8,00	6,00	6,60	7,00	4,50
1,3440	5,45	9,00	6,63	7,00	8,00	4,95
1,3450	5,95	10,00	7,20	7,50	8,50	5,40
1,3460	6,45	11,00	7,82	8,00	9,00	5,85
1,3470	6,95	11,80	8,45	9,00	10,00	6,30
1,3480	7,45	12,20	9,10	10,00		6,80
1,3490	7,95	13,00	9,67			7,25
1,3500	8,45	14,00	10,30			7,70
1,3510	8,97	15,00	11,00			8,15
1,3520	9,45	15,80	11,65			8,65
1,3530	9,98	16,20	12,30			9,15
1,3540	10,45	17,20	13,00			9,55
1,3550	10,95	18,00	13,65			10,00
1,3560	11,47	19,00	14,30			10,45
1,3570	11,95	20,00	14,95			10,90
1,3580	12,45	21,00	15,65			11,35
1,3590	12,95	22,00	16,33			11,80
1,3600	13,48	22,80	17,03			12,25

Продолжение таблицы 7

Показатель преломления n_D^{20}	Натрия салицилат	Натрия тио- сульфат- $5H_2O$	Натрия хлорид	Натрия цит- рат- $5,5H_2O$	Натрия цитрат кислый	Прокаина гидрохлорид
1,3610	13,97	23,20	17,70			12,70
1,3620	14,50	24,00	18,40			13,15
1,3630	15,00	25,00	19,10			13,60
1,3640	15,52	26,00	19,76			14,05
1,3650	16,05	27,00.	20,42			14,50
1,3660	16,57	27,80	21,15			14,95
1,3670	17,10	28,20	21,82			
1,3680	17,62	29,00	22,50			
1,3690	18,15	30,00	23,20			
1,3700	18,65	31,00	23,93			
1,3710	19,20	32,00	24,63			
1,3720	19,70	33,00	25,32			
1,3730	20,25	34,00				
1,3740		35,00				
1,3750		36,00				
1,3760		37,00				
1,3770		38,00				
1,3780		39,00				
1,3790		40,00				
1,3800		41,00				
1,3810		42,00				
1,3820		43,00				
1,3830		44,00				
1,3840		45,00				
1,3850		46,00				
1,3860		47,00				
1,3870		48,00				
1,3880		49,00				
1,3890		50,00				
1,3900		51,00				
1,3910		52,00				
1,3920		53,00				
1,3930		54,00				
1,3940		55,00				
1,3950		56,00				
1,3960		57,00				
1,3970		58,00				
1,3980		59,00				
1,3990		60,00				
1,4000		61,00				
1,4010		62,00				
1,4020		63,00				

Таблица 8

Показатель преломле-ния n_D^{20}	Концентрация растворов, %				
	Сульфатиазол натрий	Сульфацил- мид натрия H_2O	Формаль- дегид	Хлорал- гидрат	Эфедрин гидрохлорид
1,3340	0,55	0,50	0,92	0,99	0,50
1,3350	1,14	1,00	1,83	1,80	1,00
1,3360	1,70	1,60	2,74	2,65	1,50
1,3370	2,29	2,10	3,64	3,50	2,00
1,3380	2,87	2,60	4,64	4,35	2,50
1,3390	3,41	3,10	5,44	5,25	3,00
1,3400	4,01	3,60	6,34	6,15	3,50
1,3410	4,58	4,10	7,23	7,00	4,00
1,3420	5,16	4,60	8,12	7,90	4,50
1,3430	5,71	5,10	9,01	8,80	5,00
1,3440	6,36	5,60	9,91	9,70	5,50
1,3450	6,87	6,10	10,80	10,60	6,00
1,3460	7,45	6,60	11,68	11,50	6,50
1,3470	8,00	7,10	12,55	12,40	7,00
1,3480	8,55	7,60	13,43	13,30	7,50
1,3490	9,23	8,10	14,30	14,15	8,00
1,3500	9,77	8,60	15,17	15,00	8,50
1,3510	10,33	9,10	16,05	15,90	9,00
1,3520		9,60	16,90	16,80	9,50
1,3530		10,10	17,77	17,70	10,00
1,3540		10,60	18,63	18,60	10,50
1,3550		11,10	19,49	19,50	
1,3560		11,60	20,34	20,40	
1,3570		12,10	21,19	21,30	
1,3580		12,60	22,05	22,20	
1,3590		13,10	22,90	23,10	
1,3600		13,60	23,74	24,00	
1,3610		14,10	24,58	24,85	
1,3620		14,60	25,41	25,75	
1,3630		15,10	26,26	26,60	
1,3640		15,60	27,09	27,50	
1,3650		16,10	27,93	28,40	
1,3660		16,60	28,76	29,30	
1,3670		17,10	29,58	30,20	
1,3680		17,60	30,45		
1,3690		18,10	31,24		
1,3700		18,60	32,08		

Продолжение таблицы 8

Показатель преломления n_D^{20}	Концентрация растворов, %				
	Сульфатиазол натрий	Сульфацил натрия H_2O	Формальде- гид	Хлорал- гидрат	Эфедрин гидрохлорид
1,3710		19,10	32,90		
1,3720		19,60	33,70		
1,3730		20,10	34,50		
1,3740		20,60	35,50		
1,3750		21,10	36,10		
1,3760		21,60	36,92		
1,3770		22,10	37,75		
1,3780		22,60	38,55		
1,3790		23,10	39,36		
1,3800		23,60	40,16		
1,3810		24,10			
1,3820		24,60			
1,3830		25,10			
1,3840		25,60			
1,3850		26,10			
1,3860		26,60			
1,3870		27,10			
1,3880		27,60			
1,3890		28,10			
1,3900		28,60			
1,3910		29,10			
1,3920		29,60			
1,3930		30,10			
1,3940		30,60			
1,3950		31,10			
1,3960		31,60			
1,3970		32,10			
1,3980		32,60			
1,3990		33,10			

Требования к отчету по анализу сложных лекарственных форм

Отчет должен включать в себя ответы на следующие пункты:

1. Порядковый номер анализа.
2. Рецепт на латинском языке.
3. Проверка соответствия упаковки и внешнего вида.
4. Органолептический контроль.
5. Физический контроль.
6. Определение подлинности:
 - а) обоснование используемой методики (с разделением, без разделения, почему);
 - б) методика определения подлинности;
 - в) уравнение (или схема) химической реакции.
7. Количественное определение:
 - а) обоснование метода количественного определения (с разделением, без разделения, почему);
 - б) теоретическое обоснование используемого метода количественного определения;
 - в) методика определения;
 - г) уравнения химических реакций;
 - д) расчет фактора эквивалентности, молярной массы эквивалента, титра;
 - е) расчетная формула, расчет содержания ингредиентов в граммах, абсолютного и относительного отклонений, указать норму допустимых отклонений.
8. Заключение об удовлетворительности (неудовлетворительности) приготовленной лекарственной формы (в случае вывода о неудовлетворительности, указать по каким пунктам)

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Арзамасцев, А.П., Печенников В.М., Родионова Г.М., Дорофеев В.Л., Аксенова Э.Н. Анализ лекарственных смесей. – М: Компания Спутник+, 2000. – 275 с.
2. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия / В.Г. Беликов. – М.: Медпрес, 2008. – 616 с.
3. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия [Электр. ресурс]: учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности 060108 (040500) – Фармация. – М.: МедПресс-информ, 2016. – 616 с. Режим доступа: <http://books-up.ru>
4. Вергейчик, Е. Н. Фармацевтическая химия [Электр. ресурс]: учебник для использования в учебном процессе образовательных учреждений, реализующих программы ВО по направлению подготовки 33.05.00 Фармация, профиль подготовки 33.05.01 "Фармация". – М.: МедПресс-информ, 2016. – 465 с. Режим доступа: <http://books-up>
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание / Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. – Т.1. – 1470 с. Режим доступа: <http://www.fmb.ru>
6. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание / Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. – Т.2. – 1003 с. Режим доступа: <http://www.fmb.ru>
7. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание / Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. – Т.3. – 1292 с. Режим доступа: <http://www.fmb.ru>
8. Контроль качества лекарственных средств [Электронный ресурс]: учебник / Т. В. Плетенёва, Е. В. Успенская, Л. И. Мурадова; под ред. Т. В. Плетенёвой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. Режим доступа: [//www.studentlibrary.ru](http://www.studentlibrary.ru)
9. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 640 с.: Режим доступа: [//www.studentlibrary.ru](http://www.studentlibrary.ru)

Дополнительная:

1. Блинникова, А.А. Рефрактометрический метод в анализе лекарственных средств, концентратов, спирто-водных растворов: учебно-методическое пособие. – Томск, 2002. – 36 с.
2. Блинникова, А. А. Рефрактометрический метод в анализе лекарственных средств, концентратов, спирто-водных растворов [Электронный ресурс]: учебно-методическое пособие / А. А. Блинникова; ред. Е. А. Краснов. – Электрон. текстовые дан. – Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2002. – 36 с.: Режим доступа: <http://irbis64.medlib.tomsk.ru>
3. Блинникова, А.А. Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств: учебное пособие / А. А. Блинникова; ред. Е. А. Краснов. – Томск, 2006. – 97 с.
4. Блинникова, А.А. Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств [Электронный ресурс]: учебное пособие / А. А. Блинникова; ред. Е. А. Краснов.- Электрон. текстовые дан. – Томск: ТПУ, 2004. – 97 с.: Режим доступа: <http://irbis64.medlib.tomsk.ru>
5. Дудко, В.В. Анализ лекарственных веществ по функциональным группам: учебно-методическое пособие / В.В. Дудко, Л.А.Тихонова; ред.: Е.А. Краснов, М. С. Юсубов – Томск, 2004. – 140 с.
6. Дудко, В.В. Анализ лекарственных веществ по функциональным группам [Электронный ресурс]: учебно-методическое пособие / В. В. Дудко, Л. А. Тихонова; ред.: Е.А. Краснов, М. С. Юсубов. – Электронные текстовые данные. – Томск: Издательство научно-технической литературы, 2002. – 140 с.: Режим доступа: <http://irbis64.medlib.tomsk.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
1. ВВЕДЕНИЕ В АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ...	5
1.1. Термины, применяемые в фармации	5
1.1.1. Термины, характеризующие лекарственные средства ...	5
1.1.2. Термины, характеризующие лекарственные формы	5
1.2. Классификация лекарственных форм	7
1.2.1. Агрегатного состояния	7
1.2.2. Типа дисперсной системы	7
1.2.3. Пути введения	8
1.2.4. По типу высвобождения	8
1.2.5. Количества лекарственных веществ	8
1.2.6. Места изготовления	8
1.3. Нормативные документы и требования к качеству лекарственных препаратов аптечного изготовления	8
1.3.1. Органолептический контроль	9
1.3.2. Письменный контроль	9
1.3.3. Физический контроль	11
1.3.4. Опросный контроль	11
1.3.5. Химический контроль	12
1.3.5.1. Качественный анализ в условиях аптеки	14
1.3.5.2. Количественный анализ в условиях аптеки	17
2. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	28
2.1. Жидкие лекарственные формы	28
2.1.1. Анализ микстур	27
2.1.2. Анализ стерильных лекарственных форм	42
2.2. Твердые лекарственные формы	61
2.2.1. Анализ порошков	61
ВОПРОСЫ КОНТРОЛЯ САМОПОДГОТОВКИ	75
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	77
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	79
ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	90
ПРИЛОЖЕНИЯ	91
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	115

Учебно-практическое издание

**Елена Васильевна Ермилова
Татьяна Владимировна Кадырова
Михаил Валерьевич Белоусов**

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СЛОЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Практикум по фармацевтической химии

Редактор И.А. Зеленская
Оригинал-макет С.Б. Гончаров

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(3822) 51–41–53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 08.06.18 г.
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. л. 7,4. Авт. л. 4
Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru