

**А.П. Арзамасцев, В.М. Печеников, Г.М. Родионова, В.Л.
Дорофеев, Э.Н. Аксенова**

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Рекомендовано Управлением учебных заведений Министерства здравоохранения РФ в качестве учебного пособия для студентов фармацевтических институтов и фармацевтических факультетов медицинских вузов.

Москва

2000

**ББК 52.81я2
А 64**

А 64 Арзамасцев А.П., Печеников В.М., Родионова Г.М.,
Дорофеев В.Л., Аксенова Э.Н.
Анализ лекарственных смесей.-М: Компания Спутник+,
2000.-275с.

Настоящее пособие предлагает методологический подход к анализу лекарственных веществ в многокомпонентных смесях.

Содержит методики идентификации и количественного определения различных компонентов лекарственных смесей.

ISBN 5-93406-080-5

© Коллектив авторов, 2000

ПРЕДИСЛОВИЕ

Анализ лекарственных смесей остается одной из самых трудных задач в деятельности провизора, несмотря на широкое внедрение современных физико-химических методов исследования в практику контрольно-аналитических лабораторий. Кроме того, в рецептуре аптек сохраняется определенная доля многокомпонентных экстенпоральных лекарств.

Цель настоящего пособия заключается в формировании у студентов системного подхода к анализу лекарственных смесей на основе знаний общих закономерностей, приобретенных в курсах теоретических химических и биологических дисциплин, а также фармацевтической химии и других профильных для провизора дисциплин.

В данном пособии предлагается методологический подход к анализу лекарственных веществ в многокомпонентных смесях, иллюстрируемый конкретными примерами.

Так, в первой части, посвященной экспресс-анализу, в качестве объектов использованы часто встречающиеся прописи (в том числе и авторские), детские, глазные, инъекционные лекарственные формы, содержащие ядовитые и сильнодействующие вещества. Показаны примеры фармацевтических несовместимостей и способы их преодоления.

Во второй части приводятся примеры качественного и количественного анализа смесей лекарственных веществ заводского изготовления с учетом особенностей контроля различных лекарственных форм.

Использование рефрактометрии в фармацевтическом анализе рассмотрено в третьей части пособия. Показана возможность рефрактометрического определения одно- и многокомпонентных лекарственных форм в водных и спиртовых растворах.

В приложениях приводятся рефрактометрические таблицы, коэффициенты увеличения объема (КУО), величины молярных масс эквивалентов, титриметрических факторов пересчета при определении веществ различными способами, нормы отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных форм и т.д.

Там же предлагаются вопросы и задачи по методикам идентификации и количественного определения компонентов лекарственных смесей.

1. ВИДЫ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В экстенпоральной рецептуре аптек определенный объем составляют многокомпонентные лекарственные формы: инъекционные растворы, глазные капли, лекарства, изготавливаемые по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных учреждений, внутриаптечные заготовки и др. Лекарственные формы, как правило, содержат 3 - 4 и более веществ из различных групп химических соединений, для идентификации и количественного определения которых необходимы быстрые и достоверные методики анализа.

Внутриаптечная рецептура лабильна и отличается разнообразием. В отличие от индивидуальных лекарственных средств создать нормативную документацию на каждую, встречающуюся в лечебной практике

пропись, невозможно, что вызывает определенные трудности в работе провизора-аналитика. Поэтому одна из задач настоящего пособия заключается в обучении и формировании у будущих специалистов творческого подхода к анализу лекарственных смесей.

Одним из важнейших факторов, определяющих качество лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, является постановка и выполнение внутриаптечного контроля. Лекарства аптечного производства подвергаются нескольким видам контроля в зависимости от характера лекарственной формы. Согласно инструкции Министерства здравоохранения Российской Федерации «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» осуществляются следующие виды контроля: письменный, опросный, органолептический, физический, химический и контроль при отпуске.

Письменный контроль заключается в проверке соответствия записей в паспорте (он заполняется при изготовлении лекарств по индивидуальным прописям и требованиям лечебно-профилактических учреждений), рецепте, а также правильности произведенных рецептов. Указанному виду контроля подвергаются все лекарства. Запись в паспорте письменного контроля производится на латинском языке по памяти немедленно после изготовления лекарства в соответствии с последовательностью технологических операций.

При заполнении паспорта на гомеопатические лекарственные формы указываются гомеопатические названия последовательно взятых лекарственных средств.

В случае использования полуфабрикатов и концентратов в паспорте указываются их состав, концентрация, взятый объем или масса. При изготовлении порошков, суппозиториев и пилюль указывается общая масса, количество и масса отдельных доз. Общая масса пилюль или суппозиториев, концентрация и объем (или масса) изотонирующего и стабилизирующего веществ, добавленных в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий, должны быть указаны не только в паспортах, но и в рецептах.

В паспорте следует указывать формулы расчета и использованные при этом коэффициенты водопоглощения для лекарственного растительного сырья, коэффициенты увеличения объема растворов при растворении лекарственных веществ, коэффициенты замещения при изготовлении суппозиториев.

Ведение паспортов письменного контроля, если лекарственные формы изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицом, также является обязательным. В этом случае паспорт заполняется в процессе изготовления лекарственной формы.

Паспорта письменного контроля сохраняются в аптеке в течение двух месяцев.

Изготовленные лекарственные формы, рецепты и заполненные паспорта передаются на проверку провизору, выполняющему контрольные функции при изготовлении и отпуске лекарственных средств. Контроль заключается в проверке соответствия записей в паспорте письменного контроля прописи в рецепте, правильности произведенных расчетов. Если провизором-аналитиком проведен полный химический контроль качества лекарственного средства, то на паспорте представляется номер анализа и подпись провизора-аналитика.

При изготовлении концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки и осуществлении фасовки лекарственных средств все записи производятся в книгах учета лабораторных и фасовочных работ.

Опросный контроль осуществляется выборочно. Проводится после изготовления фармацевтом не более пяти лекарственных форм.

При проведении опросного контроля провизор-технолог называет первое, входящее в лекарственную форму вещество, а в лекарственных формах сложного состава указывается также его количество, после чего

фармацевт называет все взятые лекарственные вещества и их количества. При использовании полуфабрикатов (концентратов) фармацевт называет также их состав и концентрацию.

Органолептический контроль заключается в проверке лекарственной формы (в том числе гомеопатической) по показателям: внешний вид («Описание»), запах, однородность, отсутствие механических включений (в жидких лекарственных формах). На вкус выборочно проверяются лекарственные формы, предназначенные для детей.

Однородность порошков, гомеопатических тритураций, мазей, пилюль, суппозитория проверяется до разделения массы на дозы в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи. Проверка осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня с учетом видов лекарственных форм.

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.

Проверяются:

- каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки в количестве не менее трех упаковок (в том числе фасовка промышленной продукции и гомеопатических лекарственных средств);
- 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 пяти флаконов (бутылок);
- количество штук гомеопатических гранул в определенной массе навески в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.

При проверке лекарственных форм контролируется также качество закупки.

Химический контроль заключается в оценке качества изготовления лекарственного средства по показателям «Подлинность», «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» (качественный анализ) и «Количественное определение» (количественный анализ) лекарственных веществ, входящих в его состав.

Качественному анализу подвергаются обязательно:

- Вода очищенная, 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, кроме указанных выше испытаний, должна быть проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида в соответствии с требованиями действующей Государственной фармакопеи.

Ежеквартально вода очищенная должна направляться в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа.

- Все лекарственные средства, концентраты и полуфабрикаты (в том числе гомеопатические настойки, тритурации, растворы, разведения), поступающие из помещений хранения в ассистентскую комнату, а в случае сомнения - лекарственные средства, поступающие в аптеку, со склада.

• Концентраты, полуфабрикаты и жидкие лекарственные средства в бюреточной установке и в штангласах с пипетками в ассистентской комнате при заполнении.

- Лекарственные средства промышленного производства, расфасованные в аптеке, и внутриаптечная заготовка, изготовленная и расфасованная в аптеке (каждая серия).

Качественному анализу подвергаются выборочно:

- Лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных учреждений, у каждого фармацевта в течение рабочего дня, но не менее 10% от общего количества изготовленных лекарственных форм. Проверке должны подвергаться различные виды лекарственных форм. Особое внимание обращается на лекарственные формы: для детей; применяемые в глазной практике; содержащие наркотические и ядовитые вещества; на гомеопатические разведения четвертого десятичного разведения, содержащие ядовитые и сильнодействующие биологически активные вещества или ядовитые и сильнодействующие неорганические и органические соединения.

Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются обязательно:

- Все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение величины рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ. Растворы для инъекций и инфузий после стерилизации проверяются на величину рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ. Стабилизаторы в этих растворах после стерилизации проверяются в случаях, предусмотренных нормативными документами (методическими указаниями).

Для контроля после стерилизации отбирается один флакон раствора каждой серии.

- Стерильные растворы для наружного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран и др.).

- Глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества. При анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации.

- Растворы атропина сульфата и кислоты хлористоводородной (для внутреннего употребления), растворы ртути дихлорида и серебра нитрата.

- Все концентраты, полуфабрикаты, тритурации. В том числе жидкие гомеопатические разведения неорганических и органических лекарственных веществ и их тритурации до третьего десятичного разведения.

- Вся внутриаптечная заготовка лекарственных средств (каждая серия).

- Стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций, и буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель.

- Концентрация спирта этилового при разведении в аптеке, а в случае необходимости - при приеме со склада.

- Гомеопатические гранулы на распадаемость (каждая серия) в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.

Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются выборочно лекарственные формы, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных учреждений в количестве не менее трех при работе в одну смену с учетом всех видов лекарственных форм. Особое внимание обращается на лекарственные формы для детей; применяемые в глазной практике; содержащие наркотические и ядовитые вещества; растворы для лечебных клизм.

Контролю при отпуске подвергаются все изготовленные в аптеке лекарственные средства (в том числе гомеопатические) при их отпуске. При этом проверяется соответствие:

- упаковки лекарственных средств физико-химическим свойствам входящих в них лекарственных веществ;

- указанных в рецепте доз ядовитых, наркотических или сильнодействующих лекарственных веществ возрасту больного;

- номера на рецепте и номера на этикетке; фамилии больного на квитанции, фамилии на этикетке и рецепте или его копии;

- копий рецептов прописям рецептов;

- оформления лекарственных средств действующим требованиям.

При отпуске особое внимание обращается на оформление соответствующими предупредительными надписями лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках для лечебных учреждений.

2. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЯХ

Лекарственная форма - сложная динамическая система. В ее состав входят лекарственные вещества, различающиеся химическим строением. Разнообразие химических и физических свойств лекарственных веществ, с одной стороны, позволяет использовать для их определения многочисленные реакции на катионы и анионы, на определенные функциональные группы и элементы структуры. С другой стороны - взаимовлияние функциональных групп лекарственных веществ при анализе, их в смесях (без разделения) бывает значительным вследствие побочных или индуцированных реакций. Иногда анализ затрудняется и тем, что лекарственное вещество в смеси содержится в малом количестве, в связи с чем для его определения невозможно применить общепринятые (например, титриметрические) методы.

Поэтому при исследовании многокомпонентной смеси необходимо всесторонне учитывать физические и химические свойства всех входящих (а не только анализируемых) ингредиентов. В этой связи **различают два методологических подхода** к анализу ингредиентов многокомпонентных лекарственных смесей:

1) когда лекарственные вещества, входящие в состав смеси, характеризуются **сходными** физическими и химическими свойствами (кислотно-основными, окислительно-восстановительными и др.), что делает необходимым **разделение** смеси на составляющие компоненты в нейтральной, кислой или щелочной среде (классический аналитический метод);

2) когда лекарственные вещества, входящие в состав смеси, **не обладают** близкими физическими и химическими свойствами, что дает возможность их анализа **без разделения смеси** на составляющие компоненты.

Для разделения смесей на отдельные компоненты используют несколько принципиальных схем, в основе которых лежат различия в кислотно-основных свойствах веществ, их растворимости в воде и органических растворителях.

Анализ лекарственных смесей без разделения составляющих их ингредиентов является более предпочтительным, так как при этом сокращаются потери анализируемых веществ, уменьшаются число операций, время анализа и расход реагентов.

В связи с тем, что номенклатура фармацевтических препаратов чрезвычайно многообразна и постоянно пополняется новыми лекарст-

9

венными веществами, при разработке схемы анализа и ее практическом выполнении необходимо всесторонне учитывать особенности поведения каждого ингредиента данной прописи.

3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПО КИСЛОТНО-ОСНОВНЫМ СВОЙСТВАМ, РАСТВОРИМОСТИ В ВОДЕ И ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

Для того, чтобы легче ориентироваться в выборе схемы анализа смеси, лекарственные вещества разделяют на шесть групп. В основу классификации положены кислотно-основные свойства веществ. Каждая группа характеризуется растворимостью в воде, органических растворителях, отношением к растворам минеральных кислот и щелочей. Эта классификация не является универсальной. Так, целый ряд органических соединений являются амфотерными и поэтому отнесены одновременно к двум группам. Среди веществ, относящихся к той или иной группе, могут быть представители, свойства которых не совпадают со свойствами группы в целом по признаку растворимости и т.д.

1. **Органические кислоты** (карбоновые кислоты, фенолы, енолы, амиды, имидазы, и др.). Большинство лекарственных веществ этой группы не растворимы

или трудно растворимы в воде (за исключением кислоты аскорбиновой, резорцина и некоторых других) и хорошо растворимы в органических растворителях.

2. **Соли органических кислот** (чаще всего - натриевые, реже - кальциевые или других металлов). Натриевые соли, как правило, хорошо растворимы в воде; кальциевые соли - чаще мало растворимы.

Лекарственные вещества этой группы не растворяются в органических растворителях (за редким исключением).

3. **Органические основания** природного и синтетического происхождения. Большинство лекарственных веществ этой группы хорошо растворяются в органических растворителях и в водных растворах кислот. Но существуют и водорастворимые основания, например, кодеин, амидопирин и некоторые другие.

4. **Соли органических оснований** с минеральными и органическими кислотами. Лекарственные вещества этой многочисленной группы в большинстве своем хорошо растворяются в воде и не растворяются в органических растворителях. Среди веществ данной группы также имеются исключения: так, хинина сульфат мало растворяется в воде, а папаверина гидрохлорид, аминазин и некоторые другие гидрохлориды азотистых оснований хорошо растворяются в хлороформе.

5. **Лекарственные вещества органической природы, не имеющие выраженных кислотных или основных свойств** (многие амиды, сложные эфиры и др.). Большинство соединений данной группы не растворяются в воде и хорошо растворяются в органических растворителях.

6. **Лекарственные вещества неорганической природы.** Соединения этой группы относятся к разным классам химических веществ (оксидам, кислотам, солям) с различными физико-химическими свойствами. В свою очередь их можно разделить на растворимые в воде (кислота хлороводородная, соли натрия, сульфаты меди, цинка магния и др.) и нерастворимые в воде (оксиды магния и цинка, кальция сульфат, висмута нитрат основной и др.). Некоторые лекарственные вещества, относящиеся к солям, подвергаются гидролизу.

Подавляющее большинство лекарственных веществ неорганической природы не растворяются в органических растворителях.

4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЯХ

При внутриаптечном контроле качества лекарственных средств применяется экспресс-метод анализа. Метод заключается в использовании приемов, обеспечивающих быстрое проведение контроля при минимальной затрате

- Все лекарственные формы для новорожденных.

анализируемых веществ и реактивов, с целью исключения необходимости повторного изготовления проверенной лекарственной формы для больного.

Для определения лекарственных веществ в смесях применяют наиболее чувствительные и специфические реакции. Тип реакций, применяемых для обнаружения веществ в смесях, зависит от природы анализируемого соединения (неорганическое, органическое, смешанной природы). Широко применяются реакции комплексообразования, в результате которых получают окрашенные продукты. Для ряда соединений характерны реакции флуоресценции, окрашивания пламени и др.

В экспресс-методе реакции подлинности выполняют на фильтровальной или газетной бумаге, предметном или часовом стеклах, на фарфоровой лодочке или в тигле, что позволяет работать с 1 - 2 каплями раствора или 0,002 - 0,02 г смеси. Некоторые реакции выполняют в пробирках или склянках.

На фильтровальной бумаге проводят реакции, в результате которых образуются окрашенные соединения, а также реакции, не требующие применения концентрированных кислот или оснований.

VI/ 4.1. СОСТАВЛЕНИЕ СХЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ИНГРЕДИЕНТОВ СМЕСИ

4.1.1. Обнаружение лекарственных веществ неорганической природы

Многие лекарственные вещества неорганического происхождения являются электролитами, поэтому анализ их водных растворов сводится не к идентификации растворенного вещества в целом, а к определению ионов (катионов или анионов, на которые оно диссоциирует).

Идентификация ингредиентов многокомпонентных смесей, лекарственных вещества которых не обладают близкими физическими и химическими свойствами.

Пропись 1 иллюстрирует данный пример.

**ПРОПИСЬ 1 Кислоты карболовой 0,05
Натрия хлорида 0,18 Воды
для инъекций до 20 мл**

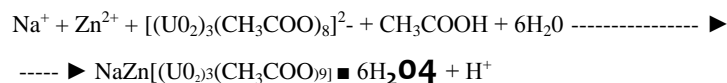
При разработке схемы анализа смеси целесообразно привести реакции подлинности на каждый ингредиент в отдельности:

Na⁺	СГ	Карболовая кислота (Фенол)
1. Окраска пламени (желтый цвет) 2. С цинк-уранил ацетатом (желтый кристаллический осадок).	1. С серебра нитратом (белый творожистый осадок)	1. С железа (III) хлоридом (сине-фиолетовое окрашивание) 2. С реактивом Марки (малиново-красное окрашивание) 3. С бромной водой (белый осадок) 4. Образование азокрасителя с солями диазония 5. Образование индофенольного красителя

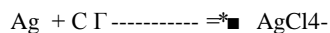
После этого надо выбрать для анализа конкретного лекарственного вещества или иона те реакции, в которые не вступают другие компоненты анализируемой смеси. В данном примере ингредиенты смеси открывают независимыми реакциями, так как вещества не мешают идентификации друг друга.

Подлинность. Натрия хлорид. 1) Графитовую палочку смачивают анализируемым раствором и вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.

2) К 5 каплям раствора прибавляют 5 капель разведенной уксусной кислоты и 6 - 8 капель раствора цинк-уранила ацетата. Постепенно образуется желтый кристаллический осадок.



3) К 2 мл раствора прибавляют по 3 капли воды, кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок:



Кислота карболовая (фенол). К 3 - 5 каплям раствора прибавляют 1 - 2 капли раствора железа (III) хлорида. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Для идентификации фенола можно применить и другие реакции, приведенные в схеме.

Идентификация ингредиентов многокомпонентных смесей с близкими физическими и химическими свойствами

Многие лекарственные смеси содержат вещества со сходными физическими и химическими свойствами. Примером может служить жидкость Полосухина.

**ПРОПИСЬ 2 (Полосухина жидкость) Натрия хлорида
25 Натрия тиосульфата 0,5 Кальция
хлорида 1,5 Воды дистиллированной
до 500 мл**

Компоненты данной лекарственной смеси в фармацевтическом анализе определяют следующими химическими реакциями:

Na^+	Ca^{2+}	СГ	$\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$
См. пропись 1	1) Окрашивание пламени в карминово-красный цвет 2) С оксалатом аммония (белый осадок)	См. пропись 1	1) Реакция с серебром нитратом (осадок белый, переходящий в желтый, затем в бурый и черный) 2) С кислотой хлороводородной разведенной (запах SO_2 и осадок мелкодисперсной серы) 3) С железом (III) хлоридом (фиолетовое окрашивание, постепенно исчезающее)

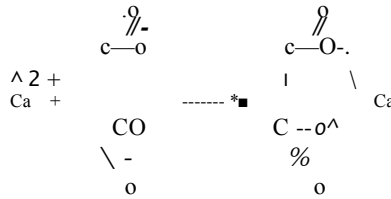
Определение катионов Na^+ и Ca^{2+} при совместном присутствии затруднено, поэтому возможно два варианта анализа. По первому - сначала определяют Ca^{2+} по реакции с аммонийным оксалатом (образуется белый осадок), а затем в фильтрате открывают Na^+ по окраске пламени. По второму варианту вначале определяют Na^+ по реакции с цинк-уранила ацетатом (выпадает желтый кристаллический осадок), а затем в фильтрате открывают Ca^{2+} по окраске пламени.

Как видно из таблицы, анионы СГ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ образуют осадки с раствором серебра нитратом, поэтому в одной навеске $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ открывают реакцией с раствором кислоты хлороводородной (при этом ощущается запах SO_2 и образуется муть вследствие выпадения мелкодисперсной серы), а в другой

• Все лекарственные формы для новорожденных.

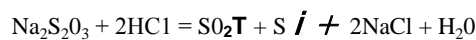
навеске открывают СГ с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной.

Подлинность. Кальций-ион. К 1 мл раствора прибавляют 0,5 мл кислоты уксусной разведенной и 3 - 5 капль раствора аммония оксалата. Образуется белый осадок, не растворимый в растворе аммиака, но растворимый в разведенных минеральных кислотах:



Натрий-ион. Графитовую палочку опускают в надосадочную жидкость и вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.

Тиосульфат-ион. К 2 мл раствора прибавляют 10 капль раствора кислоты хлороводородной разведенной. Образуется муть и ощущается запах оксида серы (IV):



- **Хлорид-ион.** См. пропись 1.

ПРОПИСЬ 3. Калия хлорида

Аммония хлорида по 4

Кальция хлорида 2

Воды очищенной до 200 мл

Компоненты данной смеси в фармацевтическом анализе определяют следующими химическими реакциями:

K^+	NH_4^+	Ca^{2+}	СГ
1) Окраска пламени в фиолетовый цвет 2) С кислотой винно-каменной (белый осадок) 3) С натрия гексанитрокобальтатом(III) (золотисто-желтый осадок)	1) С раствором натрия гидроксида при нагревании (выделение аммиака)	См. пропись 2	См. пропись 1

Идентификации иона калия в присутствии солей аммония основана на способности последних разлагаться при прокаливании. Поэтому перед определением часть лекарственной смеси помещают в тигель и прокаливают, затем определяют ион калия.

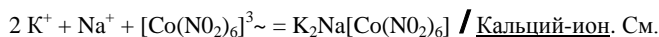
При обнаружении иона калия, в присутствии катионов кальция или магния нельзя использовать реакцию образования осадка с кислотой винно-каменной, так как соли кальция (магния) также образуют осадок с реактивом.

Нецелесообразным является открытие катионов калия и кальция при совместном присутствии на пламени горелки из-за наложения цветов, образуемых каждым катионом. Поэтому на калий-ион следует провести реакцию

образования двойной соли гексанитрокобальтата(III) калия-натрия с раствором натрия гексанитрокобальтатом(III) .

Подлинность. Аммоний-ион. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 - 2 мл раствора натрия гидроксида и нагревают. Ощущается запах аммиака; смоченная водой красная лакмусовая бумага окрашивается в синий цвет.

Калий-ион. В фарфоровой чашечке прокаливают 10 - 15 капель раствора, охлаждают, к остатку прибавляют 0,5 мл воды и по 2 - 3 капли кислоты уксусной разведенной и раствора натрия гексанитрокобальтата (III); появляется золотисто-желтый осадок:



пропись 2 (с аммония оксалатом)

1 /

Хлорид-ион. См. пропись 1

✓ 4.1.2. Обнаружение лекарственных веществ органической природы

Большинство лекарственных веществ органической природы не электролиты, поэтому для их анализа не применимы реакции ионного типа. Химические свойства этих соединений в основном определяются наличием функциональных групп.

При анализе лекарственных веществ в смесях используют специфические реакции обнаружения, позволяющие открыть один ингредиент в присутствии другого, или разделяют вещества и далее анализируют каждое из них в отдельности.

Чтобы ингредиенты смеси не мешали обнаружению друг друга, при идентификации большинства лекарственных веществ подбирают реакции на те или иные функциональные группы или структурный элемент, исключая влияние сопутствующих ингредиентов. Например, анальгин не следует обнаруживать по реакции с железом (III) хлоридом в присутствии натрия салицилата. Анальгин следует открывать с помощью серебра нитрата или натрия, нитрита, а натрия салицилат - реакцией образования ауринового красителя.

При совместном присутствии двух производных фенолов - кислоты салициловой и резорцина - реакция на фенольный гидроксил с железом (III) хлоридом характерна для обоих лекарственных веществ. Поэтому в данном сочетании кислоту салициловую следует обнаруживать по реакции с солями меди (возникает зеленое окрашивание), а резорцин - по реакции образования ауринового красителя, но не с формальдегидом, а с хлороформом. В этом случае резорцин дает продукт ярко-красного цвета. Продукт же взаимодействия кислоты салициловой с хлороформом имеет зеленовато-синюю окраску и практически не мешает определению.

Если ингредиенты смеси мешают идентификации анализируемого лекарственного вещества, используют различные приемы. Так, при обнаружении алкалоидов в многокомпонентных смесях не рекомендуется (за редким исключением) применять общеалкалоидные осадительные реактивы. Подобные реакции могут давать и другие вещества (не алкалоиды), проявляющие основные свойства.

Из общеалкалоидных осадочных реакций при обнаружении дибазола в смесях используют реакцию образования полийодида красно-бурого цвета с характерным перламутровым блеском. Многие другие со-

10

единения также образуют полийодиды, поэтому их предварительно экстрагируют раствором кислоты хлороводородной разведенной (антипирин, димедрол, новокаин и др.) или сам дибазол изолируют от сопутствующих веществ путем его экстракции хлороформом. В экспресс-анализе допускается идентификация дибазола по полийодиду без его отделения, поскольку он имеет отличительное характерное окрашивание.

• Все лекарственные формы для новорожденных.

Способность альдегидов окисляться до кислот и восстанавливать соли тяжелых металлов используют для определения их в смесях. Но если в лекарственной форме присутствуют вещества, также способные легко окисляться данными реактивами (кислота аскорбиновая, бензил-пенициллина калиевая или натриевая соли, изониазид, хлоралгидрат и др.), идентификация затрудняется. Поэтому глюкозу в присутствии кислоты аскорбиновой определяют по реакции конденсации с тимолом. С реактивом Фелинга ее можно определить лишь после окисления кислоты аскорбиновой раствором водорода пероксида.

При анализе барбитуратов в лекарственных смесях в большинстве случаев определение следует проводить лишь после извлечения лекарственного вещества эфиром из подкисленного раствора. Экстракция барбитуратов особенно необходима, если лекарственная форма представляет собой настой либо содержит галеновые препараты (экстракт боярышника, настойки валерианы, ландыша, пустырника и др.) или вещества, образующие осадки с солями кобальта (эуфиллин, норсульфазол и др.).

Разделение смеси следует проводить в том случае, когда она содержит вещества, дающие одинаковые реакции. Например, амидопирин не мешает обнаружению анальгина по реакции его взаимодействия с раствором кислоты хлороводородной (анальгин разлагается с выделением оксида серы (IV) и формальдегида). Но анальгин, являясь, как и амидопирин, производным пиразолона, легко окисляется и дает продукты, по цвету сходные с продуктами окисления амидопирина. Поэтому при обнаружении амидопирина используют его способность растворяться в эфире или хлороформе, и извлекаться из водных или подщелоченных растворов этими растворителями.

При анализе жидких лекарственных форм, содержащих растительные препараты, алкалоиды, как правило, извлекают хлороформом из щелочного раствора. Для подщелачивания применяют растворы натрия гидроксида или аммиака. Но если основание алкалоида содержит сложную эфирную группу (атропин, кокаин, скополамин) или фенольный гидроксил (морфин), нельзя применять растворы щелочей (следует использовать раствор аммиака).

При проведении мурексидной пробы на производные пурина (кофеин, теобромин, теофиллин, эуфиллин) в присутствии различных восстановителей (производные пиразолона, йодиды, кислота аскорбиновая и др.) алкалоиды лучше предварительно извлечь. Если же продукты окисления летучи или не имеют окраски, можно проводить реакцию образования мурексида без разделения смеси.

Иногда сопутствующие вещества могут вступать в реакцию с реактивом, не образуя при этом окрашенные соединения. Например, обнаружению антипирина по реакции с натрия нитритом в кислой среде не мешают производные первичных ароматических аминов, так как они образуют соли диазония, имеющие бледно-желтую или бесцветную окраску (в большинстве случаев).

При одновременном присутствии дибазола и кислоты аскорбиновой полийодид дибазола не образуется до тех пор, пока полностью не окислится кислота аскорбиновая, что требует избыточного количества прибавляемого реактива.

Для идентификации некоторых лекарственных веществ в смесях можно использовать реакции с одними и теми же реактивами, если учесть все особенности их проведения. Например, и левомецетин, и глицерин образуют с меди сульфатом в щелочной среде комплекс интенсивного синего цвета. Но окраску такого комплекса с левомецетином можно обнаружить лишь после отделения осадка меди гидроксида, который образуется как побочный продукт, тогда как глицерин взаимодействует именно с меди гидроксидом с образованием растворимого комплексного соединения.

v Обнаружение нескольких лекарственных веществ в одной пробе.

В целях экономного расходования реактивов, лекарственной формы и времени проведения исследования в экспресс-анализе смесей известного состава можно использовать приемы, позволяющие в одной пробе открывать 2 - 3

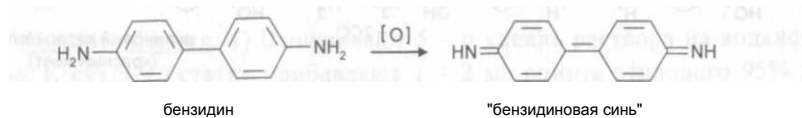
вещества. При выборе способов идентификации учитывают особенности протекания химических реакций, что можно проиллюстрировать примерами использования реактивов, которые одновременно открывают 2 - 3 лекарственных вещества, давая с ними различные видимые изменения.

Сочетание гидрокарбонат-иона и лекарственного вещества, содержащего открытый или блокированный (в виде простого или сложного эфира) фенольный гидроксил целесообразно открывать с помощью реактива Марки. При добавлении реактива Марки (раствор формальдегида в кислоте серной концентрированной) к пробе, взятой для анализа, сначала наблюдается бурное выделение двуокиси углерода (IV) (гидрокарбонат-ион), а затем образуется сине-фиолетовое окрашивание (фенольный фрагмент). Примером служит пропись 4.

ПРОПИСЬ 4 Кодеина фосфата 0,015 Натрия гидрокарбоната 0,3

Так как содержание фосфат-иона в данной смеси незначительно, его открывают по реакции образования «бензидиновой сини».

При взаимодействии аммония молибдата с каким - либо фосфатом образуется аммония фосфомолибдат, обладающий более высоким окислительным потенциалом, чем аммония молибдат, вследствие чего происходит окисление бензидина (сам аммония молибдат бензидин не окисляет). Синее окрашивание связано с появлением продуктов окисления бензидина («бензидиновая синь») и восстановления молибдена («молибденовая синь»).



При достаточном содержании фосфат-иона можно провести реакцию с серебра нитратом.

Подлинность. Натрий-ион. См. пропись 1.

Гидрокарбонат-ион и кодеин. К 0,01 г порошка прибавляют 2 - 3 капли реактива Марки; выделяются пузырьки газа (гидрокарбонат-ион) и появляется сине-фиолетовое окрашивание (кодеин).

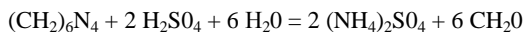
Фосфат-ион. На фильтровальную бумагу наносят по одной капле растворов лекарственной смеси, аммония молибдата, бензидина и насыщенного раствора натрия ацетата. Появляется синее окрашивание.

Пропись 5 является примером смеси, где находится лекарственное вещество, содержащее фенольный гидроксил (натрия салицилат) и соединение, образующее при кислотном гидролизе формальдегид (гекса-метилентетрамин). Такое сочетание позволяет открыть оба вещества одним реактивом (серная кислота концентрированная) по реакции образования **ауринового красителя**.

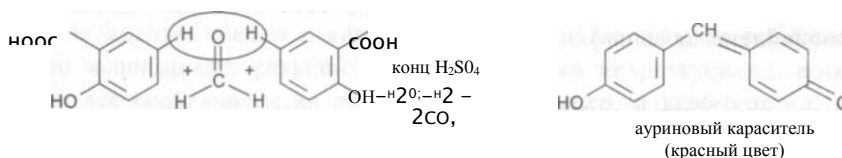
ПРОПИСЬ 5 Гексаметилентетрамина
 Натрия салицилата по 2
 Воды очищенной 100 мл

- **Подлинность.** Натрий-ион. См. пропись 1

Гексаметилентерамин и натрия салицилат. 2 - 3 капли микстуры выпаривают досуха, прибавляют 3 - 4 капли кислоты серной концентрированной и слегка нагревают; появляется малиново-красное окрашивание:



г.



Если в прописи одновременно содержатся лекарственные вещества из групп ароматических аминов и фенолов, то возможно их определение по реакции образования **азокрасителя**.

ПРОПИСЬ 6 Новокаина 0,05 Резорцина 0,1
 Кислоты борной 0,2 Воды для
 инъекций до 10 мл

Подлинность. Новокаин и резорцин. К 5 каплям раствора прибавляют по 2 - 3 капли кислоты хлороводородной разведенной и 1% раствора натрия нитрита, а затем 10 капель раствора натрия гидроксида. Появляется вишнево-красное окрашивание:

Подлинность. Стрептоцид и гексаметилентетрамин. К 0,01 г смеси прибавляют 2 - 3 капли раствора кислоты серной разведенной и нагревают. Появляется желто-оранжевое окрашивание. J)

В прописи 9 новокаин взаимодействует с альдегидными группами углеводов, составляющих лигнин бумаги. При этом также образуется окрашенное основание Шиффа.

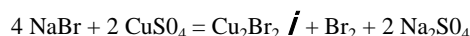
ПРОПИСЬ 9 Раствор новокаина 2%

Состав: Новокаина 2

Раствора кислоты хлороводородной
разведенной 0,9 мл
Воды для инъекций до 100 мл

Подлинность. Новокаин. 2 - 3 капли раствора помещают на бумажную капсулу (из простой бумаги) или полоску газетной бумаги и прибавляют 1 - 2 капли раствора кислоты хлороводородной разведенной. Появляется пятно желто-оранжевого цвета.

Кислота хлороводородная. К 1 мл раствора прибавляют 1 каплю раствора метилового красного. Раствор окрашивается в красный цвет. """"^""Некоторые лекарственные смеси содержат **бромиды** и вещества ароматического ряда, содержащие заместители I рода (фенолы, ароматические амины) с незамещенными орто- или пара- положениями. В подобных случаях невозможно проводить идентификацию бромид-иона по реакции окисления их до свободного брома, окрашивающего хлороформный слой в желто-бурый цвет, так как идет бромирование ароматического ядра и бром в хлороформном слое практически не обнаруживается. Бромид ион в таких смесях следует открывать по реакции образования бурого осадка меди (I) бромида в присутствии кислоты серной концентрированной.



ПРОПИСЬ 10 Кофенна-бензоата натрия

**Гексаметилентетрамина Натрия
салицилата по 1 Натрия бромида
0,5 Воды очищенной до 100 мл**

Подлинность. Натрий-ион. См. пропись 1

Бромид-ион. К 2 каплям раствора прибавляют 1 каплю раствора меди (II) сульфата и 3 - 4 капли кислоты серной концентрированной. Появляется бурый осадок.

Гексаметилентетрамин и натрия салицилат. См. пропись 5

Салицилат-ион и бензоат-ион. См. пропись 11

Пропись 11 иллюстрирует пример обнаружения лекарственных веществ с использованием **различной растворимости продуктов реакции в воде и органических растворителях.**

Для обнаружения анионов кислот используют реакцию образования медных солей, которые отличаются по цвету и растворимости в различных растворителях.

ПРОПИСЬ 11 Натрия салицилата Натрия

**бензоата по 2 Воды очищенной
100 мл**

Подлинность. Натрий-ион. См. пропись 1

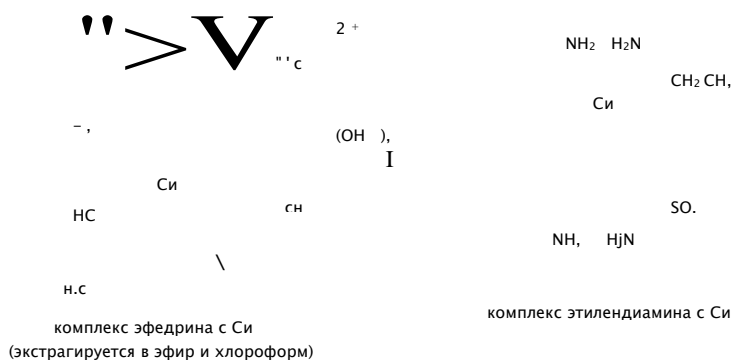
Салицилат-ион и бензоат-ион. В пробирку вносят 1 - 2 мл смеси, прибавляют 3 - 4 капли раствора меди (II) сульфата, 1 мл хлороформа или эфира и встряхивают. Водный слой окрашивается в зеленый цвет (салицилат-ион), а слой органического растворителя - в голубой (бензоат-ион).

Салицилат- и бензоат-ионы при совместном присутствии можно определить и на импрегнированной фильтровальной бумаге. На фильтровальную бумагу наносят каплю раствора железа (III) хлорида, после чего в центр полученного пятна помещают каплю анализируемой смеси. Образуется пятно розовато-желтого цвета (бензоат-ион), окаймленное кольцом фиолетового цвета (салицилат-ион).

Также на принципе различной растворимости комплексных соединений с меди (II) сульфатом в различных растворителях основано обнаружение эфедрина и эуфиллина в смеси.

ПРОПИСЬ 12 Димедрола 0,005
 f Эфедрина гидрохлорида 0,002
 \ I Эуфиллина 0,005
 Глюкозы 0,1

Подлинность. Эфедрин и теофиллин. 0,05 г порошка растворяют в 1 мл воды при нагревании, охлаждают, прибавляют 0,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, 2 мл 0,01 М (0,25%) раствора меди (II) сульфата, 2 мл хлороформа и встряхивают. После разделения слоев наблюдают зеленоватое окрашивание хлороформного слоя (эфедрин и теофиллин) и фиолетовое окрашивание водного слоя (этилендиамин).



Димедрол. К 0,01 г порошка прибавляют 5 - 6 капель кислоты серной концентрированной. Появляется ярко-желтое окрашивание, переходящее в кирпично-красное (оксониевая соль димедрола), исчезающее при добавлении нескольких капель воды (разрушение оксониевой соли).

Глюкоза. К 0,02 г порошка прибавляют по 1 мл воды, реактива Фе-линга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

Для определения **хлоридов** в присутствии **бромидов** возможно использование различной растворимости их серебряных солей в растворе аммиака.

ПРОПИСЬ 13 Натрия хлорида
 Натрия бромид по 3 Воды
 очищенной 200 мл

Подлинность. Натрий-ион. См. пропись 1

Хлорид- и бромид-ионы. К 1 - 2 каплям раствора прибавляют 1 - 2 капли раствора серебра нитрата. Образуется бело-желтый осадок (хлорид- и бромид-ионы). Затем добавляют 1 - 2 капли раствора аммиака и осадок отфильтровывают (в осадке - серебра бромид). К прозрачному фильтрату добавляют 2 - 3 капли раствора кислоты азотной разведенной; образуется белый осадок серебра хлорида.

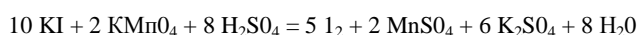
Обнаружение лекарственных веществ возможно и с использованием их различий в **окислительных** или **восстановительных** свойствах.

ПРОПИСЬ 14 Кальция хлорида 5 Калия йодида
Калия бромида по 2 Воды
очищенной до 100 мл

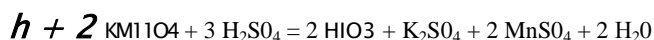
Для обнаружения хлоридов, бромидов и йодидов при совместном присутствии целесообразно использовать их способность окисляться до свободных галогенов.

Чтобы определить каждый из перечисленных галогенидов, реакцию необходимо проводить поэтапно, поскольку у них разные величины окислительно-восстановительных потенциалов ($E_0 \text{ Cl}_2/2\text{Cl}^- = 1,359 \text{ V}$; $E^\circ \text{ Br}_2/2\text{Br}^- = 1,087 \text{ V}$; $E^\circ \text{ I}_2/2\text{I}^- = 0,536 \text{ V}$).

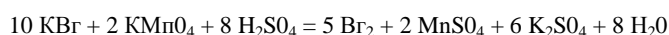
В качестве окислителя используют калия перманганат (строго определенное количество), который в среде кислоты серной в первую очередь вступает в реакцию с йодидом (наиболее сильным восстановителем среди галогенидов) и окисляет его до свободного йода, окрашивающего хлороформный слой в красно-фиолетовый цвет:



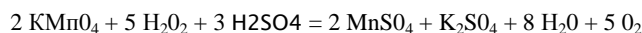
При дальнейшем прибавлении калия перманганата идет более глубокое окисление йода до бесцветного йодат-иона:



Затем в реакцию вступает бромид-ион, и вследствие образования молекулярного брома хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет:



После полного окисления бромидов избыток калия перманганата разрушают прибавлением по каплям раствора водорода пероксида:



Хлорид-ион, как самый слабый восстановитель в ряду анализируемых галогенидов, в данных условиях не взаимодействует (или не полностью взаимодействует) с калия перманганатом и может быть обнаружен в водном слое по реакции с серебра нитратом.

Подлинность. Хлорид-, бромид- и йодид- ионы. К 2 каплям раствора прибавляют по 10 капель воды и кислоты серной разведенной, 1 каплю 0,1% раствора калия перманганата и встряхивают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет (йодиды). Затем продолжают прибавлять раствор калия перманганата (при встряхивании) до перехода фиолетового окрашивания хлороформного слоя в желто-бурое (бромиды).

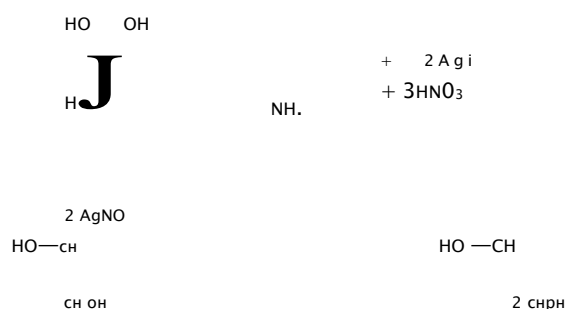
После окрашивания водного слоя в устойчивый розовый цвет его сливают в другую пробирку и прибавляют к нему 10 капель хлороформа. Последний не должен окрашиваться. Если же хлороформный слой окрашивается в желтый цвет, добавляют по каплям раствор калия перманганата. После полного окисления бромидов избыток калия перманганата разрушают прибавлением по каплям раствора водорода пероксида и далее прибавляют 2 капли раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок (хлориды), растворимый при добавлении раствора аммиака.

Сочетание глюкозы и кислоты аскорбиновой относится к часто встречающимся прописям в экстенпоральной рецептуре. Однако обнаружение глюкозы в присутствии аскорбиновой кислоты затруднительно, так как оба

вещества проявляют восстановительные свойства. Кислота аскорбиновая является более сильным восстановителем, чем глюкоза, поэтому обнаружение последней возможно только после полного окисления кислоты аскорбиновой в мягких условиях. Кислоту аскорбиновую окисляют раствором водорода пероксида в присутствии раствора аммиака при нагревании, а затем проводят обнаружение глюкозы с реактивом Фелинга или аммиачным раствором серебра нитрата.

**ПРОПИСЬ 15 Кислоты аскорбиновой 0,1
Глюкозы 0,5**

Подлинность. Кислота аскорбиновая. 0,05 - 0,1 г смеси растворяют в 1 - 2 мл воды, прибавляют 1 - 2 капли аммиачного раствора серебра нитрата. Выпадает темный осадок:



Глюкоза. 0,05 - 0,1 г смеси растворяют в 1 - 2 мл воды, прибавляют по 2 - 3 капли пергидроля и раствора аммиака и кипятят 2 - 3 мин. После охлаждения добавляют 1 мл реактива Фелинга и снова нагревают. Образуется кирпично-красный осадок:

5. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В СМЕСЯХ

В экспресс-анализе для количественного определения ингредиентов смесей применяются титриметрические и физико-химические методы.

Из титриметрических методов для указанных целей применяется большинство известных способов титрования (см. таблицу 1). Из физико-химических методов наиболее часто используется рефрактометрия, реже - спектрофотометрия в УФ- и видимой областях.

Несмотря на большое разнообразие в химическом строении лекарственных веществ, многие соединения, имеющие одинаковые функциональные группы или элементы структуры, можно определить одними и теми же методами.

При количественном анализе нужно не только выбрать наиболее точный и удобный метод, исходя из индивидуальных свойств анализируемого вещества, но и учесть вид лекарственной формы, установить, позволят ли сопутствующие ингредиенты обеспечить необходимую точность, учесть реакцию среды, наличие электролитов, веществ, анализируемых аналогично, и т.д. Поэтому знание альтернативных вариантов определения различными титриметрическими методами, особенностей взаимодействия индикаторов, титрованных растворов при анализе смесей приобретает особое значение.

5.1 Расчеты при анализе титриметрическими методами

При анализе многокомпонентных лекарственных форм используют различные варианты титрования: прямое, обратное, заместительное, с контрольным опытом и др. (см. табл. 1).

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

Для самостоятельного составления схемы количественного анализа, а также в целях обеспечения точности определения и экономного расходования реактивов провизору-аналитику необходимо уметь производить предварительные расчеты массы (объема) лекарственной формы, необходимой для анализа, величины разведения, среднего ориентировочного титра, коэффициентов пересчета, теоретического объема титранта, оценивать результаты анализа и делать выводы.

Метод	Анализируемые соединения	со-	Титранты
Кислотно-основное титрование			
1. Ацидиметрия	Основные оксиды, соли слабых неорганических и органических кислот сильных оснований, органические основания.	ос-	0,1 н. и 0,02 н. раствор HCl; 0,1 н., 0,02 н. раствор H ₂ SO ₄
2. Алкалиметрия	Неорганические кислоты, карбоновые кислоты, енолы, NH-ки-слоты.		1 н., 0,5 в., 0,1 н. и 0,02 н. раствор NaOH
3. Окислительно-восстановительные методы (пеманганато-метрия, йодометрия, броматометрия, йодатометрия, йодхлор-метрия)	Лекарственные вещества с восстановительными свойствами; ароматические вещества, способные к реакциям электрофильного замещения.		0,1 н. раствор KMnO ₄ , 0,1 н. раствор KBrO ₃ , 0,1 н., 0,01 н. и 0,02 н. растворы I ₂ ; 0,1 н., 0,01 н. и 0,02 н. растворы Na ₂ S ₂ O ₃ ; 0,1 н. раствор KIO ₃ ; 0,1 н. и 0,01 н. растворы ICl
4. Методы осаждения (аргентометрия, меркуриметрия)	Неорганические галогениды, соли органических оснований и галогеноводородных кислот		0,1 н. и 0,02 н. растворы AgNO ₃ ; 0,1 н. и 0,02 н. растворы NH ₄ CNS; 0,1 н. раствор Hg(NO ₃) ₂
5. Комплексиметрия	Соли двух- и трехвалентных металлов		0,05 М и 0,01 М растворы ЭДТА

Концентрацию ингредиента в смеси в процентах или его содержание рассчитывают в тех единицах, в каких данный ингредиент выписан в прописи.

При прямом титровании концентрацию ингредиентов в процентах (в жидких лекарственных формах, мазях, порошках) рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{V - k - T - 100}{a} \quad (1)$$

(%) а

где С - концентрация определяемого вещества, в %; V - объем титрованного раствора, в мл; k - коэффициент поправки на

Расчеты при титровании

титрованный раствор; Т - титр по определяемому веществу (титриметрический фактор пересчета); а - масса (в г) или объем (в мл) анализируемой смеси

Титр по определяемому веществу (или титриметрический фактор пересчета) - это масса анализируемого вещества (в г), взаимодействующая с 1 мл титрованного раствора.

Титриметрический фактор пересчета рассчитывают по формуле:

$$T = \frac{C(y) \cdot M(y)}{1000} \quad (2)$$

где С - молярная концентрация титранта в моль/л;

М (у) - молярная масса эквивалента определяемого вещества в г/моль.

метрическим методом с известной концентрацией титранта. Поэтому провизоры-аналитики в своей работе пользуются таблицами с указаниями величин титра по определяемому веществу.

Содержание ингредиентов в граммах (в жидких лекарственных формах, порошках, мазях) рассчитывают по формулам:

$$x_D = V \cdot k \cdot T \cdot V_i \quad (3)$$

$$X_{(r)} = \frac{Y \cdot k \cdot T \cdot P}{a} \quad (4)$$

где X - масса определяемого лекарственного вещества, в г; V - объем титрованного раствора, в мл; V_i - объем жидкой лекарственной формы по прописи, в мл; P - общая масса порошка, мази по прописи, в г; а - объем, в мл, или масса, в г, лекарственной формы, отобранные для анализа; k - поправочный коэффициент.

Если при анализе жидкой лекарственной формы предварительно делали разведение и для титрования использовали часть полученного разведения (А), то концентрацию определяемого вещества рассчитывают по формуле:

$$C_{(\%)} = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot 100\% \cdot B}{a \cdot A} \quad (5)$$

где В - объем мерной колбы, в мл;

А - объем разведенного раствора, отобранный для титрования (аликвотная доля), в мл.

Титриметрический фактор пересчета - величина постоянная для данного лекарственного вещества, определяемого конкретным титри-

При необходимости выразить содержание анализируемого вещества в граммах, в числитель вместо цифры 100 подставляют величину общей массы (Р, в г) или объема (V₁; в мл) лекарственной формы:

$$X_{(r)} = \frac{\dots}{a \cdot A} \quad (6)$$

$$V_{к. Т} \cdot V, \quad (r) \quad a \cdot A$$

При **обратном титровании** (или титровании по избытку) используют два титрованных раствора. Тогда концентрацию ингредиентов в % (в жидких лекарственных формах, мазях, порошках) рассчитывают по формуле:

$$C_{(\%)} = \frac{(V_1 - k_1 - V_2 - k_2) \cdot T - 100}{a} \quad (8)$$

где V_i - объем первого титранта, взятого в избытке, в мл;
k_i - коэффициент поправки на первый титрованный раствор; V₂ - объем второго титранта, затраченного на титрование избытка первого титрованного раствора, в мл; k₂ - коэффициент поправки на второй титрованный раствор; остальные обозначения см. в формуле (1).

Содержание ингредиентов в граммах (в жидких лекарственных формах, порошках, мазях) рассчитывают по формулам:

$$X_{(r)} = \frac{(V_1 - k_1 - V_2 - k_2) \cdot T - V_3}{a} \quad (9)$$

$$X_{(r)} = \frac{(V_1 - k_1 - V_2 - k_2) \cdot T \cdot P}{a} \quad (10)$$

где V₃ - объем жидкой лекарственной формы по прописи, в мл; P - общая масса порошка, мази по прописи, в г; остальные обозначения см. в формуле (1).

В экспресс-анализе иногда проводят контрольный (холостой) опыт при прямом и обратном способах титрования. Контрольный опыт в случае прямого титрования проводят при:

- алкалиметрическом титровании веществ в мазях (контрольный опыт проводится с мазевой основой, обладающей собственной кислотностью);
- алкалиметрическом титровании с использованием растворителей, обладающих кислотными свойствами (спирт, ацетон);
- комплексонометрическом титровании в малых количествах солей Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺ 0,01 М раствором трилона Б;
- нитритометрическом определении малых количеств лекарственных веществ 0,02 М раствором натрия нитрита с использованием внутренних индикаторов (например, тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим, так как некоторое количество титранта расходуется на нитрози-рование тропеолина 00).

В приведенных примерах концентрацию определяемого вещества в процентах и в граммах вычисляют с учетом контрольного опыта по формулам:

$$C_{(V_{к.о} - Y_{к.о}) \cdot T - 100}$$

(%) а

$$X = \frac{(V_{0.0} - V_{к.0}) \cdot k \cdot T \cdot P}{V} \quad (12)$$

где $V_{0.0}$ - объем титрованного раствора, израсходованный на титрование определяемого вещества, в мл; $V_{к.0}$ - объем титрованного раствора, израсходованный на титрование контрольного опыта, в мл; P - масса порошка или мази, в г; остальные обозначения см. в формуле (1).

При прямом ацидиметрическом титровании некоторых лекарственных веществ (гексаметилентетрамин, калия ацетат, натрия бензоат и др.) контрольный опыт проводится с целью сравнения перехода окраски индикатора в точку эквивалентности в анализируемом и контрольном растворах. В этом случае количество титрованного раствора, из-

расходованное на титрование в контрольном опыте, при расчетах не учитывается.

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

- йодометрическом определении некоторых лекарственных веществ (антипирина, бензилпенициллина калиевой соли, глюкозы и др.);
- броматометрическом определении препаратов группы фенолов;
- при йодхлорметрическом определении метилурацила, этакриди-на-лактата;
- перманганатометрическом определении натрия нитрита. Концентрацию определяемого вещества в процентах и в граммах вычисляют с учетом контрольного опыта по формулам:

$$C = \frac{Y_{к.0} - Y_{0.0}}{a} - k \frac{T}{a} \cdot 100 \quad (13)$$

$$X = \frac{(V_{к.0} - V_{0.0}) \cdot k \cdot T \cdot P}{a} \quad (14)$$

где $V_{к.0}$ - объем второго титранта, пошедший на титрование контрольного опыта, в мл; $V_{0.0}$ - объем второго титранта, пошедший на титрование основного опыта, в мл;
 P - масса порошка или мази, в г; остальные обозначения см. в формуле (1).

Кроме того, контрольный опыт ставят, если необходимо отфильтровать осадок и титровать избыток раствора в аликвотной части фильтрата. В этом случае расчет ведут по формулам:

$$C = \frac{(V_{к.0} - V_{0.0}) - k \cdot T - B}{a \cdot A} \cdot 100 \quad (15)$$

$$X = (V_{к.0} - V_{0.0}) \cdot k \cdot T \cdot B \cdot P$$

где B - объем мерной колбы (в мл);

A - объем фильтрата, взятого на титрование (в мл); P - масса порошка или мази (в г); остальные обозначения см. в формуле (1).

При **заместительном титровании**, т.е. титровании вещества, образующегося в результате реакции в количестве, эквивалентом определяемому компоненту, расчет ведут, как при прямом титровании, но титриметрический фактор пересчета определяют не по титруемому заместителю, а по определяемому веществу. Например, при пропускании через катионитную колонку натрия цитрата образуется эквивалентное количество лимонной кислоты, которую титруют стандартным раствором натрия гидроксида. При расчете титр определяют по натрия цитрату, а не по лимонной кислоте.

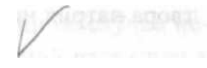
При **определении по разности** лекарственные вещества титруют суммарно общим для них методом, а затем один из компонентов анализируют другим методом, при котором второй компонент не мешает определению. Вычисление по разности включает несколько вариантов в зависимости от типа протекающих реакций.

Если при титровании разными методами молярные массы эквивалентов - M (1/z) - анализируемых веществ не меняются, то объем титрованного раствора (V_т), пошедший на титрование вещества, определяемого по разности, рассчитывают по алгебраической разности между **объемом**, затраченным на титрование суммы веществ (V_с), и объемом другого титрованного раствора (V₂), израсходованного на титрование **второго** вещества:

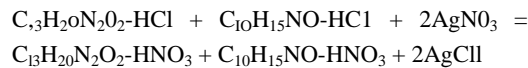
$$V_i = V_c - V_2 \quad (17)$$

Такой расчет справедлив, если при титровании использовали **одинаковые массы** (объемы) лекарственной смеси и одинаковые **концентрации** титрованных растворов. Разберем это на примере прописи 16.

**ПРОПИСЬ 16 Эфедрина гидрохлорида 0,6 Новокаина
0,9 Воды очищенной до 120 мл**

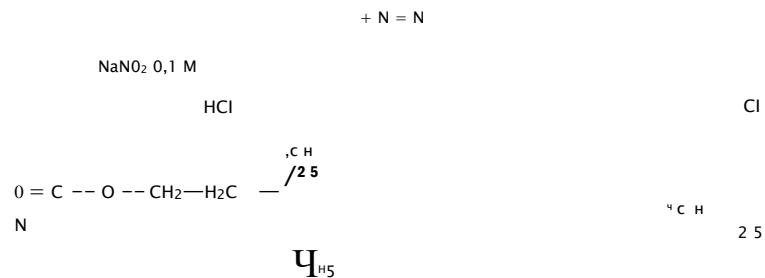


Для количественного определения новокаина и эфедрина гидрохлорида вначале в аликвотной доле титруют сумму двух лекарственных **веществ** 0,1 н. раствором **серебра** нитрата:



Согласно уравнению реакции, значение "z" при расчете M (1/z) для каждого лекарственного вещества равно 1.

Затем проводят второе титрование в аликвотной доле 0,1 М раствором натрия нитрита для определения новокаина:



Величина "z" для новокаина и в этой реакции равна 1. Эфедрин в этом случае не мешает определению новокаина и объем 0,1 М раствора натрия нитрита эквивалентен только количеству новокаина. Расчет содержания новокаина проводят по формуле:

$$X = \frac{V_{\text{NaNO}_2} \cdot k_{\text{NaNO}_2} - T_{\text{NaNO}_2/\text{НОВОК}} \cdot \frac{1}{\text{лек. формы}}}{\text{новокаин (г)}} \quad \text{см. формулу (3)}$$

Количество эфедрина гидрохлорида рассчитывают по разности между объемом 0,1 н. раствора серебра нитрата (пошедшего на титрование суммы новокаина и эфедрина гидрохлорида) и объемом 0,1 М раствора натрия нитрита, пошедшего на титрование новокаина:

$$L = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \cdot k_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{NaNO}_2} \cdot k_{\text{NaNO}_2}) \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{эфедр}} \cdot \frac{1}{\text{лек. формы}}}{\text{эфедр. (г) Валикв} / X}$$

В случае если для количественного определения используют разные массы (объемы) лекарственной смеси, то в расчетной формуле это учитывают следующим образом: предположим, что для определения суммы новокаина и эфедрина гидрохлорида взяли аликвотную долю объемом 2 мл (титрант - 0,1 н. раствор серебра нитрата), а для титрования новокаина - 1 мл (титрант - 0,1 М раствор натрия нитрита), тогда при расчете содержания эфедрина гидрохлорида объем раствора натрия нитрита, пошедший на титрование новокаина, умножают на два и расчетная формула приобретает вид:

$$L = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \cdot k_{\text{AgNO}_3} - 2 \cdot V_{\text{NaNO}_2} \cdot k_{\text{NaNO}_2}) \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{эфедр}} \cdot \frac{1}{\text{лек. формы}}}{\text{эфедр. (г) Валикв} / X \cdot 2,0}$$

см. формулу (17)

И наоборот, когда для титрования суммы новокаина и эфедрина гидрохлорида берут 1,0 мл раствора лекарственной формы, а для определения новокаина - 2 мл, то объем натрия нитрита, пошедший на титрование, следует разделить на два:

$$X = \frac{V_{\text{AgNO}_3} \cdot k_{\text{AgNO}_3} - \frac{V_{\text{NaNO}_2}}{2}}{\text{эфедр. (г) Валикв} / X} \cdot T_{\text{NaNO}_2/\text{АГНО}_3/\text{эфедр}} \cdot \frac{1}{\text{лек. формы}}$$

см. формулу (17)

Данные формулы расчета справедливы при использовании титрованных растворов одинаковых концентраций, т.е. в данном случае необходимо только приведение к одному объему аликвотной части или к одной массе.

Использование **различных концентраций титрованных растворов** в процессе количественного определения ингредиентов смеси отражаются в формуле следующим образом: предположим, что для определения суммы

см. формулу (17)

новокаина и эфедрина гидрохлорида использовали 0,1 н. раствор серебра нитрата, а для титрования новокаина - 0,02 М раствор натрия нитрита. При этом аликвотные доли в первом и во втором случаях были равны. В данном примере на титрование навески новокаина пойдет в пять раз больше 0,02 М раствора натрия нитрита, чем 0,1 н. раствора серебра нитрата. Поэтому при расчете содержания эфедрина гидрохлорида по разности для приведения объемов титрантов к одной концентрации объем раствора натрия нитрита делят на пять:

$$X = \frac{V_{\text{AgNO}_3} \cdot K_{\text{AgNO}_3} - \frac{V_{\text{NaNO}_2}}{5} \cdot K_{\text{NaNO}_2} \cdot \frac{M_{\text{AgNO}_3}}{M_{\text{эфедр}} \cdot \text{лек. формы}}}{V_{\text{аликв.}}}$$

эфедр.(г)
г/х

см. формулу (17)

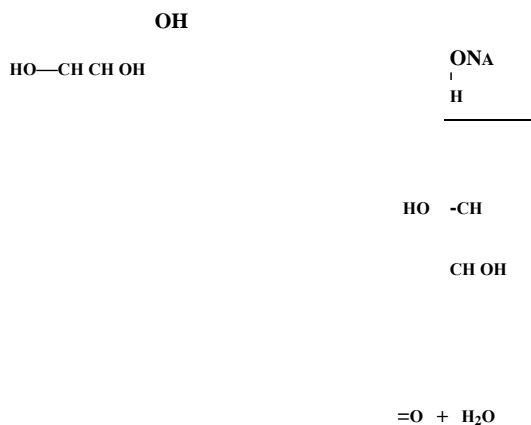
Более сложным случаем расчета является схема анализа, когда для определения содержания ингредиентов берут **разные аликвотные доли** и титрование **проводят стандартными растворами различной концентрации**.

Например, для анализа новокаина берут аликвотную долю 2,0 мл и титрование проводят 0,02 М раствором натрия нитрита; сумму новокаина и эфедрина гидрохлорида определяют в аликвотной доле 0,5 мл и титрование проводят 0,1 н. раствором серебра нитрата. Для пересчета объема 0,02 М раствора натрия нитрита, эквивалентного 0,1 н. раствору серебра нитрата, объем натрия нитрита делят на пять. Объем раствора натрия нитрита при определении новокаина в 2,0 мл смеси будет в четыре раза превышать объем этого же титранта, пошедший на титрование новокаина в навеске, равной 0,5 мл смеси. Расчет по разности приобретает следующий вид:

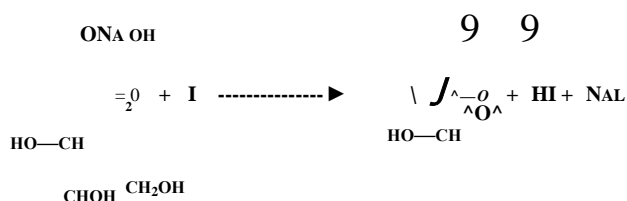
$$X = \frac{V_{\text{NaNO}_2} \cdot K_{\text{NaNO}_2} - \frac{V_{\text{AgNO}_3} \cdot K_{\text{AgNO}_3}}{5} \cdot \frac{M_{\text{AgNO}_3}}{M_{\text{эфедр}} \cdot \text{лек. формы}}}{0,5}$$

эфедр. (г)
г/х

см. формулу (17)



Количество натрия гидроксида эквивалентно сумме кислоты хлористоводородной и кислоты аскорбиновой. Далее для определения кислоты аскорбиновой полученный аскорбинат натрия титруют 0,1 н. раствором йода.



При титровании кислоты аскорбиновой 0,1 н. раствором йода значение величины «z» при расчете M (1/z) равно 2, а это означает, что на одну и ту же аликвотную долю смеси будет расходоваться 0,1 н. раствора йода в два раза больше, чем 0,1 н. раствора натрия гидроксида. Поэтому при расчете количества раствора, пошедшего на титрование кислоты хлористоводородной, из общего объема 0,1 н. раствора гидроксида натрия следует вычесть 'Л' объема 0,1 н. раствора йода, израсходованного на титрование кислоты аскорбиновой:

С
КИСЛОТЫ
ХЛОРИСТОВОД.
(%)

$$\frac{V_{\text{NaOH}} \cdot N_{\text{NaOH}} - \sqrt{V} \cdot T_{\text{NaOH/HC}} \cdot 100\%}{\text{СМ. ФОРМУЛУ 17}}$$

Х = —
КИСЛОТЫ
АСКОРБИНОВО
й(г)

$$\frac{T_{\text{I}_2} / \text{К-ТА АСКОРБ.} \cdot V_{\text{пек. ФОРМЫ}}}{\text{УАЛИКВ.}}$$

СМ. ФОРМУЛУ 3

Содержание в лекарственных смесях веществ близких по химическому строению и свойствам (соли галогеноводородных кислот, сульфаниламиды и др.) затрудняет их отдельное определение общепринятыми титриметрическими методами. **Как исключение** в подобных случаях допускается применять **средний ориентировочный титр (СОТ)** для определения суммы веществ. СОТ - это масса смеси определяемых веществ в граммах, соответствующая 1 мл титранта. Его величина зависит от значений титриметрических факторов пересчета ингредиентов смеси и соотношения этих веществ в лекарственной смеси.

Существует несколько способов расчета СОТ:

> Упрощенный вариант:

$$COT = \frac{C_1 T_1 + C_2 T_2}{C_1 + C_2} \quad (19)$$

где $C_1, C_2 \dots C_n$ - концентрации веществ, входящих в лекарственную смесь;
 $T_1, T_2 \dots T_n$ - титриметрические факторы пересчета (титры по определяемому веществу) веществ.

> При более точных определениях, а также при расчете COT для лекарственных смесей по авторским прописям:

$$COT = \frac{T_1(C_1 + C_2)}{C_1 T_1 + C_2 T_2} \quad (20)$$

или

$$COT = \frac{M_1 \cdot \Phi_1}{M_1 \cdot \Phi_1 + M_2 \cdot \Phi_2} \cdot 1000 \quad (21)$$

где C_m - концентрация титрованного раствора, используемого для титрования суммы ингредиентов.

> С учетом прописанной массы ингредиентов:

$$COT = \frac{a \cdot T_1 + b \cdot T_2}{a + b} \quad (22)$$

где T_1 - титр по определяемому веществу первого ингредиента; T_2 - титр по определяемому веществу второго ингредиента; a - прописанная масса первого ингредиента, в г; b - прописанная масса второго ингредиента, в г.

г- С учетом различных количеств ингредиентов:

$$COT = \frac{a + b}{\frac{a}{T_1} + \frac{b}{T_2}} \quad (23)$$

обозначения - см. формулу (22)

ПРОПИСЬ 18 Раствор Рингера:

Состав:

Натрия хлорида 0,9
Калия хлорида 0,02 Кальция
хлорида 0,02 Натрия
гидрокарбоната 0,02
Воды для инъекций до 100,0 мл

Натрия и калия хлориды отдельно определить в данной прописи методиками, принятыми в экспресс-анализе, невозможно (кальция хлорид определяют комплексметрически). Сумму хлоридов натрия и калия рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V_{\text{тр.Б}} - k_{\text{тр.Б}}) \cdot \text{СОТ}_{\text{AgNO}_3 / \text{NaCl} + \text{KCl}} \cdot V_{\text{лек. формы}}}{V_{\text{аликв.}}}$$

NaCl-KCl(r)
AgNO₃ k
AgNO₃"

см. формулу (17)

где V_{AgNO_3} - объем 0,1 н. раствора серебра нитрата, пошедший на титрование суммы хлоридов натрия, калия и кальция; $V_{\text{тр.Б}}$ - объем трилона Б, пошедший на титрование кальция хлорида;
 $\text{СОТ}_{\text{AgNO}_3 / \text{NaCl} + \text{KCl}}$ - средний ориентировочный титр (СОТ) при титровании натрия и калия хлоридов 0,1 н. раствором серебра нитрата.

Значение СОТ 0,1 н. раствора серебра нитрата для суммы натрия и калия хлоридов рассчитывают следующим образом:

$$\text{СОТ} = \frac{\text{AgNO}_3 / \text{NaCl} + \text{KCl}}{0,9 + 0,02} + \frac{0,02}{0,005844} = 0,005872 \text{ г/мл}$$

Условный титр. Некоторые лекарственные вещества представляют собой комплексные соединения, состоящие из двух веществ (кофеин-бензоат натрия, зуфиллин, темисал и др.). Такие соединения в лекарственных смесях можно определять по входящим в них компонентам, содержание которых согласно требованиям ГФ и др. НД должно быть в строго определенных пределах.

Например, кофеин-бензоат натрия в экспресс-анализе чаще анализируют по бензоату натрия, которого в препарате должно быть 58 -62%. Если пользоваться титром 0,01441 г/мл, исходя из М.м. натрия бензоата (144,1 г/моль) и титрантом - 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной, то в результате получим содержание натрия бензоата в лекарственной форме. Для пересчета на кофеин-бензоат натрия полученный результат нужно дополнительно поделить на фактическое содержание (массовую долю) натрия бензоата в кофеине-бензоате натрия.

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

см. формулу (23)

$$\text{''условн. - коф.-бенз.натрия} = \frac{0,01441 \cdot 100\%}{a}$$

где **a** - содержание натрия бензоата в данном образце кофеина-бензоата натрия (в %); 0,01441 - масса натрия бензоата (в г), соответствующая 1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной.

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

Если таких данных нет, расчеты следует вести **по среднему пределу** содержания данного компонента в препарате. Так, при титровании 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной эуфиллина по этилендиа-мину (содержание которого в комплексе находится в пределах 14 -18%)

$T_{\text{условн}}$ равен:

$$\text{Тусловн. эуфилл.} = \frac{\text{-----}}{16\%} = 0,01878 \text{ г/мл}$$

где 0,003005 - масса этилендиамина (в г), соответствующая 1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной.

Коэффициент пересчета. При анализе комплексных соединений, состоящих из двух веществ, чаще пользуются коэффициентом пересчета на определяемое вещество. Коэффициент пересчета - частное от деления массы (или 100%) всего комплексного соединения на массу (или массовую долю) определяемого вещества, являющегося компонентом комплекса. Например, если определять эуфиллин титрованием по тео-филлину (содержание в препарате составляет 80 - 85%), то коэффициент пересчета составит 1,212 (100 : 82,5). При расчете количественного содержания эуфиллина в лекарственной смеси полученный результат нужно умножить на данный коэффициент, а при количественном определении препарата по этилендиамину коэффициент пересчета на эуфиллин (при содержании этилендиамина 16%) составит 6,25 (100 : 16).

Предварительный расчет расхода титрованного раствора.

Предварительный расчет объема титрованного раствора ($X_{\text{теорет}}$), который должен быть затрачен на титрование массы (объема) лекарственной смеси, в экспресс-анализе имеет важное значение. Так, при составлении схемы анализа химик-аналитик должен четко представлять теоретический объем титранта, и если $V_{\text{теорет}}$ составляет менее 0,5 мл, а массу (объем) аликвотной доли увеличить нельзя, следует сделать разведение исходного титрованного раствора. Условия выполнения количественного определения ингредиентов лекарственной смеси необходимо подбирать с учетом того, чтобы $V_{\text{теорет}}$ составлял не менее 1 мл (чтобы не увеличивать ошибку определения).

Значение $V_{\text{теорет}}$ можно рассчитать по формуле:

$$V = \frac{m \cdot 100}{T} \quad (24) \text{ теорет.}$$

$$\frac{100}{\text{теорет. } T} \quad (25)$$

где m - содержание лекарственного вещества (в г) в 1 мл смеси.

Предварительный расчет массы (объема) лекарственной смеси, необходимый для анализа.

В целях экономии титрованного раствора и для повышения точности анализа перед титрованием целесообразно рассчитывать предварительную массу (объем) лекарственной смеси (а), чтобы при титровании был израсходован определенный объем стандартного раствора (V):

$$a = \frac{V \cdot T \cdot 100\%}{C\%} \quad (26)$$

Обозначения - см. формулу (1)

В порошках (мазях, суппозиториях) вместо 100% подставляют величину общей массы порошка (мази, суппозитория), а вместо C% - X в граммах (формула 4).

5.2. АНАЛИЗ СМЕСЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ БЕЗ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ

Составление схемы количественного определения ингредиентов смеси.

При разработке схемы анализа смеси целесообразно привести все существующие методики количественного определения (фармакопейные и нефармакопейные) каждого ингредиента смеси в отдельности. В качестве примера составим схему количественного определения ингредиентов прописи 19.

ПРОПИСЬ 19 Калия йодида 4,0

Натрия гидрокарбоната 2,0

Воды очищенной 200,0 мл

Калия йодид	Натрия гидрокарбонат
1. Аргентометрия (метод Фаянса-Ходакова), титрант - 0,1 н. раствор серебра нитрата, индикатор - эозинат натрия.	1. Ацидиметрия, титрант - 0,1 н. раствор кислоты хлороводородной, индикатор - метиловый оранжевый.
2. Аргентометрия (метод Фольгарда), титрант - 0,1 н. раствор аммония роданид, индикатор - железозаммониевые квасцы.	
3. Меркуриметрия, титрант - 0,1 н. раствор ртути (II) нитрата, индикатор - дифенилкарбазон.	
4. Йодатометрия, титрант - 0,1 н. раствор калия йодата	
5. Броматометрия, титрант - 0,1 н. раствор калия бромата, индикатор - крахмал.	
6. Перманганатометрия, титрант - 0,1 н. раствор калия перманганата.	

Как видно из приведенной таблицы, для калия йодида и натрия гидрокарбоната нет общих методов количественного определения, поэтому для их анализа можно применить любой из указанных методов.

Схема анализа:

Определение калия йодида:

Аликвотная доля -> любой из указанных методов

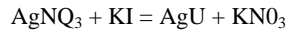
Определение натрия гидрокарбоната:

Аликвотная доля -> ацидиметрия (титрант - 0,1 н. раствор кислоты хлороводородной).

Предварительные расчеты:

1. Расчет $V_{\text{теорет.}}$ стандартного раствора, который пойдет на титрование 1 мл лекарственной смеси.

Предположим, что для определения калия йодида используют метод аргентометрии по Фаянсу - Ходакову:



$$W_i = \frac{C_{\text{AgNO}_3} \cdot M_{\text{ФК}}}{1000} = \frac{0,1 \cdot 166,01}{1000} = 0,01660 \text{ г/мл}$$

$$M(\text{KI}) = 166,01 \text{ г/моль} ; z = 1 \quad \text{см. формулу (2)}$$

Для определения $V_{\text{теорет.}}$ необходимо рассчитать массу калия йодида в 1 мл смеси. 4,0 г калия йодида содержится в 200 мл смеси, следовательно 1 мл смеси содержит 0,02 г препарата. Отсюда:

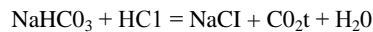
$$W_i = \frac{m_{\text{KI}}}{V_{\text{смеси}}} = \frac{0,02 \text{ г}}{1,20 \text{ мл}} = 0,0166 \text{ г/мл}$$

см. формулу (25)

2. Расчет аликвотной доли смеси, необходимой для количественного определения калия йодида.

Поскольку $V_{\text{теорет.}}$ 0,1 н. раствора серебра нитрата (необходимый для титрования 1 мл смеси) больше 1 мл, то оптимальный объем аликвотной доли смеси равен 1 мл.

Количественное определение натрия гидрокарбоната проводится методом ацидиметрии:



$$T_{\text{HCl/NaHCO}_3}^{\text{г}} = \frac{C_{\text{HCl}} \cdot M_{\text{NaHCO}_3}}{1000} = \frac{0,1 \cdot 84,1}{1000} = 0,008401 \text{ г/мл}$$

Каждый мл смеси содержит по 0,01 г натрия гидрокарбоната, поэтому:

$$V_{\text{теорет.}} = \frac{m_{\text{NaHCO}_3}}{T_{\text{HCl/NaHCO}_3}} = \frac{0,01}{0,008401} = 1,19 \text{ мл}$$

см. формулу (25)

3. Расчет аликвотной доли смеси, необходимой для количественного определения натрия гидрокарбоната.

Величина $X_{\text{теорет.}}$ 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной (необходимого для анализа 1 мл смеси) больше 1 мл, поэтому для анализа натрия гидрокарбоната необходимо взять 1 мл смеси.

Расчет количества ингредиентов смеси.

Количества калия йодида и натрия гидрокарбоната определялись методом прямого титрования, поэтому расчет проводят по формулам:

$$K(I) = \frac{AgNO_3}{AgNO_3} \cdot \frac{AgNO_3}{AgNO_3/KI} \cdot 1,0$$

см. формулу (3)

$$NaHCO_3(r) = \frac{HCl}{NaHCO_3} \cdot \frac{HCl}{NaHCO_3} \cdot 200$$

см. формулу (3)

Для решения вопроса о доброкачественности лекарственной смеси полученный результат необходимо сопоставить с допустимыми нормами отклонений (см. приложение табл.). Удобнее всего для этого рассчитать отклонение от прописанной массы (в %).

Допустим, что в анализируемой жидкой лекарственной смеси, приготовленной массо-объемным методом, прописано 4,0 г калия йодида, а при количественном определении найдено 3,85 г. Отклонение от прописанной массы (в %) можно рассчитать двумя способами:

$$a) \begin{array}{l} 4,0 \text{ ----- } 100\% \\ 3,85 \text{ ----- } x \end{array} \quad x = \frac{3 \cdot 100\%}{4,0} = 96,25\%$$

Отклонение составляет $100\% - 96,25\% = 3,75\%$ б)

определяют отклонение в граммах:

$$4,0 - 3,85 = 0,15 \text{ г}$$

отклонение в %:

$$\begin{array}{l} 4,0 \text{ ----- } 100\% \\ 0,15 \text{ ----- } X \end{array} \quad X = \frac{0,15 \cdot 100\%}{4,0} = 3,75\%$$

Из приложения (табл.) видно, что для массы от 2,0 до 5,0 г допускается отклонение $\pm 4\%$, т.е. данная лекарственная смесь приготовлена удовлетворительно.

Анализ смесей веществ со сходными химическими свойствами.

Анализ ингредиентов смесей без разделения.

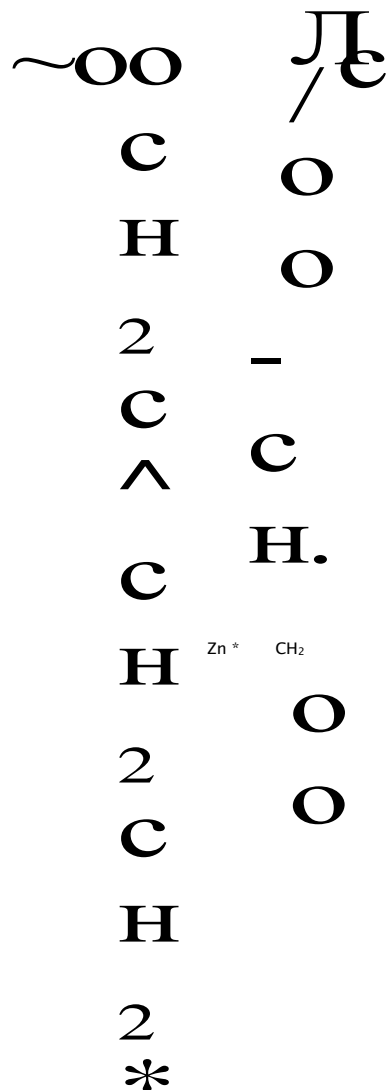
Если в состав смеси входят лекарственные вещества, близкие по химическим свойствам или растворимости, то их можно анализировать без предварительного разделения, прибегая к различным дополнительным приемам.

В случае анализа жидких лекарственных форм, содержащих соли неорганических соединений, протекают реакции гидролиза, мешающие кислотно-основному титрованию других компонентов смеси. Для получения точных результатов соль неорганической природы удаляют из реакционной среды путем осаждения. Этот прием лежит в основе количественного определения кислоты борной в сочетании с цинка сульфатом.

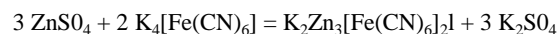
$$M_{(мансо_3)} = 84,01 \text{ г/моль ; } z = 1 \text{ см. формулу (2)}$$

ПРОПИСЬ 20 Раствора цинка сульфата 0,25% - 10,0 мл Кислоты борной 0,2

Для количественного определения цинка сульфата используют метод комплексонометрии. Ионы Zn^{2+} с комплексом - трилоном Б - три хелатных цикла:



Кислоту борную определяют методом алкалиметрии. Однако в результате гидролиза цинка сульфата реакция среды становится кислой, что мешает определению кислоты борной. Поэтому цинка сульфат предварительно осаждают калия гексацианоферратом (II):



Затем кислоту борную титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида в присутствии глицерина (химизм см. пропись 25)

Методика. Цинка сульфат. К 1 мл раствора прибавляют 5 мл раствора аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикаторной смеси кислотного хром-черного специального и титруют 0,01 М раствором трилона Б до синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора трилона Б соответствует 0,002876 г $ZnSO_4$.

$$C = \frac{0,0}{ZnSO_4} \text{ Тр.}$$

ПРОПИСЬ 20 Раствора цинка сульфата 0,25% - 10,0 мл Кислоты борной 0,2

$$(V_{Tc} - V_T) \cdot \frac{J}{k} \cdot T \cdot 100\%$$

$\frac{TrS}{TrB} \cdot \frac{TrB}{TrB/znsO_4}$
 см. формулу (11)

Кислота борная. К 0,5 мл раствора прибавляют 2 мл свежeproки-пяченной охлажденной воды, 8 капель раствора калия гексацианофер-

рата (II), 5 - 6 мл нейтрализованного по фенолфталеину глицерина и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,006183 г H₃BO₃.

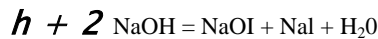
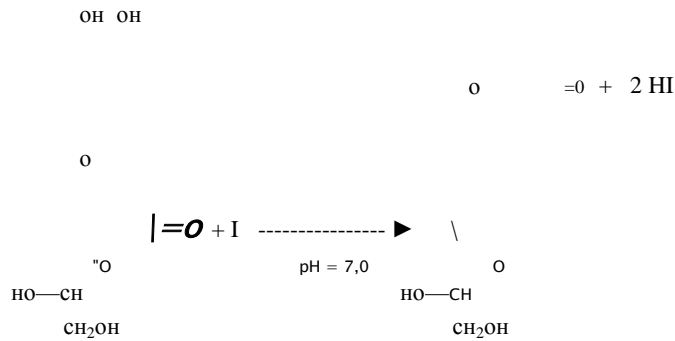
$$V_{NaOH} \cdot k_{NaOH} \cdot T_{NaOH/H_3BO_3} = 10,0$$

$\frac{H_3BO_3(r)}{H_3BO_3(r)}$
 см. формулу (3)

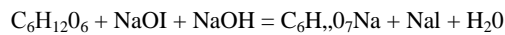
Пропись 15 (см. стр. 32) содержит лекарственные вещества, проявляющие восстановительные свойства (аскорбиновая кислота - 0,1 г и глюкоза - 0,5 г), определяемые титрованием стандартным раствором йода. Однако изменение pH среды делает возможным их последовательное определение в одной навеске.

Кислота аскорбиновая, как более сильный восстановитель окисляется йодом в нейтральной среде до кислоты дегидроаскорбиновой.

Оттитрованную жидкость используют для дальнейшего определения глюкозы методом обратной йодометрии. В полученный раствор добавляют щелочь и избыток стандартного раствора йода:



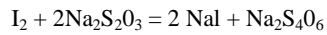
Образовавшийся натрия гипойодит окисляет глюкозу до натриевой соли кислоты глюконовой:



После добавления избытка раствора кислоты серной выделяется йод.

Следует учесть, что в данной реакции участвуют и йоди полученные ранее при окислении кислоты аскорбиновой в эквивалентном к ней количестве. Это обстоятельство находит отражение в последующем расчете содержания глюкозы.

Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором тиосульфата:



Методика. Кислота аскорбиновая. Растворяют 0,2 г порош 5 мл воды и титруют 0,1 н. раствором йода до по исчезающего желтого окрашивания (раствор сохраняя дальнейшего определения глюкозы).

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,008806 г'] аскорбиновой.

$$V_{I_2} \cdot \frac{K_{I_2}}{K_{\text{аскорб.}} \cdot T_{1, / \text{к-та аскорб.}} \cdot 0,6}$$

л —
кислоты 0,2
аскорб.(г) см. формулу (4)

где 0,6 - масса одного порошка по прописи, в г; 0,2 - навеска порошка, в г.

Глюкоза. Оттитрованную жидкость количественно пере мерную колбу емкостью 25 мл, обмывая колбу для титрована Объем доводят водой до метки и перемешивают. В склянку с пр пробкой вносят 5 мл полученного раствора, 10 мл 0,1 н. раство 10 капель раствора натрия гидроксида. Склянку закрывают г перемешивают и ставят в темное место. Через 5 минут прибавл* кислоты серной разведенной и выделившийся йод титруют 0,1 твором натрия тиосульфата до исчезновения синего окрашива: дикатор - крахмал).

$$x = \frac{(10 - V_{Na_2S_2O_3}) \cdot \frac{K_{Na_2S_2O_3}}{K_{\text{аскорб.}} \cdot T_{1, / \text{к-та аскорб.}} \cdot 0,6} + \frac{5 \cdot V_{I_2}}{25} \cdot \frac{K_{I_2}}{K_{\text{глюкоза}} \cdot T_{1, / \text{к-та глюкоза}} \cdot 0,6}}{0,2}$$

глюкоза (г) см. формулу (i)

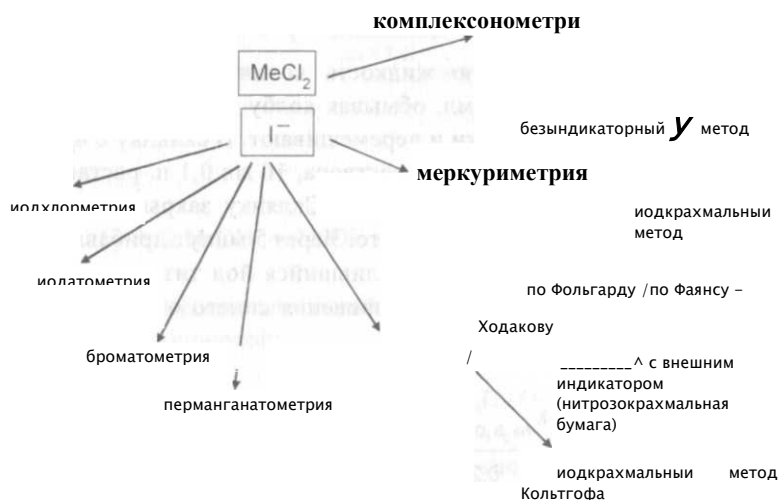
где 10 - объем 0,1 н. раствора йода, взятого в избытке, в мл;
 $V_{Na_2S_2O_3}$ - объем 0,1 н. раствора натрия тиосульфата, пошедшего на титрование избытка раствора йода, в мл; $5 \cdot U_{I_2}$ - объем 0,1 н. раствора йода, пошедшего на титрование 25 кислоты аскорбиновой с учетом разбавления, в мл; $T_{I_2/глюкоза}$ - титр 0,1 н. раствора йода по глюкозе равный 0,009909 г/мл;
 25 - объем мерной колбы, в мл; 5 - объем аликвотной доли, в мл.

Определение галогенидов при совместном присутствии

Для определения йодидов в присутствии хлоридов (если хлориды находятся в виде соли с двухвалентным металлом, например кальция хлорид) можно использовать три способа титрования в различных комбинациях. Это комплексонометрия, методы осаждения и окислительно-восстановительного титрования. На схеме представлены различные варианты количественного определения йодидов в присутствии хлоридов кальция или др. двухвалентных металлов.

Схема 1

Способы определения хлоридов и бромидов при совместном присутствии



Расчет содержания лекарственных веществ проводят по разности (в случае суммарного титрования йодидов и хлоридов), или по формуле прямого титрования (если йодиды и хлориды определяют отдельно).

В экспресс-анализе для количественного определения йодидов и хлоридов часто используют сочетание приведенных титриметрических методов с рефрактометрией.

Рассмотрим приведенную схему титрования на примере прописи

21.

ПРОПИСЬ 21 Кальция хлорида 3,0 Калия йодида 2,0 Воды очищенной 100,0 мл

Вариант 1. Кальция хлорид определяют трилонометрически, а калия йодид - по методу Фаянса с индикатором эозина натрия (хлорид-ионы не мешают титрованию с индикатором эозина натрия).

Методика. Кальция хлорид. К 2 мл микстуры прибавляют 4 - 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси или 5 - 7 капель раствора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05М раствора трилона Б соответствует 0,01095 г $CaCl_2 \cdot 6H_2O$

$$V_{\text{AgNO}_3} = \frac{m_{\text{KI}} \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{KI}}}{T_{\text{AgNO}_3/\text{CaCl}_2} \cdot 100} = 2,0 \text{ см. формулу (3)}$$

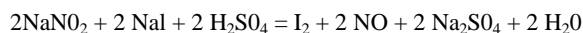
Калия йодид. К 2 мл микстуры прибавляют 1 мл разведенной кислоты уксусной, 3 - 5 капель раствора натрия эозината и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до ярко-розового окрашивания осадка.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,01660 г KI

$$V_{\text{AgNO}_3} = \frac{m_{\text{KI}} \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{KI}}}{T_{\text{AgNO}_3/\text{CaCl}_2} \cdot 100} = 2,0 \text{ см. формулу (3)}$$

Аргентометрическое титрование йодидов можно проводить с применением внешнего индикатора - нитрозо-крахмальной бумаги.

Вариант II. Кальция хлорид определяют трилонометрически, а калия йодид - методом аргетометрии с применением внешнего индикатора. Определение конечной точки титрования основано на реакции йодидов с нитритом натрия в кислой среде:



Титрование стандартным 0,1 н. раствором серебра нитрата проводят до тех пор, пока капля реакционной среды, нанесенная на нитрозо-крахмальную бумагу, не будет вызывать ее посинения вследствие выделения йода.

Для получения более точных результатов необходимо предварительно рассчитать объем 0,1 н. титрованного раствора серебра нитрата, который должен пойти на титрование взятой навески. Можно также провести вначале ориентировочное титрование.

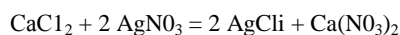
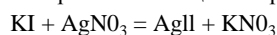
В данном случае $V_{\text{теорет}}$ 0,1 н. раствора серебра нитрата, необходимый для титрования 1 мл микстуры с содержанием 0,02 г калия йодида, рассчитывают по формуле:

$$V = \frac{m_{\text{KI}}}{T_{\text{AgNO}_3/\text{KI}} \cdot 100} = \frac{0,02}{0,01660} = 1,20 \text{ мл}$$

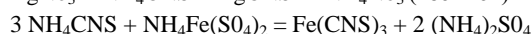
см. формулу (25)

Следует отметить, что определению йодидов по реакции с натрия нитритом не мешают хлориды и бромиды.

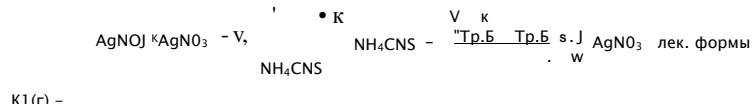
Кроме приведенных вариантов аргентометрического титрования, возможно определять сумму калия йодида и кальция хлорида по методу Фольгарда или Фаянса (с индикатором бромфеноловым синим), а затем содержание калия йодида рассчитывать по разности между объемом титрованного раствора, израсходованным на титрование суммы галогенидов, и объемом трилона Б, пошедшим на титрование кальция хлорида:



%



X



KI(r) -

см. формулу (17)

Определение $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ проводят трилометрически (расчет - см. вариант I).

Вариант* III. Иодкрахмальный метод Кольтгофа используют для определения йодидов в присутствии хлоридов и бромидов. В реакционную смесь, содержащую йодиды, прибавляют 1 каплю 0,1 н. раствора калия йодата, раствор крахмала и раствор серной кислоты разведенной. В результате реакции образуется йод, окрашивающий крахмал в синий цвет:



Окрашивание йодкрахмального комплекса устойчиво лишь в присутствии йодид-ионов. Если их связать серебром нитратом, синяя окраска раствора исчезает. На резкость изменения окраски влияет количество прибавленной воды. В экспресс-анализе объем раствора должен быть около 15 мл. Метод дает хорошие результаты при титровании йодидов в присутствии хлоридов, если концентрация последних не превышает концентрацию йодидов более чем в три раза.

Метод также удобен при определении йодидов в присутствии алкалоидов пуринового ряда и других оснований, барбитуратов, оснований. Однако его нельзя применять для анализа, содержащих лекарственные вещества, с которыми может взаимодействовать йод (кислота аскорбиновая, натрия салицилат и др.).

В присутствии бромидов титрование затруднено, а переход окраски от синей через серую до желтой наступает не резко. Поэтому до прибавления раствора кислоты серной к реакционной смеси приливают 5 мл 10% раствора аммония карбоната.

Методика. Калия йодид. К 2 мл микстуры прибавляют 10 - 15 мл воды, 1 каплю 0,1 н. раствора калия йодата, 2 мл свежеприготовленного раствора крахмала и по каплям серную кислоту разведенную до появ-

2

AgNO₃ r/

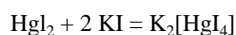
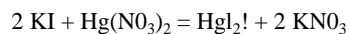
ления синего окрашивания жидкости. Далее титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до перехода синего окрашивания в желтое.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,0166 г KI.

Расчеты содержания калия йодида и кальция хлорида шестиводного - см. вариант I.

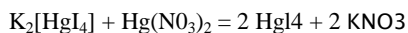
Вариант IV. Количественное определение обоих компонентов можно провести методом меркуриметрии в одной навеске.

Калия йодид определяют безындикаторным методом Кольтгофа, основанным на растворении оранжевого осадка ртути дийодида в избытке калия йодида с образованием бесцветного комплекса.



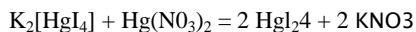
После того как все свободные йодиды перейдут в комплекс тетраидомеркурата калия, избыточная капля титрованного раствора ртути (II)

нитрата, вступая во взаимодействие с частью комплексного иона, вновь образует нерастворимый оранжевый осадок ртути дийодида, свидетельствующий о конце титрования.

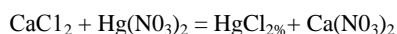


При определении без индикатора йодид-ионы взаимодействуют фактически до комплексного соединения $K_2[HgI_4]$, поэтому в данном случае $z = 2$.

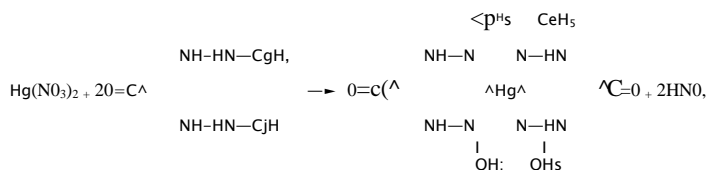
Для определения кальция хлорида к оттитрованной жидкости прибавляют в качестве индикатора раствор дифенилкарбазона и титруют стандартным раствором ртути(II) нитрата до фиолетового окрашивания. При этом ртути(II) нитрат сначала разрушает полученное ранее комплексное соединение:



Затем взаимодействует с кальция хлоридом:



Избыточная капля ртути(II) нитрата реагирует с дифенилкарбазоном, образуя комплекс фиолетового цвета: 6П



Методика. Калия йодид. 2 мл микстуры титруют 0,1 н. раствором ртути(II) нитрата до появления не исчезающей красно-оранжевой мути.

1 мл 0,1 н. раствора ртути(II) нитрата соответствует 0,03320 г KI

$$X = \frac{V_{Hg(NO_3)_2} \cdot K_{Hg(NO_3)_2} \cdot T_{Hg(NO_3)_2/KI} \cdot 100,0}{K_{I}(r)} \quad \text{см. формулу (3)}$$

где $V_{Hg(NO_3)_2}$ - объем 0,1 н. раствора ртути(II) нитрата, пошедший на титрование калия йодида (в мл).

Кальция хлорид. К оттитрованной жидкости прибавляют 5 - 7 капель раствора дифенилкарбазона, 1 - 2 капли раствора кислоты азотной разведенной и титруют 0,1 н. раствором ртути(II) нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора ртути(II) нитрата соответствует 0,01095 г CaCl₂·6H₂O

$$X = \frac{V_1 Hg(NO_3)_2 \cdot V_2 Hg(NO_3)_2 \cdot K_{Hg(NO_3)_2/CaCl_2 \cdot 6H_2O} \cdot 100,0}{CaCl_2 \cdot 6H_2O(r)} \quad \text{см. формулу (17)}$$

где $V_{Hg(NO_3)_2}$ - объем 0,1 н. раствора ртути(II) нитрата, пошедший на титрование калия йодида, в мл; $V_2 Hg(NO_3)_2$ - объем 0,1 н. раствора ртути(II) нитрата, пошедший на титрование суммы калия йодида и кальция хлорида, в мл

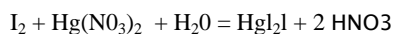
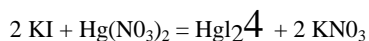
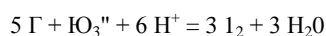
Титрование указанных галогенидов солями Hg^{2+} протекает легко, но если в состав смеси входят соли алкалоидов или других азотистых оснований, содержащих третичный или четвертичный атом азота, то образующийся при титровании комплекс $\text{K}_2[\text{HgI}_4]$ действует по типу общеалкалоидного реактива Майера и, следовательно, может давать осадки.

Барбитураты и сульфаниламиды также образуют осадки с солями Hg^{2+} , но при подкислении раствором кислоты азотной (по бромфеноло-вому синему) титрование возможно в их присутствии (лучше с добавлением эфира).

Соли Hg^{2+} способны восстанавливаться до металлической ртути ($E^\circ_{\text{Hg}^{2+}/\text{Hg}^0} = +0,854 \text{ v}$), если в лекарственную смесь входят сильные восстановители (кислота аскорбиновая, натрия тиосульфат и др.), поэтому меркуриметрическое титрование в их присутствии общепринятыми методиками невозможно. Влияние кислоты аскорбиновой можно исключить прибавлением эквивалентного количества титрованного раствора церия (IV) сульфата до появления не исчезающего желтого окрашивания.

Вариант V. Кальция хлорид определяют трилонометрически, а калия йодид - йодкрахмальным методом (с применением в качестве титрованного раствора ртути (II) нитрата).

Механизм реакции аналогичен титрованию йодидов по методу Кольтгофа с применением в качестве титранта раствора серебра нитрата. Точку эквивалентности устанавливают по исчезновению окраски йодкрахмального комплекса, синяя окраска которого изменяется через буроватую до чистой розовато-оранжевой:



Титрованию калия йодида не мешают кислота борная, рибофлавин, эуфиллин, натрия бензоат, натрия гидрокарбонат, прозерин.

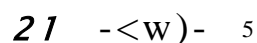
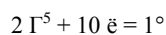
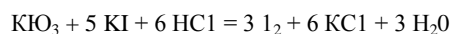
Методика. Калия йодид. К 2 мл микстуры прибавляют 2 мл воды, 1 каплю 0,1 н. раствора калия йодата, 0,5 мл раствора крахмала растворимого, по каплям серную кислоту разведенную до появления устойчивого синего окрашивания и титруют 0,1 н. раствором ртути (II) нитрата 62

1 мл 0,1 н. раствора ртути (II) нитрата соответствует 0,01660 г KI Расчет содержания $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ - см. вариант I. Расчет содержания KI см. - вариант IV.

Помимо приведенных методик определения калия йодида методами осадительного титрования в экспресс-анализе широко применяются окислительно-восстановительные способы титрования.

Вариант VI. Кальция хлорид определяют трилонометрически, а калия йодид - методом йодатометрии.

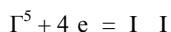
Йодид-ионы окисляются калия йодатом в среде кислоты хлороводородной сначала до йода:



i;

до перехода синего окрашивания (через бурое) в яркое розово-оранжевое.

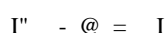
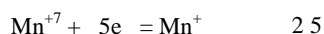
Затем выделившийся йод титруют до йодмоноклорида: $KIO_3 + 2 I_2 + 6 HCl$



При расчете молярной массы эквивалента - M (1/z), z = 3.

Методика. К 1 мл смеси добавляют 5 мл раствора кислоты хлороводородной 1 : 1 (готовится из 37% раствора кислоты хлороводородной), 1 мл раствора крахмала растворимого и быстро титруют 0,1 н. раствором калия йодата до появления светло бурой окраски. Затем титрование проводят медленно, по каплям, до перехода окраски в лимонно-желтую.

1 мл 0,1 н. раствора калия йодата соответствует 0,005533 г KI.



При расчете молярной массы эквивалента - M (1/z), z = 2.

Определению йодидов не мешает присутствие в лекарственных смесях других галогенидов, сульфатов, фосфатов, рибофлавина, тиамин бромид, глутаминовой кислоты, теофиллина, эуфиллина, ко-феина-бензоата натрия, эфедрина гидрохлорида.

Мешают титрованию сильные восстановители: кислота аскорбиновая, натрия тиосульфат, цистеин, ароматические амины, фенолы и их производные и другие лекарственные вещества, которые могут реагировать с калия перманганатом или образующимся при титровании йодмоноклоридом.

Методика. К 1 мл микстуры прибавляют 5 мл раствора кислоты хлороводородной 1 : 1 (готовится из 37% раствора хлороводорода) и титруют 0,1 н. раствором калия перманганата до появления светло-бурой окраски раствора. Затем прибавляют 1 мл раствора крахмала растворимого и снова титруют по каплям до перехода окраски в лимонно-желтую.

1 мл 0,1 н. раствора калия перманганата соответствует 0,0083005 г кг.

$$X \text{ (кг)} = \frac{\text{Чшпо, "кмпо"} T_{KMnO_4/ю}}{100,0} \quad 1.^\circ \quad \text{см. формулу (3)}$$

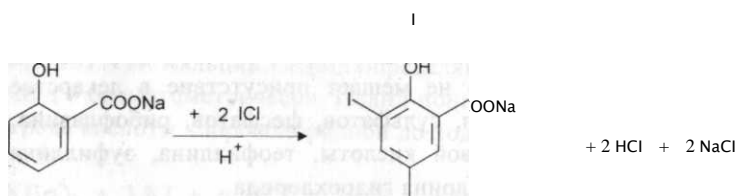
Расчет содержания $CaCl_2 \cdot 6 H_2O$ см. вариант I.

Вариант IX. Кальция хлорид определяют трилометрически, калия йодид - методом йодхлорметрии.

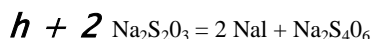
Сущность метода заключается в следующем: к аликвотной части микстуры, содержащей калия йодид, прибавляют избыток 0,1 н. раствора йодмоноклорида. При этом протекает реакция:

Количество выделившегося йода эквивалентно вступившим в реакцию йодид-ионам, поэтому при расчете молярной массы эквивалента -M(1/z), z = 1.

Для связывания избытка йодмоноклорида в реакционную среду прибавляют натрия салицилат:



Через несколько минут выделившийся йод оттитровывают 0,1 н. стандартным раствором натрия тиосульфата:



Йодхлорметрическому определению йодидов не мешают хлориды, но мешают бромиды.

Методика. К 1 мл смеси прибавляют избыток (10 - 20 мл) 0,1 н. раствора йодмонохлорида и взбалтывают. Затем прибавляют 100 мл воды и 5 - 10 мл 1% раствора натрия салицилата. Через 3 - 5 минут выделившийся йод титруют 0,1 н. раствором натрия тиосульфата.

$$x_{\text{ККГ}} = \frac{(V_{\text{IC}} \cdot K_{\text{IC}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot K_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}) \cdot T_{\text{IC}} \cdot 100,0}{m} \quad \text{см. формулу (9)}$$

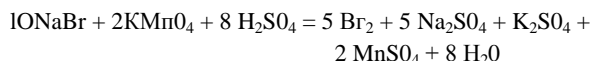
Расчет содержания $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ - см. вариант I.

Вариант X. Анализ можно осуществить с использованием метода рефрактометрии. Вначале проводят трилометрическое определение кальция хлорида шестиводного, а затем определяют показатель преломления лекарственной смеси относительно воды.

Расчет содержания $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ - см. вариант I.

Расчет содержания KI см. формулу 97.

Для количественного определения **хлоридов в сочетании с бромидами** в виде солей одновалентных металлов бромид-ионы окисляют калия перманганатом до свободного брома и далее удаляют образовавшийся бром путем превращения его в пентабромацетон:



После этого в растворе остаются только хлорид-ионы, которые определяют по методу Фольгарда.

Для определения бромидов сумму галогенидов титруют по методу Мора или определяют меркуриметрическим методом.

Примером служит анализ прописи 22.

ПРОПИСЬ 22 Натрия бромида

**Натрия хлорида по 3,0 Воды
очищенной до 100,0 мл**

Определение натрия хлорида проводят после окисления бромид-ионов калия перманганатом и перевода образовавшегося брома в связанное состояние в виде пентабромацетона. Избыток калия перманганата удаляют водородом пероксидом и проводят определение натрия хлорида по методу Фольгарда.

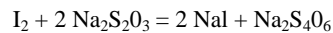
В другой навеске определяют сумму галогенидов аргентометрическим или меркуриметрическими методами и расчет натрия бромида осуществляют по разности количеств титрантов первого и второго титрований.

Методика. Натрия хлорид. К 1 мл микстуры прибавляют 3 - 5 мл воды, по 3 мл серной кислоты разведенной и ацетона и по каплям 5% раствор калия перманганата до устойчивого в течение 10 минут розового окрашивания. Через 10 минут избыток калия перманганата удаляют осторожным прибавлением по каплям 3% раствора водорода пероксида. К обесцвеченному раствору прибавляют 10 мл 0,1 н. серебра нитрата, 15-20 капель раствора квасцов железомониевых и

Анализ лекарственных смесей суммы галогенидов

	аргентометрия (с внешним индикатором)	Me ⁺ 2Cl
Me	меркуриметрия (без индикатора)	
	йодатометрия	
		комплексонометрия
Me Br	-> аргентометрия (титрование суммы галогенидов; расчет бромидов по разности или с последующей меркуриметрией)	

Более простой вариант титрования основан на различии окислительно-восстановительных свойств йодидов и бромидов. Йодид как более сильный восстановитель окисляется стандартным раствором натрия нитрита (добавляют избыток титранта) до свободного йода. Затем избыток натрия нитрита удаляют с помощью мочевины. Выделившийся в эквивалентном к йодиду количестве йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



Предложенную схему иллюстрирует анализ прописи 23.

ПРОПИСЬ 23 Калия йодида

Калия бромид по 4,0

Раствора кальция хлорида из 10,0 - 200,0 мл

Кальция хлорид определяют методом трилонометрии.

Калия бромид определяют методом рефрактометрии (см. формулу 97).

титруют 0,1 н. раствором аммония роданида до буровато-оранжевого окрашивания раствора над осадком.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г NaCl.

$$X = \frac{^k\text{AgNO}_3 \cdot ^v\text{NH}_4\text{CNS} \cdot ^* \text{NH}_4\text{CNS} > ^t\text{AgNO}_3 / \text{NaCl} \cdot 100,0}{\text{NaCl}(r)} \quad \text{см. формулу (9)}$$

1,0

Натрия бромид. 1) К 1 мл микстуры прибавляют 5 - 7 капль раствора калия хромата и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г NaBr.

2) К 1 мл микстуры прибавляют 5 - 8 капль раствора дифенилкарбазона, 1 - 2 капли кислоты азотной разведенной и титруют 0,1 н. раствором ртути (II) нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора ртути (II) нитрата соответствует 0,01029 г NaBr

$$X_{\text{NaBr}} = \frac{1,0}{\text{см. формулу (17)}} \cdot \left[(10,0 - V_{\text{NH}_4\text{NS}} - k_{\text{NH}_4\text{CNS}}) \cdot T_{\text{Титрант/NaBr}} \cdot 100,0 \right]$$

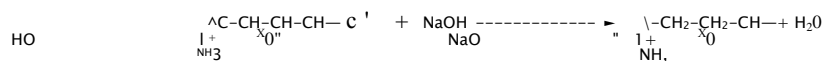
где V_i - объем 0,1 н. раствора серебра нитрата или 0,1 н. раствора ртути (II) нитрата, пошедший на титрование суммы галогенидов, в мл;
 поправочный коэффициент к титрованным растворам серебра нитрата или ртути (II) нитрата.

Более сложной задачей является анализ лекарственных смесей, содержащих одновременно **йодид-, бромид- и хлорид-ионы**. В некоторых из подобных смесей содержат йоды и бромиды в виде солей одновалентных металлов, а хлориды - в виде солей с двухвалентными металлами. Схемы анализа подобных смесей могут быть различными. Особый интерес при этом представляет сочетание методов осаждения и окислительно-восстановительных методов (см. схему 2).

**ПРОПИСЬ 24 Кислоты глутаминовой 0,3
 Кислоты аскорбиновой 0,1**

Для количественного определения ингредиентов проводят последовательное титрование вначале суммы кислот стандартным раствором натрия гидроксида, а затем йодометрическим методом в той же аликвотной доле определяют кислоту аскорбиновую.

Расчет содержания кислоты глутаминовой проводят по разности титрований с учетом эквивалентных объемов титрантов, когда количество 0,1 н. раствора йода, пошедшего на титрование кислоты аскорбиновой в два раза больше, чем количество 0,1 н. раствора натрия гидроксида, израсходованного на такую же массу кислоты аскорбиновой.



Реакции кислоты аскорбиновой с натрия гидроксидом и йодом - см. пропись 15 (стр. 29 и 54).

Методика. Кислота глутаминовая и кислота аскорбиновая. 0,1 г порошка растворяют в 5 мл воды, добавляют 2 капли раствора нейтрального красного и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания.

Кислота аскорбиновая. К оттитрованной жидкости прибавляют крахмал и титруют 0,1 н. раствором йода до синего окрашивания.

$$X_{\text{кислоты аскорб.}} = \frac{V_2 \cdot T_{\text{Йод}} - V_1 \cdot T_{\text{NaOH}}}{0,1} \cdot 0,4$$

СМ. формулу (4)
 (г/1 порошок)

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,008806 г кислоты аскорбиновой.

Методика. Калия йодид. К 1 мл микстуры прибавляют 5 - 6 капель кислоты серной разведенной, 0,04 г мочевины и медленно по каплям при частом взбалтывании 2 мл 0,1 М раствора натрия нитрита и оставляют на 5 — 10 минут в темном месте в закрытой колбе. Затем прибавляют 0,1 г калия йодида для растворения выделившегося йода и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания. В конце титрования прибавляют 2 - 3 капли крахмала.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,01660 г КИ

Калия йодид определяют методом йодометрии (заместительное титрование).

$$x \text{ KI(г)} = \frac{V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot n_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} + T_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}}{1000} \cdot 200,0$$

см. формулу (3)

Кальция хлорид. 1 мл раствора помещают в мерный цилиндр емкостью 10 мл и объем доводят водой до метки. К 2 мл полученного раствора прибавляют 2 мл аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикатора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01095 г $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

$$V_{\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O(г)}} = \frac{V_{\text{Тр.Б}} \cdot T_{\text{Тр.Б/CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}}}{1,0} \cdot 2,0$$

см. формулу (3)

Калия бромид. Определяют рефрактометрически, см. формулу 97.

Анализ лекарственных смесей, содержащих лекарственные вещества с различными кислотно-основными и окислительно-восстановительными свойствами

Если два ингредиента смеси обладают кислотными свойствами, а один из них является восстановителем, то возможно количественное определение в одной навеске. Примером такой лекарственной смеси является пропись 24.

$$X = \frac{\text{NaOH}}{\text{кислоты}} \cdot \left(\frac{\text{NaOH}}{\text{г/1 порошок}} \right) \cdot k \cdot \text{см. формулу (17)}$$

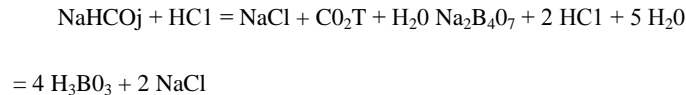
1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,01471 г C5H9NO4 (кислоты глутаминовой).

Определение **натрия гидрокарбоната и натрия тетрабората** также можно провести в одной навеске на основании того, что при ацидиметрическом титровании смеси образуется эквивалентное натрия тетраборату количество кислоты борной, которое определяется методом алкалиметрии.

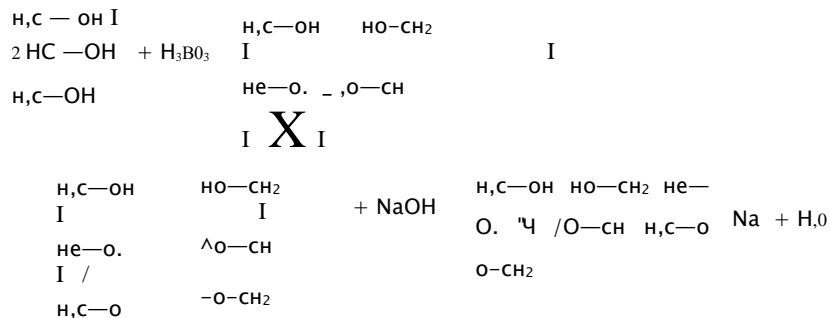
Примером является пропись 25.

**ПРОПИСЬ 25 Натрия хлорида 0,2
Натрия гидрокарбоната Натрия
тетрабората по 0,4 Воды
очищенной до 40,0 мл**

Смесь титруют стандартным раствором кислоты хлороводородной, объем которой соответствует сумме натрия гидрокарбоната и натрия тетрабората:



Выделившуюся борную кислоту в присутствии глицерина титруют стандартным раствором натрия гидроксида:

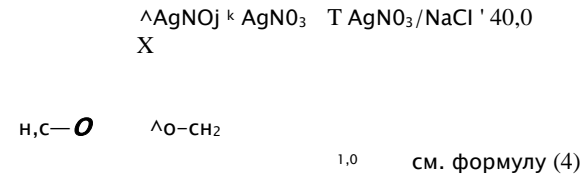


Количество 0,1 н. раствора натрия гидроксида используют для расчета натрия тетрабората. А натрия гидрокарбонат определяют по разности между объемами стандартных растворов кислоты хлороводородной и натрия гидроксида, учитывая, что объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида пошедшего на титрование кислоты борной (эквивалентной натрию тетрабората) в два раза превышает объем 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной, израсходованной на титрование натрия гидрокарбоната.

Натрия хлорид в данной смеси определяют методом аргентометрии.

Методика. Натрия хлорид. К 1 мл раствора прибавляют 3 - 4 капли раствора бромфенолового синего и по каплям кислоту уксусную разведенную до прекращения выделения пузырьков углерода (IV) оксида и появления зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до окрашивания осадка в фиолетовый цвет.

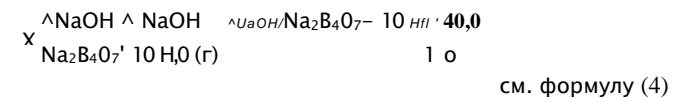
1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г NaCl.



Натрия тетраборат и натрия гидрокарбонат. К 1 мл раствора прибавляют 3 мл свежепрокипяченной охлажденной воды, 2 - 3 капли метилового оранжевого и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до появления розового окрашивания.

Оттитрованный раствор нагревают до кипения (для удаления углекислоты), охлаждают, прибавляют 2 мл нейтрализованного по фенолфталеину глицерина и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,009534 г Na₂B₄O₇ · 10 H₂O.



1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,008806 г кислоты аскорбиновой.

$$X = \frac{V_1 V_2 / K_{\text{тааскорб.}} \cdot 50,0 \cdot 0,27}{10,0 \cdot a}$$

кислоты аскорб. (г/1 порошок) см. формулу (6)

где a - масса навески, в г;
 10,0 - объем аликвотной части, в мл; 50,0 -
 объем разведения, в мл; 0,27 - масса
 порошка по прописи.

Пиридоксина гидрохлорид. К 10 мл раствора А прибавляют 2-3 капли бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до получения зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,02056 г $C_5H_7NO_3 \cdot HCl$ (пиридоксина гидрохлорида).

$$X = \frac{V_{AgNO_3} \cdot T_{LД}^{AgNO_3/пиридоксин} \cdot 50,0 \cdot 0,27}{10,0 \cdot a}$$

пиридоксин г/х (г/1 порошок) см формулу (6)

Содержание кислоты никотиновой в граммах на один порошок рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V_{NaOH} \cdot T_{LД}^{NaOH/никотин} \cdot 100}{a}$$

кислоты никотин (г/1 порошок) см. формулу (8)

где $V_{NaOH}/5$ - объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование суммы ингредиентов с учетом последовательного титрования лекарственных веществ, в мл.

$$X = \frac{V_{HCl} \cdot T_{LД}^{HCl/NaHCO_3} \cdot 100}{a}$$

NaHCO₃ (г) см. формулу (17)

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,008400 г NaHCO₃ (натрия гидрокарбоната).

Расчет содержания ингредиентов смеси по разности возможен с использованием двух и более титрованных растворов, как, например, в прописи 26.

Содержание натрия гидрокарбоната определяют по формуле:

Пиридоксина гидрохлорида 0,05
Кислоты никотиновой 0,02

Сумму трех кислот - аскорбиновой, никотиновой и хлороводородной (пиридоксина гидрохлорид является солью слабого основания и сильной кислоты) - определяют алкалиметрически с применением 0,1 н. раствора натрия гидроксида.

Кислоту аскорбиновую (как восстановитель) определяют методом йодометрии в отдельной навеске 0,1 н. раствором йода.

Пиридоксина гидрохлорид определяют аргентометрически.

Расчет содержания кислоты никотиновой проводят по разности титрований с учетом эквивалентных объемов титрантов.

Методика. Кислота аскорбиновая, кислота никотиновая, пиридоксина гидрохлорид. Точную навеску, соответствующую массе одного порошка, помещают в мерную колбу емкостью 50 мл, растворяют в 10 мл воды, добавляют 1 - 2 капли нейтрального красного и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания. Объем оттитрованного раствора доводят водой до метки (раствор А).

Кислота аскорбиновая. К 10 мл раствора А прибавляют 1 мл раствора крахмала и титруют 0,1 н. раствором йода до синего окрашивания.

$$X = \frac{10,0 \cdot a}{\text{кислоты аскорб. (г/1 порошок)}} \quad \text{см. формулу (6)}$$

где а - масса навески, в г;
 10,0 - объем аликвотной части, в мл; 50,0 - объем разведения, в мл; 0,27 - масса порошка по прописи.

Пиридоксина гидрохлорид. К 10 мл раствора А прибавляют 2-3 капли бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до получения зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,02056 г $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ (пиридоксина гидрохлорида).

$$X = \frac{10,0 \cdot a \cdot 0,27}{\text{пиридоксин г/х (г/1 порошок)}} \quad \text{см формулу (6)}$$

Содержание кислоты никотиновой в граммах на один порошок рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{5 \cdot V_{NaOH/5} - \frac{2 \cdot V_{AgNO_3}}{0,02056} \cdot \text{та никот}}{a} \quad \text{см. формулу (8)}$$

кислоты никот (г/1 порошок)

где $V_{NaOH/5}$ - объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование суммы ингредиентов с учетом

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,008806 г кислоты аскорбиновой.

последовательного титрования лекарственных веществ, в мл.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,01231 г QH5O2N (кислоты никотиновой).

Определение ингредиентов смесей с использованием различий в кислотно-основных свойствах

Если в состав смеси входят вещества, отличающиеся по своим кислотным или основным свойствам, то их определение возможно в одной пробе методом нейтрализации путем последовательного титрования с различными индикаторами. Таким образом могут быть определены смеси, содержащие кислоты, основания, а также соли, образованные сильными основаниями и слабыми кислотами или сильными кислотами и слабыми основаниями.

Известно, что при титровании сильных кислот и сильных оснований можно применять любые индикаторы, предназначенные для метода нейтрализации и имеющие интервал перехода окраски от рН 4 до рН 10, так как в результате реакции образуется вода и негидролизующаяся соль и реакция среды раствора становится нейтральной.

При добавлении избытка титрованного раствора концентрация ионов H_3O^+ или OH^- в растворе быстро возрастает, что приводит к резкому изменению цвета индикатора.

При титровании слабых кислот, слабых оснований или солей, подвергающихся гидролизу, следует подбирать индикатор таким образом, чтобы среднее значение рН интервала перехода окраски индикатора совпало с рН среды в конечной точке титрования или находилось вблизи его.

При титровании сильных кислот сильными основаниями (и наоборот) вблизи конца титрования происходит резкий скачок рН. При титровании слабых кислот, слабых оснований или их солей скачок рН значительно меньше. В этих случаях для выбора индикатора рассчитывают значение рН в точке эквивалентности с использованием констант ионизации по следующим формулам:

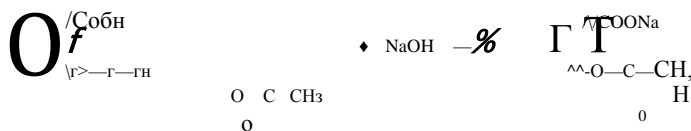
> для титрования слабой кислоты сильным основанием:

$$pH = 7 + \frac{1}{2} pK_a + \frac{1}{2} \lg C \quad (27)$$

Щ

ПРОПИСЬ 27 Кислоты ацетилсалициловой 0,3 г Фенобарбитала 0,05 г

Кислота ацетилсалициловая как вещество, обладающее более сильными кислотными свойствами ($pK_a = 3,48$), титруется раствором щелочи первой (см рис. 1):



Фенобарбитал имеет значение $pK_a = 7,43$. Значение рН в первой точке эквивалентности вычисляют по формуле:

$$pH = \frac{3,48 + 7,43}{2} = 5,45 \quad \text{см. формулу (30)}$$

Этой величине pH соответствует индикатор метиловый красный (интервал изменения окраски 4,2 - 6,3).

Для определения второй точки эквивалентности (соответствующей фенобарбиталу) необходимо рассчитать значение pH раствора натриевой соли фенобарбитала, образующейся в результате второго титрования (см. рис. 1):

Такой расчет возможен только по конкретной методике.

Методика. 0,2 г порошка растворяют в 10 мл нейтрализованного по тимолфталеину спирта и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида и титруют с индикатором метиловым красным до желтого окрашивания.

$$n(\text{ФЕНОБАРБИТАЛ}) = \frac{m}{M} = \frac{0,028}{232,24} = 0,00012 \text{ моль}$$

$$n(\text{ФЕНОБАРБИТАЛ-НАТРИЙ}) = n(\text{ФЕНОБАРБИТАЛ}) = 0,00012 \text{ моль}$$

$$C(\text{ФЕНОБАРБИТАЛ-НАТРИЙ}) = \frac{n}{V} = \frac{0,00012}{0,02074} = 0,00581 \text{ моль/л}$$

$$\text{отсюда: } pH = 7 + y \cdot 7,43 - \lg 0,00581 = 9,597$$

Этой величине pH соответствует индикатор тимолфталеин (интервал изменения окраски 9,3-10,5).

Методика. Кислота ацетилсалициловая. 0,2 г порошка растворяют в 10 мл 95% спирта, прибавляют 5 - 6 капель раствора метилового красного и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,018016 г C₉H₈O₄ (кислоты ацетилсалициловой).

$$X = \frac{m \cdot n(\text{NaOH}) \cdot M(\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4)}{V \cdot n(\text{NaOH})} = \frac{0,2 \cdot 0,1 \cdot 180,16}{10 \cdot 0,1} = 0,35 \text{ г}$$

кислота ацетилсалициловая (г/1 порошок)

где V_i - объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование кислоты ацетилсалициловой по индикатору метиловому красному.

$$pH_2 = 7 + \frac{1}{2} \cdot K_{\text{фенобарб.}} + \frac{1}{2} \cdot \lg \frac{C_{\text{фенобарбитал-Na}}}{C_{\text{фенобарб.}}}$$

Для определения концентрации натриевой соли фенобарбитала необходимо сделать дополнительные расчеты:

- определить теоретический объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству кислоты ацетилсалициловой:

0,3 г к-ты ацетилсалиц. содержится в 0,35 г порошка

$$x = \frac{0,35 \cdot 0,1}{0,3} \cdot 0,18016 = 0,17 \text{ г к-ты ацетилсалиц.}$$

> для титрования слабого основания сильной кислотой:

натрия гидроксида. Общий объем раствора после титрования составит -20,74 мл (9,51 + 10 + 1,23 мл). Отсюда молярную концентрацию натриевой соли фенобарбитала рассчитывают следующим образом:

М.м. $C_9H_8O_4$ (кислота ацетилсалициловая) 180,16 г/моль 0,1

■ 180,16

$T_{\text{NaOH/к-та ацетилсалиц.}} = \sim = 0,01802 \text{ г/мл}$ см. формулу (2)

$$X_{\text{NaOH(теоретич.)}} = \frac{0,17}{0,01802} = 9,51 \text{ мл}$$
 см. формулу (25)

- определить теоретический объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству фенобарбитала:

0,05 г фенобарбитала содержится в 0,35 г порошка

$y = \text{_____} \text{ Q } 2_{\text{г}} \quad y = 0,028 \text{ г фенобарбитала}$

М.м. $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (фенобарбитал) 232,24

0,1 232,24

$T_{\text{NaOH/фенобарбитал}} = \sim = 0,02322 \text{ г/мл}$ см. формулу (2)

$$V_{\text{NaOH(теоретич.)}} = \frac{0,028}{0,02322} = 1,23 \text{ мл}$$
 см. формулу (25)

‰

Теоретический расчет показывает, что на связывание кислоты ацетилсалициловой и фенобарбитала должно расходоваться 9,51 мл (на первое титрование) и 1,23 мл (на второе титрование) 0,1 н. раствора $80_{\text{г}}$, $1_{\text{мл}}$

+ — $I_{\text{г}} C_{\text{рм2}} - I + 2 P^a$ фенобарб. 2^a фенобарбитал-Na

Для определения концентрации натриевой соли фенобарбитала необходимо сделать дополнительные расчеты:

- определить теоретический объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству кислоты ацетилсалициловой:

0,3 г к-ты ацетилсалиц. содержится в 0,35 г порошка

$x = \text{_____} \text{ Q } 2_{\text{г}} \quad x = 0,17 \text{ г к-ты ацетилсалиц.}$

М.м. $C_9H_8O_4$ (кислота ацетилсалициловая) 180,16 г/моль 0,1

■ 180,16

$T_{\text{NaOH/к-та ацетилсалиц.}} = \sim = 0,01802 \text{ г/мл}$ см. формулу (2)

$$V_{\text{NaOH(теоретич.)}} = \frac{0,17}{0,01802} = 9,51 \text{ мл}$$
 см. формулу (25)

- определить теоретический объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству фенобарбитала:

0,05 г фенобарбитала содержится в 0,35 г порошка

$y = \text{_____} \text{ Q } 2_{\text{г}} \quad y = 0,028 \text{ г фенобарбитала}$

Фенобарбитал. К оттитрованному раствору прибавляют 2 - 3 капли раствора тимолфталеина и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до появления синего окрашивания.

27: рН раствора натриевой соли фенобарбитала вычисляют по формуле

$$pM_2 - \frac{1}{2} + 2 \cdot H^a \text{ фенобарб.} \quad 2^a \text{ фенобарбитал-Na}$$

Для определения концентрации натриевой соли фенобарбитала необходимо сделать дополнительные расчеты:

- определить теоретический объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству кислоты ацетилсалициловой:

0,3 г к-ты ацетилсалиц. содержится в 0,35 г порошка

$$x \text{ ----- } Q_2 \quad x = 0,17 \text{ г к-ты ацетилсалиц.}$$

М.м. $C_9H_8O_4$ (кислота ацетилсалициловая) 180,16 г/моль 0,1

■ 180,16

$$T_{\text{NaOH/к-та ацетилсалиц.}} = \quad \sim = 0,01802 \text{ г/мл} \quad \text{см. формулу (2)}$$

$$V_{\text{NaOH (теоретич.)}} = \frac{0,17}{0,01802} = 9,51 \text{ мл} \quad \text{см. формулу (25)}$$

- определить теоретический объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству фенобарбитала:

0,05 г фенобарбитала содержится в 0,35 г порошка

$$y \text{ ----- } Q_2 \quad y = 0,028 \text{ г фенобарбитала}$$

М.м. $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (фенобарбитал) 232,24

0,1 ■ 232,24

$$T_{\text{NaOH/фенобарбитал}} = \quad \wedge \quad = 0,02322 \text{ г/мл} \quad \text{см. формулу (2)}$$

$$V_{\text{NaOH (теоретич.)}} = \frac{0,028}{0,02322} = 1,23 \text{ мл} \quad \text{см. формулу (25)}$$

Теоретический расчет показывает, что на связывание кислоты ацетилсалициловой и фенобарбитала должно расходоваться 9,51 мл (на первое титрование) и 1,23 мл (на второе титрование) 0,1 н. раствора т

$$P_{\text{фенобарбитал}} = \frac{0,028}{232,24} = 0,00012 \text{ моль}$$

$$n_{\text{фенобарбитал-натрий}} = P_{\text{фенобарбитал}} = 0,00012 \text{ моль}$$

$$C_{\text{фенобарбитал-натрий}} = \frac{n}{v} = \frac{0,00012}{0,02074} = 0,00581 \text{ моль/л}$$

$$\text{отсюда: } pH_2 = 7 + \lg 0,00581 = 9,597$$

Этой величине рН соответствует индикатор тимолфталейн (интервал изменения окраски 9,3 - 10,5).

Методика. Кислота ацетилсалициловая. 0,2 г порошка растворяют в 10 мл 95% спирта, прибавляют 5 - 6 капель раствора метилового красного и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,018016 г $C_9H_8O_4$ (кислоты ацетилсалициловой).

pH раствора натриевой соли фенобарбитала вычисляют по формуле

27:

$$x = \frac{V_1 \cdot c_{\text{NaOH}} - V_2 \cdot c_{\text{NaOH/к-та ацетилсалиц.}}}{0,2} \cdot \frac{1}{M_{\text{ацетилсалициловая}}} \quad (4)$$

кислота
ацетилсалициловая
(г/1 порошок)

где V_1 - объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование кислоты ацетилсалициловой по индикатору метиловому красному.

$$n(\text{ФЕНОБАРБИТАЛ}) = \frac{m}{M} = \frac{0,028}{232,24} = 0,00012 \text{ моль}$$

$n(\text{ФЕНОБАРБИТАЛ-НАТРИЙ}) - n(\text{ФЕНОБАРБИТАЛ}) = 0,00012 \text{ моль}$

$$C(\text{ФЕНОБАРБИТАЛ-НАТРИЙ}) = \frac{n}{V} = \frac{0,00012}{0,02074} = 0,00581 \text{ моль/л}$$

$$\text{отсюда: } \text{pH}_2 = 7 + y \cdot 7,43 + y \lg 0,00581 = 9,597$$

Этой величине pH соответствует индикатор тимолфталеин (интервал изменения окраски 9,3 - 10,5).

Методика. Кислота ацетилсалициловая. 0,2 г порошка растворяют в 10 мл 95% спирта, прибавляют 5 - 6 капель раствора метилового красного и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,018016 г $C_9H_8O_4$ (кислоты ацетилсалициловой).

$$x = \frac{V_1 \cdot c_{\text{NaOH}} - V_2 \cdot c_{\text{NaOH/к-ТА АЦЕТИЛСАЛИЦ.}}}{0,2} \cdot \frac{1}{M_{\text{ацетилсалициловая}}} \quad (4)$$

кислота
ацетилсалициловая
(г/1 порошок)

где V_1 - объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование кислоты ацетилсалициловой по индикатору метиловому красному.

$$x = \frac{V_2 \cdot c_{\text{NaOH}} - c_{\text{NaOH/фенобарбитал}} \cdot 0,35}{0,2} \cdot \frac{1}{M_{\text{фенобарбитал}}} \quad (4)$$

фенобарбитал
(г/1 порошок)

где V_2 - объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование фенобарбитала по тимолфталеину.

Определение смесей оснований

Органические основания, применяющиеся в медицине, представляют собой слабые основания. При титровании слабых оснований растворами сильных

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,02322 г $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (фенобарбитала).

минеральных кислот образуются гидролизующиеся соли, рН растворов которых меньше 7. Выбор индикатора для фиксирования конечной точки титрования определяется значением рН раствора соли, образующейся при титровании.

При расчете рН следует учесть, что для оснований приводят значение pK_b , которое связано с pK_a соотношением:

$$pK_a = 14 - pK_b \quad (31)$$

Рассмотрим титрование смеси лекарственных веществ, обладающих основными свойствами, на примере прописи 28, содержащей кодеин и амидопирин.

ПРОПИСЬ 28 Кодеина 0,015

Амидопирин 0,25

Кодеин как более сильное основание ($pK_b = 6,05$) титруется стандартным раствором кислоты первым (см. рис. ^):

Значение рН в первой точке эквивалентности рассчитывают по формуле 30 с учетом соотношения по формуле 31:

$$pH = \frac{(14 - pK_{b1}) + (I - pK_{b2})}{2} = 14 - \frac{pK_{b1} + pK_{b2}}{2}$$

см. формулы (30,31)

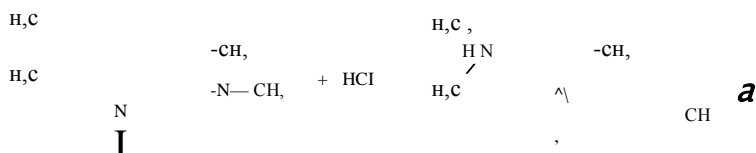
где pK_{b1} - значение pK_b кодеина, равное 6,05;

pK_{b2} - значение pK_b амидопирин, равное 9,0

$$pH = 14 - \frac{6,05 + 9,0}{2} = 6,47$$

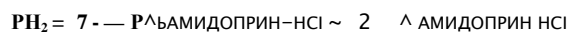
Этой величине рН соответствует область изменения окраски индикатора бромтимолового синего (6,0 - 7,6).

Для определения второй точки эквивалентности (при титровании амидопирин) необходимо рассчитать рН раствора образующегося гидрохлорида амидопирин по реакции (см. рис. 1):



о 1

Определение значения рН проводят на основе методики: **0,05** г по рошка растворяют в **1** мл спирта, добавляют **5** мл воды и титруют ко деин **0,01** н., а амидопирин - **0,1** н. раствором кислоты хлороводород ной. рН раствора гидрохлорида амидопирин вычисляют по формуле **28**:



Для определения концентрации гидрохлорида амидопирин-НСІ необходимо сделать дополнительные расчеты:

- определить теоретический объем 0,01 н. раствора кислоты хлороводородной, эквивалентный количеству кодеина:

0,015 г КОДЕИНА СОДЕРЖИТСЯ В 0,265 г ПОРОШКА

$$x \text{ ————— } 0,05 \text{ г} \quad x = 0,0028 \text{ г КОДЕИНА}$$

М.м. С₁₇Н₂₃N₃O (КОДЕИН) 317,39 0,01

317,39

$$T_{НСІ/КОДЕИНА} \text{ ————— } = 0,003173 \text{ г/мл} \text{ см. ФОРМУЛУ (2)}$$

$$V_{НСІ} \text{ (теоретич.)} = \frac{0,0028}{0,003173} = 0,88 \text{ мл}$$

- определить теоретический объем 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной, эквивалентный количеству амидопирин-НСІ:

0,25 г АМИДОПИРИНА СОДЕРЖИТСЯ В 0,265 г ПОРОШКА

$$y \text{ ————— } 0,05 \text{ г} \quad y = 0,04716 \text{ г АМИДОПИРИНА}$$

М.м. С₁₇Н₁₇N₃O (АМИДОПИРИН) 231,30

$$T_{НСІ/АМИДОПИРИН} = \frac{0,01 \cdot 231,30}{0,04716} = 0,02313 \text{ г/мл} \text{ см. ФОРМУЛУ (2)}$$

0,04716

$$V_{НСІ} \text{ (теоретич.)} = 2,04 \text{ мл}$$

Теоретический расчет показывает, что на титрование кодеина и амидопирин-НСІ должно быть израсходовано 0,88 мл 0,01 н. раствора кислоты хлороводородной и 2,04 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной. Общий объем раствора после титрования составит 8,92 мл (0,88 + 2,04 + 1,0 + 5,0). Отсюда молярную концентрацию гидрохлорида амидопирин-НСІ можно вычислить следующим образом:

$$n_{\text{(амидопирин)}} = \frac{m}{M} = \frac{0,04716}{231,3} = 0,000204 \text{ моль}$$

$$n_{\text{(амидопирин-НСІ)}} = n_{\text{(амидопирин)}} = 0,000204 \text{ моль}$$

$$C_{\text{(амидопирин-НСІ)}} \sim \frac{n}{V} = \frac{0,000204}{0,00892} \sim 0,0228 \text{ моль/л}$$

$$\text{отсюда: } pH_2 = 7 - y - \lg 0,0228 = 3,321$$

Значение рН в точке эквивалентности при титровании амидопирин-НСІ попадает в интервал перехода окраски индикатора бромфенолового синего (рН 3,0 - 4,6).

Методика. Кодеин. 0,05 г порошка растворяют в 1 мл спирта, прибавляют 1 - 2 капли раствора бромфенолового синего, 5 мл воды до ясного синего

амидопирин
(г/л порошок)

0 05

см. формулу (4)

Определение смесей солей, образованных сильными основаниями и слабыми кислотами

Соли сильных оснований и слабых кислот в результате гидролиза имеют в водных растворах щелочную реакцию среды. Это позволяет количественно их определять титрованием стандартными растворами кислот.

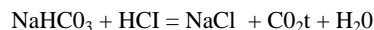
Для выбора индикатора также необходимо учитывать рН раствора в точках эквивалентности. Расчет рН в первой точке эквивалентности проводят по формуле 30, а рН раствора слабой кислоты, образующейся в процессе титрования - по формуле 29.

Примером смеси солей сильных оснований и слабых кислот является пропись 29.

ПРОПИСЬ 29 Натрия гидрокарбоната Натрия бензоата по 4,0 Настоя травы термопсиса из 0,6 - 200,0 мл

Для экспресс-анализа обычно берут навеску, содержащую по 0,1 - 0,15 г натрия гидрокарбоната и натрия бензоата и растворяют в 5 - 10 мл воды. В 5 мл данной жидкой лекарственной формы содержание лекарственных веществ находится в указанных пределах.

Титрование ингредиентов стандартным раствором кислоты хлороводородной осуществляется согласно уравнениям реакций:



%

Несмотря на то, что отношение константы ионизации кислоты бензойной ($K_a = 6,35 \cdot 10^{-5}$) к константе ионизации кислоты угольной ($K_a = 4,2 \cdot 10^{-7}$) меньше чем 10^4 , ступенчатое титрование данной смеси, тем не менее, возможно, благодаря тому, что кислота угольная удаляется из смеси в процессе титрования, разлагаясь с выделением CO_2 .

Значение рН в первой точке эквивалентности составляет:

$$\text{pH} = \frac{6,35 + 4,20}{2} = 5,27$$

Поэтому при определении натрия гидрокарбоната используют в качестве индикатора метиловый красный (интервал перехода окраски при рН 4,2 - 6,3; см. рис. 1).

Для определения значения рН раствора кислоты бензойной, соответствующей второй точке эквивалентности, необходимо рассчитать теоретический расход титранта (объем аликвотной части микстуры - 5 мл):

4,0 г натрия бензоата содержится в 200,0 мл микстуры

x г -----; ----- 5,0 мл

x = 0,1 г натрия бензоата

М.м. $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$ (натрия бензоат) 144,11

0,1 ■ 144,11

$$\text{HCl/натрия бензоат} - \text{Q00} \quad 0,01441 \text{ г/мл}$$

см. формулу (2)

$$V_{\text{HCl(теоретич)}} = \frac{0,1}{0,01441} = 6,94 \text{ мл}$$

см. формулу (25)

ра и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до появления золотисто-желтого окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,02313 г C₁₃H₁₇N₂O (амидопирина).

$$\frac{X_{\text{амидопирин (г/1 порошок)}}}{V_{2\text{HCl}} \cdot K_{2\text{HCl}}} = \frac{T_{\text{НСУамидопИРин}} - 0,265}{0,05}$$

см. формулу (4)

Определение смесей солей, образованных сильными основаниями и слабыми кислотами

Соли сильных оснований и слабых кислот в результате гидролиза имеют в водных растворах щелочную реакцию среды. Это позволяет количественно их определять титрованием стандартными растворами кислот.

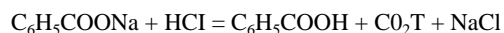
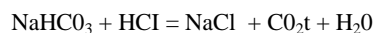
Для выбора индикатора также необходимо учитывать рН раствора в точках эквивалентности. Расчет рН в первой точке эквивалентности проводят по формуле 30, а рН раствора слабой кислоты, образующейся в процессе титрования - по формуле 29.

Примером смеси солей сильных оснований и слабых кислот является пропись 29.

ПРОПИСЬ 29 Натрия гидрокарбоната Натрия бензоата по 4,0 Настоя травы термописа из 0,6 - 200,0 мл

Для экспресс-анализа обычно берут навеску, содержащую по 0,1 - 0,15 г натрия гидрокарбоната и натрия бензоата и растворяют в 5 - 10 мл воды. В 5 мл данной жидкой лекарственной формы содержание лекарственных веществ находится в указанных пределах.

Титрование ингредиентов стандартным раствором кислоты хлороводородной осуществляется согласно уравнениям реакций:



Несмотря на то, что отношение константы ионизации кислоты бензойной ($K_a = 6,35 \cdot 10^{-5}$) к константе ионизации кислоты угольной ($K_a = 4,2 \cdot 10^{-7}$) меньше чем 10^4 , ступенчатое титрование данной смеси, тем не менее, возможно, благодаря тому, что кислота угольная удаляется из смеси в процессе титрования, разлагаясь с выделением CO₂.

Значение рН в первой точке эквивалентности составляет:

$$\text{pH} = \frac{6,35 + 4,20}{2} = 5,27$$

Поэтому при определении натрия гидрокарбоната используют в качестве индикатора метиловый красный (интервал перехода окраски при pH 4,2 - 6,3; см. рис. 1).

Для определения значения pH раствора кислоты бензойной, соответствующей второй точке эквивалентности, необходимо рассчитать теоретический расход титранта (объем аликвотной части микстуры - 5 мл):

4,0 г натрия бензоата содержится в 200,0 мл микстуры

x г ----- 5,0 мл

x = 0,1 г натрия бензоата М.м.

$C_7H_5NaO_2$ (натрия бензоат) 144,11

0,1 ■ 144,11

0,01441 г/мл

Нси/натрия бензоат -| **gOO**

см. формулу (2)

$$V_{HCl(\text{теоретич})} = \frac{0,1}{0,01441} = 6,94 \text{ мл}$$

см. формулу (25)

ра и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до появления золотисто-желтого окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,02313 г $C_{13}H_{17}N_2O$ (амидопирин).

$$X_{\text{амидопирин (г/1 порошок)}} = \frac{0,05 \cdot 265}{1} \text{ см. формулу (4)}$$

Определение смесей солей, образованных сильными основаниями и слабыми кислотами

Соли сильных оснований и слабых кислот в результате гидролиза имеют в водных растворах щелочную реакцию среды. Это позволяет количественно их определять титрованием стандартными растворами кислот.

Для выбора индикатора также необходимо учитывать pH раствора в точках эквивалентности. Расчет pH в первой точке эквивалентности проводят по формуле 30, а pH раствора слабой кислоты, образующейся в процессе титрования - по формуле 29.

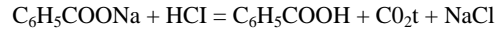
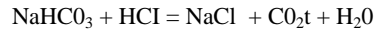
Примером смеси солей сильных оснований и слабых кислот является пропись 29.

ПРОПИСЬ 29 Натрия гидрокарбоната Натрия бензоата по 4,0 Настоя травы термописа из 0,6 - 200,0 мл

Для экспресс-анализа обычно берут навеску, содержащую по 0,1 - 0,15 г натрия гидрокарбоната и натрия бензоата и растворяют в 5 - 10 мл воды. В 5 мл

данной жидкой лекарственной формы содержание лекарственных веществ находится в указанных пределах.

Титрование ингредиентов стандартным раствором кислоты хлороводородной осуществляется согласно уравнениям реакций:



Несмотря на то, что отношение константы ионизации кислоты бензойной ($K_a = 6,35 \cdot 10^{-5}$) к константе ионизации кислоты угольной ($K_a = 4,2 \cdot 10^{-7}$) меньше чем 10^4 , ступенчатое титрование данной смеси, тем не менее, возможно, благодаря тому, что кислота угольная удаляется из смеси в процессе титрования, разлагаясь с выделением CO_2 .

Значение pH в первой точке эквивалентности составляет:

$$\text{pH} = \frac{6,35 + 4,20}{2} = 5,27$$

Поэтому при определении натрия гидрокарбоната используют в качестве индикатора метиловый красный (интервал перехода окраски при pH 4,2 - 6,3; см. рис. 1).

Для определения значения pH раствора кислоты бензойной, соответствующей второй точке эквивалентности, необходимо рассчитать теоретический расход титранта (объем аликвотной части микстуры - 5 мл):

4,0 г натрия бензоата содержится в 200,0 мл микстуры

x г ----- 5,0 мл

$$x = 0,1 \text{ г натрия бензоата}$$

М.м. $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$ (натрия бензоат) 144,11

$$0,1 \cdot 144,11 = 0,01441 \text{ г/мл}$$

НСi/натрия бензоат -| qqq

см. формулу (2)

$$V_{\text{HCl(теоретич)}} = \frac{0,1}{0,01441} = 6,94 \text{ мл}$$

см. формулу (25)

4,0 г натрия гидрокарбоната содержится в 200,0 мл микстуры

y г ----- 5,0 мл

$$y = 0,1 \text{ г натрия гидрокарбоната}$$

М.м. NaHCO_3 (натрия гидрокарбонат) 84,01 0,1 ■

$$T_{\text{НС/натрия}} = \frac{84,01}{0,1} = 0,0084 \text{ г/мл}$$

Теоретический объем 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной, эквивалентный количеству натрия гидрокарбоната в 64 мл микстуры:

гидрокарбонат см. формулу (2)

$$V_{\text{ннси}} (\text{теоретич}) = \frac{0,1}{0,0084} = 11,9 \text{ мл}$$

см. формулу (25)

Общий объем раствора после титрования будет равен 23,85 мл (6,95 + 11,9 + 5,0).

Молярную концентрацию кислоты бензойной в полученном растворе рассчитывают следующим образом:

$$\frac{m}{M} = \frac{0,1}{144,11} = 0,000694 \text{ моль}$$

$$n(\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}) = n(\text{C}_6\text{H}_5\text{COONa}) = 0,000694 \text{ моль}$$

$$C_{\text{г н гонн}} (\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}) = \frac{n}{V} = \frac{0,000694}{0,02385} = 0,0290 \text{ моль/л}$$

$$\text{Отсюда: } \text{pH}_2 = \frac{4,20}{2} - \lg 0,0290 = 2,868$$

Накопление в растворе кислоты бензойной приводит к изменению цвета индикатора раньше достижения точки эквивалентности. Поэтому в реакционную среду добавляют эфир, в который экстрагируется кислота бензойная.

В качестве индикатора используют метиловый оранжевый, интервал изменения окраски которого наиболее близок для определения кислоты бензойной (рН 3,0 - 4,4). Следует также учесть, что метиловый оранжевый не растворяется в эфире (в отличие от метилового красного) и удобен для фиксирования точки эквивалентности реакции, протекающей в водной фазе.

Методика. Натрия гидрокарбонат. 5 мл микстуры помещают в склянку с притертой пробкой, прибавляют 2 капли раствора метилового красного и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до ярко-розового окрашивания (V₁).

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0084 г NaHCO₃.

$$X_{\text{NaHCO}_3(\text{г})} = \frac{Y_{\text{HCl} \cdot \text{K HCl} \cdot T_{\text{г н 1/маHCO}_3} \cdot 200,0}{5,0}$$

см. формулу (3)

Натрия бензоат. К оттитрованному раствору прибавляют 10-15 мл эфира, 2 капли раствора метилового оранжевого и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной при энергичном взбалтывании до ярко-розового окрашивания водного слоя (V₂).

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,01441 г C₇H₅NaO₂ (натрия бензоата).

$$\frac{C_{\text{C}_6\text{H}_5\text{COONa}}(г)}{C_{\text{C}_6\text{H}_5\text{COONa}} \cdot T_{\text{HCl}} / C_{\text{C}_6\text{H}_5\text{COONa}} - 200,0} \cdot \text{НО} \cdot T_{\text{HCl}} / C_{\text{C}_6\text{H}_5\text{COONa}} = 200,0$$

4,0 г натрия гидрокарбоната содержится в 200,0 мл микстуры
 у г ----- 5,0 мл

$$y = 0,1 \text{ г натрия гидрокарбоната}$$

М.м. NaHCO₃ (натрия гидрокарбонат) 84,01

$$T_{\text{HCl}, \text{натрия}} = \frac{0,1 \cdot 84,01}{\text{гидрокарбонат}} = 0,0084 \text{ г/мл} \quad \text{см. формулу (2)}$$

$$V_{\text{HCl}} (\text{теоретич}) = \frac{0,1}{0,0084} = 11,9 \text{ мл} \quad \text{см. формулу (25)}$$

Общий объем раствора после титрования будет равен 23,85 мл (6,95 + 11,9 + 5,0).

Молярную концентрацию кислоты бензойной в полученном растворе рассчитывают следующим образом:

$$n_{\text{(C}_6\text{H}_5\text{COONa)}} = \frac{m}{M} = \frac{0,1}{144,11} = 0,000694 \text{ моль М}$$

$$n_{\text{(C}_6\text{H}_5\text{COOH)}} = n_{\text{(C}_6\text{H}_5\text{COONa)}} = 0,000694 \text{ моль}$$

$$C_{\text{H}}^{\text{мон}} = \frac{n}{V} = \frac{0,000694}{0,02385} = 0,0290 \text{ моль/л}$$

$$\text{Отсюда: } \text{pH}_2 = -\log 0,0290 = 2,868$$

Накопление в растворе кислоты бензойной приводит к изменению цвета индикатора раньше достижения точки эквивалентности. Поэтому в реакционную среду добавляют эфир, в который экстрагируется кислота бензойная.

В качестве индикатора используют метиловый оранжевый, интервал изменения окраски которого наиболее близок для определения кислоты бензойной (рН 3,0 - 4,4). Следует также учесть, что метиловый оранжевый не растворяется в эфире (в отличие от метилового красного) и удобен для фиксации точки эквивалентности реакции, протекающей в водной фазе.

Методика. Натрия гидрокарбонат. 5 мл микстуры помещают в склянку с притертой пробкой, прибавляют 2 капли раствора метилового красного и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до ярко-розового окрашивания (Л).

см. формулу (3)

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0084 г NaHCO_3

$$\begin{array}{c}
 \text{Y}_{\text{HCl}} \cdot \text{HCl} / \text{HCl} / \text{NaHCO}_3 \cdot 200,0 \\
 \text{---X---} \\
 \text{MaHCO}_3(\Gamma)
 \end{array}
 \quad
 \begin{array}{c}
 5,0 \\
 \text{см. формулу (3)}
 \end{array}$$

Натрия бензоат. К оттитрованному раствору прибавляют 10-15 мл эфира, 2 капли раствора метилового оранжевого и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной при энергичном взбалтывании до ярко-розового окрашивания водного слоя (V_2).

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,01441 г $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$ (натрия бензоата).

$$\begin{array}{c}
 \text{X} \text{ ---} \\
 \text{C}_7\text{H}_5\text{COONa}(\Gamma)
 \end{array}
 \quad
 \begin{array}{c}
 \text{Ч нет}^k \text{ не: } \cdot \text{T}_{\text{HCl}} / \text{C}_7\text{H}_5\text{COONa} \cdot 200,0 \\
 5,0
 \end{array}$$

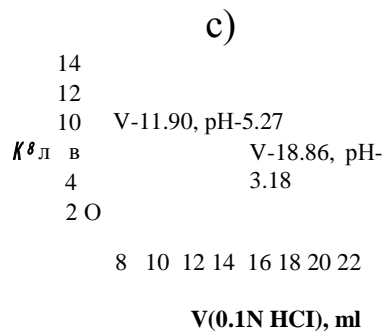
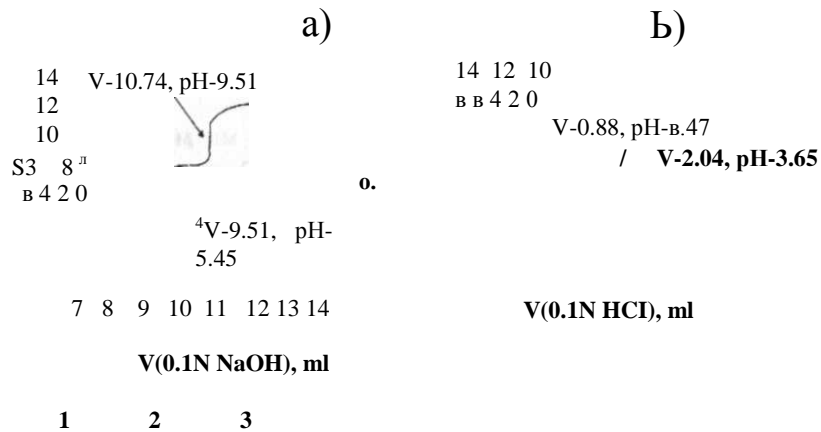


Рисунок 1

Кривые титрования лекарственных смесей: а) кислоты ацетилсалициловой 0,3 г, фенобарбитала 0,05 г; б) кодеина 0,015 г, амидопирин 0,25 г; в) натрия гидрокарбоната и натрия бензоата по 4,0 г, настоя травы термопсиса из 0,6 - 200,0 мл.

5.3. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ С РАЗДЕЛЕНИЕМ НА КОМПОНЕНТЫ

Разделение смесей на основании различной растворимости компонентов

Для разделения смесей лекарственных веществ на основе их различной растворимости в воде и органических растворителях используют разнообразные приемы.

Твердые лекарственные формы (порошки, таблетки) для разделения на ингредиенты обрабатывают соответствующим растворителем и фильтруют. В зависимости от дальнейшей методики анализа растворитель удаляют (отгоняют или выпаривают) или проводят определение в полученном растворе.

Примером могут служить смеси фенилсалицилата с гексаметилентетрамином и висмута нитратом основным.

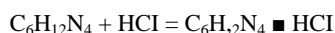
ПРОПИСЬ 30 Фенилсалицилата

Гексаметилентетрамина по 0,25

Гексаметилентетрамин легко растворим в воде и спирте, растворим в хлороформе, очень мало растворим в эфире.

Фенилсалицилат практически нерастворим в воде, растворим в спирте и растворах щелочей, легко растворим в хлороформе, очень легко - в эфире.

Для количественного определения компонентов смеси навеску порошка взбалтывают с водой и фильтруют. Остаток промывают водой и определяют гексаметилентетрамин в фильтрате ацидиметрически.



Фенилсалицилат определяют в нерастворившемся остатке по общей методике анализа для сложных эфиров.

ПРОПИСЬ 31 Висмута нитрата основного

Фенилсалицилата по 0,25

Висмута нитрат основной практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в кислотах азотной и хлороводородной. Растворимость фенилсалицилата - см. пропись 30.

Фенацетин очень мало растворим в воде, трудно растворим в кипящей воде, растворим в спирте, мало растворим в эфире, хлороформе.

Навеску смеси обрабатывают водой, насыщенной фенацетином. Насыщенную фенацетином воду следует употреблять только после 24-часового настаивания, после чего в нее добавляют определенное количество натрия бензоата для лучшего растворения кофеина (в виде ко-феина-бензоата натрия). Смесь взбалтывают и фильтруют. Остаток на фильтре (фенацетин) растворяют в хлороформе, высушивают и определяют гравиметрическим методом.

Фильтрат подщелачивают раствором натрия гидроксида, экстрагируют из него кофеин хлороформом и определяют гравиметрически.

С помощью воды можно разделять и некоторые **неорганические вещества** (например, натрия гидрокарбонат и магния оксид). Многие из них также практически нерастворимы в органических растворителях (магния оксид, цинка сульфат, натрия тетраборат, висмута нитрат основной и др.) и при анализе с использованием эфира (хлороформа) остаются на фильтре. Примером служит пропись 36.

ПРОПИСЬ 36 Магния оксида

Натрия гидрокарбоната по 0,25

Магния оксид практически нерастворим в воде, свободной от углекислоты, и в спирте. Растворим в разведенных хлороводородной, серной, уксусной кислотах.

Натрия гидрокарбонат растворим в воде, нерастворим в спирте и эфире.

Навеску порошка взбалтывают с водой и фильтруют. Натрия гидрокарбонат количественно определяют в фильтрате ацидиметрически.

Магния оксид переносят с фильтра в колбу, растворяют в 0,1 н. растворе кислоты хлороводородной, добавляют аммиачный буферный раствор и определяют лекарственное вещество комплексонометрически.

Разделение смесей веществ, близких по растворимости, но отличающихся по кислотно-основным свойствам

Для разделения смесей лекарственных веществ, растворимых в одних и тех же растворителях, но имеющих различные кислотно-основные свойства, используют химические реакции, в результате которых один из компонентов превращается в производное, обладающее иными

физическими свойствами и иной растворимостью. С этой целью чаще всего используют реакции нейтрализации или гидролиза.

Известно, что органические кислоты и основания при взаимодействии с растворами щелочей или кислот переходят в соответствующие соли вследствие чего меняется их растворимость в органических растворителях в связи с этим для разделения лекарственных смесей, состоящих из веществ I и II, I и V, III и V групп (см. стр. 10), используют реакцию с органическим растворителем из кислого или щелочного раствора

так как для анализа лекарственных веществ I и III групп часто используют методы кислотно-основного титрования, иногда удобно сочетать

разделение смесей этих веществ с одновременным титрованием одного из компонентов. Таким образом из смеси веществ, растворенных в органическом растворителе, экстрагируют титрованным раствором или щелочи вещества основного или кислотного характера в водном растворе соответствующего индикатора. Для разделения компонентов можно достигнуть, добавив подавления гидролиза солей избыток титранта после достижения эквивалентности. Для уменьшения ошибок при определении количества лекарственного вещества, остающегося в органическом растворителе, необходимо тщательно разделять несмешивающиеся фазы растворителей и органический слой тщательно промывать водой до отсутствия реакции, выпаривать смесь кислоты ацетилсалициловой и кофеина иллюстрируемое.

ПРОПИСЬ 37

Кислоты ацетилсалициловой 0,025 Кофеина

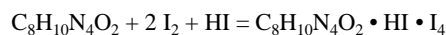
0,05

Для

разделения ингредиентов используют извлечение кофеина из щелочного раствора, в котором остается натриевая соль ацетилсалициловой. Предварительное разделение компонентов данной прописи необходимо, так как йодометрическому определению кофеина мешает кислота ацетилсалициловая. Для определения кислоты ацетилсалициловой навеску смеси помещают в делительную воронку, прибавляют воду, хлороформ, 2-3 мл раствора фенолфталеина и быстро титруют, хорошо взбалтывая, раствором натрия гидроксида. Быстрое титрование необходимо, чтобы предотвратить гидролиз сложноэфирной группы, а хорошее встряхивание - для полного перевода кислоты ацетилсалициловой в V фазу в виде натриевой соли. После достижения точки эквивалентности добавляют несколько избыточных капель титрованного раствора щелочи для предотвращения гидролиза натриевой соли кислоты

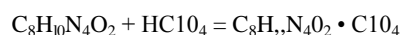
ацетилсалициловой и хлороформный слой отделяют от водного (химизм реакции кислоты ацетилсалициловой и натрия гидроксида см. пропись 27).

Для определения кофеина хлороформ отгоняют и определяют лекарственное вещество в сухом остатке йодометрически:



Определение кофеина (как азотистого основания) в смеси с лекарственным веществом нейтрального характера (фенацетином) можно рассмотреть на примере прописи 35 (сравните обе методики). Компоненты смеси обладают примерно одинаковой растворимостью в воде и органических растворителях. При этом кофеин является слабым основанием, а фенацетин обладает нейтральным характером. Для разделения компонентов фенацетин подвергают кислотному гидролизу, в результате которого образуется и-фенететидин. Последний, обладая основными свойствами, образует соль, растворимую в воде и нерастворимую в органических растворителях.

Для определения кофеина навеску смеси кипятят с раствором кислоты хлороводородной и кофеин извлекают хлороформом. После отгонки растворителя кофеин определяют йодометрически (химизм - см. пропись 37) или ацидиметрически в неводной среде:



Подкисленный водный раствор, оставшийся после извлечения кофеина содержит гидрохлорид л-фенетидина, который может быть определен нитритометрически (химизм - см. пропись 16 на примере новокаина).

Разделение лекарственных веществ в мягких лекарственных формах

Для идентификации и количественного определения ингредиентов мягких лекарственных форм в экспресс-анализе используют методы, позволяющие проводить исследование в присутствии основы. В ряде случаев определяемое вещество приходится извлекать подходящим растворителем, чтобы освободиться от основы, мешающей анализу.

Основа в зависимости от природы может оказывать активное действие на скорость и полноту высвобождения лекарственного вещества.

Животные жиры (ланолин), растительные масла (масло какао, подсолнечное, персиковое и другие косточковые масла), углеводороды (вазелин, вазелиновое масло) относятся к числу гидрофобных основ. Они не растворяются в воде и этаноле, но хорошо растворяются в неполярных растворителях (хлороформ, эфир, гексан, бензол).

Для достижения полноты отделения лекарственного вещества важно правильно подобрать растворитель, учитывая при этом свойства не только анализируемого вещества, но и основы. Резорцин, калия йодид, кислота борная, димедрол и другие водорастворимые вещества можно извлекать водой, тогда как анестезин, оксиды цинка, магния и другие лучше извлекать кислотой хлороводородной разведенной в виде соответствующих гидрохлоридов. Так поступают при извлечении анестезина и цинка оксида из мягкой лекарственной формы (пропись 38).

ПРОПИСЬ 38 Анестезина 5,0

Цинка окиси

Талька по 10,0

Аэросила 5,0

Масла подсолнечного до 100,0

Методика. Анестезин. 0,5 г мази помещают в коническую колбу, добавляют 5 мл кислоты хлороводородной разведенной, 10 мл воды и нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 - 7 минут, охлаждают и фильтруют через вату в коническую колбу. К фильтрату добавляют 0,5 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1 М раствором натрия нитрита при температуре 18 - 20° С, прибавляя его по 0,3 мл в начале титрования, а в конце титрования (за 0,2 мл до точки эквивалентности) - по одной капле до перехода красно-фиолетового окрашивания в голубое (химизм см. пропись 16 на примере новокаина).

Параллельно проводят контрольный опыт на индикаторы. 1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г $C_9H_{11}NO_2$ (анестезина).

)■ k	NaNO ₂	■
X		NaNO ₂	
анестезин	0,5	/анестези	
(г)		н	
0.0			с
(^NaNO ₂			м
^NaNO ₂			.
			ф
			о
			р
			м
			у
			л
			у
			(
			1
			2
)

Цинка окись, 0,5 г мази помещают в коническую колбу, прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной разведенной, 10 мл воды, кипятят на водяной бане в течение 10 минут, охлаждают и фильтруют через вату в коническую колбу. Фильтрат нейтрализуют раствором аммиака (индикатор метиловый красный), прибавляют 5 - 7 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси

кислотного хром-черного специального и титруют 0,05 М раствором трилона Б до появления синего окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,004069 г ZnO.

$$\frac{n}{ZnO(r)} = \frac{V_{\text{тр.Б}} \cdot T_{\text{тр.Б}/ZnO} \cdot 100,0}{0,5}$$

см. формулу (4)

При подборе какой-либо кислоты в качестве растворителя следует помнить о свойствах анализируемых веществ. Например, хлористоводородные соли висмута мало растворимы. Поэтому для извлечения ксероформа, висмута нитрата основного, дерматола необходимо использовать кислоту азотную.

Количественный анализ суппозиториев, содержащих новокаин и ксероформ иллюстрирует пропись 39.

**ПРОПИСЬ 39 Экстракта белладонны 0,015 Новокаина
Ксероформа по 0,12 Масла какао
1,0**

Новокаин. К 0,3 г навески суппозиториев прибавляют по 0,2 мл хлороформа и кислоты хлороводородной разведенной, 10 мл воды и перемешивают в течение 3 - 5 минут до растворения основы и новокаина. Затем прибавляют 0,2 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1 М раствором натрия нитрита при 18 - 20° С, прибавляя его по 0,3 мл в минуту в начале титрования, а в конце титрования (за 0,2 мл, до точки эквивалентности) - по одной капле в минуту до перехода красно-фиолетового окрашивания в голубое (химизм - см. пропись 16).

Параллельно проводят контрольный опыт н% индикаторы.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,02728 г $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ (новокаина).

$$\frac{V_{NaNO_2} \cdot V_{NaNO_2} \cdot 1,255}{\text{новокаин}} = \frac{V_{NaNO_2} \cdot T_{NaNO_2} \cdot 1,255}{\text{новокаин}}$$

см. формулу (12)

Ксероформ. 0,3 г навески суппозиториев помещают в коническую колбу, добавляют 2 мл азотной кислоты разведенной, 5 мл пергидроля и кипятят в течение 5 - 7 минут. Смесь охлаждают, прибавляют 10 мл воды, 2 мл хлороформа, 3 - 4 капли раствора ксиленолового оранжевого и титруют 0,05 М раствором трилона Б до перехода красного окрашивания водного слоя в желтое.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01165 г ЕЙГОз, коэффициент пересчета на ксероформ 1,91.

$$\frac{X}{Bi_2O_3} = \frac{V_{\text{тр.Б}} \cdot T_{\text{тр.Б}/Bi_2O_3} \cdot 1,255}{0,3}$$

см. формулу (4)

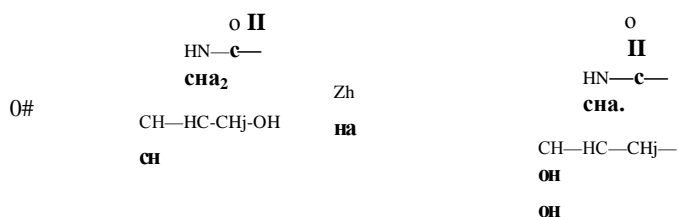
Растворимость фурациллина повышается в присутствии натрия хлорида, поэтому для извлечения лекарственного вещества из мягкой лекарственной формы используют 0,9% раствор натрия хлорида.

Для анализа левомицетина вещество обрабатывают раствором кислоты хлороводородной с добавлением цинковой пыли. В результате нитрогруппа в молекуле лекарственного вещества восстанавливается до первичной ароматической аминогруппы и растворимость образовавшегося соединения значительно повышается в присутствии кислоты.

ПРОПИСЬ 40 Мазь левомицетиновая 0,5%

Методика. К 1,5 г мази прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной разведенной и нагревают на водяной бане до расплавления основы. После охлаждения водное солянокислое извлечение отделяют от основы и фильтруют. Экстракцию кислотой повторяют еще два раза по 5 мл, фильтруя через тот же фильтр.

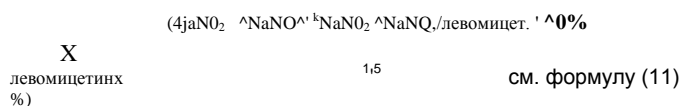
К фильтрату добавляют 2 мл кислоты хлороводородной концентрированной, 0,25 г цинковой пыли и нагревают на водяной бане 15 минут. После охлаждения жидкость фильтруют. Колбу и фильтр промывают 40 мл воды, присоединяя ее к основному фильтрату и далее проводят нитриметрическое определение аминопроизводного лево-мицетина.



Титрант 0,02 М раствор натрия нитрита; химизм - см. пропись 16 на примере новокаина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора натрия нитрита соответствует 0,006462 г **C11H12Cl2N2O5** (левомицетина).



При анализе мазей, содержащих оксиды металлов, карбонаты, анестезин и др. вещества, растворимость которых повышается в присутствии кислот, последние нужно добавлять в необходимом количестве и нагревать на водяной бане не только до расплавления основы, но несколько дольше, чтобы исследуемое вещество провзаимодействовало с кислотой.

Более длительно нагревают мягкую лекарственную форму и при извлечении веществ, мало растворимых в воде (кислота борная, кислота салициловая, левомицетин и др.).

В полученном извлечении исследуют вещества с помощью соответствующих реакций подлинности и методов количественного определения.

В мягких лекарственных формах определение чаще проводят в присутствии основы. Исследуемые вещества растворяют при нагрева-104 нии на водяной бане в соответствующих растворителях (вода, кислоты и др.). После охлаждения прибавляют эфир или хлороформ для растворения основы и титруют.

Основы часто не бывают нейтральными. Поэтому при кислотно-основном титровании желательно ставить контрольный опыт или учитывать поправку, установленную на данную партию основы.

Титрование окислительно-восстановительными методами в присутствии основы не рекомендуется, так как последняя также может вступать во взаимодействие с титрантом.

6. СПОСОБЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ НЕСОВМЕСТИМЫХ СОЧЕТАНИЙ ЛЕКАРСТВ

Известно большое количество проверенных в эксперименте и хорошо зарекомендовавших себя на практике многокомпонентных лекарственных средств, выпускаемых промышленностью и изготовляемых экстенпорально. Это объясняется стремлением врача воздействовать одновременно и на причину, и на следствие заболевания и сводится к применению лекарственных веществ с различным фармакологическим эффектом, использованию их взаимодействия (синергизма). Однако в последние годы все большее внимание обращается на отрицательные стороны комбинированного применения лекарственных веществ. Острота этой проблемы в особенности возрастает с увеличением номенклатуры применяемых лекарств. Особенно это касается экстенпоральной рецептуры, отличающейся большим разнообразием и во многом зависящей от квалификации врача.

В фармацевтической практике иногда встречаются прописи с необоснованным сочетанием лекарственных веществ без учета их физико-химических свойств, фармакологического действия и возможного взаимодействия между входящими в состав прописи ингредиентами, причем взаимодействие не учитывается как во время приготовления, так и во время хранения и даже применения лекарств.

Такое необоснованное комбинирование лекарственных веществ приводит к образованию несовместимых смесей, в которых вследствие непредусмотренного врачом взаимодействия между ингредиентами и происходят изменения их физических свойств или фармакологического действия на организм. Разнообразие факторов может привести к ослаблению или утрате терапевтического воздействия лекарств.

Классификация несовместимостей

Все виды несовместимостей лекарственных веществ можно разделить на две группы.

I группа - взаимодействия, проявляющиеся до приема лекарств (несовместимости *in vitro*);

II группа - взаимодействия, происходящие после приема лекарств, т.е. протекающие в организме (несовместимости *in vivo*).

К первой группе относятся физико-химические и химические взаимодействия лекарственных веществ, ко второй - фармакологические.

Физико-химические несовместимости связаны с несмешиваемостью ингредиентов, нерастворимостью или превышением предела растворимости, высаливанием отдельных ингредиентов, коагуляцией коллоидных растворов, отсыреванием порошков, образованием эвтектических смесей, процессами адсорбции и комплексообразования. Среди наиболее частых видов взаимодействия можно отметить следующие: лекарственное вещество - лекарственное вещество, лекарственное вещество - вспомогательное вещество, вспомогательное вещество - вспомогательное вещество, лекарственное вещество - упаковка, вспомогательное вещество - упаковка.

Физико-химические несовместимости, в свою очередь, подразделяются на явные и скрытые. При скрытых несовместимостях образование новых веществ образованных в результате взаимодействия компонентов смеси, не сопровождаются видимыми изменениями.

Особое внимание уделяется несовместимостям, связанным с взаимодействием лекарственных веществ со вспомогательными веществами (биофармацевтические несовместимости). Например, установлено, что незначительное количество кальция фосфата образует при таблетировании с тетрациклинами практически невсасывающиеся комплексы, или витамин D, адсорбируясь на тальке, постепенно разрушается и т.д.

В прописи 41 для мало растворимого в воде левомицетина взято недостаточно растворителя.

**ПРОПИСЬ 41 Раствора цинка сульфата 0,25% - 10,0 мл Левомецетина
Кислоты борной по 0,2**

Глазные капли с осадком изготовлению и отпуску не подлежат. Следует рекомендовать врачу выписать отдельно раствор левомицетина и раствор цинка сульфата с кислотой борной.

Порошки, приготовленные по прописи 42 не изменяют своих свойств на протяжении пяти дней при хранении в помещении с относительной влажностью воздуха 40 - 45%, при большей влажности порошки отсыревают и темнеют.

**ПРОПИСЬ 42 Кислоты аскорбиновой 0,1 Рутин
0,075 Сахара 0,15**

Затруднение можно устранить, если с согласия врача заменить кофеин-бензоат натрия на эквивалентное количество кофеина и стабилизировать лекарственную смесь 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной (0,2 мл).

Следует учесть, что некоторые алкалоиды и синтетические органические основания **не осаждаются** в щелочной среде вследствие значительной растворимости в воде, например, кодеин, эфедрин. Легко растворимо в воде и основание пилокарпина, но в щелочной среде образуется изопилокарпин, терапевтически менее активный. Хинин и кодеин не осаждаются аммиаком, а морфин растворим в избытке щелочей.

Лекарственные вещества, являющиеся **солями органических кислот** образуют осадки своих кислотных форм в присутствии более сильных кислот. Поэтому натрия салицилат и натрия бензоат несовместимы в растворах с сильными кислотами, так как при этом выпадает осадок салициловой и бензойной кислоты (соответственно).

Также несовместимы с кислотами и натриевые соли барбитуратов. Так, в водных растворах, содержащих барбитал-натрий, образуется осадок барбитала за счет вытеснения его более сильными кислотами.

Барбитал-натрий несовместим также с солями алкалоидов и других азотсодержащих органических оснований, так как за счет щелочной среды, создаваемой этим лекарственным веществом, происходит осаждение нерастворимых органических оснований.

В присутствии солей щелочноземельных металлов (например, магния сульфата) происходит осаждение мало растворимых гидроксидов (например, магния гидроксида). Поэтому при изготовлении инъекционного раствора, содержащего барбитал-натрий и магния сульфат, необходимо готовить и вводить отдельно два инъекционных раствора.

Эуфиллин, как соль органической кислоты, также несовместим с веществами кислотного характера вследствие образования осадка нерастворимого в воде теофиллина, с солями алкалоидов и других органических оснований - осадения оснований за счет щелочной среды, создаваемой содержащимся в молекуле лекарственного вещества остатком этилендиамина.

Лекарственные вещества, являющиеся **растворимыми солями щелочноземельных и тяжелых металлов** (магния сульфат, цинка сульфат, меди сульфат и др.), дают осадки при взаимодействии с карбонатами, фосфатами, сульфидами и др.).

Выделение газообразных продуктов происходит при сочетании **веществ с выраженными кислотными свойствами** с солями слабых летучих кислот (цианидами, сульфидами, карбонатами, нитритами, на-

Между ингредиентами, входящими в состав смесей, могут происходить **химические реакции**, обусловленные взаимодействием ионов, реже - молекул, что приводит к явлению несовместимости. Взаимодействие между ингредиентами может стать причиной несовместимости только тогда, когда реакция протекает до конца, т.е. становится практически необратимой. Таким образом, ингредиенты будут несовместимы, если при их химическом взаимодействии происходит выпадение осадков, выделение газов, протекают окислительно-восстановительные процессы или гидролиз. Химические несовместимости легче всего распознать при наличии внешних проявлений взаимодействия (выделение газа, образование осадка, изменение цвета, запаха, агрегатного состояния).

Рассмотрим некоторые типичные случаи химической несовместимости. Так, несовместимости, сопровождающиеся выпадением осадков, могут привести к завышенной дозировке, что особенно опасно для осадков ядовитых и сильнодействующих веществ.

Осадки органических оснований (алкалоидов и органических синтетических оснований) образуются при сочетании лекарственных веществ, являющихся солями алкалоидов или синтетических органических оснований с растворимыми карбонатами, натрия тетраборатом, солевыми формами барбитуратов и сульфаниламидов, гидрофосфатами и другими веществами, обуславливающими в водных растворах щелочную реакцию среды. Например, в прописи 43 30% раствор сульфацил-натрия создает $pH = 9,5$, при котором в осадок выпадает основание ди-каина.

ПРОПИСЬ 43 Дикаина 0,1

Раствора сульфацил-натрия 30% - 10,0 мл

Выделение основания дикаина можно предотвратить, если использовать в качестве растворителя 2% раствор кислоты борной, создающей $pH \approx 6,9$.

Прописанный в рецепте (пропись 44) кофеин-бензоат натрия создает щелочную среду, в результате чего выпадает в осадок основание папаверина.

ПРОПИСЬ 44 Папаверина гидрохлорида

**Новокаина по 0,2 Кофеина-
бензоата натрия 0,8 Воды для
инъекций 20,0 мл**

трия тиосульфатом и др.), а также при взаимодействии **веществ с выраженными основными свойствами** с солями летучих оснований (соли аммония, гексаметилентетрамин, различные амины). Например, в процессе приготовления прописи 45 наблюдается выделение пузырьков оксида углерода (IV) вследствие взаимодействия кислоты хлороводородной и натрия гидрокарбонатом.

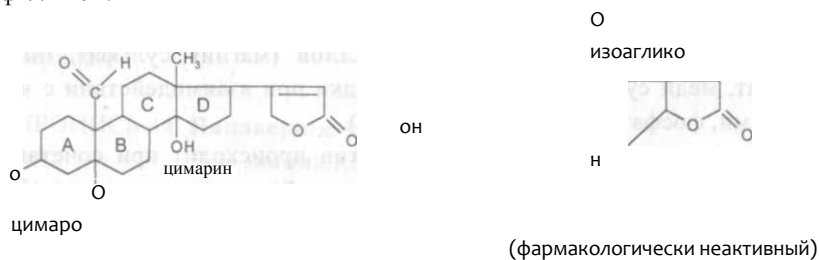
**ПРОПИСЬ 45 Натрия хлорида 6,2
Натрия гидрокарбоната 2,5
Кислоты хлороводородной разведенной 4,4 мл
Воды для инъекций до 1,0 л**

Чтобы избежать выделения оксида углерода (IV), необходимо приготовить данную пропись без натрия гидрокарбоната.

Более сложными примерами несовместимых сочетаний ингредиентов являются случаи, сопровождающиеся реакциями, проходящими без видимых изменений: **гидролиз сложных эфиров, инактивация гликозидов, антибиотиков, ферментов** и других лекарственных веществ.

Реакция гидролиза органических лекарственных веществ, как правило, обусловлены взаимодействием воды со сложными эфирами, а также амидами и гликозидами. Гидролиз лекарственных веществ по указанным функциональным группам приводит к образованию малоактивных, неактивных или токсичных продуктов.

Лекарственные вещества - гликозиды легко подвергаются гидролизу в кислой среде или в присутствии ферментов. Важнейшими лекарственными веществами этой группы являются сердечные гликозиды, распадающиеся при кислотном гидролизе на простые сахара и агликоны группы циклопентанпергидрофенантрена. А в щелочной среде происходит изомеризация агликона с образованием фармакологически неактивного продукта. Например, в прописи 46 происходит изомеризация сердечных гликозидов горичвета (главным образом цимарина и адонитоксина) вследствие щелочной среды, создаваемой эуфиллином:



**ПРОПИСЬ 46 Настоя травы горичвета 6,0 - 200,0 мл Папаверина
гидрохлорида 0,6 Натрия бромида 4,0 Эуфиллина 2,0**

Чтобы сделать пропись рациональной, необходимо выписать эуфиллин отдельно в виде таблеток или дозированных порошков.

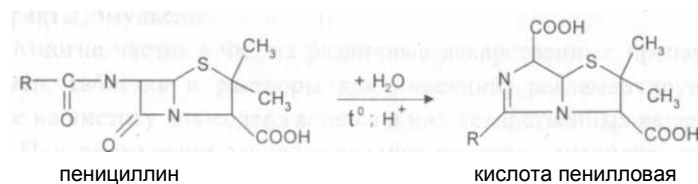
К лекарственным веществам, представляющим собой **амиды кислот**, относятся пенициллин, левомецетин, тетрациклины и др. Пенициллин содержит очень лабильное лактамное кольцо, легко подвергающееся гидролизу под действием кислот, щелочей, а также некоторых спиртов, солей тяжелых металлов и ферментов. Даже органические кислоты, как аскорбиновая или салициловая, превращают пенициллин в неактивную кислоту пенилловую (минеральные кислоты приводят к более глубокому гидролитическому расщеплению антибиотика).

Вещества щелочного характера раскрывают лактамное кольцо пенициллина и приводят к образованию фармакологически неактивных солей кислоты пенилловой. Соли тяжелых металлов (Pb^{2+} , Hg^{2+} и др.) инактивируют пенициллин вследствие расщепления тиазолидинового кольца и, кроме того,

Кроме того, в осадок выпадает основание папаверина.

образуют с антибиотиком плохо растворимые соединения. Поэтому не рекомендуется смешивать пенициллиновые мази с цинковой, ртутной и свинцовыми мазями<

Нагревание антибиотика приводит к его инактивации. Особенно быстро инактивируются водные растворы, срок хранения которых в прохладном месте составляет 1 - 2 дня:



7. АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ ЗАВОДСКОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Лекарственные формы заводского изготовления содержат смеси различных веществ (лекарственных веществ, вспомогательных веществ, стабилизаторов, антиоксидантов и др.). Поэтому методический подход к анализу лекарств заводского изготовления, базирующийся на физико-химических свойствах ингредиентов, аналогичен подходу при экспресс-анализе препаратов аптечного производства. Вместе с тем, анализ лекарственных средств заводского изготовления имеет и ряд существенных отличий.

Так, на каждое лекарство заводского изготовления имеется нормативная документация (НД) - фармакопейная статья (ФС), фармакопейная статья предприятия. Лекарства заводского изготовления подлежат масштабному лабораторному анализу с использованием физико-химических методов (ИК- и УФ- спектрофотометрия, ГЖХ, ВЭЖХ, полярография и др.) и с применением Государственных стандартных образцов лекарственных веществ. При этом каждое лекарство должно соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи на собственную лекарственную форму:

- растворы для инъекций подвергают испытаниям на прозрачность, окраску, объем, стерильность, токсичность, пирогенность, наличие механических включений;
- таблетки и капсулы проверяют на распадаемость, растворение, среднюю массу, однородность дозирования, у таблеток определяют отклонение в содержании лекарственных веществ.

Определенным требованиям по общим статьям должны отвечать также аэрозоли, капли глазные, гранулы, порошки, мази, настои и отвары, настойки, пластыри, порошки, сиропы, суппозитории, суспензии, экстракты, эмульсии.

Многие частные ФС на различные лекарственные препараты (например, таблетки и растворы для инъекций) регламентируют испытание на чистоту для содержащихся в них лекарственных веществ.

При проведении экспресс-анализа провизор-аналитик, как правило, руководствуется методическими указаниями, учебными пособиями, специальной научной и периодической литературой, где приводятся методики анализа сложившихся лекарственных смесей. Но может предложить и использовать собственную методику или выбрать одну из опубликованных. Соответствие лекарственной смеси действующим

венные формы с пенициллином должны изготавливаться в асептических условиях.

Фармакологические несовместимости представляют собой различные комбинации лекарственных веществ, вызывающие изменение жизненно важных функций организма, что является предметом подробного изучения фармакологии.

Наконец, фермент пенициллиназа и другие ферменты из группы гидролаз также инактивируют антибиотик, в связи с чем все лекарст-

7.1. АНАЛИЗ ТАБЛЕТОК

Как и в экстемпоральной рецептуре, состав таблеток, имеющих несколько лекарственных веществ, весьма разнообразен. Здесь также встречаются лекарственные вещества из разных химических групп и, кроме того, содержатся вспомогательные вещества. Таким образом, таблетки, содержащие только одно лекарственное вещество, в сочетании со вспомогательными веществами можно рассматривать как лекарственную смесь.

В разделе, посвященном анализу экстемпоральной рецептуры, представлена пропись 15, содержащая 0,1 г кислоты аскорбиновой и 0,5 г глюкозы. Поскольку смесь аналогичного состава выпускается и в виде таблеток, представляется целесообразным сравнить методики их анализа.

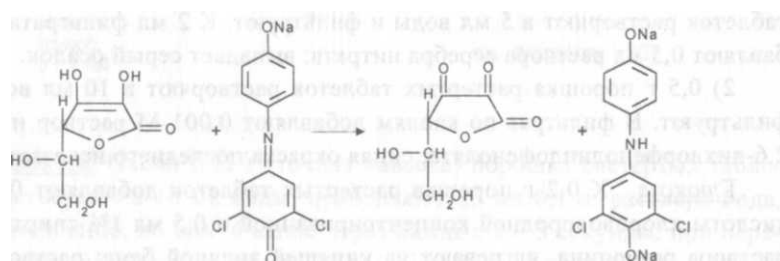
ПРОПИСЬ 47 **Таблетки кислоты аскорбиновой 0,1 г с глюкозой**

Состав на одну таблетку: Кислоты аскорбиновой 0,1 г Глюкозы 0,877

г

Вспомогательных веществ до получения таблетки массой 1,0 г

Подлинность кислоты аскорбиновой подтверждают реакциями с раствором серебра нитрата (химизм - см. пропись 15 стр. 29,54) и с 2,6-



Глюкозу в присутствии кислоты аскорбиновой рационально определять общей' для моносахаридов реакцией Селиванова. Здесь при дихлорфенолиндофенолятом натрия (по исчезновению синей окраски реактива):

приказам о качестве экстемпоральных лекарств провизор-аналитик проверяет по результатам анализа с помощью норм допустимых отклонений (см. приложение).

Фармацевтический анализ лекарств заводского изготовления требует неукоснительного соблюдения методик, приведенных в НД, то есть является фармакопейным.

Способы расчета содержания лекарственных веществ в дозированных лекарственных формах заводского изготовления принципиально не отличаются от таковых в экстемпоральной рецептуре. Так, например, в таблетках, капсулах и других дозированных лекарственных формах определяют массу каждого из

Кроме того, в осадок выпадает основание папаверина.

входящих в лекарственную форму лекарственных веществ в граммах на одну таблетку (капсулу). При прямом титровании без контрольного опыта применяют формулу:

$$X = \frac{V_1 \cdot k \cdot T \cdot a}{b} \quad (33) \text{ а}$$

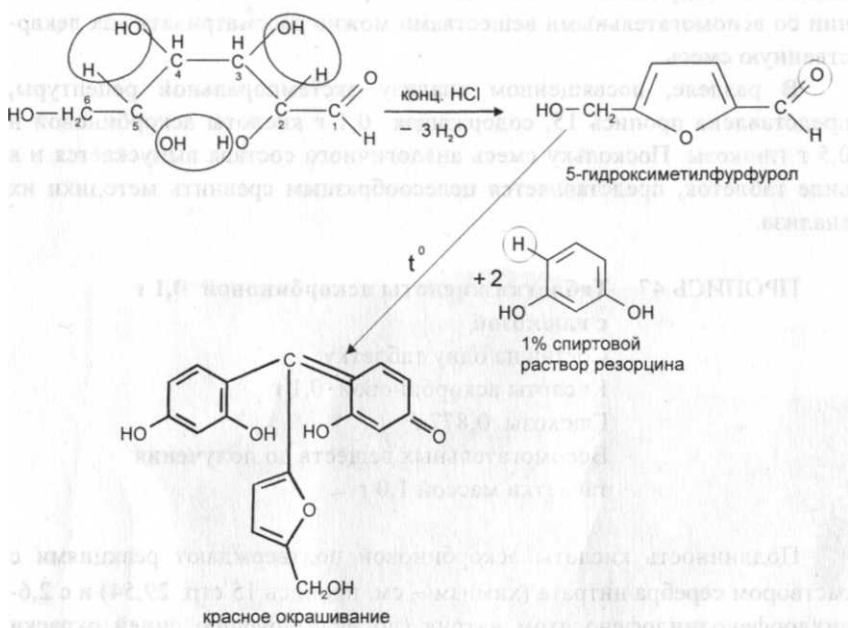
(г/1 таблетку
или капсулу)

где V - объем титрованного раствора, в мл;
k - коэффициент поправки на титрованный раствор;
T - титр по определяемому веществу (титриметрический фактор пересчета); a - навеска препарата, в г; b - средняя масса одной таблетки или другой дозированной лекарственной формы, в г.

Данная формула идентична формуле 4, применяемой для расчетов экстенпоральных лекарственных смесей. Также аналогичны с приведенными ранее для экстенпоральной рецептуры и способы расчета с применением разведений, контрольного опыта и обратного титрования. Сказанное относится и к растворам для инъекций, мазям, аэрозолям и другим лекарствам промышленного изготовления. Поэтому при приведении способов расчета будут даны ссылки на приведенные ранее формулы.

Вместе с тем, при количественном определении ингредиентов в лекарственных средствах заводского изготовления, применяются и другие способы расчета, особенно при сочетании химических и физико-химических методов анализа.

взаимодействии глюкозы с раствором кислоты хлороводородной концентрированной происходит дегидратация молекулы глюкозы с образованием 5-гидроксиметилфурфуrolа, который при дальнейшем нагревании со спиртовым раствором резорцина дает окрашенный в красный цвет продукт конденсации:



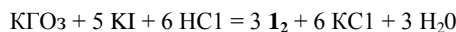
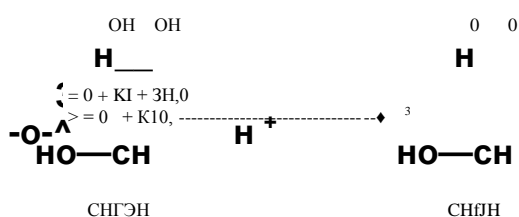
Подлинность. Кислота аскорбиновая. 1) 0,5 г порошка растертых таблеток растворяют в 5 мл воды и фильтруют. К 2 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл раствора серебра нитрата; выпадает серый осадок.

Наконец, фермент пенициллиназа и другие ферменты из группы гидролаз также инактивируют антибиотик, в связи с чем все лекарст-

2) 0,5 г порошка растертых таблеток растворяют в 10 мл воды и фильтруют. В фильтрат по каплям добавляют 0,001 М раствор натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята; синяя окраска последнего исчезает.

Глюкоза. К 0,2 г порошка растертых таблеток добавляют 0,5 мл кислоты хлороводородной концентрированной и 0,5 мл 1% спиртового раствора резорцина, нагревают на кипящей водяной бане; раствор окрашивается в красный цвет.

Количественное определение. Как указывалось ранее (стр. 54), количественное определение кислоты аскорбиновой и глюкозы проводят в одной навеске методом йодометрического титрования в нейтральной и щелочной средах. В лекарственной форме заводского изготовления для повышения точности анализа целесообразно применение раздельного определения лекарственных веществ. Глюкозу определяют йодометрически в щелочной среде (химизм - см. стр. 60). В другой навеске проводят количественное определение кислоты аскорбиновой методом йодатометрии:



Методика. **Кислота аскорбиновая.** Около 0,5 г (точная навеска) порошка растертых таблеток растворяют в 20 мл воды, прибавляют 0,5 мл 1% раствора калия йодида, 2 мл раствора крахмала и 1 мл 2% раствора кислоты хлороводородной и титруют 0,1 н. раствором калия йодата до появления стойкого светло-синего окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора калия йодата соответствует 0,008806 г $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ (кислоты аскорбиновой).

$$X = \frac{V_{\text{кю}} \cdot T}{a} \quad \text{СМ. формулу (33)}$$

$V_{\text{кю}}$ - мл 0,1 н. раствора калия йодата
 T - титр калия йодата
 a - масса навески

Глюкоза. Около 0,12 г (точная навеска) порошка растертых таблеток растворяют в 10 мл воды, прибавляют 25 мл 0,1 н. раствора йода, затем медленно, по одной капле через каждые 2 - 3 секунды, при перемешивании прибавляют 10 мл 1% раствора натрия гидроксида и оставляют на 5 минут в темном месте. Через 5 минут прибавляют 5 мл кислоты серной разведенной и избыток йода оттитровывают 0,1 н. раствором натрия тиосульфата (индикатор - крахмал).

Подлинность эфедрина гидрохлорида подтверждают образованием комплексного соединения с меди (II) сульфатом, экстрагируемого из щелочного раствора эфиром, а димедрола - получением окрашенной оксониевой соли (см. пропись 12).

Методика. Эфедрина гидрохлорид. 0,5 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 5 мл воды в течение двух минут и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,1 мл раствора меди (II) сульфата и 1 мл раствора натрия гидроксида; появляется синее окрашивание, быстро переходящее в фиолетовое. При взбалтывании полученного раствора с 1 мл эфира эфирный слой окрашивается в фиолетово-красный цвет, а водный слой сохраняет синее окрашивание.

$$X_{\text{анальгин}} = \frac{(V_1 - V_2) \cdot k_2 \cdot T_{1/2} / \text{анальгин} \cdot b \cdot 0,0}{a} \quad (37)$$

Подлинность парацетамола подтверждают с помощью метода дифференциальной спектрофотометрии, потому, что остальные препараты поглощают в той же области УФ-спектра.

Методика, (см. количественное определение, метод I).

Испытание подлинности анальгина основано на выраженных восстановительных свойствах данного лекарственного вещества. Так, анальгин при взаимодействии с йодом в кислой среде, сначала обесцвечивает реактив и только при добавлении большого избытка йода, по завершении окисления, дает осадок бурого цвета.

Методика. 0,035 г порошка растертых таблеток помещают в пробирку, прибавляют 2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, перемешивают 3 минуты, затем прибавляют 0,2 мл кислоты серной разведенной, 0,03 мл раствора крахмала, перемешивают. При добавлении к полученному раствору 0,5 мл 0,1 М раствора йода раствор после перемешивания должен быть бесцветным. Параллельно проводят контрольный опыт: в пробирку прибавляют 2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, 0,2 мл кислоты серной разведенной, 0,03 мл раствора крахмала и 0,1 мл 0,1 М раствора йода. Раствор после перемешивания должен быть окрашен в интенсивный синий цвет.

Все лекарственные вещества, входящие в состав таблеток «Пентал-гин ICN», можно идентифицировать с помощью хроматографии в током слое сорбента.

Методика. 0,2 г порошка растертых таблеток помещают в коническую колбу с притертой пробкой, прибавляют 0,1 мл спирта и 4 мл хлороформа и встряхивают в течение 3 минут, фильтруют через бумажный фильтр. 0,005 мл полученного раствора наносят на линию старта пластинки Kieselgel 60 F254 «Мегск» размером 5 x 15 см. Рядом наносят 0,005 мл раствора свидетелей (~ 20 мкг парацетамола, ~ 15 мкг анальгина, ~ 12,5 мкг кофеина, ~ 2,5 мкг фенobarбитала, ~ 2 мкг кодеина фосфата). Пластинку подсушивают на воздухе в течение 10 минут и помещают в предварительно насыщенную камеру со смесью растворителей: ацетон - толуол - диэтиламин (19,5 : 5 : 0,5). Когда фронт подвижной фазы дойдет до линии финиша, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 минут и просматривают в УФ- свете при 254 нм. Пятна на хроматограмме вытяжки из препарата по интенсивности окраски и положению должны соответствовать пятнам на хроматограмме раствора свидетелей.

Еще более надежным способом идентификации компонентов данной лекарственной смеси является высокоэффективная жидкостная

Парацетамол. Около 0,1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида, встряхивают в течение 10 минут, объем раствора доводят до метки 0,1 н. раствором натрия гидроксида и перемешивают. Полученный раствор фильтруют, отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

По 1 мл фильтрата помещают в две мерные колбы вместимостью 50 мл. В первую колбу прибавляют 5 мл 1 н. раствора натрия гидроксида, объем раствора доводят водой до метки, перемешивают (раствор I). Во вторую колбу прибавляют 5 мл фосфатного буферного раствора с рН 6,5 и 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, объем раствора доводят водой до метки и перемешивают (раствор II).

Измеряют оптическую плотность раствора I испытуемого препарата относительно раствора II испытуемого препарата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 267 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Параллельно проводят измерение оптической плотности раствора I РСО парацетамола относительно раствора II РСО парацетамола.

Массу парацетамола в одной таблетке в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 - a_0 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 50 \cdot B}{A \cdot r^a \cdot B} \quad (38)$$

(парацетамол $A_0 - a, \blacksquare 100 \ 50 \blacksquare 1$ $A_0' a, \blacksquare 2$
г/1 таблетку)

где A_i - оптическая плотность раствора I порошка растертых таблеток;
 A_0 - оптическая плотность раствора I РСО парацетамола;
 a_0 - навеска РСО парацетамола, (в г); -
 a - навеска порошка растертых таблеток, (в г);
 b - средняя масса таблетки, (в г).

Приготовление растворов I и II РСО парацетамола. Около 0,075 г (точная навеска) парацетамола, отвечающего требованиям ФС, помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксид, встряхивают до растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и переманивают.

В две мерные колбы вместимостью 50 мл помещают по 1 мл полученного раствора. В первую колбу прибавляют 5 мл 1 М раствора натрия гидроксида, а во вторую - 5 мл фосфатного буферного раствора с рН 6,5 и 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, доводят объемы растворов в обеих колбах водой до метки и перемешивают (соответственно растворы I и II РСО парацетамола).

Кофеин, кодеина фосфат, фенobarбитал. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Условия разделения:

колонка из нержавеющей стали 25 x 0,46 см; сорбент

Nucleosil 10 C is;

подвижная фаза (ПФ) - смесь 0,055 М раствора калия дигидрофос-фата, спирта метилового и 0,05 М раствора натрия октансульфоната (540:280:180);

расход ПФ - 0,6 мл/мин;

УФ-детектор с рабочей длиной волны 216 нм.

Приготовление испытуемого раствора. Около 0,08 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл хлороформа, встряхивают 2 минуты, доводят объем суспензии хлороформом до метки, перемешивают и фильтруют через фильтр с диаметром пор 0,5 мкм. Первую порцию фильтрата (2 мл) отбрасывают. Точно 1 мл фильтрата выпаривают досуха. Остаток растворяют точно в 1 мл смеси спирт метиловый - вода (7 : 3). Раствор сохраняют в колбе с притертой пробкой.

Последовательно хроматографируют по 0,005 мл полученного раствора и раствора рабочих стандартных образцов кофеина, кодеина фосфата и фенobarбитала.

Содержание кофеина, фенobarбитала и кодеина фосфата в пересчете на среднюю массу одной таблетки рассчитывают по формулам:

$$X_{\text{кофеин}} = \frac{S_i \cdot a_{oi} \cdot b}{S_{oi} \cdot a \cdot 10} \quad (39)$$

(г/1 табл)

$$X_{\text{кодеина фосфат, фенobarбитал}} = \frac{S_i \cdot a \cdot b}{S_{oi} \cdot a \cdot 50} \quad (40)$$

(г/1 табл)

где S_i - площадь пика определяемого компонента на хроматограмме испытуемого раствора;

S_{oj} - площадь пика определяемого компонента на хроматограмме рабочих стандартных образцов;

a_{ij} - навеска рабочего стандартного образца определяемого компонента, в г;

a - навеска порошка растертых таблеток, в г;

b - средняя масса таблетки, в г.

Приготовление исходного раствора кодеина фосфата. Около 0,04 г (точная навеска) кодеина фосфата, отвечающего требованиям ФС, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре 100 С, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и растворяют в 20 мл смеси спирта метилового и воды (7 : 3), доводят объем раствора до метки той же смесью и перемешивают.

Приготовление исходного раствора фенobarбитала. Около 0,05 г (точная навеска) фенobarбитала, отвечающего требованиям ФС, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и растворяют в 20 мл смеси спирта метилового и воды (7 : 3), доводят объем раствора до метки той же смесью и перемешивают.

Приготовление раствора рабочих стандартных образцов. Около 0,05 г (точная навеска) кофеина безводного, отвечающего требованиям ФС, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяют в 20 мл смеси спирта метилового и воды (7 : 3), прибавляют по 5 мл исходных растворов кодеина фосфата и фенobarбитала, доводят объем раствора до метки той же смесью, перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора той же смесью до метки, перемешивают.

Метод 2. Анальгин, парацетамол, кофеин, фенobarбитал и кодеина фосфат определяют методом ВЭЖХ.

Методика. Около 0,4 г (точная навеска) порошка растертых таблеток, 0,15 г натрия сульфита помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл ацетонитрила, 15 мл воды, встряхивают в течение 10 мин и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Раствор фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента», отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

Щ

5 мкл полученного раствора и 5 мкл раствора стандартного образца попеременно хроматографируют на жидкостном хроматографе «Мили-хром» с УФ-детектором, получая не менее 3 хроматограмм каждого раствора.

Условия проведения анализа:

1. Жидкостной хроматограф должен быть снабжен:
 - УФ-детектором с рабочей длиной волны 210 нм;
 - колонкой размером 80 x 2 мм, заполненной сорбентом Сепарон SGX C-18 зернением 7 мкм, или колонкой других размеров, заполненной тем же или другим подходящим сорбентом;
 - устройством подачи подвижной фазы, обеспечивающим создание градиента концентраций в трехкомпонентной подвижной фазе.
2. Расход подвижной фазы 150 мкл/мин.
3. Состав подвижной фазы:
 - до выхода пиков анальгина, парацетамола и кофеина - смесь ацетонитрила и воды (16 : 84);
 - после выхода пика кофеина и до выхода пика фенobarбитала - смесь ацетонитрила и воды (30 : 70);
 - после выхода пика фенobarбитала и до выхода пика кодеина фосфата - смесь ацетонитрила и 0,025 М раствора калия дигидрофосфата (40 : 60).

По окончании хроматографирования колонка и узел ввода пробы промываются подвижной фазой - смесью ацетонитрила и воды (16 : 84) в течение не менее 2 минут.

Количество анальгина, парацетамола, кофеина, фенобарбитала и кодеина фосфата в пересчете на среднюю массу одной таблетки (X) в граммах вычисляют по формулам:

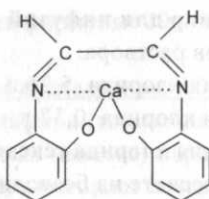
(41)

анальгин,
парацетамол,
кофеин (г/1 табл)

a

$$X = \frac{S \cdot a_0 + b \cdot 10}{a \cdot 100} \quad (42)$$

кодеина фосфат,
фенобарбитал
(г/1 табл)



Методика. К 0,2 мл препарата прибавляют 0,5 мл 0,2% раствора глиоксальгидроксанила в спирте, 0,2 мл раствора натрия гидроксида и 0,2 мл раствора натрия карбоната. Встряхивают с 1 - 2 мл хлороформа и прибавляют 1 - 2 мл воды. Слой хлороформа окрашивается в красный цвет.

Натрий-ион и калий-ион. Определяют методом пламенной фотометрии (см. количественное определение).

Хлорид-ион. К 2 мл препарата прибавляют 0,5 мл кислоты азотной разведенной и 0,5 мл раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в кислоте азотной разведенной и растворимый в растворе аммиака.

Ацетат-ион. К 5 мл препарата прибавляют 2 мл кислоты серной концентрированной, 1 мл спирта и нагревают; ощущается запах этилацетата.

Количественное определение. Ионы калия и натрия в данном препарате определяют с помощью метода пламенной фотометрии. Метод основан на определении интенсивности спектральной линии анализируемых атомов, возникающей при воздействии высокотемпературного пламени (эмиссионная пламенная спектрометрия), или уменьшении интенсивности резонансной линии вследствие ее поглощения атомами анализируемого элемента (атомно-абсорбционная пламенная спектрометрия) в зависимости от концентрации определяемых атомов. Метод позволяет детектировать как следовые количества атомов, так и проводить их количественное определение.

Методика. Натрий-ион. 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и с помощью пламенного фотометра измеряют интенсивность спектральной линии при длине волны 5⁸⁹ нм. По калибровочной кривой определяют содержание ионов натрия в препарате (в мг/л).

Содержание ионов натрия в препарате (в миллимолях на литр) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \cdot 250}{1 \cdot 22,99} = \frac{C \cdot 250}{22,99} \quad (43)$$

натрий-ион
(ммоль/л)

где С - содержание ионов натрия в разведенном препарате,
найденное по калибровочной кривой, в мг/л; 22,99 - молярная
масса натрия, г/моль.

Построение калибровочной кривой.

Из раствора рабочего стандартного образца натрия хлорида, содержащего 100 мг ионов натрия в 1 л, готовят рабочие растворы с концентрацией ионов 5, 10, 15, 20, 25, 30 мг/л. Для этого в мерную колбу вместимостью 50 мл помещают соответственно 2,5, 5,0; 7,5, 10,0, 12,5 мл раствора рабочего стандартного образца натрия хлорида, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и измеряют на пламенном фотометре интенсивность спектральной линии.

Строят калибровочный график, откладывая на оси ординат показания гальванометра, а на оси абсцисс - концентрацию ионов натрия (в мг/л).

Калий-ион. 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и измеряют интенсивность спектральной линии при длине волны 770 нм. По калибровочному графику определяют содержание ионов калия в разведенном препарате (в мг/л). Содержание ионов калия в препарате (в миллимолях на литр) вычисляют по формуле:

$$X_{\text{калий-ион}} = \frac{C \cdot 250}{1 \cdot 39,098} = \frac{C \cdot 250}{39,098 \text{ (ммоль/л)}} \quad (44)$$

где С - содержание ионов калия в разведенном препарате,
найденное по калибровочной кривой, (в мг/л); 39,098 - молярная
масса калия, г/моль

Построение калибровочной кривой.

Из раствора рабочего стандартного образца калия хлорида, содержащего 100 мг ионов калия в 1 л, готовят рабочие растворы с концентрацией 1, 2,-3, 4, 5 мг/л ионов калия. Для этого в мерную колбу вместимостью 250 мл помещают соответственно 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,5 мл раствора рабочего стандартного образца калия хлорида, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и измеряют интенсивность спектральной линии. Строят калибровочный график, откладывая на оси ординат показания гальванометра, а на оси абсцисс - концентрацию ионов калия (в мг/л).

Кальций-ион. В препарате "Квинтасоль" совместно присутствуют ионы кальция и магния. Однако в щелочной среде с индикатором му-рексидом можно трилометрически определить только кальций-ион.

Методика. 10 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 25 мл воды, 2 мл раствора натрия гидроксида, 0,03 г индикаторной смеси мурексида и титруют 0,005 М раствором трилона Б до перехода окраски раствора из розовой в фиолетовую.

1 мл 0,005 М трилона Б соответствует 0,0005550 г CaCl₂

Расчет кальций-иона (в миллимолях на литр) проводят по формуле:

$$X_{\text{кальций-ион}} = \frac{V \cdot k \cdot 0,0005550 \cdot 1000 \cdot 1000}{10 \cdot 111,0} \quad (45)$$

(ммоль/л)

где V - объем 0,005 М раствора трилона Б, пошедшего на титрование
испытуемой пробы, в"мл; k - коэффициент поправки на титрованный

раствор; 10 - объем препарата, взятый для анализа, в мл; 1000, 1000 - коэффициенты пересчета; 111,0 - молярная масса кальция хлорида, г/моль.

Магний-ион. Для анализа иона магния определяют комплексоно-метрически сумму ионов магния и кальция в среде аммиачного буферного раствора. Расчет содержания магний-иона проводят по разности объемов титранта между вторым титрованием (определение суммы ионов) и первым (определение кальций-иона).

Методика. 10 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 25 мл воды, 2 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси эриохрома черного Т и титруют 0,005 М раствором трилона Б до перехода окраски из фиолетово-красной в голубую.

1 мл 0,005 М раствора трилона Б соответствует 0,0004759 г $MgCl_2$. Расчет магний-иона (в миллимолях на литр) проводят по формуле:

$$X_{\text{магний-ион (ммоль/л)}} = \frac{(V_2 - V_1) \cdot k \cdot 0,0004759 \cdot 1000 \cdot 1000}{10 \cdot 95,21} \quad (46)$$

где V_2 - объем 0,005 М раствора трилона Б, пошедшего на титрование испытуемой пробы, в мл; V_1 - объем 0,005 М раствора трилона Б, пошедшего на титрование кальция хлорида, в мл; k - коэффициент поправки на титрованный раствор; 10 - объем препарата, взятый для анализа, в мл; 1000, 1000 - коэффициенты пересчета; 95,21 - молярная масса магния хлорида, г/моль.

Хлорид-ион. В данной лекарственной смеси сумму хлоридов можно беспрепятственно определять прямым аргентометрическим титрованием по методу Мора.

Методика. 5 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 25 мл воды и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до красновато-коричневого окрашивания (индикатор - калия хромат).

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,003545 г хлорид-иона.

Содержание хлорид-иона в препарате (в миллимолях на литр) рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{хлорид-ион (ммоль/л)}} = \frac{V \cdot k \cdot 0,003545 \cdot 1000 \cdot 1000}{5 \cdot 35,45} \quad (47)$$

где V - объем 0,1 н. раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование испытуемой пробы, в мл; k - коэффициент поправки на титрованный раствор; 5 - объем препарата, взятый для анализа, в мл; 1000, 1000 - коэффициенты пересчета; 35,45 - молярная масса хлорид-иона, г/моль.

Ацетат-ион. Содержащиеся в препарате хлориды не мешают количественному определению ацетат-иона.

Методика. 20 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 4 капли индикатора бромфенолового синего и титруют 1 н. раствором кислоты хлороводородной до желтой окраски.

1 мл 1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,05902 г ацетат-иона.

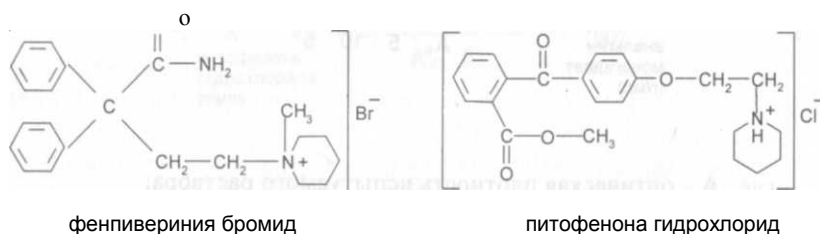
Содержание ацетат-иона в препарате (в миллимолях на литр) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V \cdot k \cdot 0,05902 \cdot 1000 \cdot 1000}{20 \cdot 59,04} \quad (48)$$

ацетат-ион
(м моль/л)

где V - объем 1 н. раствора кислоты хлороводородной, пошедшей на титрование испытуемой пробы, в мл; k - коэффициент поправки на титрованный раствор; 20 - объем препарата, взятый для анализа, в мл; 1000, 1000 - коэффициенты пересчета; 59,04 - молярная масса ацетат-иона, г/моль.

Лекарственное средство баралгин (пропись 51) выпускают в виде таблеток и раствора для инъекций. В состав препарата, наряду с анальгином, входят питофенона гидрохлорид - 4 -(пиперидиноэтокси)-карбметоксibenзофенона гидрохлорид и фенпивериния бромид - 2,2-дифенил-4-пиперидилбутирамида бромметилат.



ПРОПИСЬ 51 Баралгин, раствор для инъекций

Состав раствора одной ампулы на 5 мл: Метамизола натрия (анальгина) 2,5 г (0,5 г/мл) Питофенона гидрохлорида 0,01 г (0,002 г/мл) Фенпивериния бромид 0,0001 г (0,00002 г/мл)

Содержание анальгина в лекарственном средстве на несколько порядков превышает содержание фенпивериния бромид и питофенона. Это позволяет определять анальгин в присутствии других ингредиентов с помощью метода ультрафиолетовой спектрофотометрии (фенпивериния бромид и питофенон из-за малого содержания не влияют на результат определения).

Методика. 5 мл раствора для инъекций разводят водой до 100 мл. 10 мл полученного раствора разводят водой до 250 мл.

К 5 мл полученного раствора прибавляют 20 мл 1н. раствора кислоты хлороводородной и доводят объем водой до 200 мл (испытуемый раствор).

0,250 г анальгина моногидрата (стандартный образец) растворяют в 250 мл воды. К 5 мл полученного раствора добавляют 20 мл 1н. раствора кислоты хлороводородной и доводят объем водой до 200 мл (раствор стандартного образца).

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов при длине волны 258 ± 2 нм, используя в качестве раствора сравнения 0,1 н. раствор кислоты хлороводородной.

Содержание анальгина моногидрата (в г/мл) рассчитывают по формуле:

$$x = \frac{A \cdot 100 \cdot 250 \cdot 0,000025}{A_0 \cdot 5 \cdot 10^5} \quad (*)$$

анальгин
моногидрат
(г/мл)

где A - оптическая плотность испытуемого раствора;

A₀ - оптическая плотность раствора стандартного образца; 0,000025 - содержание стандартного образца аналгина моногидрата в 1 мл раствора стандартного образца, в г.

Питофенон гидрохлорид. Лекарственное вещество определяют спектрофотометрически после экстракции гексаном из подщелоченного раствора.

Методика. 5 мл препарата помещают в Делительную воронку, добавляют 10 мл 30% раствора натрия карбоната и экстрагируют 20 мл [океана. Затем экстрагирование с 10 мл гексана повторяют дважды.

Гексановые экстракты объединяют и промывают смесью, содержащей 40 мл воды и 2 мл 1 н. раствора натрия гидроксида.

Промытую гексановую фракцию экстрагируют трижды по 20 мл 0.01 н. раствора кислоты хлороводородной и доводят объем кислого же факта водой до 1000 мл (испытуемый раствор).

Параллельно готовят раствор стандартного образца питофенон гидрохлорида. 0,100 г стандартного образца питофенон гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды и доводят объем тем же растворителем до метки. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем водой до метки.

10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 6 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной и доводят объем раствора до метки водо^ (раствор стандартного образца).

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре при длине волны 290 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения воду.

Содержание питофенон гидрохлорида (в г/мл) рассчитывают по формуле:

'if ' ■ ■ ■ • , ,

$$x = \frac{A \cdot 1000 \cdot 0,00001}{A_0 \cdot 5} \quad (50)$$

питофенон
гидрохлорида
(г/мл)

где A - оптическая плотность испытуемого раствора;

A₀ - оптическая плотность раствора стандартного образца; 0,00001 - содержание стандартного образца питофенон гидрохлорида в 1 мл раствора стандартного образца, в г.

Фенпивериния бромид определяют с помощью метода экстракционной фотометрии.

Методика. Водную фазу, полученную после экстракции питофенон, охлаждают на ледяной бане и переносят в охлаждаемую льдом делительную воронку, в которой находится 10 мл смешанного реактива (см. ниже) и 10 мл насыщенного раствора натрия сульфата. Экстрагируют 20 мл охлажденного на льду хлороформа и хлороформный слой красно-коричневого цвета фильтруют через безводный натрия сульфат после чего экстракцию повторяют с 5 мл охлажденного хлороформа.

Хлороформные экстракты объединяют и промывают смесью, состоящей из 35 мл воды и 5 мл 1 н. раствора кислоты хлороводородной. Полученный хлороформный раствор зеленовато-синего цвета фильтруют через безводный натрия сульфат в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем хлороформом до метки (испытуемый раствор).

Параллельно готовят раствор стандартного образца. 0,02 г стандартного образца фенпивериния бромид помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в небольшом количестве воды и доводят объем водой до метки. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем водой до метки.

С 5 мл полученного раствора проводят операции, описанные выше для испытуемого раствора.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре при длине волны 605 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения хлороформ.

Приготовление смешанного реактива. 5 г калия цианида и 11 г натрия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в небольшом количестве воды и доводят объем водой до метки (раствор 1).

5 г этилендиаминтетраацетата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в небольшом количестве воды и доводят объем водой до метки (раствор 2).

0,06 г дитизона помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в небольшом количестве хлороформа и доводят объем до метки хлороформом (раствор 3).

В делительную воронку помещают 30 мл раствора 1, 8 мл раствора 2 и 8 мл раствора 3. Содержимое смешивают и экстрагируют дважды с 25 мл хлороформа. Хлороформные вытяжки отбросить. Водная фаза является смешанным реактивом. Раствор хранить в прохладном месте.

Содержание фенпивериния бромида рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{фенпивериния бромида (г/мл)}} = \frac{A \cdot 1000 \cdot 0,000002}{D \cdot 5} \quad (51)$$

где A - оптическая плотность испытуемого раствора;

A₀ - оптическая плотность раствора стандартного образца; 0,000002 - содержание стандартного образца фенпивериния бромида в 1 мл раствора стандартного образца, в г.

Сульфокамфокаин (пропись 52) является комплексным лекарственным средством, содержащим кислоту сульфокамфорную и новокаин-основание. Лекарственная форма препарата - раствор 10% для инъекций. Ингредиенты сульфокамфокаина образуют в растворе соль по донорно-акцепторному механизму.

ПРОПИСЬ 52 Сульфокамфокаин 10% для инъекций

Состав:

Кислоты сульфокамфорной 49,6 г (в пересчете на безводную) Новокаина-основания 50,4 г Воды для инъекций - до 1 л

Подлинность. Идентичность новокаина-основания определяют с помощью групповой реакции на первичные ароматические амины. Для проведения реакции новокаин-основание предварительно отделяют от кислоты сульфокамфорной.

Методика. К 4 мл препарата прибавляют 2 мл 1 н. раствора натрия гидроксида; выделяется бесцветный маслянистый осадок. Полученную смесь переносят в делительную воронку и извлекают 10 мл хлороформа. После расслоения хлороформ фильтруют через сухой фильтр, содержащий безводный натрия сульфат. Хлороформ отгоняют, остаток растворяют в 10 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной.

К 2,5 мл полученного раствора прибавляют 2 мл 1% раствора натрия нитрита и образовавшийся раствор вливают в пробирку, содержащую 1 мл щелочного раствора Р-нафтола и 0,5 г натрия ацетата; образуется осадок оранжево-красного цвета.

Кислоту сульфокамфорную идентифицируют по содержащейся в молекуле лекарственного вещества кето-группе.

Методика. К 1 мл препарата прибавляют 3 мл раствора 2,4-динитрофенилгидразина в кислоте хлороводородной и нагревают до кипения. Через 5 минут образуется оранжево-желтый осадок.

Остаток кислоты серной определяют после минерализации по образующемуся сульфат-иону.

Методика. 5 мл препарата помещают в тигель, прибавляют 0,05 г натрия нитрата и 2 г натрия карбоната. Смесь выпаривают на водяной бане досуха, сжигают и прокалывают при красном калении. После охлаждения к остатку осторожно прибавляют кислоту хлороводородную концентрированную до конца вспенивания и выпаривают досуха. К остатку прибавляют 50 мл воды и отфильтровывают нерастворившуюся часть.

К фильтрату прибавляют воды до 100 мл, добавляют 5 мл кислоты хлороводородной концентрированной и нагревают до кипения. К кипящему раствору при перемешивании прибавляют 5 мл 5% кипящего раствора бария хлорида; образуется белый мелкокристаллический осадок.

Количественное определение. Ингредиенты смеси можно количественно определять в разных навесках без предварительного разделения. Новокаин-основание определяют нитритометрически, а кислоту сульфокамфорную - алкалиметрически.

Методика. Новокаин-основание. К 5 мл препарата прибавляют 10 мл кислоты хлороводородной разведенной, воды до общего объема 80 мл, 1 г калия бромида и титруют при постоянном перемешивании 0,1 М раствором натрия нитрита (индикатор - 0,2 мл раствора тропеолина 00 и 0,1 мл метиленового голубого) до перехода окраски от красно-фиолетовой к голубой.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,02364 г **C₁₃H₂₀N₂O₂** (новокаина-основания).

Расчет содержания новокаина-основания (в г/мл) проводят по формуле:

$$\text{новокаин-основание (г/мл)} \times 5 = \frac{(\text{У}_{\text{о.о-У}_{\text{к.о.}}) - \text{к} - 0,02364}{5}$$

где V_0 и V_k - объемы титранта в основном и контрольном опытах, в мл;
 k - коэффициент поправки на титрованный раствор; 0,02364 - титриметрический фактор пересчета; 5 - объем препарата, взятого на анализ, в мл.

Кислота сульфокамфорная. К 5 мл препарата прибавляют 5 мл воды и смесь, состоящую из 20 мл спирта 95% и 10 мл хлороформа, предварительно нейтрализованную по фенолфталеину, и титруют с тем же индикатором при слабом взбалтывании 0,1 н. раствором натрия гидроксида до слабого розового окрашивания водного слоя. В конце титрования, после расслоения смеси, прибавляют еще 0,05 мл индикатора.

1 л л

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,02323 г $C_{10}H_{16}O_4S$ (кислоты сульфокамфорной).

Расчет содержания кислоты сульфокамфорной (в г/мл) проводят по формуле:

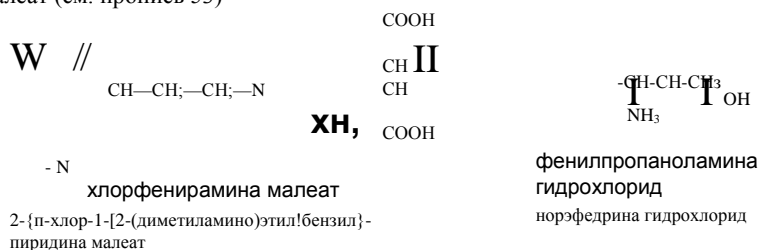
$$\frac{V - k \cdot 0,02323}{\text{кислота сульфокамфорная (г/мл)}} \quad (53)$$

где 0,02323 - титриметрический фактор пересчета; V - объем титранта, в мл; остальные обозначения - см. формулу (52)

7.3. АНАЛИЗ КАПСУЛ

Подходы к разработке методик анализа капсул аналогичны таковым при анализе таблеток, растворов для инъекций и других дозированных лекарственных форм. Однако здесь методики значительно облегчаются тем, что при анализе лекарственные вещества высыпают из капсул и их не всегда сопровождают сопутствующие вещества (как при анализе таблеток, мазей или суппозиторий).

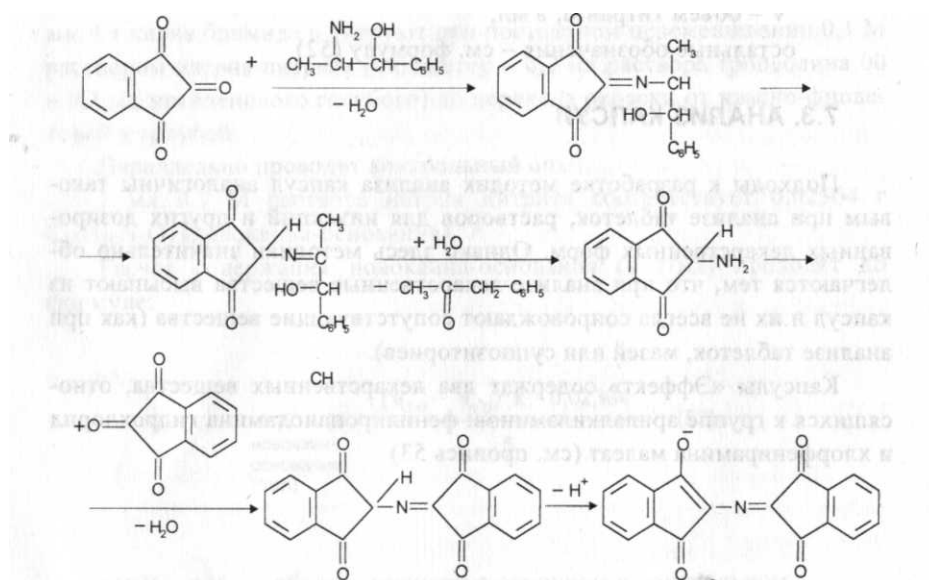
Капсулы «Эффект» содержат два лекарственных вещества, относящихся к группе арилалкиламинов: фенилпропаноламина гидрохлорид и хлорфенирамина малеат (см. пропись 53)



ПРОПИСЬ 53 «Эффект»

Состав (на одну капсулу): Фенилпропаноламина гидрохлорида 0,045 - 0,055 г Хлорфенирамина малеата 0,0072 - 0,0088 г Вспомогательных веществ до 0,44 г ± 7,5%

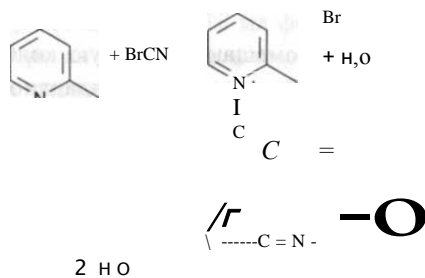
Подлинность. Подлинность фенилпропаноламина гидрохлорида, являющегося солью первичного алифатического амина, определяют с помощью нингидриновой пробы.



Методика. Точную навеску порошка содержимого капсул, эквивалентную 0,025 г фенилпропаноламина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, добавляют 80 - 100 мл воды, нагревают до растворения содержимого и доводят объем раствора водой до метки.

2 мл полученного раствора переносят в колбу вместимостью 50 мл, добавляют 1 мл 0,05% водного раствора кислоты аскорбиновой и 2 мл 1,5% раствора нингидрина в смеси пиридина и метанола (1:1) и нагревают; возникает красное окрашивание.

Хлорфенирамина малеат идентифицируют реакцией Цинке за счет содержащегося в молекуле лекарственного вещества пиридинового фрагмента.



Методика. Точную навеску содержимого капсул, эквивалентную 0,01 г хлорфенирамина малеата, помещают в мерную колбу емкостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объем до метки тем же растворителем. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр.

5 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 10 мл фосфатного буферного раствора, 2 мл 4% раствора анилина в спирте этиловом, перемешивают и добавляют 5 мл раствора бромциана. Перемешивают и доводят объем водой до метки; возникает желтое окрашивание.

Количественное определение. Нингидриновую пробу и реакцию Цинке можно использовать и для количественного определения соответственно фенилпропаноламина гидрохлорида и хлорфенирамина малеата методом спектрофотометрии.

Как и при анализе подлинности данного лекарственного средства, ингредиенты смеси не влияют друг на друга при их количественном определении.

Методика. Фенилпропаноламина гидрохлорид. Точную навеску растертого содержимого капсул, эквивалентную 0,05 г лекарственного вещества, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в небольшом количестве воды и доводят объем тем же растворителем до метки.

2 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем водой до метки (испытуемый раствор).

0,05 г (точная навеска) стандартного образца фенилпропаноламина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в небольшом количестве воды и доводят объем тем же растворителем до метки.

2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят водой до метки (раствор стандартного образца)-

В одну колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл добавляют 2 мл раствора стандартного образца, а в другую - 2 мл испытуемого раствора. В каждую колбу добавляют по 1 мл 0,05% водного раствора кислоты аскорбиновой и по 2 мл 1,5% раствора нингидрина в смеси пиридина и метанола (1:1). Обе колбы нагревают на кипящей водяной бане в течение 25 минут.

Оптическую плотность каждого раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 570 нм.

Содержание фенилпропаноламина гидрохлорида (в г/1 капсулу) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 50 \cdot 200 \cdot 0,00001 \cdot b}{A_0 \cdot m \cdot 2} \quad (54)$$

фенилпропаноламина
 гидрохлорида
 (г/1 капсулу)

где A - оптическая плотность испытуемого раствора фенилпропаноламина гидрохлорида; A_0 - оптическая плотность раствора стандартного образца; m - навеска, в г;
0,00001 - содержание фенилпропаноламина в 1 мл раствора стандартного образца; b - средняя масса содержимого капсулы, в г.

Хлорфенирамина малеат. В мерную колбу вместимостью 200 мл вносят точную навеску содержимого капсул, эквивалентную 0,008 г хлорфенирамина малеата, добавляют некоторое количество воды при встряхивании для растворения препарата, доводят объем водой до метки и фильтруют через бумажный фильтр (испытуемый раствор).

В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят около 0,08 г (точная навеска) стандартного образца хлорфенирамина малеата, растворяют в небольшом количестве воды и доводят объем до метки тем же растворителем. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем водой до метки (раствор стандартного образца).

В одну мерную колбу вместимостью 25 мл переносят 5 мл испытуемого раствора, в другую - 5 мл раствора стандартного образца. В каждую колбу добавляют по 10 мл фосфатного буферного раствора и 2 мл 4% раствора анилина в спирте этиловом, перемешивают и добавляют по 5 мл раствора бромциана. Перемешивают, доводят объем до метки водой и через 5 минут измеряют оптическую плотность полученных растворов при длине волны 480 нм.

Содержание хлорфенирамина малеата (в г/1 капсулу) рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{хлорфенирамина малеата (г/1 капсулу)}} = \frac{A \cdot 200 \cdot 25 \cdot 0,00004 \cdot b}{A_0 \cdot m \cdot 5} \quad (55)$$

где A - оптическая плотность испытуемого раствора хлорфенирамина малеата; A_0 - оптическая плотность раствора стандартного образца; m - навеска, в г; 0,00004 - содержание хлорфенирамина малеата в 1 мл раствора стандартного образца; b - средняя масса содержимого капсулы, в г.

Препарат «Антигриппокапс» (пропись 54) содержит лекарственные вещества из разных химических групп в дозировках, на порядок отличающихся друг от друга. Анализ данной лекарственной смеси проводят с применением как химических, так и физико-химических методов.

ПРОПИСЬ 54 «Антигриппокапс»

Состав на одну капсулу: Кислоты аскорбиновой 0,05 г Кислоты ацетилсалициловой 0,15 г Димедрола 0,01 г Рутин 0,01 г Кальция лактата 0,1 г Вспомогательных веществ 0,003 г

Подлинность. Кислота ацетилсалициловая является единственным фенолом в данной смеси, поэтому данное лекарственное вещество идентифицируют с реактивом Марки.

Методика. К 0,05 г содержимого капсул прибавляют 3 - 4 капли реактива Марки и слегка нагревают; появляется красное окрашивание.

Кислота аскорбиновая обладает выраженными восстановительными свойствами. Другие компоненты смеси не мешают идентификации кислоты аскорбиновой с серебром нитратом.

Методика. 0,05 г содержимого капсул растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1 - 2 капли раствора серебра нитрата; появляется темный осадок.

Димедрол определяют по образованию оксониевой соли (см. также пропись 12).

Методика. К содержимому одной капсулы прибавляют 5 - 6 капель кислоты серной концентрированной. Появляется ярко-желтое окрашивание, переходящее в кирпично-красное, исчезающее при добавлении нескольких капель воды.

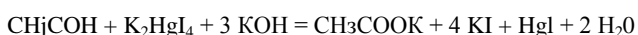
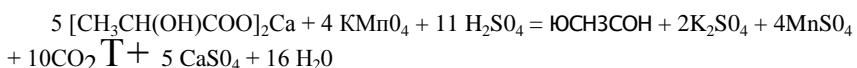
Ион кальция определяют характерными аналитическими реакциями.

Методика. 0,1 г содержимого капсул диспергируют в 2 мл горячей воды, фильтруют и прибавляют 1 мл раствора аммония оксалата; образуется белый осадок, нерастворимый в кислоте уксусной разведенной и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Крупинка порошка содержимого капсул, смоченная кислотой хлороводородной и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет.

Лактат-ион также открывают с помощью характерной аналитической реакции, при которой образуется ацетальдегид.

Методика. К 0,03 - 0,05 г содержимого капсул прибавляют 1 - 2 мл воды, 3 - 4 капли кислоты серной разведенной, по каплям раствор калия перманганата до фиолетового окрашивания и нагревают; образуется ацетальдегид, обнаруживаемый по запаху или по почернению поднесенной к парам полоски фильтровальной бумаги, смоченной реактивом Несслера.



Подлинность рутина устанавливают при количественном определении.

Количественное определение. Вначале определяют сумму кислот ацетилсалициловой и аскорбиновой и димедрол (как гидрохлорида) алкалиметрически.

Методика. Около 0,1 г (точная навеска) смеси содержимого капсул взбалтывают с 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину этанола и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида с индикатором фенолфталеином.

Кислоту аскорбиновую количественно определяют йодометрически (химизм - см. пропись 15).

К оттитрованному при определении суммы кислот раствору прибавляют 1 мл раствора крахмала и титруют 0,1 н. раствором йода до синего окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,008806 г $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ (кислоты аскорбиновой).

Содержание кислоты аскорбиновой (в г/1 капсулу) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V \cdot k \cdot 0,0088 \cdot b}{\dots}$$

см. формулу (33)

г/1 аскорбиновая

(г/1 капсулу)

Димедрол - соль хлороводородной кислоты - количественно определяют методом прямой аргентометрии.

лового синего и по каплям кислоту уксусную разведенную до получения зеленовато-желтоватого окрашивания, после чего титруют 0,01 н. раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания осадка.

1 мл 0,01 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,002918 г $C_7H_7NO \cdot HCl$ (димедрола).

Содержание димедрола (в г/1 капсулу) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3}}{3} \cdot 0,002918 \cdot b$$

димедрол
(г/1 капсулу)

см. - Формулу (33)

Расчет содержания кислоты ацетилсалициловой проводят по разности результатов трех титрований, с учетом отличий величин молярной массы эквивалента кислоты аскорбиновой при кислотном-основном (алкаиметрия) и окислительно-восстановительном (йодометрия) титровании, а также с учетом разницы в эквивалентной концентрации между стандартными растворами натрия гидроксида и серебра нитрата.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г $C_9H_8O_4$ (кислоты ацетилсалициловой).

$$X = \frac{(A_{NaOH} \cdot \frac{I, \%}{2} - \frac{4g_{NO_3} \cdot k_{AgNO_3} \cdot a}{a \cdot 10}) \cdot 0,01802 \cdot b}{a}$$

кислота
ацетил-
салициловая (г/1
капсулу)

(55)

где a - масса навески препарата, взятой для титрования суммы компонентов, в г; $a-i$ - масса навески препарата, взятой для титрования димедрола, в г.

Кальция лактат количественно определяют комплексонометрически. Содержащиеся в лекарственной смеси в качестве вспомогательных веществ стеараты кальция и магния не растворяются в воде и, поэтому, не мешают определению кальция лактата.

раствора, 5 - 7 капль раствора кислотного хром темно-синего или кислотного хром черного и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01542 г кальция лактата - $C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$.

Расчет содержания кальция лактата проводят по формуле:

$$X = \frac{U_{ЧБ} \cdot 0,01542 \cdot b}{a}$$

кальция лактат
(г/1 капсулу)

см. - Формулу (33)

Содержащийся в препарате в малой дозе рутин определяют с помощью метода спектрофотометрии.

Методика. Около 0,65 г (точная навеска) содержимого капсул помещают в колбу с 10 мл горячего абсолютного спирта и фильтруют через стеклянный фильтр № 4 при слабом разрежении. Фильтр промывают горячим абсолютным спиртом (2 раза по 10 мл). Объединенные фильтраты количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, охлаждают и доводят объем раствора абсолютным спиртом до метки.

5 мл спиртового раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора абсолютным спиртом до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длинах волн 375 нм (A_1) и 362,5 нм (A_2) в кювете с толщиной слоя 1 см.

Если отношение (A_1/A_2) находится в пределах $0,875 \pm 0,004$, то содержание рутина (в г/1 капсулу) вычисляют по формуле:

$$X_{\text{рутин}} = \frac{A_1 \cdot 1000 \cdot b}{325,5 \cdot a \cdot 100} \quad (56)$$

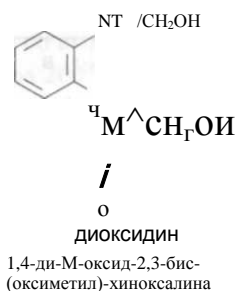
(г/1 капсулу)

где 325,5 - удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) чистого (безводного) рутина в абсолютном спирте при длине волны 362,5 нм;

b - средняя масса содержимого капсулы, в г;

a - масса навески препарата, в г.

творов щелочей на диоксидин происходит ионизация вещества и, вследствие этого, углубление окрашивания от зеленовато-желтого до красно-бурого.



Методика. Ультрафиолетовый спектр раствора препарата, приготовленного для количественного определения, имеет максимум поглощения при длине волны 375 ± 2 нм.

2 г препарата помещают в пробирку и нагревают с 2 мл 10% раствора натрия гидроксида; появляется красно-бурое окрашивание.

Подлинность тримекаина подтверждают при определении посторонних примесей методом тонкослойной хроматографии, а также по образованию экстрагируемого в хлороформ комплексного соединения с кислотно-основным индикатором (данная реакция характерна для многих веществ из класса азотистых оснований).



Методика. 1,25 г мази растворяют в 5 мл спирта 96% и фильтруют. На линию старта хроматографической пластинки Силуфол УФ254 наносят 0,02 мл (раствор 1, соответствует $200 \mu\text{кг}$ тримекаина), 0,005 мл (раствор 2, соответствует 50 мкг тримекаина) полученного фильтрата и 0,015 мл спиртового раствора стандартного образца тримекаина, содержащего 15 мкг тримекаина. Рядом с раствором 2 в качестве свидетеля наносят 0,01 мл 0,5% спиртового раствора (50 мкг) стандартного образца тримекаина.

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 2 минут, помещают в насыщенную в течение часа камеру с подвижной фазой этилацетат - гептан - раствор диэтиламина 25% (40 : 40 : 10) и хроматографируют восходящим способом. Зоны разделенных веществ идентифицируют в УФ-свете при 254 нм.

На хроматограмме раствора 1 должно появиться только одно пятно (отсутствие посторонних примесей).

На хроматограмме раствора 2 пятно испытуемого образца должно находиться на уровне пятна стандартного образца тримекаина.

1 г препарата растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида, образующийся осадок отфильтровывают, фильтрат отбрасывают; осадок на фильтре растворяют в 10 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, прибавляют 1 мл раствора тропеолина 00, 0,5 мл хлороформа и встряхивают; хлороформный слой окрашивается в желтый цвет.

Подлинность метилурацила подтверждают обесцвечиванием бромной воды.

Методика. 0,5 г мази растворяют в 4 мл воды, прибавляют 1 мл бромной воды и встряхивают; раствор обесцвечивается.

Количественное определение диоксицина проводят с помощью метода УФ-спектрофотометрии.

Методика. Около 2 г мази (точная навеска) растворяют в 50 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. 3 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 375 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения воду.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца диоксицина.

Содержание диоксицина (в г/1 г мази) вычисляют по формуле:

$$X_{\text{диоксицин}} = \frac{A \cdot b \cdot 100 \cdot 100 \cdot 3}{A_0 \cdot a \cdot 3 \cdot 250 \cdot 100} \quad (71)$$

(г/1 г мази)

где А - оптическая плотность испытуемого раствора;

А₀ - оптическая плотность раствора стандартного образца диоксицина; а -

навеска мази, г;

б - навеска стандартного образца диоксицина, г.

Тримекаин количественно определяют методом кислотно-основного титрования в среде протонного растворителя. Остальные ингредиенты мази мешают определению тримекаина данным методом.

Методика. Около 3 г (точная навеска) мази растворяют в 25 мл кислоты уксусной ледяной, прибавляют 5 мл ангидрида уксусного, 5 мл раствора ртути (II) хлорида и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлорной из микробюретки потенциометрически до первого скачка потенциала, применяя в качестве индикаторного электрода - стеклянный, а в качестве электрода сравнения - насыщенный каломельный или хлорсеребряный электроды. Объем титранта рассчитывают по первому перегибу кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлорной соответствует 0,02938 г C₁₅H₂₄N₂O • HCl • 0,5 H₂O (тримекаина).

Содержание тримекаина (в г/1 г мази) вычисляют по формуле:

$$X_{\text{тримекаин}} = \frac{V_{0,1} \cdot 0,02938}{V_{\text{к.О}}} \quad (72)$$

(г/1 г мази)

где V_{0,1} - объем 0,1 н. раствора кислоты хлорной, пошедший на титрование навески мази; V_{к.О} - объем 0,1 н. раствора кислоты хлорной, пошедший на

титрование контрольного опыта; Т - титр тримекаина по 0,1 н. раствору кислоты хлорной,
равный 0,02938 г/мл; к - поправочный коэффициент к 0,1 н. раствору кислоты хлорной.

Количественное определение метилурацила проводят методом кислотно-основного титрования в среде протофильного растворителя. При этом вместе с метилурацилом оттитровывается и тримекаин (как гидрохлорид). Это обстоятельство отражается в формуле расчета метилурацила в мази.

Методика. Около 3 г (точная навеска) препарата растворяют в 20 мл предварительно нейтрализованного по тимолфталейну диметилформамида и титруют 0,1 н. раствором калия гидроксида спиртовым до синего окрашивания (индикатор - тимолфталейн).

1 мл 0,1 н. раствора калия гидроксида спиртового соответствует 0,012612 г $C_5H_6N_2O_2$ (метилурацила).

Содержание метилурацила (в г/1 г мази) вычисляют по формуле:

$$X_{\text{метилурацил}} = \left(\frac{V \cdot k \cdot a}{0,012612} - 0,02938 \right) \cdot 100 \quad (73)$$

(г/1 г мази)

где V - объем 0,1 н. раствора калия гидроксида спиртового, пошедшего на титрование навески мази, мл;

k - поправочный коэффициент к 0,1 н. раствору калия гидроксида спиртового;

a - навеска мази, г;

X - содержание тримекаина в 1 г мази, г; 0,02938 - масса тримекаина, г, соответствующая 1 мл 0,1 н. раствора калия гидроксида спиртового.

Мазь «Эфкамон» (пропись 60) содержит как индивидуальные лекарственные вещества (камфора, ментол, метилсалицилат, тимол, ло-ралгидрат), так и растительные масла, парафин и другие компоненты природного происхождения. При анализе этого препарата метод ГЖХ позволяет качественно и количественно определить большинство ингредиентов.

ПРОПИСЬ 60 Мазь «Эфкамон»

Состав:

Камфоры 10 г

Масла гвоздичного

Масла эфирного горчичного по 3 г

Масла эвкалиптового 7 г

Ментола 14 г

Метилсалицилата 8 г

Настойки перца стручкового 4 г

Тимола

Хлоралгидрата по 3 г Спирта коричного 1 г

Парафина нефтяного твердого,

Моноглицеридов дистиллированных,

Вазелина до 100 г

Подлинность. Идентификацию хлоралгидрата, масла горчичного, масла эвкалиптового, ментола, метилсалицилата, масла гвоздичного и тимола проводят с помощью метода ГЖХ одновременно с количественным определением.

Содержащийся в настойке перца стручкового капсаицин идентифицируют по реакции с ванадатом аммония.

Методика. 2 г препарата помещают в колбу с пришлифованной пробкой вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл 95% спирта, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают 3 мин, охлаждают на льду и фильтруют. 5 мл фильтрата помещают в фарфоровую чашку и нагревают на водяной бане до удаления растворителя. К остатку прибавляют 2 мл ацетона, 5 мл кислоты хлороводородной и 0,1 г аммония ваналата; появляется зеленое окрашивание.

Количественное определение. Около 1 г (точная навеска) препарата растворяют в 8 мл эфира в мерной колбе вместимостью 10 мл и доводят объем раствора в колбе тем же растворителем до метки. 1 мкл полученного раствора вводят микрошприцем в испаритель газожидкостного хроматографа с пламенно-ионизационным детектором. Анализ проводят на двух колонках:

I - стеклянная колонка размером 200 x 0,3 см³ заполненная сорбенты 5% S| - 30 на хроматоне N-AW-DMCS, зернение 0,16 - 0,20 мм, используется для определения масла эвкалиптового;

II - стеклянная колонка размером 200 x 0,3 см, заполненная сорбентом - 3% НПГС (неопентилгликольсукцинат) на хроматоне N-AW-DMCS, зернение 0,16 — 0,20 мм, используется для определения камфоры, ментола, метилсалицилата, масла гвоздичного и тимола.

Приготовление модельной смеси 1. Около 0,175 г (точная навеска) масла эвкалиптового, 0,075 г (точная навеска) хлоралгидрата, 0,075 г (точная навеска) масла горчичного эфирного растворяют в мерной колбе вместимостью 25 мл и доводят объем до метки тем же растворителем.

В модельной смеси 1 масло эвкалиптовое используется для количественного и качественного определений, хлоралгидрат и масло горчичное используются только для определения подлинности.

Приготовление модельной смеси 2. Около 0,25 г (точная навеска) камфоры, 0,35 г (точная навеска) ментола, 0,20 г (точная навеска) метилсалицилата, 0,075 г (точная навеска) масла гвоздичного, 0,075 г (точная навеска) тимола синтетического растворяют в эфире в мерной колбе вместимостью 25 мл и доводят объем тем же растворителем до метки.

В модельной смеси 2 камфора, ментол, метилсалицилат, масло гвоздичное, тимол используются для количественного и качественного определений.

Условия разделения:

программированный режим термостата колонок от 60 до 130° С со скоростью 2^H С/мин, после завершения программы режим изотермический (1 30° С) в течение 10 минут;

температура испарителей 180° С;

скорость газа-носителя: гелия и водорода 30 см³/мин, воздуха - 300 см³/мин;

скорость диаграммной ленты 240 мм/час.

Параллельно проводят анализ модельной смеси 1 при определении масла эвкалиптового и модельной смеси 2 при определении камфоры, ментола, метилсалицилата, масла гвоздичного и тимола.

Количественное определение анализируемых компонентов мази проводят методом абсолютной градуировки.

Содержание определяемого компонента (масло эвкалиптовое, камфора, ментол, метилсалицилат, масло гвоздичное, тимол) в процентах в препарате вычисляют по формуле:

Мазь «Эфкамон»

Состав: Камфоры 10 г Масла гвоздичного

Масла эфирного горчичного по 3 г Масла

эвкалиптового 7 г Ментола 14 г

Метилсалицилата 8 г Настойки перца

стручкового 4 г Тимола

Хлоралгидрата по 3 г Спирта коричневого 1 г

Парафина нефтяного твердого,

Моноглицеридов дистиллированных,
Вазелина до 100 г

Подлинность. Идентификацию хлоралгидрата, масла горчичного, масла эвкалиптового, ментола, метилсалицилата, масла гвоздичного и тимола проводят с помощью метода ГЖХ одновременно с количественным определением.

Содержащийся в настойке перца стручкового капсаицин идентифицируют по реакции с ванадатом аммония.

Методика. 2 г препарата помещают в колбу с пришлифованной пробкой вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл 95% спирта, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают 3 мин, охлаждают на льду и фильтруют. 5 мл фильтрата помещают в фарфоровую чашку и нагревают на водяной бане до удаления растворителя. К остатку прибавляют 2 мл ацетона, 5 мл кислоты хлороводородной и 0,1 г аммония ванадата; появляется зеленое окрашивание.

Количественное определение. Около 1 г (точная навеска) препарата растворяют в 8 мл эфира в мерной колбе вместимостью 10 мл и доводят объем раствора в колбе тем же растворителем до метки. 1 мкл полученного раствора вводят микрошприцем в испаритель газожидкостного хроматографа с пламенно-ионизационным детектором. Анализ проводят на двух колонках:

I - стеклянная колонка размером 200 x 0,3 см² заполненная сорбенты 5" o S| - 30 на хроматоне N-AW-DMCS, зернение 0,16 - 0,20 мм, используется для определения масла эвкалиптового;

II - стеклянная колонка размером 200 x 0,3 см, заполненная сорбентом - 3% НПГС (неопентилгликольсукцинат) на хроматоне N-AW-DMCS, зернение 0,16 - 0,20 мм, используется для определения камфоры, ментола, метилсалицилата, масла гвоздичного и тимола.

Приготовление модельной смеси 1. Около 0,175 г (точная навеска) масла эвкалиптового, 0,075 г (точная навеска) хлоралгидрата, 0,075 г (точная навеска) масла горчичного эфирного растворяют в мерной колбе вместимостью 25 мл и доводят объем до метки тем же растворителем.

В модельной смеси 1 масло эвкалиптовое используется для количественного и качественного определений, хлоралгидрат и масло горчичное используются только для определения подлинности.

Приготовление модельной смеси 2. Около 0,25 г (точная навеска) камфоры, 0,35 г (точная навеска) ментола, 0,20 г (точная навеска) метилсалицилата, 0,075 г (точная навеска) масла гвоздичного, 0,075 г (точная навеска) тимола синтетического растворяют в эфире в мерной колбе вместимостью 25 мл и доводят объем тем же растворителем до метки.

В модельной смеси 2 камфора, ментол, метилсалицилат, масло гвоздичное, тимол используются для количественного и качественного определений.

Условия разделения:

программированный режим термостата колонок от 60 до 130° С со скоростью 2° С/мин, после завершения программы режим изотермический (130° С) в течение 10 минут;

температура испарителей 180 С;

скорость газа-носителя: гелия и водорода 30 см³/мин, воздуха - 300

см /минГ

скорость диаграммной ленты 240 мм/час.

Параллельно проводят анализ модельной смеси 1 при определении масла эвкалиптового и модельной смеси 2 при определении камфоры, ментола, метилсалицилата, масла гвоздичного и тимола.

Количественное определение анализируемых компонентов мази проводят методом абсолютной градуировки.

Содержание определяемого компонента (масло эвкалиптовое, камфора, ментол, метилсалицилат, масло гвоздичное, тимол) в процентах в препарате вычисляют по формуле:

II - стеклянная колонка размером 200 x 0,3 см, заполненная сорбентом - 3% НППГС (неопентилгликольсукцинат) на хроматоне N-AW-DMCS, зернение 0,16 - 0,20 мм, используется для определения камфоры, ментола, метилсалицилата, масла гвоздичного и тимола.

Приготовление модельной смеси 1. Около 0,175 г (точная навеска) масла эвкалиптового, 0,075 г (точная навеска) хлоралгидрата, 0,075 г (точная навеска) масла горчичного эфирного растворяют в мерной колбе вместимостью 25 мл и доводят объем до метки тем же растворителем.

В модельной смеси 1 масло эвкалиптовое используется для количественного и качественного определений, хлоралгидрат и масло горчичное используются только для определения подлинности.

Приготовление модельной смеси 2. Около 0,25 г (точная навеска) камфоры, 0,35 г (точная навеска) ментола, 0,20 г (точная навеска) метилсалицилата, 0,075 г (точная навеска) масла гвоздичного, 0,075 г (точная навеска) тимола синтетического растворяют в эфире в мерной колбе вместимостью 25 мл и доводят объем тем же растворителем до метки.

В модельной смеси 2 камфора, ментол, метилсалицилат, масло гвоздичное, тимол используются для количественного и качественного определений.

Условия разделения:

программированный режим термостата колонок от 60 до 130¹ С со скоростью 2° С/мин, после завершения программы режим изотермический (130° С) в течение 10 минут;

температура испарителей 180° С;

скорость газа-носителя: гелия и водорода 30 см³/мин, воздуха - 300 см³/мин;

скорость диаграммной ленты 240 мм/час.

Параллельно проводят анализ модельной смеси 1 при определении масла эвкалиптового и модельной смеси 2 при определении камфоры, ментола, метилсалицилата, масла гвоздичного и тимола.

Количественное определение анализируемых компонентов мази проводят методом абсолютной градуировки.

Содержание определяемого компонента (масло эвкалиптовое, камфора, ментол, метилсалицилат, масло гвоздичное, тимол) в процентах в препарате вычисляют по формуле:

$$X \% = \frac{S_i \cdot a_{cmi} \cdot 10 \cdot 100}{S_{mi} \cdot 25 \cdot a_{np}} \quad (74)$$

где S_i - площадь пика определяемого компонента; S_{mi} - площадь пика стандартного образца; a_{cmi} - навеска определяемого компонента в модельной смеси, г;

a_{np} - навеска препарата, г.

В суппозиториях «Релиф» с помощью метода ВЭЖХ проводят идентификацию лекарственных веществ, биологически активного вещества (витамина А) масла печени акулы, консервантов. Количественное определение также проводят указанным методом.

ПРОПИСЬ 61 **Релиф** (суппозитории)

Состав на один суппозиторий:

Масла печени акулы 3% (75 мг)

Масла какао 85,5% (2137 мг)

Фенилэфрина гидрохлорида 0,25% (6,25 мг)

Метилпарабена 2,5 мг

Пропилпарабена 5,0 мг

Крахмала 273,5 мг

Подлинность. Идентификацию ретинола пальмитата и фенилэфрина гидрохлорида проводят при количественном определении. Метилпарабен и пропилпарабен.

Условия разделения:

колонка типа Nucleosil C 185 мк размером 150 x 4,6 мм; подвижная фаза - вода-муравьиная кислота-ацетонитрил- метанол (470 : 2,3 : 265 : 265);

скорость потока 1,2 мл/мин; УФ-детектор с рабочей длиной волны 254 нм; объем вводимой пробы 10 мкл; растворитель - 96% этанол.

Приготовление испытуемого раствора. 1 суппозиторий измельчают, помещают в колбу вместимостью 100 мл, добавляют растворитель, гомогенизируют, фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем растворителем до метки.

1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляют 1,0 мл основного раствора внутреннего стандарта и доводят объем растворителем до метки.

Приготовление основного раствора внутреннего стандарта. 70 мг стандартного образца п-гидроксиэтилбензоата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора до метки.

Приготовление растворов сравнительных стандартных образцов.

1) Основной раствор п-гидроксипропилбензоата: 25 мг стандартного образца п-гидроксипропилбензоата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 95% этаноле и доводят объем тем же растворителем до метки.

2) Стандартный раствор метил- и пропил-п-гидроксибензоатов: 50 мг стандартного образца п-гидроксиметилбензоата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 5,0 мл основного раствора п-гидроксипропилбензоата и доводят объем растворителем до метки.

3) Итоговый раствор стандартных образцов: 1,0 мл стандартного раствора п-гидроксиметилбензоата и п-гидроксипропилбензоата, 1,0 мл основного раствора внутреннего стандарта вносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора до метки.

Измеряют времена удерживания анализируемых веществ и внутреннего стандарта.

Количественное определение. Масло печени акулы. Количественно определяют содержащийся в масле печени акулы ретинол в виде пальмитата с помощью метода ВЭЖХ.

Условия разделения

колонка из нержавеющей стали с внутренним диаметром 4,6 мм и длиной 15 см;

сорбент типа Zorbax с диаметром сферических частиц 5 мкм; скорость потока 0,6 мл/мин;

УФ-детектор с переменной длиной волны, рабочая длина волны 235 нм;

фильтры вакуумные для подвижной фазы с размером пор 0,45 мкм, устойчивые к тетрагидрофурану и фильтры для очистки образца с размером пор 0,45 мкм типа Найлон 66;

объем вводимой пробы 5 мкл;

$$X \% = \frac{S_{\text{фенилэфрина}} \cdot a_{\text{гидрохлорид}} \cdot P}{S_{\text{ол}} \cdot a} \cdot \frac{5 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100}{50 \cdot 50 \cdot 1000} \quad (76)$$

где S_i - площадь пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; S_{oi} - площадь пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца; a_{0i} - навеска стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида, мг;
 P - содержание стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида в 1 мл раствора стандартного образца.

Суппозитории «Бетиол» (пропись 62) не содержат индивидуальных лекарственных веществ. Содержащиеся в экстракте красавки алкалоиды и сумма солей аммония сланцевых кислот в ихтиоле анализируют с помощью химических и физико-химических методов.

ПРОПИСЬ 62 Бетиол (суппозитории) Состав:

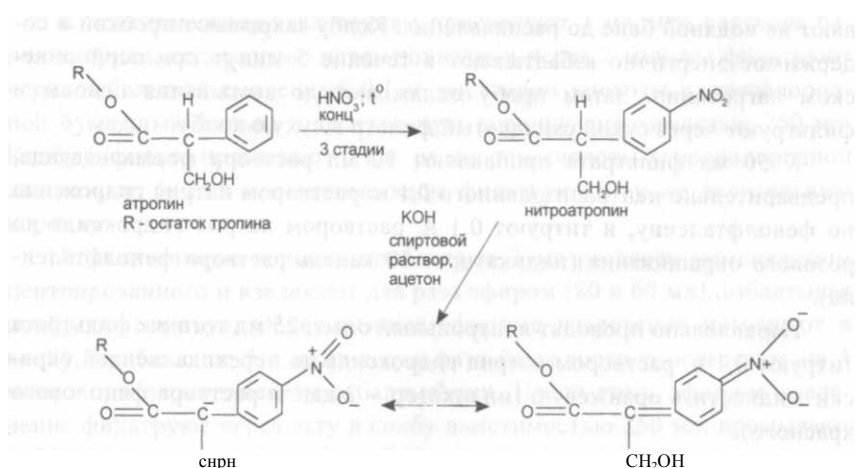
Экстракта красавки густого 0,015 г Ихтиола
 0,2 г Основы для суппозитриев достаточное
 количество до получения суппозитория
 массой от 1,05 до 1,35 г

Подлинность. Ихтиол идентифицируют по содержащемуся в препарате иону аммония и органолептически.

Методика. Один суппозиторий помещают в колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, сильно взбалтывают, охлаждают до застывания основы и фильтруют через вату.

Фильтрат должен быть темно-бурого цвета с запахом ихтиола. При нагревании его с 3 мл раствора натрия гидроксида выделяется аммиак, который обнаруживают по посинению **ВЛАЖНЕЙ** красной лакмусовой бумаги.

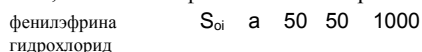
Алкалоиды группы тропана, содержащиеся в экстракте красавки густом открывают характерной для этой группы алкалоидов реакцией Витали-Морена. Суть испытания заключается в том, что при нитровании в жестких условиях с последующим добавлением спиртового раствора калия гидроксида и ацетона образуется мезомерно стабилизированный краситель азаоксонового типа.



Методика. 5 суппозитриев помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной в насыщенном растворе натрия хлорида, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 10 минут при периодическом нагревании, охлаждают до застывания основы и фильтруют через фильтр, смоченный водой, в делительную воронку.

К фильтрату прибавляют около 1 мл раствора аммиака (до щелочной реакции по фенолфталеину), 30 мл хлороформа и взбалтывают в течение 3 минут.

Хлороформный слой промывают 50 мл воды и фильтруют в фарфоровую чашку через фильтр с 2 г алюминия оксида «для хроматографии» II степени активности. Хлороформ отгоняют на водяной бане. К остатку прибавляют 0,5 мл кислоты азотной концентрированной и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают и смачивают 4 каплями 0,5 М спиртового раствора калия гидроксида и 8 каплями ацетона; появляется фиолетовое быстро исчезающее окрашивание.



где S_j - площадь пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; S_{oi} - площадь пика фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца; a - навеска стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида, мг;

P - содержание стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида в 1 мл раствора стандартного образца.

Суппозитории «Бетиол» (пропись 62) не содержат индивидуальных лекарственных веществ. Содержащиеся в экстракте красавки алкалоиды и сумма солей аммония сланцевых кислот в ихтиоле анализируют с помощью химических и физико-химических методов.

ПРОПИСЬ 62 Бетиол (суппозитории) Состав:

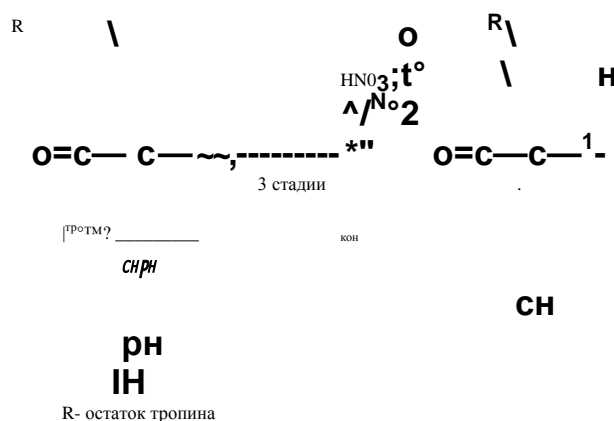
Экстракта красавки густого 0,015 г Ихтиола
0,2 г Основы для суппозитриев достаточное
количество до получения суппозитория
массой от 1,05 до 1,35 г

Подлинность. Ихтиол идентифицируют по содержащемуся в препарате иону аммония и органолептически.

Методика. Один суппозиторий помещают в колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, сильно взбалтывают, охлаждают до застывания основы и фильтруют через вату.

Фильтрат должен быть темно-бурого цвета с запахом ихтиола. При нагревании его с 3 мл раствора натрия гидроксида выделяется аммиак, который обнаруживают по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

Алкалоиды группы тропана, содержащиеся в экстракте красавки густом открывают характерной для этой группы алкалоидов реакцией Витали-Морена. Суть испытания заключается в том, что при нитровании в жестких условиях с последующим добавлением спиртового раствора калия гидроксида и ацетона образуется мезомерно стабилизированный краситель азаоксонового типа.



спиртовой
раствор,
ацетон

o

R

y⁰**снрн****снрн**

Методика. 5 суппозитория помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной в насыщенном растворе натрия хлорида, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 10 минут при периодическом нагревании, охлаждают до застывания основы и фильтруют через фильтр, смоченный водой, в делительную воронку.

К фильтрату прибавляют около 1 мл раствора аммиака (до щелочной реакции по фенолфталеину), 30 мл хлороформа и взбалтывают в течение 3 минут. Хлороформный слой промывают 50 мл воды и фильтруют в фарфоровую чашку через фильтр с 2 г алюминия оксида «для хроматографии» II степени активности. Хлороформ отгоняют на водяной бане. К остатку прибавляют 0,5 мл кислоты азотной концентрированной и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают и смачивают 4 каплями 0,5 М спиртового раствора калия гидроксида и 8 каплями ацетона; появляется фиолетовое быстро исчезающее окрашивание.

Количественное определение. Ихтиол, являющийся суммой аммониевых солей сланцевых кислот, количественно определяют по аммиаку. В основном опыте ион аммония связывают формальдегидом, а сланцевые кислоты титруют стандартным раствором натрия гидроксида. В контрольном опыте формальдегид не используют.

5 суппозитория помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют пипеткой 100 мл насыщенного раствора натрия хлорида и нагревают на водяной бане до расплавления. Колбу закрывают пробкой и содержимое энергично взбалтывают в течение 5 минут при периодическом нагревании. Затем пробу охлаждают до застывания основы и фильтруют через сухой складчатый фильтр в сухую колбу.

К 50 мл фильтрата прибавляют 10 мл раствора формальдегида, предварительно нейтрализованного 0,1 н. раствором натрия гидроксида по фенолфталеину, и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор - 10 капель раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт. 25 мл того же фильтрата титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до перехода желтой окраски жидкости в оранжевую (индикатор - 2 капли раствора фенолового красного).

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,001703 г NH₃ (аммиака).

Содержание ихтиола в одном суппозитории (в г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{0,001703 \cdot (a - 2b) \cdot 2}{5} \cdot 42,37 \quad (77)$$

ихтиол
(г/1 суппозиторий)

где a -- объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование испытуемого раствора, мл;

b - объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование контрольного опыта, мл;

42,37 - коэффициент пересчета аммиака на ихтиол (при содер-

жании влаги в ихтиоле 46%);

2 -- разведение;

^

5 - количество суппозитория, взятых для определения.

Алкалоиды красавки. Один суппозиторий помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 15 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 5 минут при периодическом нагревании, затем охлаждают на льду и фильтруют через вату, стараясь не перенести основу на фильтр. Извлечение таким же образом повторяют еще раз 10 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной, взбалтывая пробу 3 минуты.

К объединенным извлечениям прибавляют 4 мл 30% раствора бария хлорида, содержимое перемешивают и через 2 минуты фильтруют через небольшой смоченный 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной бумажный фильтр в делительную воронку вместимостью 250 мл. Колбу и фильтр промывают 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной два раза по 5 мл и промывные воды фильтруют в ту же делительную воронку.

В делительную воронку прибавляют 3 мл раствора аммиака концентрированного и извлекают два раза эфиром (80 и 60 мл), взбалтывая пробу по 5 минут. Объединенные эфирные извлечения помещают в колбу, прибавляют 5 г натрия сульфата безводного и оставляют на 5 минут при периодическом взбалтывании. После этого эфирное извлечение фильтруют через вату в колбу вместимостью 250 мл, промывают колбу и натрия сульфат эфиром (2 раза по 5 мл), который присоединяют к основному раствору.

Эфир выпаривают на водяной бане досуха, удаляя остатки продуванием воздуха. Остаток растворяют в 20 мл хлороформа. Раствор переносят в делительную воронку, прибавляют 5 мл гидрофталатного буферного раствора с рН 4,5, 1 мл 1% раствора кислоты пикриновой и встряхивают 2 минуты. Хлороформный слой фильтруют через небольшой смоченный хлороформом бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 25 мл.

Колбу с остатком промывают 5 мл хлороформа, который переносят в ту же делительную воронку, и содержимое встряхивают в течение одной минуты. Раствор в мерной колбе доводят хлороформом до метки. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на фотоэлек-троколориметре при длине волны около 364 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца атропина сульфата. В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Содержание суммы алкалоидов красавки в одном суппозитории в пересчете на гиосциамин в граммах вычисляют по формуле: $\frac{\text{сумма алкалоидов красавки}}{(\text{г/1 суппозиторий})}$

где А - оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 - оптическая плотность раствора стандартного образца; b -

содержание атропина сульфата в 1 мл раствора стандартного образца в пересчете на гиосциамин, г.

7.6. АНАЛИЗ АЭРОЗОЛЕЙ

Аэрозоли - лекарственная форма, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением газа-вытеснителя в аэрозольном баллоне, герметически закрытом клапаном.

ПРОПИСЬ 63 «Каметон» (аэрозоль) Состав на один баллон:

Хлорбутанолгидрата 0,1 г или 0,15 г Камфоры 0,1 г или
0,15 г Ментола 0,1 г или 0,15 г Масла эвкалиптового 0,1

гили 0,15 г Масла вазелинового 9,6 г или 14,4 г
Дифтордихлорметана (Хладона-12) 20 г или 30 г

Отбор средней пробы для испытания подлинности и количественного определения. С 6 аэрозольных баллонов снимают насадки с предохранительными колпачками. Металлическую капсулу клапана прокалывают металлическим бойком на расстоянии примерно 5 мм от центра. В полученное отверстие для лучшего выхода хладона-12 вставляют иглу для инъекций (игла не должна касаться поверхности раствора) и оставляют баллон в вертикальном положении для выхода хладона-12. После прекращения шипения выходящего газа осторожно встряхивают баллон и дают ему около 3 минут постоять; при этом происходит удаление дополнительного количества хладона-12. Эту операцию повторяют несколько раз до полного прекращения шипения выходящего газа.

Затем баллон вскрывают, отгибая края металлической капсулы в месте завальцовки. Содержимое баллонов после взбалтывания сливают в колбу вместимостью 100 мл, откуда после тщательного перемешивания отбирают пробы для испытания подлинности и количественного определения.

Подлинность. Ментол. К 2 мл препарата прибавляют 1 мл кислоты серной концентрированной и 1 мл свежеприготовленного 1% раствора ванилина в кислоте серной концентрированной; появляется желтое окрашивание, переходящее в фиолетовое при добавлении 1 мл воды.

Цинеол, камфора, хлорбутанолгидрат, ментол. Определяют время удерживания указанных веществ на хроматограмме анализируемого раствора при количественном определении.

Количественное определение. Содержание камфоры, хлорбутанолгидрата и ментола в препарате определяют методом газовой хроматографии с использованием нафталина в качестве внутреннего стандарта.

Условия разделения:

хроматограф газовый с пламенно-ионизационным детектором;
колонка стеклянная или из нержавеющей стали размером 300 x 0,3 см, заполненная сорбентом - 15% полиэтиленгликолем (М.м. - 20000, карбовакс 20 М) на хроматоне N-AW-DMCS зёрнения 0,16 - 0,20 мм или 0,315 - 0,430 мм;
температура термостата колонки 150° С, испарителя - 200° С;
скорость газа-носителя (азота), гелия и водорода - 25 мл/мин, воздуха - 300 мл/мин;
скорость диаграммной ленты - 240 мм/час.

Методика. Около 5,0 г препарата, охлажденного от хладона-12 (точная навеска средней пробы из шести баллонов), помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл прибавляют около 0,05 г (точная навеска) нафталина для хроматографии, 10 мл хлороформа, перемешивают до полного растворения нафталина и доводят объем раствора хлороформом до метки. Около 1 мкл приготовленного раствора вводят микрошприцем в испаритель хроматографа.

Содержание камфоры, хлорбутанолгидрата и ментола в одном баллоне в граммах (X) вычисляют по формуле:

где S_i - площадь пика определяемого вещества на хроматограмме испытуемого раствора; S_{oi} - площадь пика нафталина; k - поправочный коэффициент для определяемого вещества; a_0 , - навеска нафталина, г; a - навеска препарата, г; m - масса содержимого, указанная на баллоне, без учета хладона-12, г.

Определение поправочного коэффициента.
Готовят три модельные смеси, состоящие из

масла эвкалиптового, камфоры, хлорбутанолгидрата, ментола и нафталина, взятых в массе около 0,05 г (точная навеска) каждого вещества, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5 г масла вазелинового, 10 мл хлороформа, перемешивают до полного растворения компонентов и доводят объем раствора хлороформом до метки.

Каждую смесь вводят в испаритель хроматографа не менее двух раз в объеме около 1 мкл и вычисляют поправочные коэффициенты по формуле:

$$k = \frac{S_i \cdot a_{oi}}{a_{oi}} \quad (80)$$

где k - поправочный коэффициент для определяемого вещества; S_i - площадь пика определяемого вещества; S_{oi} - площадь пика нафталина; a_{oi} - навеска нафталина, г;
 a - навеска камфоры, хлорбутанолгидрата или ментола, г.

В препарате «Ингалипт» (пропись 64) два лекарственных вещества, принадлежащих к одной химической группе, количественно определяют в одной навеске с помощью дифференциальной спектрофотометрии.

Ингалипт (аэрозоль) Состав на один баллон: Стрептоцида растворимого 0,75 г Норсульфазола-натрия 0,75 г Тимолола 0,015 г Масла эвкалиптового 0,015 г Масла мяты перечной 0,015 г Спирта этилового 95% 1,8 г Сахара-рафинада 1,5 г Глицерина 2,1 г Твина-80 0,9 г Воды очищенной до 30 мл Азота от 0,3 до 0,4 г

Подлинность. Стрептоцид растворимый. К 0,5 мл препарата прибавляют 10 мл воды, затем последовательно прибавляют 1 мл 3% раствора пероксида водорода и 1 мл раствора железа (III) хлорида; появляется бурое окрашивание, переходящее в темно-красное.

Норсульфазол-натрий. 1 мл препарата взбалтывают с 3 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида в течение 2 минут, затем прибавляют 1 мл раствора меди сульфата; образуется осадок грязно-фиолетового цвета.

Тимол. 20 мл препарата помещают в делительную воронку, прибавляют 50 мл эфира и взбалтывают в течение 5 минут. Эфир отгоняют. Остаток переносят в фарфоровую чашку, растворяют в 1 мл кислоты уксусной ледяной, прибавляют 0,2 мл кислоты серной концентрированной; появляется красное окрашивание (тимол).

Количественное определение. Стрептоцид-растворимый и нор-сульфазол-натрий. 2 мл раствора препарата и 2 мл раствора стандартных образцов норсульфазола и стрептоцида растворимого помещают в мерные колбы

вместимостью соответственно 200 и 100 мл, доводят объем растворов водой до метки и перемешивают.

По 2 мл каждого из полученных растворов переносят в мерные колбы вместимостью 100 мл, прибавляют по 1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной, доводят объемы растворов водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длинах волн 268 и 291 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание норсульфазола-натрия и стрептоцида растворимого в баллоне в граммах вычисляют по формулам:

$$X = \frac{A_i^2 - A_o^2}{2} \cdot \left(\frac{1}{1,1270} + \frac{1}{1,8770} + \frac{1}{1,6935} - 0,9435 \right) \quad (82)$$

X - норсульфазол натрий (г/1 баллон)
 X - стрептоцид растворимый (г/1 баллон)

где A_i - оптическая плотность испытуемого раствора при соответствующих длинах волн; A_o - оптическая плотность раствора стандартного образца при соответствующих длинах волн; (- 1,1270), 1,8770, 1,6935, (- 0,9435) - расчетные коэффициенты.

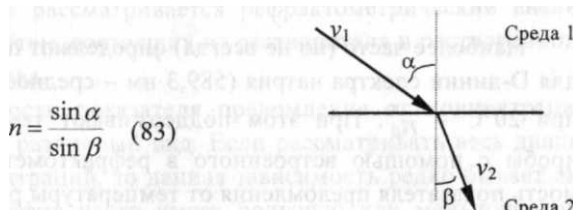
Приготовление раствора стандартных образцов. 0,4140 г норсульфазола (точная навеска), высушенного до постоянной массы при температуре 100° С, количественно переносят 20 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида в мерную колбу вместимостью 50 мл и взбалтывают до растворения.

0,6250 г (точная навеска) стрептоцида растворимого, высушенного до постоянной массы при температуре 100° С, количественно переносят 20 мл воды в ту же мерную колбу вместимостью 50 мл взбалтывают до растворения, доводят объем водой до метки и перемешивают.

8. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕФРАКТОМЕТРИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

8.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Если луч света пересекает границу раздела двух прозрачных однородных сред, то направление луча изменяется - происходит его преломление или *рефракция*. Согласно закону преломления света, отношение синусов углов падения (**a**) и преломления (**P**) - величина постоянная:



Коэффициент n называется *показателем преломления*. Это безразмерная величина, которая указывает, во сколько раз скорость света в «среде 1» больше скорости света в «среде 2»:

$$n = \frac{v_1}{v_2} \quad (84)$$

Если «среда 1» является вакуумом, то v_1 - скорость света в вакууме ($\approx 3 \times 10^8$ м/с), а коэффициент n - *абсолютный показатель преломления* (обычно его определяют для газов). Для жидкостей и твердых тел наиболее часто определяют показатель преломления относительно воздуха. В этом случае n - *относительный показатель преломления* вещества. Связь между абсолютным $n_{абс}$ и относительным $n_{отн}$ показателями преломления имеет вид:

$$n_{абс} = n_{отн} \cdot n_{возд} \quad (85)$$

В качестве раствора сравнения используют воду.

интерферометры, принцип действия которых основан на интерференции света. Эти приборы позволяют измерять разности показателей преломления с точностью до 10^{-7} - 10^{-8} , что используется, например, для определения содержания метана в рудничном воздухе (переносные «шахтные» интерферометры) и для исследования обмена веществ при дыхании. •

8.2. АНАЛИЗ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ ОДНО РАСТВОРЕННОЕ ВЕЩЕСТВО

В данном разделе рассматривается рефрактометрический анализ двухкомпонентных систем, состоящих из растворителя и растворенного лекарственного вещества.

График зависимости показателя преломления от концентрации раствора может иметь различный вид. Если рассматривать весь диапазон возможных концентраций, то данная зависимость редко бывает линейной. Напротив, график часто имеет большую или меньшую кривизну, а иногда - максимумы или минимумы. Последнее означает, что *одному значению показателя преломления могут соответствовать две различные концентрации раствора*. Вместе с тем, *на участках с большой кривизной при значительных изменениях концентрации раствора показатель преломления может меняться не столь существенно, что снижает точность рефрактометрических определений*. Вышесказанное можно продемонстрировать на примере водных растворов этилового спирта (рис. 2). Из рисунка видно, что при концентрациях спирта от 0% до примерно 35% зависимость близка к линейной. При концентрациях более 60% показатель преломления изменяется очень незначительно, а при содержании этанола около 80% наблюдается точка максимума, и при дальнейшем увеличении концентрации показатель преломления уменьшается. Важно отметить, что при содержании спирта 58% и выше (кроме точки максимума) одному показателю преломления соответствуют две различные концентрации спирта.

Поэтому рефрактометрический анализ водно-спиртовых растворов с целью определения концентрации спирта проводят при содержании этанола до 50%, а более концентрированные растворы перед измерением показателя преломления разбавляют или анализируют по плотности (см. раздел 4 «Рефрактометрический анализ спиртовых растворов»).

как в рефрактометрических таблицах для жидких и твердых веществ (и для растворов лекарственных веществ) также приводят значения $n_{D,20}$.

Показатель преломления зависит от следующих факторов:

- природы вещества;
- плотности вещества;
- концентрации вещества в растворе;
- температуры и давления, при которых проводится измерение (так как они влияют на плотность вещества);
- длины волны света.

Наиболее часто (но не всегда) определяют показатель преломления для D-линии спектра натрия (589,3 нм - среднее значение для дублета) при 20°C - *n_{D,20}*. При этом поддерживают температуру исследуемой пробы с помощью встроенного в рефрактометр термостата (зависимость показателя преломления от температуры рассмотрена ниже).

Из вышесказанного следует, что при прочих равных условиях показатель преломления раствора зависит от концентрации растворенного вещества (или веществ).

Прибором для измерения показателя преломления является *рефрактометр*. Мы не будем останавливаться на его устройстве и принципе работы, поскольку

данная тема подробно рассматривается в курсе физики, и больше внимания уделим использованию рефрактометрии в фармацевтическом анализе.

Измеряют показатель преломления для различных целей:

- идентификация и оценка чистоты веществ;
- изучение взаимодействия и превращений компонентов химических систем (комплексобразование, диссоциация, фазовые превращения и др.);
- количественное определение.

В фармацевтическом анализе наибольшее значение приобрел количественный анализ растворов лекарственных веществ. С этой целью применяются рефрактометры, позволяющие определять показатель преломления с относительно высокой точностью: $n \pm 0,0001$.

{Примечание.

Рефрактометр - не единственный прибор, используемый для измерения показателя преломления. В некоторых случаях требуется более высокая точность и чувствительность анализа. Например, показатели преломления газов при обычных условиях близки к единице, отличаясь на несколько десятитысячных долей. Поэтому в газовом анализе используют

интерферометры, принцип действия которых основан на интерференции света. Эти приборы позволяют измерять разности показателей преломления с точностью до 10^{-7} , что используется, например, для определения содержания метана в рудничном воздухе (переносные «шахтные» интерферометры) и для исследования обмена веществ при дыхании.

8.2. АНАЛИЗ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ ОДНО РАСТВОРЕННОЕ ВЕЩЕСТВО

В данном разделе рассматривается рефрактометрический анализ двухкомпонентных систем, состоящих из растворителя и растворенного лекарственного вещества.

График зависимости показателя преломления от концентрации раствора может иметь различный вид. Если рассматривать весь диапазон возможных концентраций, то данная зависимость редко бывает линейной. Напротив, график часто имеет большую или меньшую кривизну, а иногда - максимумы или минимумы. Последнее означает, что *одному значению показателя преломления могут соответствовать две различные концентрации раствора. Вместе с тем, на участках с большой кривизной при значительных изменениях концентрации раствора показатель преломления может меняться не столь существенно, что снижает точность рефрактометрических определений.* Вышесказанное можно продемонстрировать на примере водных растворов этилового спирта (рис. 2). Из рисунка видно, что при концентрациях спирта от 0% до примерно 35% зависимость близка к линейной. При концентрациях более 60% показатель преломления изменяется очень незначительно, а при содержании этанола около 80% наблюдается точка максимума, и при дальнейшем увеличении концентрации показатель преломления уменьшается. Важно отметить, что при содержании спирта 58% и выше (кроме точки максимума) одному показателю преломления соответствуют две различные концентрации спирта.

Поэтому рефрактометрический анализ водно-спиртовых растворов с целью определения концентрации спирта проводят при содержании этанола до 50%, а более концентрированные растворы перед измерением показателя преломления разбавляют или анализируют по плотности (см. раздел 4 «Рефрактометрический анализ спиртовых растворов»).

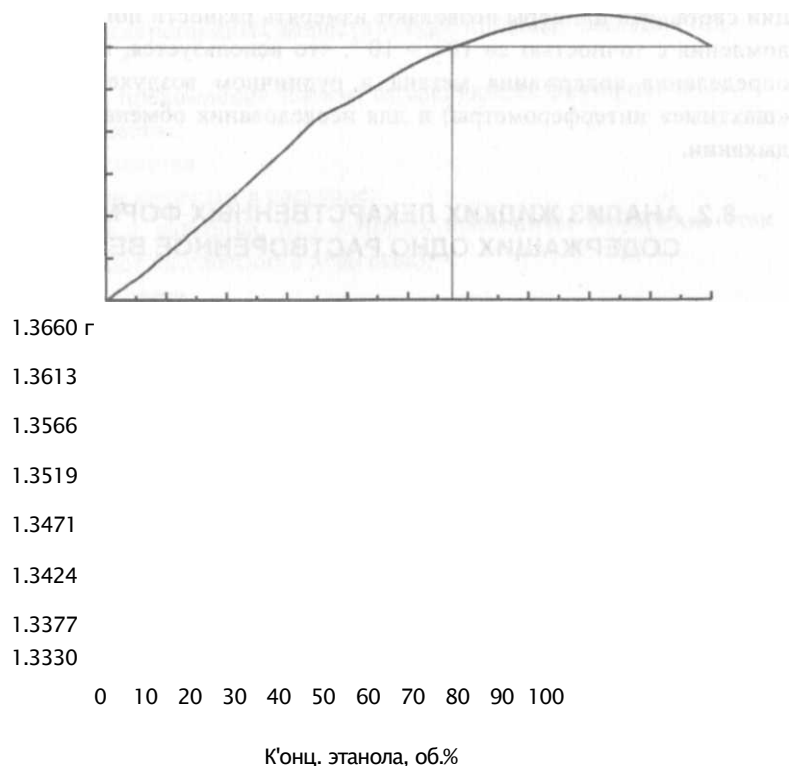


Рис. 2. График зависимости показателя преломления водных растворов этанола от концентрации (об. %).

На примере водно-спиртовых смесей видно, что наиболее точный рефрактометрический анализ возможен только в определенном диапазоне концентраций. Для большинства лекарственных веществ верхний предел этого диапазона находится в области **20-30%**.

При этом важно отметить, что регламентируется и нижний предел концентрации: **в общем случае** он составляет **3%**. Это связано с тем, что при низком содержании вещества в растворе недопустимо возрастает относительная погрешность рефрактометрического анализа. Продемонстрируем это на примере растворов натрия хлорида с концентрациями 10% и 0,9% в герметически закупоренных флаконах по 400 мл. В обоих случаях колебания показателя преломления $\pm 0,0001$ (максимальная точность измерения) соответствуют колебания концентрации примерно $\pm 0,06\%$. Но совершенно очевидно, что такие колебания имеют разное значение для 10% и 0,9%. В первом случае относительная погрешность определения концентрации (или массы, что то же самое) $e\%$ составляет 0,6%, во втором - 6,7%. Допустимое отклонение от прописанной массы для 400 мл 0,9% раствора (3,6 г) составляет 4%. Следовательно, относительная погрешность количественного определения 6,7% в данном случае неприемлема. Для 400 мл 10% раствора натрия хлорида относительная погрешность определения (0,6%) намного меньше допустимого отклонения от прописанной массы ($\pm 3\%$).

Конечно, можно было бы возразить, что для 0,9% раствора натрия хлорида в ампулах по 5 мл и 10 мл допустимое отклонение от прописанной массы (0,045 г и 0,09 г) составляет 15%, а поэтому кажется, что относительная погрешность количественного определения 6,7% вполне приемлема. Но ведь и точность определения показателя преломления в реальных условиях ниже, чем $\pm 0,0001$ (согласно ГФ она должна быть не ниже $\pm 0,0002$). Следовательно, относительная погрешность определения концентрации (массы) может оказаться в два раза выше - примерно 13,4%, что близко к допустимому отклонению 15% и чего при количественном анализе следует избегать.

Из вышесказанного следует один частный, но очень важный вывод:
изотонический раствор натрия хлорида не анализируют методом рефрактометрии.

Для определения концентрации раствора по показателю преломления существуют два подхода.

Первый подход заключается в использовании рефрактометрических таблиц, в которых приводятся значения показателей преломления и соответствующих им концентраций (или наоборот). В том случае, если в таблице отсутствует найденная экспериментально величина, для нахождения промежуточных значений используют метод интерполяции.

ПРОПИСЬ 65 Раствора магния сульфата 25% - 10 мл.

Измеренный показатель преломления составил 1,3551. Находим в рефрактометрической таблице ближайшие значения - 1,3550 и 1,3560. Им соответствуют концентрации 24,70% и 25,92%. Рассчитываем, на сколько изменится концентрация при изменении показателя преломления на 0,0001: $(25,92\% - 24,70\%) / 10 = 0,122\%$. Отсюда, показателю преломления 1,3551 соответствует концентрация:

$$24,70\% + 0,122\% * 24,82\%.$$

Сущность второго подхода состоит в нахождении **эмпирического уравнения**, описывающего зависимость показателя преломления раствора от концентрации растворенного вещества (и наоборот). Согласно правилу аддитивности показателей преломления:

$$n = n_0 + n_x, \quad (86)$$

где:

n - показатель преломления раствора вещества X; n_0 - показатель преломления растворителя

(для дистиллированной воды $n_0 = 1,33299$ или $n_0 = 1,3330$);

n_x - показатель преломления растворенного вещества X (точнее - приращение показателя преломления раствора, приходящееся на растворенное вещество).

То есть показатель преломления раствора складывается из показателей преломления растворителя и растворенного вещества. При этом n_x (а соответственно и n раствора в целом) зависит от концентрации. Если эта зависимость линейна, то искомое уравнение в общем случае имеет вид:

$$n = n_0 + F_x \cdot C_x, \quad (87)$$

где:

F_x - фактор показателя преломления вещества X - коэффициент

линейного уравнения, физический смысл которого заключается в том, что он равен величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1%; его размерность — % ~;

C_x - концентрация раствора вещества X, %.

Отсюда, для нахождения концентрации раствора вещества X в процентах по показателю преломления, определенному с помощью рефрактометра, расчет ведут по формуле:

$$F_x$$

Если содержание определяемого компонента в препарате необходимо получить в граммах (n_{ix}), расчет ведут по формуле:

$$A - \text{мг} \quad V_{\text{ПРЕПАРАТА}} \quad \text{мл}$$

где:

F_x - фактор показателя преломления для массообъемной концентрации; 100 - коэффициент, служащий для перевода концентрации из % (г/100 мл) в г/мл; V_{препарата} - общий объем препарата, мл.

Значение F находят для каждого конкретного вещества на основании экспериментальных данных (в случае линейной зависимости показателя преломления от концентрации строят калибровочные прямые и находят коэффициенты линейного уравнения по методу наименьших квадратов). Примером линейной зависимости показателя преломления раствора от массообъемной концентрации растворенного вещества могут служить водные растворы глюкозы (рис. 3). Для этого лекарственного вещества фактор показателя преломления для массообъемной концентрации F=0,00142 %⁻¹ и линейное уравнение имеет вид:

$$n = 1,3330 + 0,00142xС$$

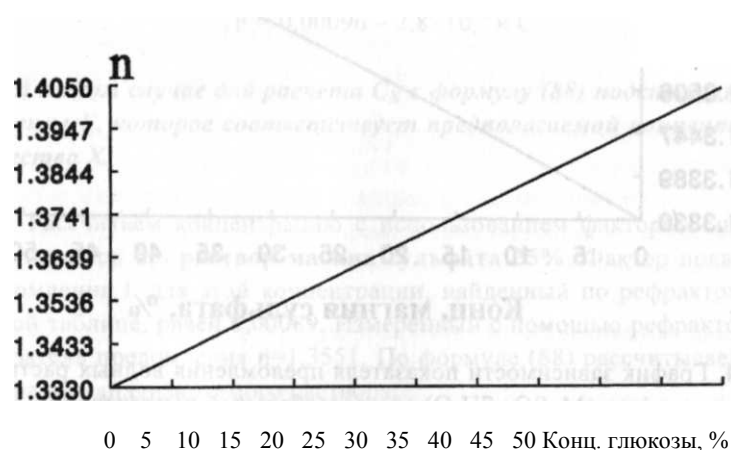


Рис. 3. График зависимости показателя преломления водных растворов глюкозы от массообъемной концентрации.

Правило аддитивности, выраженное формулой (86) и практически являющееся основой расчетной рефрактометрии, работает только в ограниченных пределах концентраций - обычно до 10 - 20%. Соответственно, для большинства лекарственных веществ во всем диапазоне концентраций зависимость n от C не линейна. Для описания такой зависимости можно использовать полиномы (многочлены), то есть уравнения общего вида:

$$n = n_0 + a_1C + a_2C^2 + \dots + a_kC^k, \quad (90)$$

где k - порядок полинома [полином первого порядка - это линейное уравнение (37)]. Примером нелинейной зависимости показателя преломления раствора от массообъемной концентрации растворенного ве-

щества являются водные растворы магния сульфата ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) рис. 4. В данном случае эта зависимость описывается уравнением: $n = 1,3330 + 0,00096 \cdot C - 2,8 \times 10^{-6} \cdot C^2$

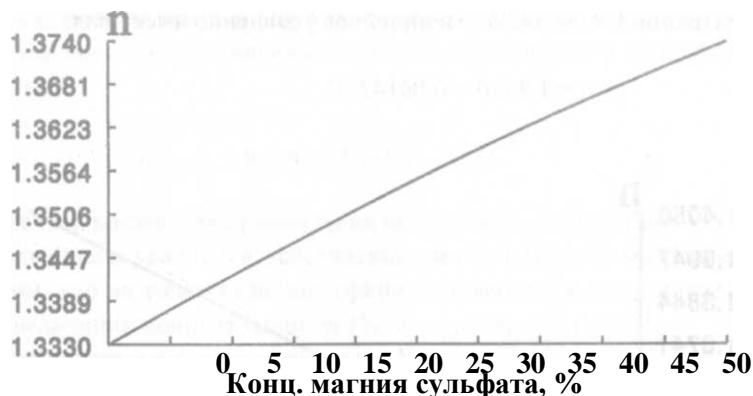


Рис. 4. График зависимости показателя преломления водных растворов магния сульфата ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) от массообъемной концентрации.

При большом значении k, то есть при достаточно большом числе членов, полиномы (40) могут хорошо описывать экспериментальные данные, однако их неудобно использовать для расчета концентрации. Поэтому было найдено следующее решение.

Очевидно, что при нелинейной функциональной зависимости фактор показателя преломления F меняется вместе с концентрацией. Учитывая это, на основании экспериментальных данных по формуле (91) были рассчитаны значения F для конкретных концентраций и составлены соответствующие таблицы зависимости фактора показателя преломления F от концентрации для ряда веществ (см приложение).

$$F = 2L = ni \quad (91)$$

Можно также найти уравнение зависимости фактора показателя преломления от концентрации раствора. Например, для водных растворов магния сульфата уравнение зависимости показателя преломления от массообъемной концентрации (см. выше) можно записать в таком виде:

$$n = 1,3330 + (0,00096 - 2,8 \times 10^{-6} \cdot C) \cdot C$$

Из такой записи ясно, что зависимость фактора показателя преломления от массообъемной концентрации водных растворов магния сульфата имеет вид:

$$F = 0,00096 - 2,8 \times 10^{-6} \cdot C$$

В любом случае для расчета Cx в формулу (88) подставляют то значение F, которое соответствует предполагаемой концентрации вещества X.

Рассчитаем концентрацию с использованием фактора F на примере прописи 65: **раствор магния сульфата 25%**. Фактор показателя преломления F для этой концентрации, найденный по рефрактометрической таблице, равен 0,00089. Измеренный с помощью рефрактометра показатель преломления $n=1,3551$. По формуле (88) рассчитываем концентрацию анализируемого раствора:

$$C = (1,3551 - 1,3330) / 0,00089 = 24,83\%.$$

{Примечание.

Форма графика, описывающего зависимость показателя преломления от концентрации растворенного вещества в значительной степени определяется способом выражения состава раствора. Если в одной системе координат эта зависимость, например, линейна, то в другой могут наблюдаться значительные отклонения от аддитивности. Например, на рис. 5 изображены два графика, описывающие зависимость показателя преломления растворов сахарозы от концентрации. Сплошной линией показан график для концентрации, выраженной в виде массовой доли, пунктирной - для массообъемной концентрации. В первом случае график имеет относительно большую кривизну, во втором случае зависимость практически линейна. Поэтому в рефрактометрических таблицах всегда указывается, какому способу выражения концентрации соответствуют приводимые показатели преломления и факторы показателей преломления.



Рис. 5. Графики зависимости показателя преломления водных растворов сахарозы от массообъемной концентрации и от концентрации, выраженной в виде массовой доли.

Учет температуры.

Для жидкостей и газов при повышении температуры (t) величина показателя преломления уменьшается, при понижении - увеличивается. Эта зависимость в узком температурном интервале ($20^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$) для разбавленных водных растворов приближенно описывается уравнением (92):

$$n' \text{ и } n^{20} + (20 - t) \times 0,0001, \quad (92)$$

где 0,0001 - температурный коэффициент dn/dt , $^\circ\text{C}^{-1}$.

Выражение (92) означает, что при изменении температуры на 1°C показатель преломления разбавленного водного раствора изменяется приблизительно на 0,0001. Отсюда:

$$n^{20} * n' - (20 - 1) \times 0,0001 \quad (93).$$

Формулу (93) можно использовать вместо термостатирования исследуемой пробы.

На практике чаще применяют другой подход. Поскольку показатель преломления раствора складывается из показателей преломления растворителя и растворенного вещества [см. формулу (86)], то и температурный коэффициент раствора в целом (dn/dt) складывается из температурных коэффициентов растворителя (dn_0'/dt) и растворенного вещества (dn_x/dt):

$$dn/dt = dn_0'/dt + dn_x/dt \quad (94)$$

Однако температурный коэффициент показателя преломления твердых тел в десятки раз меньше, чем у жидкостей. Поэтому для растворов твердых лекарственных веществ величиной можно dn_x/dt пренебречь:

$$dn/dt \approx dn_0'/dt \quad (95)$$

Из выражения (95) следует правило: **при колебаниях температуры (в пределах $20^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$) показатели преломления растворителя и разбавленного раствора твердого лекарственного вещества изменяются практически на одну и ту же величину.** Это позволяет не термостатировать растворы, а **определять показатель преломления растворителя и исследуемого раствора при одной температуре** и использовать полученные значения в формуле (88) для расчета концентрации растворенного вещества. Поскольку это правило не распространяется на смеси жидкостей, то оно не может быть применено, например, к спирто-водным растворам при определении концентрации этанола (но может - при определении концентрации твердых веществ в спирте).

Измерение показателя преломления раствора при 18°C дало результат 1,3475. Требуется найти концентрацию глюкозы.

Первый подход. По формуле (93) рассчитываем, что при 20°C показатель преломления должен быть равен 1,3473. По рефрактометрической таблице находим (с привлечением метода интерполяции), что такому значению n соответствует концентрация глюкозы 10,07%. Можно также по рефрактометрической таблице найти, что фактор показателя преломления F для растворов глюкозы равен 0,00142, и, используя формулу (38), рассчитать концентрацию глюкозы:

$$C = (1,3473 - 1,3330) / 0,00142 = 10,07\%.$$

Второй подход. Используя вышеуказанное правило для водных растворов твердых веществ, измеряем при той же температуре показатель преломления воды очищенной - 1,3332. По рефрактометрической таблице находим, что фактор показателя преломления F для растворов

1 пп

глюкозы равен 0,00142. Подставляем найденные значения в формулу (88):

$$C = (1,3475 - 1,3332) / 0,00142 = 10,07\%. \text{ **Примечания.**}$$

1. Показатель преломления зависит от давления, поскольку оно влияет на плотность вещества. Однако у жидкостей и твердых тел, сжимаемость которых очень мала, увеличение давления даже на 1 атм. вызывает обычно повышение n на несколько единиц 10^{-5} . Для газов, напротив, влияние давления так же велико, как и температуры, и обязательно учитывается при измерениях показателя преломления.
2. Часто для расчета содержания глюкозы в водном растворе приводят следующую формулу:

$$\frac{n - n_0}{0,00142 \times 100} C$$

где n и n_0 - показатели преломления соответственно раствора и растворителя, а 0,00142 - фактор показателя преломления водных растворов глюкозы. При этом значение 100 в знаменателе служит для перевода концентрации глюкозы из процентов (г/100 мл) в г/мл, чтобы удобнее было сопоставлять получаемые значения концентрации со значениями, приведенными в Государственной фармакопее (в ГФ допустимые пределы содержания глюкозы указаны в г/мл).

3. Ранее в примечаниях к рефрактометрическим таблицам указывалось, что при использовании в расчетах фактора показателя преломления безводной глюкозы (0,00142) для окончательного подсчета концентрации растворов глюкозы, *предназначенных для внутреннего употребления*, необходимо прибавить 10% к найденной по таблице концентрации. Это было связано с особенностями изготовления растворов глюкозы, применяемых *per os*: при расчете необходимого количества глюкозы не учитывали ее 10% влажность и получали концентрацию *водной* глюкозы, а реальная концентрация лекарственного вещества, определяемая каким-либо методом, оказывалась ниже. Однако с 1 января 1998 года приказом Минздрава РФ № 308 введена в действие новая «Инструкция по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм». Согласно этой инструкции все растворы глюкозы независимо от способа употребления готовятся с учетом 10% влажности. Это означает, что концентрация инъекционных растворов и растворов для внутреннего употребления - это концентрация *безводной* глюкозы и *никакие дополнительные расчеты при количественном определении вести не следует*.

8.3. АНАЛИЗ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

8.3.1. Анализ жидких лекарственных форм.

8.3.1.1. Рефракто-титриметрический анализ.

Рефрактометрический анализ смесей лекарственных веществ основывается на правиле аддитивности показателей преломления [сравните с уравнением (86)]:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots + n_i = n_0 + C_1F_1 + C_2F_2 + \dots + C_jF_j \quad (96)$$

То есть показатель преломления раствора равен сумме показателей преломления всех его компонентов - растворителя и растворенных веществ. Из уравнения (46) можно вывести формулу для расчета концентрации одного из компонентов смеси:

$$C_i = \frac{n - (n_0 + C_1F_1 + \dots + C_jF_j)}{F_i}$$

При этом имеется в виду, что все остальные компоненты смеси определяются какими-либо другими методами, например титриметрически, и перед проведением расчета по формуле (97) все концентрации, кроме C_i , уже известны.

Если содержание определяемого компонента в препарате необходимо получить в граммах (m_i), расчет ведут по формуле (98):

$$m_i = \frac{(n - (n_0 + C_1F_1 + \dots + C_jF_j)) \cdot F_{\text{нфст}} \cdot M}{100 \cdot 98 \cdot C_i}$$

где:

100 - коэффициент, служащий для перевода концентрации из % (г/100 мл) в г/мл; n_0 - показатель преломления препарата — общий объем препарата, мл.

**ПРОПИСЬ 67 Натрия бромид 2,0
Магния сульфата 5,0 Раствора
глюкозы 20% - 200,0 мл**

В этом случае натрия бромид определяют методом аргентометрии (тит-рант - 0,1 н. раствор нитрата серебра, индикатор - бромфеноловый синий), магния сульфат - методом комплексонометрии (титрант - 0,05 М раствор трилона Б, индикатор - индикаторная смесь кислотного хром-черного специального). Глюкозу в присутствии натрия бромида целесообразно определить рефрактометрическим методом. Расчет содержания глюкозы в процентах (Сглк) выполняют по формуле (97):

$$C_{\text{глк}} = [n - (n_0 + C_{\text{NaBr}}F_{\text{NaBr}} + C_{\text{MgSO}_4}F_{\text{MgSO}_4})] / F_{\text{глк}}, \text{ где}$$

n - показатель преломления раствора;

n_0 - показатель преломления воды очищенной, измеренный при той же температуре; C_{NaBr} - концентрация натрия бромида в растворе, определенная методом аргентометрии; F_{NaBr} - фактор показателя преломления раствора натрия

бромида для найденной концентрации; C_{MgSO_4} - концентрация магния сульфата ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) в растворе, определенная методом комплексонометрии; F_{MgSO_4} - фактор показателя преломления раствора

магния сульфата ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) для найденной концентрации; $F_{\text{глк}}$ - фактор показателя преломления раствора глюкозы.

Использование рефрактометрии при изготовлении и анализе раствора глицирина 10% для инъекций.

ПРОПИСЬ 68 Раствора глицерина 10% - 1000 мл

Состав. Глицерина 100,0 г (в пересчете на безводный) Натрия хлорида 9,0 г Воды для инъекций до 1 л.

1. *Изготовление.* От производителей поступает глицерин (высший сорт, динамитный) с количественным содержанием 86 - 90% и 94 - 98% и более. Поэтому, чтобы рассчитать количество исходного глицерина, необходимо точно знать, какова в нем массовая доля безводного вещества. С этой целью применяют рефрактометрию. Например, показателю преломления исходного глицерина $n = 1,4569$ соответствует массовая доля безводного вещества 89% (или 0,89). Следовательно, количество исходного глицерина (глиц, г), которое требуется для изготовления раствора по прописи 68, равно:

$$\text{глиц.} = 100 \text{ г} / 0,89 = 112,36 \text{ г}$$

2. *Количественное определение глицерина в растворе.*

Концентрацию глицерина в процентах вычисляют по формуле:

$$C_{\text{глиц.}} = [n - (n_0 + C_{\text{NaCl}} \cdot F_{\text{NaCl}})] / F_{\text{глиц.}}, \text{ где}$$

n - показатель преломления раствора;

n_0 - показатель преломления воды очищенной, измеренный

при той же температуре; C_{NaCl} - концентрация натрия хлорида в растворе, определенная

методом аргентометрии; F_{NaCl} - фактор показателя преломления раствора натрия

хлорида для найденной концентрации; $F_{\text{глиц.}}$ - фактор показателя преломления

10% раствора глицерина (0,001156).

{Примечания.

1. Если для одного из веществ, входящих в раствор, фактор показателя преломления неизвестен или незначительная его концентрация не позволяет получить точных данных, то готовят контрольный раствор, содержащий это вещество в той концентрации, которая была определена титриметрическим методом. При расчетах показатель преломления контрольного раствора учитывают как показатель преломления растворителя n_0 .

Результаты определения лекарственных веществ в многокомпонентных препаратах рефрактометрическим методом зависят от того, насколько точно соблюдается правило аддитивности (96) показателей преломления. Если между компонентами раствора протекают реакции соле- и комплексообразования, показатель преломления смеси веществ не равен алгебраической сумме показателей преломления данных веществ в тех же концентрациях. Например, нельзя рефрактометрически определить ментол в меновазине, так как в спирто-водной среде аминогруппа анестезина взаимодействует с гидрохлоридом новокаина, и показатель преломления смеси будет меньше, чем алгебраическая сумма показателей преломления веществ в тех же концентрациях. Поэтому содержание ментола при расчете получается заниженным.

8.3.1.2. Рефракто-денсиметрический и рефракто-экстракционный методы

Бывают ситуации, когда титриметрический анализ не позволяет провести количественное определение одного из компонентов. Например, в случае раствора хлоридов натрия и калия можно оттитровать только сумму хлоридов и поэтому нельзя воспользоваться формулой (97). Но рефрактометрический анализ тройных систем, состоящих из растворителя и двух растворенных веществ, возможен и

без предварительного количественного определения одного из них. Для решения такой задачи с двумя неизвестными требуется определение второго, помимо показателя преломления, параметра, характеризующего состав системы. Чаще других для анализа тройных систем применяется **рефракто-денсиметрический метод**, заключающийся в измерении показателя преломления и плотности раствора. Суть данного подхода состоит в следующем. Одному показателю преломления может соответствовать бесконечно большое множество соотношений двух растворенных веществ. То же самое можно сказать и о плотности. Но одному показателю преломления и одной плотности (для того же раствора) соответствует только одна концентрация каждого из двух растворенных веществ.

Определение состава рефракто-денсиметрическим методом обычно проводится графическим путем. Для этого готовят большое количество тройных смесей точно известного состава и измеряют их показатели преломления и плотности. Затем строят треугольную диаграмму с сеткой изо-рефрак и изоденс (линии равных показателей преломления и линии равной плотности). Для определения состава исследуемого раствора находят точку пересечения изорефракты и изоденсы, отвечающую показателю преломления и плотности смеси. На рис. 6 в уменьшенном виде показана такая диаграмма для анализа тройных смесей этилового и метилового спиртов с водой.

Например, плотности 0,880 и показателю преломления 1,350 (условные деления шкалы рефрактометра) соответствует точка пересечения изоденсы 0,88 и изорефракты 1,35, отвечающая составу 34% воды, 60% этанола и 6% метанола.

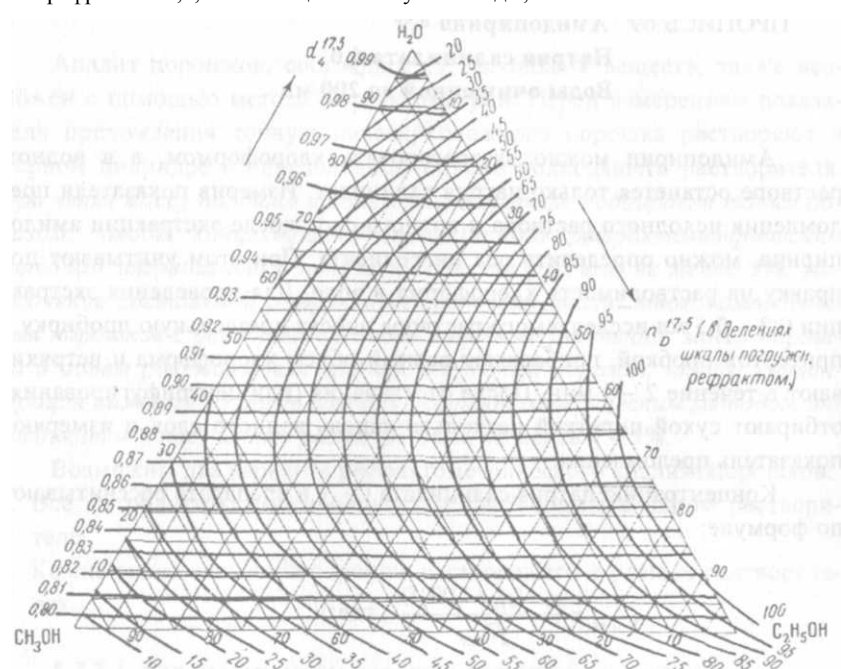


Рис. 6. Диаграмма для рефракто-денсиметрического анализа тройной системы этиловый спирт - метиловый спирт - вода.

В настоящее время при массовом использовании вычислительной техники необходимость в таких графических расчетах и связанной с ними длительной подготовительной работе отпадает, так как подобные задачи сводятся к решению систем нелинейных уравнений (например кубических или квадратных).

Рефракто-денсиметрический метод был предложен еще в 1843 году для определения содержания экстрактивных веществ и спирта в пиве. Некоторое неудобство данного метода заключается в необходимости располагать сравнительно большим количеством анализируемой смеси для точного определения плотности.

В рефракто-экстракционном методе один из компонентов количественно удаляется подходящим растворителем, и задача сводится к простому случаю рефрактометрического анализа раствора, содержащего одно

растворенное лекарственное вещество. Применимость этого способа ограничивается трудностью подбора соответствующего селективного растворителя.

ПРОПИСЬ 69 Амидопирина 4,0

Натрия салицилата 6,0 Воды очищенной до 200 мл

Амидопирин можно экстрагировать хлороформом, а в водном растворе останется только натрия салицилат. Измерив показатели преломления исходного раствора и водного слоя после экстракции амидопирина, можно определить оба ингредиента. При этом учитывают поправку на растворимость хлороформа в воде. Для проведения экстракции 0,3 - 0,5 мл исследуемого раствора вносят в маленькую пробирку с притертой пробкой, прибавляют равный объем хлороформа и встряхивают в течение 2 - 3 мин. После отстаивания (или центрифугирования) отбирают сухой пипеткой несколько капель водного слоя и измеряют показатель преломления.

Концентрацию натрия салицилата $C_{\text{сал}}$ в препарате рассчитывают по формуле:

$$L.CM - \frac{p - (p_0 + 0,0005)}{2} \cdot D$$

$G_{\text{САЛ}}$

Π - показатель преломления водного слоя после экстракции; p_0 - показатель преломления воды очищенной, измеренный при той же температуре; 0,0005 - поправка показателя преломления на растворимость хлороформа в воде; $F_{\text{сал}}$ - фактор показателя преломления 3% раствора натрия салицилата (0,00201). %

Концентрацию амидопирина $C_{\text{амид}}$ в препарате рассчитывают по формуле (97): где:

p - показатель преломления раствора до проведения экстракции; p_0 - показатель преломления воды очищенной при той же температуре; $F_{\text{амид}}$ - фактор показателя преломления раствора амидопирина (0,00225).

8.3.2. Анализ порошков

Анализ порошков, состоящих из нескольких веществ, также возможен с помощью метода рефрактометрии. Перед измерением показателя преломления точную навеску сложного порошка растворяют в мерном цилиндре в определенном объеме подходящего растворителя. *При этом массу порошка и объем растворителя подбирают таким образом, чтобы концентрация определяемого рефрактометрическим методом ингредиента в полученном растворе была не менее 3%. Исключение составляет рефрактометрический анализ многокомпонентных порошков с решением системы линейных уравнений: массу порошка и объем растворителя подбирают таким образом, чтобы концентрация каждого из определяемых рефрактометрическим методом ингредиентов в полученном растворе была не менее 4 - 5%.*

Возможны два варианта рефрактометрического анализа порошков:

1. Все ингредиенты смеси полностью растворимы в **одном** растворителе.
2. Компоненты сложного порошка растворяются в разных растворителях.

8.3.2.1. Все компоненты порошка растворимы в одном растворителе

Количественное определение в данном случае можно вести в **нескольких** направлениях:

- рефракто-титриметрический анализ;
- рефрактометрический анализ двухкомпонентных порошков путем решения системы линейных уравнений с двумя неизвестными;
- анализ порошков, состоящих из трех и более компонентов, из которых все вещества определяются титриметрически, кроме двух, определяемых рефрактометрически путем решения системы линейных уравнений с двумя неизвестными.

Рефракто-титриметрический анализ сложных порошков. Расчетная формула аналогична уравнениям (97) и (98).

**ПРОПИСЬ 70 Кофеина-бензоата натрия 0,1
Анальгина 0,3**

Навеску порошка 0,2 г растворяют в воде очищенной и доводят объем раствора до 4,0 мл (предполагаемая концентрация анальгина 3,75%). Для определения кофеина-бензоата натрия 2,0 мл полученного раствора титруют 0,1 н раствором хлористоводородной кислоты в присутствии 5 мл эфира до розовой окраски водного слоя (индикатор - метиловый оранжевый). Допустим, что содержание кофеина-бензоата натрия в навеске 0,2 г - 0,0495 г (0,099 г в порошке) и соответственно его концентрация в растворе 1,24%.

Показатель преломления раствора, измеренный при 20°C -1,3424. Фактор показателя преломления кофеина-бензоата натрия 0,00192, анальгина - 0,00194. Тогда содержание анальгина в порошке равно:

$$\frac{(1,3424 - 1,3330 - 1,24 \times 0,00192) \times 4,0 \times 0,4}{0,00194 \times 100 \times 0,2} = 0,209 \text{ г}$$

Рефрактометрический анализ двухкомпонентных порошков с решением системы линейных уравнений.

Как мы уже указывали (см. рефракто-денсиметрический метод выше), бывают ситуации, когда титриметрический анализ не позволяет провести количественное определение одного из веществ двухкомпонентной системы. В таком случае необходимо решить задачу с двумя неизвестными, в которой требуется определение второго, помимо показателя преломления, параметра, характеризующего состав системы. Для растворов лекарственных веществ в качестве второго параметра может выступать плотность раствора (рефракто-денсиметрический анализ). Если же речь идет об анализе двухкомпонентного порошка, то задача упрощается. Поскольку перед измерением показателя преломления растворяют точную навеску порошка в определенном объеме растворителя, то известна суммарная концентрация веществ, входящих в состав сложного порошка. И эту общую концентрацию C г можно использовать в качестве второго условия в системе линейных уравнений:

$$C_2 + C_1 - C_2$$

Решим систему методом подстановки. Выразим концентрацию C_2 через C_1 и C :

$$C_2 = C - C_1$$

Тогда:

$$n = n_0 + C_1 x F_1 + (C - C_1) x F_2 = n_0 + C_1 x F_1 + C x F_2 - C_1 x F_2 = n_0 + C x F_2 + C_1 (x F_1 - x F_2)$$

$$n - n_0 = C x F_2 + C_1 (x F_1 - x F_2) \quad (99)$$

$$F_1 - F_2$$

Формула для C_2 выводится аналогично:

$$C_2 = C_1 \cdot F \quad (\text{юо})$$

v

Однако C_2 проще посчитать по формуле: $C_2 = C_1 \cdot F$

**ПРОПИСЬ 71 Кислоты аскорбиновой 0,1
Глюкозы 0,4**

Навеску порошка 0,4 г растворяют в воде очищенной и доводят объем раствора до 2,0 мл. Предполагаемая концентрация кислоты аскорбиновой 4%, глюкозы - 16%; общая концентрация раствора 20%. Показатель преломления раствора, измеренный при 20°C - 1,3598. Фактор показателя преломления раствора глюкозы 0,00128 (см. примечание 3 ниже), а кислоты аскорбиновой - 0,00159. Рассчитываем концентрацию кислоты аскорбиновой ($C_{\text{аск}}$):

$$C_{\text{аск}} = \frac{1,3598 - 1,3330 - 20 \times 0,00128}{0,00159 - 0,00128} = 3,87 / \rho$$

Соответственно масса кислоты аскорбиновой ($m_{\text{аск}}$) в порошке:

$$3,87\% \times 2,0 \times 0,5 = 0,0971 \text{ г}$$

Концентрация глюкозы в растворе 20%-3,87% = 16,13%, а ее масса (г/г) в порошке:

$$16,13\% \times 2,0 \times 0,5 = 0,4031 \text{ г}$$

Рефрактометрический анализ порошков, состоящих из трех и более компонентов, с решением системы линейных уравнений.

При анализе таких порошков все вещества, кроме двух, определяются титриметрическим методом. Оставшиеся два вещества определяют рефрактометрически с решением системы линейных уравнений.

ПРОПИСЬ 72 Антигриппин для взрослых

Состав: Анальгина 0,5
Димедрола 0,02 Кислоты аскорбиновой 0,3 Глюкозы 0,2

Димедрол экстрагируют из порошка в хлороформ, органический слой отделяют, прибавляют к нему воду очищенную и определяют димедрол алкалометрически (индикатор - фенолфталеин). В оставшейся после экстракции навеске определяют кислоту аскорбиновую алкалометрически с тем же индикатором. Отдельную навеску порошка (содержащую все 4 компонента) массой 0,5 г растворяют в 1 мл воды очищенной и доводят объем до 2,0 мл. Предполагаемая концентрация анальгина 12,26%, глюкозы - 4,9%; общая концентрация веществ - 25%. Измеряют показатель преломления полученного раствора. Система уравнений в данном случае будет выглядеть следующим образом:

$$P \sim P_0 + C_{\text{ан}} \cdot F_{\text{ан}} + C_{\text{аск}} \cdot F_{\text{аск}} + C_{\text{глю}} \cdot F_{\text{глю}} + C_{\text{дим}} \cdot F_{\text{дим}}$$

В данной системе нам неизвестны только $C_{\text{глю}}$ и $C_{\text{ан}}$. Решая систему методом подстановки, получаем формулу для расчета концентрации глюкозы:

$$C_{\text{глюк}} = \frac{C_{\text{дим}} - C_{\text{аск}}}{F_{\text{дм}} - F_{\text{аск}}} \cdot \frac{1}{1 - \frac{C_{\text{дм}}}{C_{\text{аск}}}}$$

Умножив числитель на 2,0 (объем приготовленного для рефрактометрии раствора), а знаменатель на 100, получим массу глюкозы в навеске порошка 0,5 г.

Для расчета концентрации аналгина можно вывести аналогичную формулу или поступить проще: $C_{\text{АН}} = C_{\text{г}} - C_{\text{гж}} - C_{\text{дим}} - C_{\text{аск}}$

{Примечания.

1. При расчете по формулам (99), (100) и (101) мы заранее не знаем значений факторов показателей преломления двух определяемых рефрактометрически веществ, а поэтому используем факторы, соответствующие прописанным количествам. Однако если прописанная и реальная концентрации (массы) существенно различаются (например в случае грубой ошибки, допущенной при изготовлении препарата), результат расчета окажется неверным. В этом случае можно применить метод последовательного приближения: вычисления повторяют с использованием факторов, которые соответствуют концентрациям, полученным после первого расчета.

Если же рефрактометрически определяется одно вещество, то метод последовательного приближения не имеет смысла использовать: даже если прописанная и реальная концентрации не совпадают, то однократное вхождение фактора показателя преломления этого вещества в расчетную формулу будет искажать результат не больше, чем погрешность самого метода рефрактометрии.

2. Следует иметь в виду, что все вышеприведенные системы уравнений имеют решение только в том случае, если факторы показателей преломления двух определяемых веществ численно различаются (иначе в знаменателе окажется нуль). Однако даже если эта разница есть, но она очень незначительна (например 0,00194 и 0,00192), рассчитанное значение может в несколько раз отличаться от реальной концентрации (массы) вещества. *В общем случае разность между факторами показателей преломления двух веществ должна составлять не менее 0,0002.*
3. Для расчета массы глюкозы в порошке в формулу необходимо подставлять значение фактора показателя преломления для водной глюкозы (0,00128), либо использовать фактор для безводной глюкозы, но полученный результат умножить на 1,11. Это связано с тем, что в прописи порошка указывается масса водной глюкозы. Еще раз обращаем внимание на то, что для растворов глюкозы такую операцию не проводим, так как в лекарственной форме «раствор» концентрация глюкозы - это концентрация безводной глюкозы.

*Компоненты сложного в
разных растворителях.*

**8.3.2.2. Компоненты сложного
порошка растворяются**

В этом случае применяется рефракто-экстракционный анализ (см. рефракто-экстракционный метод выше), только речь идет о твердожидко-стой экстракции. Например, для анализа лекарственных веществ, хорошо растворимых в 95% этаноле, в смеси с компонентами, не растворяющимися в данном растворителе, точную навеску порошка растворяют в определенном объеме спирта. Концентрация спирта должна быть не ниже 95%, так как вода способствует частичному растворению сопутствующих водорастворимых веществ.

Для отделения нерастворившихся веществ нельзя использовать фильтр, так как при этом улетучивается растворитель и нарушается концентрация анализируемого вещества. Поэтому кончик пипетки необходимо плотно обернуть кусочком ваты, набрать в нее спиртовой раствор и, сняв ватку, нанести прозрачный раствор на призму рефрактометра.

Водорастворимые вещества в присутствии нерастворимых в воде компонентов порошка можно определить аналогичным образом.

ПРОПИСЬ 73 Бромкамфоры 0,3 Глюкозы 0,5

В пенициллиновую склянку вносят 0,4 г порошка, добавляют 3,0 мл 95% этанола, закрывают ее пробкой и взбалтывают в течение 1 мин. Отбирают, как указано выше, полученный раствор и измеряют его показатель преломления. Содержание бромкамфоры T_{BK} в препарате рассчитывают по формуле:

$$\frac{Ш_{ш}}{F_{BK}} = \frac{Ш_{x}}{F_{П}} \times T_{шш} \dots \text{ [г]}, \text{ где}$$

p - показатель преломления полученного спиртового раствора бромкамфоры;

p_0 - показатель преломления 95% этанола, измеренный при той же температуре;

F_{BK} - фактор показателя преломления 5% раствора бромкамфоры (0,00107);

$V_{р.р}$ - объем взятого растворителя - этанола (3,0 мл);

$G_{ПОбщ}$ - общая масса препарата (0,8 г);

$G_{ПДНАЛИЗ}$ - масса порошка, взятая для анализа (0,4 г).

В данном примере навеску порошка растворили в определенном объеме растворителя, следовательно, процентная концентрация вещества будет не массообъемная (г/100 мл раствора), а выражаться в граммах на объем растворителя (г/100 мл растворителя), и для спиртовых растворов в этом случае используют соответствующие факторы показателей преломления (см. приложение).

К 0,2 г порошка прибавляют 2 мл воды очищенной, взбалтывают в течение 1 мин, доводят объем раствора до 4,0 мл и фильтруют. Определяют показатель преломления фильтрата. Содержание глюкозы $T_{ГЛК}$ в препарате рассчитывают по аналогичной формуле:

$$G_{Пшш} = \frac{p - p_0}{F_{ГЛК}} \times V_{р.р} \times T_{ГЛК} \dots \text{ [г]}, \text{ где}$$

p - показатель преломления полученного водного раствора глюкозы;

p_0 - показатель преломления воды очищенной, измеренный при той же температуре;

$F_{ГЛК}$ - фактор показателя преломления водной глюкозы (0,00128);

$V_{р.р}$ - объем полученного раствора глюкозы (4,0 мл).

$G_{ПОбщ}$ - общая масса препарата (0,8 г);

$G_{ПНАЛИЗ}$ - масса порошка, взятая для анализа (0,2 г).

8.4. РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СПИРТОВЫХ РАСТВОРОВ

Рефрактометрический анализ спиртовых растворов имеет ряд особенностей, требующих специального рассмотрения.

При исследовании спиртовых растворов на призму рефрактометра рекомендуется наносить не менее 4 - 5 капель смеси. Вследствие летучести спирта анализ следует проводить быстро, а освещение призмы включать лишь в момент снятия показателя преломления.

Если исследование проводится не при 20°C, следует вносить поправку на температуру. Соответствующие величины температурных коэффициентов спирто-водных растворов на 1°C приведены в приложении. Температурная поправка равна произведению температурного коэффициента на величину отклонения от 20°C. Если определение проводится при температуре выше 20°C,

то поправку прибавляют к измеренной величине показателя преломления, если ниже 20 °С - поправку вычитают. (Примеры использования поправки - см. ниже.)

Анализ спирто-водных растворов может осуществляться в двух вариантах:

- 1) Определение концентрации лекарственных веществ в спирто-водном растворе. Если растворено одно вещество, то расчет ведут по формуле (38), если несколько - применяют рефракто-титриметрический анализ [расчет ведут по формуле (47)] или используют рефракто-денсиметрический анализ.
- 2) Рефрактометрическое определение концентрации спирта (содержание других ингредиентов определяют химическими методами).

8.4.1. Определение концентрации лекарственных веществ в спиртовых растворах.

Количественное определение лекарственных веществ в спиртовых растворах целесообразно проводить методом рефрактометрии в тех случаях, когда титриметрический анализ осуществить затруднительно.

В прописях рецептов на спиртовые растворы концентрация лекарственного вещества может быть указана несколькими способами:

- раздельным перечислением массы лекарственного вещества и объема спирта определенной концентрации, например:

Rp.: Mentholi 1,0

Spiritus aethylici 90% - 50,0 ml;

- с указанием спирта до заданного объема, например: *Rp.:*

Acidi boricis 1,5

Spiritus aethylici 70% ad 50,0 ml;

- с указанием концентрации лекарственного вещества и объема спиртового раствора, например:

Rp.: Solutionis Novocaini spirituosae 6% - 10 ml. Если используется первый способ, то согласно «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм», утвержденной приказом Минздрава РФ № 308, при изготовлении спиртовых растворов не уменьшают указанный в рецепте объем спирта на величину его прироста при растворении лекарственного вещества. Концентрацию лекарственного вещества (C_x) в данном случае можно выразить в граммах на 100 мл растворителя:

C_x - концентрация лекарственного вещества, %;

$г_{пх}$ - указанная в рецепте масса лекарственного вещества;

$V_{спирт}$ - указанный в рецепте объем спирта.

Обратите внимание, что это не обычная массообъемная концентрация, так как в знаменателе стоит объем растворителя, а не объем раствора (см. выше рефрактометрический анализ порошков с использованием экстракции 95% спиртом).

Если используются два другие способа выписывания спиртовых растворов, то при их изготовлении учитывают прирост объема при растворении лекарственных веществ. Поэтому концентрация лекарственных веществ в данном случае является массообъемной, то есть выражается в граммах на 100 мл раствора.

В приложении приводится рефрактометрическая таблица, в которой указаны факторы показателей преломления растворов лекарственных веществ, приготовленных на 95% спирте; концентрация лекарственных веществ выражена в граммах на 100 мл растворителя. Поэтому при расчетах необходимо массообъемную концентрацию лекарственных веществ привести к той, которая используется в данной таблице.

ПРОПИСЬ 74 Кислоты
салициловой 1,0 Ментола 2,0

Спирта этилового 95% до 50,0 мл

Для количественного определения кислоты салициловой 1 мл раствора титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор - фенолфталеин).

Определение ментола в препарате проводят методом рефрактометрии. Содержание ментола в граммах ($T_{\text{МЕНТОЛ}}$) вычисляют по формуле:

$$\frac{n - n_0 - C_{\text{САЛ}} \times F}{F_{\text{МЕНТОЛ}}} \times \frac{V_{\text{р-ль}}}{100}$$

n - показатель преломления анализируемого раствора;

n_0 - показатель преломления 95% этилового спирта, измеренный

при той же температуре; $C_{\text{САЛ}}$ - концентрация салициловой кислоты, определенная

титриметрически и выраженная в г/100мл растворителя; $F_{\text{САЛ}}$ - фактор показателя преломления спиртового раствора

кислоты салициловой для найденной концентрации; $F_{\text{МЕНТОЛ}}$ - фактор показателя преломления спиртового раствора ментола;

$V_{\text{р-ль}}$ - объем растворителя - 95% спирта (не объем раствора!).

Допустим, методом титрования было определено, что содержание кислоты салициловой в препарате 1,01 г. Рассчитаем концентрации лекарственных веществ в г/100 мл растворителя. Коэффициент увеличения объема для кислоты салициловой 0,77 мл/г, для ментола - 1,10 мл/г. Объем 95% спирта, вытесняемый этими лекарственными веществами при растворении равен:

$$0,77 \text{ мл/г} \times 1,01 \text{ г} + 1,10 \text{ мл/г} \times 2,0 \text{ г} = 2,98 \text{ мл.}$$

Следовательно, для получения 50 мл раствора было израсходовано спирта: $V_{\text{р-ль}} = 50 \text{ мл} - 2,98 \text{ мл} = 47,02 \text{ мл.}$

По формуле (102) рассчитываем концентрацию кислоты салициловой $C_{\text{САЛ}}$ и предполагаемую концентрацию ментола $C_{\text{МЕНТОЛ}}$

$$C_{\text{САЛ}} = \frac{1,01}{47,02} \times 100\% = 2,15\% \text{ (2,15 г / 100 мл спирта);}$$

$$C_{\text{МЕНТОЛ}} = \frac{2,0}{47,02} \times 100\% = 4,25\% \text{ (4,25 г / 100 мл спирта).}$$

По рефрактометрической таблице находим, что фактор показателя преломления для 2,15% спиртового раствора кислоты салициловой 0,00158, а для 4,25% спиртового раствора ментола - 0,001112.

Показатель преломления исследуемого спиртового раствора $n = 1,3411$. Тогда масса ментола ($T_{\text{МЕНТОЛ}}$) равна:

8.4.2. Определение концентрации спирта в спирто-водных растворах

ПРОПИСЬ 75 Спирта этилового 40% - 10 мл

Показатель преломления, измеренный при 23°C - 1,3542.

Рассчитываем температурную поправку. В рефрактометрической таблице (см. приложение) находим, что температурный коэффициент для показателя преломления 1,35500 (наиболее близкое значение к измеренному n) равен $2,4 \times 10^{-4}$ (0,00024). Отсюда, температурная поправка равна:

$$Дп = 0,00024 \times (23^{\circ}\text{C} - 20^{\circ}\text{C}) = 0,00072.$$

Тогда показатель преломления раствора, приведенный к 20°C, равен:

$$n^{20} = n^{23} + \Delta n = 1,3542 + 0,00072 = 1,35492.$$

Теперь по рефрактометрической таблице необходимо определить, какая концентрация спирта соответствует рассчитанному показателю преломления. Значение 1,35492 в таблице отсутствует; наиболее близкая величина - 1,35500 - соответствует концентрации 40%. Требуется найти, какая концентрация спирта соответствует разности показателей преломления:

$$1,35500 - 1,35492 = 0,00008$$

В той же таблице находим, что для показателя преломления 1,35500 поправка на 1% спирта равна $4,0 \times 10^{-4}$ (0,00040). Следовательно, если при изменении показателя преломления на 0,00040 концентрация изменяется на 1%, то изменение показателя преломления на 0,00008 соответствует изменению концентрации:

$$0,00008 / 0,00040 = 0,2\%.$$

Таким образом, содержание спирта (об%) в анализируемом растворе:

$$40\% - 0,2\% = 39,8\%.$$

Как мы ранее указывали, рефрактометрический анализ водно-спиртовых растворов с целью определения концентрации спирта проводят при содержании этанола до 50%, а более концентрированные растворы перед измерением показателя преломления разбавляют. При этом пользуются следующими правилами.

При анализе 70% этанола разбавление производят в соотношении 1:2 (1 мл спирто-водного раствора + 2 мл воды очищенной), 95% - 1:3 (1 мл спирто-водного раствора + 3 мл воды очищенной). Исключением являются растворы кислоты салициловой, приготовленные на 70% спирте: их разводят 2:1 (2 мл спиртового раствора + 1 мл воды очищенной) вследствие ограниченной растворимости салициловой кислоты в воде. Затем найденное значение концентрации для разведенного раствора необходимо умножить на коэффициент разведения, чтобы получить концентрацию этанола в исходном растворе. Однако необходимо учитывать, что при смешивании спирта с водой общий объем раствора уменьшается. Поэтому при расчете используют следующие коэффициенты разведения:

- при смешивании 1:2 умножают на 2,98 (вместо 3);
- при смешивании 1:3 умножают на 3,93 (вместо 4);
- при смешивании 2:1 умножают на 1,47 (вместо 1,5).

ПРОПИСЬ 76 Спирта этилового 70% - 10 мл

После разведения 1:2 показатель преломления, измеренный при 20°C - 1,3461. По рефрактометрической таблице (см. приложение) находим, что наиболее близкому значению 1,34635 соответствует концентрация этанола 24%. Поправка на 1% равна 0,00062. Рассчитываем концентрацию спирта:

$$24 - (1,34635 - 1,3461) \times 70,00062 = 23,6\%.$$

Чтобы узнать исходную концентрацию спирта, умножаем полученное значение на коэффициент разведения:

$$23,6\% \times 2,98 = 70,3\%$$

Если необходимо определить концентрацию спирта в спиртовом растворе лекарственного вещества, то следует учесть величину показателя преломления, приходящуюся на содержание растворенного вещества (или нескольких веществ).

ПРОПИСЬ 77 Кислоты салициловой 0,2

Спирта этилового 70% до 10 мл

После разведения 2:1 показатель преломления, измеренный при 20°C - 1,3598. В приложении приведены значения поправок показателей преломления на содержание салициловой кислоты в разбавленном (2:1) водно-спиртовом растворе. Для 2% раствора поправка равна 0,00188. Тогда показатель преломления собственно растворителя (спирта) равен:

$$1,3598 - 0,00188 = 1,35792.$$

По рефрактометрической таблице (см. приложение) находим, что наиболее близкому значению показателя преломления 1,35700 соответствует концентрация спирта 45%. Поправка на 1% равна 0,0004. Рассчитываем концентрацию этанола:

$$45 + (1,35792 - 1,35700)/0,0004 = 47,3\%.$$

Тогда содержание спирта в исходном растворе равно:

$$47,3 \times 1,47 = 69,5\%.$$

Если при количественном определении растворенных в спирте веществ найдено их меньшее или большее количество, чем по прописи, то поправку для 1% растворенного вещества умножают на фактически найденное процентное содержание. Например, если бы в вышеприведенном примере содержание салициловой кислоты оказалось 1,9%, то поправка на ее содержание была бы равна:

$$0,00094 \times 1,9 = 0,001786 \text{ (вместо } 0,00188).$$

Для определения концентрации спирта в настойках также можно использовать рефрактометрию, но в настоящее время такой анализ проводят методами перегонки или определения температуры кипения.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Рефрактометрические таблицы

Факторы показателей преломления водных растворов лекарственных веществ с массообъемной концентрацией

Факторы показателей преломления

* Коэффициент пересчета на безводную глюкозу - 111

Концентрация, %	Факторы показателей преломления											
	Димексид	Изонитрат	Калия ацетат	Калия бромид	Калия йодид	Калия хлорид	Кальция глюконат H ₂ O	Кальция хлорид 6 H ₂ O	Кислота аскорбиновая	Кислота аскорбиновая	Кислота борная	Кислота глутаминовая*
1		0,00200	0,00130	0,00120	0,00130	0,00130	0,00164	0,00118	0,00185	0,00160	0,00067	0,00180
2		0,00215	0,00125	0,00120	0,00130	0,00130	0,00163	0,00118	0,00185	0,00160	0,00067	
3		0,00213	0,00123	0,00120	0,00130	0,00130	0,00162	0,00117	0,00185	0,00160	0,00067	
4		0,00215	0,00120	0,00119	0,00130	0,00130	0,00161	0,00117	0,00185	0,00159	0,00067	
5	0,001280	0,00214	0,00116	0,00119	0,00130	0,00128	0,00160	0,00117	0,00185	0,00159		
6		0,00213	0,00113	0,00119	0,00130	0,00128	0,00159	0,00117	0,00185	0,00158		
7		0,00211	0,00110	0,00119	0,00130	0,00128	0,00158	0,00117	0,00185	0,00158		
8		0,00210	0,00111	0,00118	0,00130	0,00128	0,00157	0,00116	0,00185	0,00158		
9		0,00210	0,00110	0,00118	0,00130	0,00127	0,00156	0,00116	0,00185	0,00157		
10	0,001290	0,00210	0,00110	0,00118	0,00130	0,00127	0,00155	0,00116	0,00185	0,00157		
15				0,00117	0,00130	0,00126		0,00115				
20	0,001340			0,00116	0,00130			0,00114				
25	0,001356							0,00113				
30	0,001363							0,00112				
40	0,001375							0,00110				

трация, %	Амидо-пирин	Аммиака-раствор	Аммония хлорид	Анальгин • H ₂ O	Антипирин	Барбамил	Барбигал-натрий	Гекса-мегилетет-рамин	Глицерин	Глюкоза безводная	Глюкоза, содержащая 10% влаги*	Димел-рол
I	0,00225	0,00050	0,00200	0,00194	(1,00225	0,00181	0,00182	0,00167	0,001169	0,00142	0,00128	0,00220
2	0,00225	0,00050	0,00200		0,00225	0,00180	0,00182	0,00167	0,001152	0,00142	0,00128	
3	0,00225	0,00050	0,00200		0,00226	0,00180	0,00182	0,00167	0,001147	0,00142	0,00128	
4	0,00225	0,00050	0,00200		0,00226	0,00180	0,00182	0,00168	0,001148	0,00142	0,00128	
5	0,00225	0,00050	0,00200	0,00194	0,00226	0,00180	0,00182	0,00168	0,001150	0,00142	0,00128	0,00220
6			0,00200		0,00226	0,00179	0,00182	0,00168	0,001152	0,00142	0,00128	
7			0,00200		0,00226	0,00179	0,00182	0,00168	0,001153	0,00142	0,00128	
8			0,00188		0,00227	0,00178	0,00182	0,00168	0,001154	0,00142	0,00128	
9			0,00189		0,00227	0,00178	0,00182	0,00168	0,001155	0,00142	0,00128	
10			0,00190	0,00193	0,00227	0,00178	0,00182	0,00168	0,001156	0,00142	0,00128	0,00220
15			0,00187	0,00193			0,00182	0,00169	0,001164	0,00142	0,00128	
20			0,00180	0,00192			0,00182	0,00170	0,001169	0,00142	0,00128	
25				0,00192				0,00170	0,001172	0,00142	0,00128	
30				0,00191				0,00171	0,001172	0,00142	0,00128	
40				0,00190				0,00172	0,001167	0,00142	0,00128	
50				0,00189					0,001156	0,00142	0,00128	

Концентрация, %	Факторы показателей преломления					
	Кислота никотиновая	Кодеина фосфат 1 H ₂ O	Кофеин-бензоат натрия	Магния сульфат 7 H ₂ O	Меди сульфат 5 H ₂ O	Метионин*
1	0,00210	0,00180	0,00192	0,00096	0,00117	0,00150
2		0,00180	0,00192	0,00095	0,00116	0,00160
3		0,00180	0,00192	0,00095	0,00115	0,00170
4		0,00180	0,00192	0,00095	0,00114	0,00180
5		0,00180	0,00192	0,00095	0,00113	
6		0,00180	0,00192	0,00094	0,00113	
7		0,00180	0,00192	0,00094	0,00112	
8		0,00180	0,00192	0,00094	0,00112	
9		0,00180	0,00192	0,00093	0,00112	
10		0,00180	0,00192	0,00093	0,00112	
15			0,00192	0,00092	0,00112	
20			0,00192	0,00090		
25			0,00192	0,00089		
30			0,00192	0,00088		
40			0,00192	0,00085		
50			0,00192	0,00082		

* В 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида.

Концентрация, %	Факторы показателей преломления					
	Натрия бензоат	Натрия бромид	Натрия Гидрокарбонат	Натрия йодид	Натрия нуклеинат безводный	Натрия нуклеинат, содержащий 14% влаги*
1	0,00217	0,00134	0,00125	0,00143	0,00175	0,00151
2	0,00216	0,00134	0,00125	0,00143	0,00175	0,00151
3	0,00216	0,00133	0,00125	0,00143	0,00174	0,00150
4	0,00216	0,00133	0,00125	0,00143	0,00172	0,00148
5	0,00216	0,00133	0,00125	0,00143	0,00171	0,00147
6	0,00215	0,00133	0,00125	0,00143		
7	0,00215	0,00133	0,00125	0,00143		
	0,00215	0,00132	0,00125	0,00143		
9	0,00214	0,00132	0,00125	0,00143		
10	0,00214	0,00132	0,00125	0,00143		
15	0,00213	0,00131		0,00143		
20	0,00211	0,00130		0,00143		

* Коэффициент пересчета на безводный натрия нуклеинат - 1,16.

Концентрация, %	Факторы показателей преломления					
	Натрия парааминосалицилат 2 H ₂ O	Натрия салицилат	Натрия тетраборат 10 H ₂ O	Натрия тиосульфат 5 H ₂ O	Натрия хлорид	Натрия Цитрат 5л H ₂ O
1	0,00198	0,00201	0,00110	0,00100	0,00170	0,00200
2		0,00201	0,00110	0,00124	0,00169	0,00150
3		0,00201	0,00110	0,00133	0,00168	0,00167
4		0,00201	0,00107	0,00125	0,00167	0,00150

25	0,00210	0,00129				
30	0,00209					
40	0,00206					
Концентрация, %	Факторы показателей преломления					
	Натрия парааминосалицилат • 2 H ₂ O	Натрия салицилат	Натрия тетраборат • 10 H ₂ O	Натрия тиосульфат • 5 H ₂ O	Натрия хлорид	Натрия цитрат • 5 H ₂ O
5		0,00201	0,00106	0,00120	0,00167	0,00160
6		0,00201	0,00103	0,00117	0,00166	0,00150
7		0,00201	0,00100	0,00121	0,00165	0,00157
8		0,00201	0,00100	0,00125	0,00165	0,00162
9		0,00200	0,00100	0,00122	0,00164	0,00156
10		0,00200	0,00100	0,00120	0,00164	0,00150
15		0,00199		0,00120	0,00160	
20		0,00198		0,00120	0,00157	
25				0,00120	0,00154	
30				0,00120		
40				0,00115		
50				0,00112		
60				0,00110		

Концентрация, %	Факторы показателей преломления					
	Натрия цитрат кислый (Натрия гидроцитрат) • Г ₂ H ₂ O	Новокаин	Новокаин-амид	Норсульфазол-натрий • 6 H ₂ O*	Норсульфазол-натрий безводный	Пилокарпина гидрохлорид
1	0,00100	0,00222	0,00230	0,00171	0,00238	0,00160
2	0,00150	0,00222	0,00230	0,0017,1	0,00238	0,00165
3	0,00133	0,00222	0,00230	0,00171	0,00238	0,00166
4	0,00150	0,00222	0,00230	0,00171	0,00238	0,00167
5	0,00140	0,00222	0,00230	0,00171	0,00237	0,00166
6	0,00133	0,00222	0,00230	0,00171	0,00237	0,00166
7	0,00143	0,00221	0,00230	0,00171	0,00237	0,00166
8	0,00138	0,00221	0,00230	0,00170	0,00236	0,00166
9	0,00144	0,00219	0,00230	0,00171	0,00237	0,00166
10	0,00140	0,00220	0,00230	0,00171	0,00237	0,00166
15		0,00221		-		

05%; коэффициент пересчета на

безводный норсульфазол-натрий - 1,39.

Концентрация, %	Факторы показателей преломления					
	Резорцин	Салюзид растворимый • H ₂ O	Сахароза	Стрептоцид рас-творимый • H ₂ O	Сульфацил-натрий • H ₂ O	Тиамин бромид • ½ H ₂ O
1	0,00200	0,00230	0,00143	0,00190	0,00200	0,00200
2	0,00200	0,00230	0,00143	0,00190	0,00190	0,00195
3	0,00200	0,00230	0,00143	0,00190	0,00193	0,00193
4	0,00200	0,00230	0,00143	0,00190	0,00195	0,00192
5	0,00200	0,00230	0,00143	0,00188	0,00196	0,00190

Концентрация, %	Факторы показателей преломления					
	Резорцин	Салюзид растворимый • H ₂ O	Сахароза	Стрептоцид растворимый	Сульфацил-натрий • HgO	Тиамин бромид • ½ H ₂ O
6		0,00230	0,00143	0,00188	0,00197	0,00190
7		0,00230	0,00143	0,00188	0,00197	
8		0,00230	0,00143	0,00188	0,00197	
9		0,00230	0,00143	0,00188	0,00198	
10		0,00230	0,00143	0,00188	0,00198	
15			0,00143		0,00199	
20			0,00143		0,00199	
25			0,00143		0,00199	
30			0,00143		0,00199	
40			0,00142			
50			0,00142			

Концентрация, %	Факторы показателей преломления					
	Фетанол	Формальдегид раствор*	Хлоралгидрат ¹	Этазолнатрий	Этилморфина гидрохлорид • • 2 H ₂ O	Эфедрина гидрохлорид
1		0,00109	0,00111	0,00200	0,00190	0,00200
2		0,00109	0,00112	0,00200	0,00185	0,00200
3	0,00195	0,00110	0,00114	0,00200	0,00183	0,00200
4		0,00110	0,00115	0,00200	0,00182	0,00200
5	0,00195	0,00110	0,00114	0,00200	0,00182	0,00200
6		0,00110	0,00114	0,00200	0,00182	0,00200
7		0,00111	0,00114	0,00200	0,00181	0,00200
8		0,00111	0,00114	0,00200	0,00183	0,00200
9		0,00111	0,00114	0,00200		0,00200
10		0,00111	0,00113	0,00200		0,00200
15		0,00112	0,00113			
20		0,00113	0,00113			
25		0,00114	0,00113			
30		0,00115	0,00113			
35		0,00116				
40		0,00117				

* Чтобы найти содержание формалина в растворе в процентах, надо процентное содержание формальдегида, найденное по таблице, умножить на коэффициент 2,7. Этот коэффициент берут из расчета среднего содержания формальдегида в формалине (37%).

Формулы для расчета факторов показателей преломления водных растворов лекарственных веществ с массообъемной концентрацией

Лекарственное вещество	Формула для расчета фактора	Максимальная концентрация раствора лекарственного вещества, для которой формула справедлива
Гексаметилентетрамин	$F = 0,00167 + 1,3 \times 10^{-6} \times C$	40
Кальция хлорид • 6 H ₂ O	$F = 0,00118 - 2,0 \times 10^{-6} \times C$	50
Магния сульфат • 7 H ₂ O	$F = 0,00096 - 2,8 \times 10^{-6} \times C$	50
Натрия бензоат	$F = 0,00217 - 2,8 \times 10^{-6} \times C$	40
Натрия бромид	$F = 0,00134 - 2,0 \times 10^{-6} \times C$	25
Натрия хлорид	$F = 0,00170 - 6,5 \times 10^{-6} \times C$	25

Показатели преломления дистиллированной воды для желтой линии натрия (λ=589,3 нм - среднее значение для дублета)

t, °C	Показатель преломления	n _D	Показатель преломления
15	1,33339	21	1,33290

16	1,33331	22	1,33280
17	1,33324	23	1,33271
18	1,33316	24	1,33261
19	1,33307	25	1,33250
20	1,33299		

Показатели преломления водных растворов лекарственных веществ с массообъемной концентрацией

Показатель преломления, 0	Концентрация растворов, %					
	Амидопирин	Аммония хлорид	Барбитал-натрий	Гексаме-тилентетра-мин	Глюкоза безводная	Калия бромид
<i>По</i>						
1,3340	0,44	0,50	0,55	0,60	0,70	0,83
1,3350	0,89	1,00	1,10	1,20	1,41	1,67
1,3360	1,33	1,50	1,65	1,79	2,11	2,51
1,3370	1,78	2,00	2,20	2,39	2,82	3,35
1,3380	2,22	2,50	2,75	2,99	3,52	4,19
1,3390	2,67	3,00	3,30	3,58	4,23	5,04
1,3400	3,11	3,50	3,85	4,18	4,93	5,89
1,3410	3,56	4,00	4,40	4,77	5,63	6,74
1,3420	4,00	4,50	4,95	5,37	6,34	7,60
1,3430	4,44	5,00	5,49	5,96	7,04	8,45
1,3440	4,89	5,50	6,04	6,55	7,75	9,31
1,3450	5,33	6,00	6,59	7,15	8,45	10,17
1,3460		6,50	7,14	7,74	9,15	11,04
1,3470		7,00	7,69	8,33	9,86	11,90
1,3480		8,00	8,24	8,92	10,56	12,77
1,3490		8,50	8,79	9,51	11,27	13,64
1,3500		9,00	9,34	10,10	11,97	14,52
1,3510		9,50	9,89	10,69	12,68	15,40
1,3520		10,00	10,44	11,28	13,38	16,28
1,3530		10,50	10,99	11,87	14,08	17,16
1,3540		11,00	11,54	12,45	14,79	18,04
1,3550		11,50	12,09	13,04	15,49	18,93
1,3560		12,00	12,64	13,63	16,20	19,82
1,3570		13,00	13,19	14,21	16,90	20,71
1,3580		13,50	13,74	14,80	17,61	21,61
1,3590		14,00	14,29	15,38	18,31	22,51
1,3600		14,50	14,84	15,97	19,01	23,41
1,3610		15,00	15,38	16,55	19,72	24,32
1,3620		15,50		17,14	20,42	
1,3630		16,00		17,72	21,13	
1,3640		17,00		18,30	21,83	
1,3650		17,50		18,88	22,54	
1,3660		18,00		19,47	23,24	
1,3670		19,00		20,05	23,94	
1,3680		19,50		20,63	24,65	
1,3690		20,00		21,21	25,35	
1,3700				21,79	26,06	
1,3710				22,36	26,76	
1,3720				22,94	27,46	
1,3730				23,52	28,17	
1,3740				24,10	28,87	
1,3750				24,68	29,58	
1,3760				25,25	30,28	
1,3770				25,83	30,99	
1,3780				26,40	31,69	
1,3790				26,98	32,39	
1,3800				27,55	33,10	
Показатель преломления, 20	Концентрация растворов, %					
	Амидопирин	Аммония хлорид	Барбитал-натрий	Гексаме-тилентетра-мин	Глюкоза безводная	Калия бромид
<i>По</i>						
1,3810				28,13	33,80	
1,3820				28,70	34,51	
1,3830				29,27	35,21	
1,3840				29,85	35,92	

1,3850				30,42	36,62	
1,3860				30,99	37,32	
1,3870				31,56	38,03	
1,3880				32,13	38,73	
1,3890				32,70	39,44	
1,3900				33,27	40,14	
1,3910				33,84	40,85	
1,3920				34,41	41,55	
1,3930				34,98	42,25	
1,3940				35,54	42,96	
1,3950				36,11	43,66	
1,3960				36,68	44,37	
1,3970				37,24	45,07	
1,3980				37,81	45,77	
1,3990				38,37	46,48	
1,4000				38,94	47,18	
1,4010				39,50	47,89	
1,4020				40,07	48,59	
1,4030					49,30	
1,4040					50,00	
1,4050					50,70	

Показатель пре- ломления, <i>По</i>	Концентрация растворов, %					
	Калия йодид	Калия хлорид	Кальция хлорид •• 6 Н ₂ О	Кислота аскорбино- вая	Кислота борная	Кодеина фосфат •• 1 V Н ₂ О
1,3340	0,77	0,77	0,85	0,62	1,49	0,56
1,3350	1,54	1,54	1,70	1,25	2,99	1,11
1,3360	2,31	2,31	2,55	1,88	4,48	1,67
1,3370	3,08	3,08	3,41	2,50		2,22
1,3380	3,85	3,85	4,27	3,13-		2,78
1,3390	4,62	4,67	5,13	3,77		3,33
1,3400	5,38	5,46	5,99	4,40		3,89
1,3410	6,15	6,24	6,86	5,03		4,44
1,3420	6,92	7,04	7,73	5,69		5,00
1,3430	7,69	7,84	8,60	6,33		5,56
1,3440	8,46	8,64	9,47	6,96		6,11
1,3450	9,23	9,44	10,35	7,59		6,67
1,3460	10,00	10,24	11,23	8,24		7,22
1,3470	10,77	11,05	12,11	8,91		7,78
1,3480	11,54	11,87	13,00	% 9,55		8,33
1,3490	12,31	12,68	13,89	10,19		8,89
1,3500	13,08	13,50	14,78			9,44
1,3510	13,85	14,32	15,67			10,00
1,3520	14,62	15,14	16,57			10,56
Показатель пре- ломления, <i>По</i>	Концентрация растворов, %					
	Калия йодид	Калия хлорид	Кальция хлорид •• 6Н ₂ О	Кислота аскорбино- вая	Кислота борная	Кодеина фосфат •• 1 ½Н ₂ О
1,3530	15,38	15,97	17,47			11,11
1,3540	16,15		18,37			
1,3550	16,92		19,27			
1,3560	17,69		20,18			
1,3570	18,46		21,09			
1,3580	19,23		22,01			
1,3590	20,00		22,92			
1,3600	20,77		23,85			
1,3610			24,77			
1,3620			25,70			
1,3630			26,63			
1,3640			27,56			
1,3650			28,50			
1,3660			29,44			
1,3670			30,38			
1,3680			31,32			
1,3690			32,27			
1,3700			33,23			
1,3710			34,18			
1,3720			35,14			
1,3730			36,11			
1,3740			37,08			

1,3750			38,05			
1,3760			39,02			
1,3770			40,00			
1,3780			40,98			
1,3790			41,97			
1,3800			42,96			
1,3810			43,95			
1,3820			44,95		t	
1,3830			45,95			
1,3840			46,96			
1,3850			47,97			
1,3860			48,98			
1,3870			50,00			
1,3880			51,03			
1,3890			52,05			

Показатель преломления, 20 <i>n_D</i>	Концентрация растворов, %					
	Кофеин-бензоат натрия	Магния сульфат •• 7 H ₂ O	Меди сульфат •• 5 H ₂ O	Натрия бензоат	Натрия бромид	Натрия гидрокарбонат
1,3340	0,52	1,04	0,85	0,46	0,75	0,80
1,3350	1,04	2,10	1,68	0,92	1,50	1,60
1,3360	1,56	3,15	2,61	1,38	2,25	2,40
1,3370	2,08	4,22	3,51	1,85	3,00	3,20
1,3380	2,60	5,29	4,39	2,31	3,75	4,00

продолжение

Показатель преломления, n _D ²⁰ По	Концентрация растворов, %					
	Кофеин-бензоат натрия	Магния сульфат • 7H ₂ O	Меди сульфат • 5H ₂ O	Натрия бензоат	Натрия бромид	Натрия гидрокарбонат
1,3390	3,12	6,37	5,31	2,77	4,51	4,80
1,3400	3,65	7,45	6,19	3,24	5,27	5,60
1,3410	4,17	8,55	7,14	3,70	6,02	6,40
1,3420	4,69	9,65	8,04	4,17	6,79	7,20
1,3430	5,21	10,75	8,89	4,64	7,55	8,00
1,3440	5,73	11,87	9,82	5,10	8,31	8,80
1,3450	6,25	12,99	10,71	5,57	9,08	9,60
1,3460	6,77	14,12	11,61	6,04	9,85	10,40
1,3470	7,29	15,26	12,50	6,51	10,62	
1,3480	7,81	16,41	13,40	6,98	11,39	
1,3490	8,33	17,57	14,30	7,44	12,16	
1,3500	8,85	18,73		7,91	12,94	
1,3510	9,38	19,90		8,39	13,71	
1,3520	9,90	21,09		8,86	14,49	
1,3530	10,42	22,28		9,33	15,27	
1,3540	10,94	23,48		9,80	16,06	
1,3550	11,46	24,70		10,27	16,84	
1,3560	11,98	25,92		10,75	17,63	
1,3570	12,50	27,15		11,22	18,42	
1,3580	13,02	28,39		11,70	19,21	
1,3590	13,54	29,65		12,17	20,00	
1,3600	14,06	30,91		12,65	20,79	
1,3610	14,58	32,19		13,13	21,59	
1,3620	15,10	33,48		13,60	22,39	
1,3630	15,62	34,77		14,08	23,19	
1,3640	16,15	36,09		14,56	23,99	
1,3650	16,67	37,41		15,04	24,80	
1,3660	17,19	38,76		15,52	25,61	
1,3670	17,71	40,10		16,00		
1,3680	18,23	41,47		16,48		
1,3690	18,75	42,86		16,96		
1,3700	19,27	44,25		17,44		
1,3710	19,79	45,66		17,93		
1,3720	20,31	47,09		18,41		
1,3730	20,83	48,54		18,89		
1,3740	21,35	50,00		19,38		
1,3750		51,48		19,86		
1,3760				20,35		
1,3770				20,84		
1,3780				21,32		
1,3790				21,81		
1,3800				22,30		
1,3810				22,79		
1,3820				23,28		
1,3830				23,77		
1,3840				*24,26		

Показатель преломления, n _D ²⁰ По	Концентрация растворов, %					
	Натрия йодид	Натрия салицилат	Натрия тиосульфат • 5 H ₂ O	Натрия хлорид	Натрия цитрат • 5H ₂ O	Натрия цитрат кислый (Натрия гидроцитрат) • 1 H ₂ O
1,3340	0,70	0,50	1,00	0,59	0,50	1,00
1,3350	1,40	1,00	1,80	1,18	1,00	1,50
1,3360	2,10	1,49	2,20	1,78	2,00	2,00
1,3370	2,80	1,99	3,00	2,37	2,50	3,00
1,3380	3,50	2,49	4,00	2,97	3,00	3,50
1,3390	4,20	2,99	5,00	3,58	4,00	4,00
1,3400	4,90	3,48	6,00	4,18	4,50	5,00
1,3410	5,59	3,98	6,80	4,79	5,00	6,00
1,3420	6,29	4,48	7,20	5,41	6,00	6,50
1,3430	6,99	4,98	8,00	6,02	6,50	7,00
1,3440	7,69	5,48	9,00	6,64	7,00	8,00
1,3450	8,39	5,98	10,00	7,26	7,50	8,50
1,3460	9,09	6,48	11,00	7,88	8,00	9,00

продолжение

1,3470	9,79	6,98	11,80	8,51	9,00	10,00
1,3480	10,49	7,48	12,20	9,14	10,00	
1,3490	11,19	7,98	13,00	9,78		
1,3500	11,89	8,49	14,00	10,41		
1,3510	12,59	8,99	15,00	11,05		
1,3520	13,29	9,50	15,80	11,70		
1,3530	13,99	10,00	16,20	12,35		
1,3540	14,69	10,51	17,20	13,00		
1,3550	15,38	11,01	18,00	13,65		
1,3560	16,08	11,52	19,00	14,31		
1,3570	16,78	12,02	20,00	14,97		
1,3580	17,48	12,53	21,00	15,64		
1,3590	18,18	13,04	22,00	16,31		
1,3600	18,88	13,55	22,80	16,99		
1,3610	19,58	14,06	23,20	17,66		
1,3620	20,28	14,57	24,00	18,35		
1,3630		15,00	25,00	19,03		
1,3640		15,59	26,00	19,72		
1,3650		16,10	27,00	20,42		
1,3660		16,61	27,80	21,12		
1,3670		17,10	28,20	21,82		
1,3680		17,63	29,00	22,53		
1,3690		18,15	30,00	23,24		
1,3700		18,66	31,00	23,96		
1,3710		19,18	32,00	24,68		
1,3720		19,69	33,00	25,41		
1,3730		20,21	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			
Показатель пре- ломления, 20 P _B	Концентрация растворов, %					
	Натрия йодид	Натрия салицилат	Натрия тиосульфат • 5H ₂ O	Натрия хлорид	Натрия цитрат • • 5H ₂ O	Натрия цитрат кислый (Натрия гидроцитрат) • • 1 1/2 H ₂ O
1,3830			44,00		20	
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			
Показатель пре- ломления, 20 P ₀	Концентрация растворов, %					
	Новокаин	Норсуль- фазол-на- трий • ■ 6 H ₂ O	Сульфа-цил- на-трий • H ₂ O	Формаль- дегида раствор*	Хлорал- гидрат	Эфедрина гидрохлорид
1,3340	0,45	0,58	0,50	0,92	0,90	0,50
1,3350	0,90	1,17	1,00	1,83	1,80	1,00
1,3360	1,35	1,75	1,60	2,74	2,65	1,50

продолжение

1,3370	1,80	2,33	2,10	3,64	3,50	2,00
1,3380	2,25	2,92	2,60	4,54	4,35	2,50
1,3390	2,70	3,50	3,10	5,44	5,25	3,00
1,3400	3,15	4,08	3,60	6,34	6,15	3,50
1,3410	3,60	4,67	4,10	7,23	7,00	4,00
1,3420	4,05	5,25	4,60	8,12	7,90	4,50
1,3430	4,50	5,86	5,10	" 9,0!	8,80	5,00
1,3440	4,95	6,44	5,60	9,91	9,70	5,50
1,3450	5,40	7,03	6,10	10,80	10,60	6,00
1,3460	5,85	7,63	6,60	11,68	11,50	6,50
1,3470	6,30	8,21	7,10	12,55	12,40	7,00
1,3480	6,80	8,79	7,60	13,43	13,30	7,50
1,3490	7,25	9,38	8,10	14,30	14,15	8,00
1,3500	7,70	9,96	8,60		15,00	8,50
				5ТГ7		
1,3510	8,15	10,55	9,10	16,05	15,90	9,00
1,3520	8,65	11,18	9,60	16,90	16,80	9,50
1,3530	9,15		10,10%	17,77	17,70	10,00
1,3540	9,55		10,60	18,63	18,60	10,50
1,3550	10,00		11,10	19,49	19,50	
1,356.0	10,45		11,60	20,34	20,40	

продолжение

Показатель преломления, ²⁰	Концентрация растворов, %					
	Новокаин	Норсуль- фазол-на- трий-• 6 Н ₂ O	Сульфа-цил- на-трий • HgO	Формаль- дегида раствор*	Хлорал- гидрат	Эфедрина гидрохлорид
1,3570	10,90		12,10	21,19	21,30	
1,3580	11,35		12,60	22,05	22,20	
1,3590	11,80		13,10	22,90	23,10	
1,3600	12,25		13,60	23,74	24,00	
1,3610	12,70		14,10	24,58	24,85	
1,3620	13,15		14,60	25,41	25,75	
1,3630	13,60		15,10	26,26	26,60	
1,3640	14,05		15,60	27,09	27,50	
1,3650	14,50		16,10	27,93	28,40	
1,3660	14,95		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		
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			

* Чтобы найти содержание формалина в растворе в процентах, надо процентное содержание формальдегида, найденное по таблице, умножить на коэффициент 2,7. Этот коэффициент берут из расчета среднего содержания формальдегида в формалине (37%).

**Показатели преломления водных растворов глицерина
(концентрация - массовая доля вещества в процентах)**

Концентрация глицерина, %	²⁰	Концентрация глицерина, %	²⁰
85	1,4508	93	1,4629
86	1,4524	94	1,4644
87	1,4539	95	1,4660
88	1,4554	96	1,4675
89	1,4569	97	1,4691
90	1,4584	98	1,4707
91	1,4599	99	1,4723
92	1,4614	100	1,4740

**Показатели преломления водных растворов уксусной кислоты
(концентрация - массовая доля вещества в процентах*)**

Концентрация кислоты уксусной, %	²⁰	Концентрация кислоты уксусной, %	²⁰
-------------------------------------	---------------	-------------------------------------	---------------

5	1,3366	60	1.3702
10	1,3402	70	1,3740
20	1,3473	80	1,3769
30	1,3540	90	1,3772
40	1,3599	100	1,3719
50	1,3655		

* Интерполировано на целочисленные значения концентраций.

Показатели преломления органических жидкостей

Название	Показатель преломления, n_D^{20}
Ацетон	1,3586
Диметилсульфоксид (ДМСО)	1,4795
Диметилформамид (ДМФА)	1,4303
Диэтиловый эфир	1,3528
Изопропиловый спирт	1,3773
Хлороформ	1,4456

Показатели преломления спирто-водных растворов с объемной концентрацией

Концентрация спирта, об. %	Показатель преломления при 20 °С	Поправка показателя преломления на 1% спирта	Температурный коэффициент
0	1,33299		MO^{n4}
1	1,33345	$4,5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot IO^{n4}$
2	1,33400	$5,5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot IO^{n4}$
3	1,33444	$4,4 \cdot 10^{-4}$	$1,110^{-4}$
4	1,33493	$4,9 \cdot IO^{n4}$	$1,110^{n4}$
5	1,33535	$4,2 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$
6	1,33587	$5,2 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$
7	1,33641	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$
8	1,33700	$5,9 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$
9	1,33760	$6,0 \cdot IO^{-4}$	$1,3 \cdot HI^{-4}$
10	1,33808	$4,8 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$
11	1,33870	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$
12	1,33924	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$
13	1,33977	$5,3 \cdot IO^{n4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$
14	1,34043	$6,6 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 1C^{-4}$
15	1,34096	$5,3 \cdot IO^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{n4}$
16	1,34158	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,510^{n4}$
17	1,34209	$5,1 \cdot IO^{n4}$	$1,5 \cdot IO^{n4}$
18	1,34270	$6,1 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot IO^{n4}$
19	1,34330	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot IO^{n4}$
20	1,34390	$6,010^{-4}$	$1,6 \cdot IO^{n4}$
21	1,34452	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{n4}$
22	1,34512	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,7 \cdot 10^{n4}$
23	1,34573	$6,110^{n4}$	$1,8 \cdot 10^{n4}$
24	1,34635	$6,2 \cdot 10^{n4}$	$1,9 \cdot 10^{-4}$
25	1,34697	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{n4}$
30	1,35000	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot IO^{n4}$
35	1,35320	$6,4 \cdot 10^{-4}$	$2,1 \cdot IO^{n4}$
40	1,35500	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{n4}$
45	1,35700	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot IO^{n4}$
50	1,35900	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$2,6 \cdot IO^{n4}$
55	1,36060	$3,2 \cdot 10^{-4}$	$2,6 \cdot IO^{n4}$
60	1,36180	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$3,4 \cdot IO^{n4}$
65	1,36300	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$3,6 \cdot IO^{n4}$
70	1,36380	$1,6 \cdot IO^{-4}$	$3,810^{n4}$
75	1,36450	$1,4 \cdot 10^{-4}$	$4,0 \cdot 10^{n4}$

Факторы показателей преломления растворов лекарственных веществ, приготовленных на 95% спирте*

Концентрация, %	Факторы показателей преломления					
	Амидопирин	Анестезин	Антипири н	Бромкамф ора	Гексамети лентетрам ин	Камфора
1	0,00195	0,002225	0,00204	0,001102	0,00150	0,001063
2	0,00194	0,002200	0,00203	0,001094	0,00149	0,001056
3	0,00193	0,002175	0,00202	0,001086	0,00148	0,001049
4	0,00192	0,002150	0,00201	0,001078	0,00147	0,001042
5	0,00191	0,002125	0,00200	0,001070	0,00146	0,001035
6	0,00190	0,002100	0,00199	0,001062	0,00145	0,001028
7	0,00189	0,002075	0,00198	0,001054	0,00144	0,001021
8	0,00188	0,002050	0,00197	0,001046	0,00143	0,001014
9	0,00187	0,002025	0,00196	0,001038	0,00142	0,001007
10	0,00186	0,002000	0,00195	0,001030	0,00141	0,001000

Концентрация, %	Факторы показателей преломления					
	Кислота бензойная	Кислота салициловая	Кодеин	Ментол	Новокаин	Стрептоци д
1	0,00170	0,00159	0,00193	0,001164	0,00220	0,00224
2	0,00169	0,00158	0,00192	0,001148	0,00217	0,00212
3	0,00168	0,00157	0,00191	0,001132	0,00215	0,00200
4	0,00167	0,00156	0,00190	0,001116	0,00212	
5	0,00166	0,00155	0,00189	0,001100	0,00210	
6	0,00165	0,00154	0,00188	0,001084	0,00208	
7	0,00164	0,00153	0,00187	0,001068	0,00205	
8	0,00163	0,00152	0,00186	0,001052	0,00203	
9	0,00162	0,00151	0,00185	0,001036	0,00200	
10	0,00161	0,00150	0,00184	0,001020	0,00198	

масса вещества / объем растворителя x 100%.

Концентрация, %	Факторы показателей преломления			
	Терпингидрат	Тимол	Фенилсалицилат	Фенобарбитал
1	0,001075	0,00168	0,00190	0,00189
2	0,001070	0,00167	0,00189	0,00189
3	0,001065	0,00166	0,00188	0,00187
4	0,001060	0,00165	0,00187	0,00186
5	0,001055	0,00164	0,00186	0,00185
6	-0,001050	0,00163	0,00185	0,00184
7	0,001045	0,00162	0,00184	0,00183
8	0,001040	0,00161	0,00183	0,00182
9	0,001035	0,00160	0,00182	0,00181
10	0,001030	0,00159	0,00181	0,00180

♦Концентрация растворов выражена как:

Поправки показателей преломления на содержание некоторых лекарственных веществ в спирто-водных растворах с массообъемной концентрацией

Концентрация лек. вещества, %	Разбавленный 2:1 раствор кислоты салициловой	Разбавленный 1:2 раствор кислоты борной	Разбавленный 1:2 раствор резорцина
1	0,00094	0,00014	0,00059
2	0,00188	0,00028	0,00118
	0,00282	0,00042	0,00178
4	0,00376	0,00056	0,00236
	0,00469		0,00296
10			0,00576
15			0,00872

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Коэффициенты увеличения объема (КУО)*

Наименование	данные растворы: КУО, мл/г	спиртовые растворы		данные суспензии: КУО, мл/г
		КУО, мл/г	концентрация спирта, %	

изил	0	9		
мония хлорид	2			
альгин	8	7		
естезин		5	90, 96	
гипирин	5	8		
обамил	6			
обитал		7		
обитал-натрий	4			
Бензилпенициллина натриевая соль	8			
омкамфора		0		
смута нитрат основной				9
саметилентетрамин	8	9	90	
окоза безводная	4			
Глюкоза с влажностью 10%	9			
ина белая				9
базол	2	6		
каин	6			
медрол	6	7	90, 96	
латин	5			
латоза	3			
рниазид	2			
д		2	90, 96	
Иод в растворе калия йодида	3			
ния бромид	7	6		
ния йодид	5			
ния перманганат	6			
ния хлорид	7			
пция глицерофосфат				6
пция глюконат	0			
пция карбонат				8
пция лактат	7			
Наименование	днные растворы: КУО, мл/г	иртовые растворы КУО, мл/г	нцентрация спирта, %	днные суспензии: КУО, мл/г
пция хлорид	8			
мфора		3	90, 96	
обамид	3			
слота аминокaproновая	9			
слота аскорбиновая	1			
Кислота ацетилсалициловая		2		
слота бензойная		7	90, 96	
слота борная	8	5	90, 96	
слота глутаминовая	2			
слота лимонная	2			
слота салициловая		7	90, 96	
ларгол	1			
ахмал	8			7
феин-бензоат натрия	5			
вомицетин		6	90, 96	
гния оксид				4
гния сульфат	0			
затон	7			
нтол		0	90, 96	
тилурацил				9**
тилцеллюлоза	1			
грия ацетат	1			
грия ацетат безводный	2			
грия бензоат	0			
грия бромид	6	0	70	
грия гидрокарбонат	0			
грия гидроцитрат	6			

Гриция йодид	8			
Гриция нитрат	8			
Гриция нитрит	7			
Гриция нуклеинат	5			
Гриция	4			
а-аминосалицилат				
Гриция салицилат	9			
Наименование	данные растворы: КУО, мл/г	иртовые растворы КУО, мл/г	концентрация спирта, %	данные суспензии: КУО, мл/г
Натрия сульфат (кристаллогидрат)	3			
Гриция тетраборат	7			
Гриция тиосульфат	1			
Гриция хлорид	3			
Гриция цитрат	8			
вокаин	1	1	90	
вокаинамид	3			
осульфазол				5
осульфазол-натрий	1			
арсол				9
оре натрия гидрокарбоната	7			
паверина гидрохлорид	7	1		
пикарпина гидройодид	0			
псин	1			
локарпина гидрохлорид	7			
ридоксина гидрохлорид	1			
ливинилпирролидон	1			
отаргол	4			
орцин	9	7	90, 96	
карроза	3			
инца ацетат	0			
ра				8***
ребра нитрат	8			
азмолитин	6			
ирт поливиниловый	7			
рептомицина сульфат	8			
рептоцид				9
рептоцид растворимый	4			
льгин				5
льфадимезин				8
льфацил-натрий	2			
		%5		
льк				4
нин	5	0	90, 96	
Наименование	данные растворы: КУО, мл/г	иртовые растворы КУО, мл/г	концентрация спирта, %	данные суспензии: КУО, мл/г
опингидрат		7		
амина бромид	1			
имекаин	9			
мол		1	90, 96	
осульфан				6
нол кристаллический	0			
ганол	9			
алазол				5
нина гидрохлорид	1			
орамин Б	1			
оралгидрат	6	9	90, 96	

лина хлорид	9			
нка оксид				1
кристаллогидрат)	1			
нтрат) горичвета сухой стандартизованный Г: 1	0			
Экстракт (концентрат) алтея сухой стандартизованный 1:1	1	1		
итромицин		4		
азол				5
азол-натрий	6			
Этилморфина гидрохлорид	6			
филлин	0	1		
едрина гидрохлорид	4			

* - КУО (приложение 9 к «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм», утвержденной приказом Минздрава РФ от 21 октября 1997 г. № 308) показывает увеличение объема раствора в мл при растворении 1 г лекарственного или вспомогательного вещества при 20°C (мл/г). ** - Суспензия в 30% спирте.

*** - Суспензия в 70%, 90%, 96% спирте.

24

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных форм (в том числе гомеопатических) в аптеках
(утверждены приказом Минздрава РФ от 16 октября 1997 г. № 305).

1. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз (в том числе при фасовке*) порошков и общей массе гомеопатических тритураций.**

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	± 0,3

* - В том числе при фасовке порошковыми дозаторами.

* - 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 тритураций.

2. Отклонения, допустимые в общей массе гранул гомеопатических (в том числе при фасовке) для одной упаковки.

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 1	± 5
Свыше 1 до 100	+ 3

3. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз суппозитория и пилюль.

Определяют среднюю массу взвешиванием (с точностью до 0,01 г) не менее 10 суппозитория (при изготовлении менее 10 штук взвешивают все суппозитории) или пилюль. Отклонения в массе суппозитория и пилюль от средней массы определяют взвешиванием каждого суппозитория или пилюли с минимальной выборкой 5 штук.

Допустимые отклонения от средней массы не должны превышать:

для суппозитория ± 5%

"Г. о.

- для пилюль массой до 0,3 г ± 10%

- для пилюль массой свыше 0,3 г $\pm 5\%$

4. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в порошках, пилюлях 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

* - Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в порошках, пилюлях и суппозиториях при изготовлении методом выкатывания или выливания, определяются на дозу каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы.

5. Отклонения, допустимые в общем объеме жидких лекарственных форм при изготовлении массо-объемным способом *.

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

далее по тексту (п.п. 7 - 9) следует иметь в виду, что отклонения предусмотрены для жидких лекарственных форм при изготовлении с использованием как концентратов, так и сухих веществ.

6. Отклонения, допустимые в общем объеме растворов для инъекций, изготавливаемых в виде серийной внутриаптечной заготовки, при фасовке (розливе) в градуированные бутылки для крови.

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
До 50	± 10
Свыше 50	± 5

При отмеривании (и фасовке) жидкостей после слива струей дается выдержка на слив капель:

- для невязких жидкостей - в течение 1 мин;
- для вязких - 3 мин.

7. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении массо-объемным способом.

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	± 20
Свыше 0,02 до 0,1	± 15
Свыше 0,1 до 0,2	± 10

Свыше 0,2 до 0,5	± 8
Свыше 0,5 до 0,8	± 7
Свыше 0,8 до 1	± 6
Свыше 1 до 2	± 5
Свыше 2 до 5	± 4
Свыше 5	± 3

8. Отклонения, допустимые в общей массе жидких лекарственных форм при изготовлении способом по массе.

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 10	± 10
Свыше 10 до 20	+ 8
Свыше 20 до 50	± 5
Свыше 50 до 150	± 3
Свыше 150 до 200	• ± 2
Свыше 200	± 1

9. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах при изготовлении способом 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

10. Отклонения, допустимые 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

Примечания к пунктам 1 - 10.

1. При определении допустимых отклонений в проверяемых лекарственных средствах, изготовленных в виде серий внутриаптечной заготовки, следует пользоваться нормами отклонений, приведенными в п.п. 1 - 10, а также в действующей нормативной документации, регламентирующей изготовление и контроль качества различных лекарственных форм в аптеках (Методические указания по изготовлению и контролю качества лекарственных средств в аптеках; Методические рекомендации по приготовлению, анализу и использованию лекарственных препаратов; Инструкции по приготовлению и контролю качества лекарственных препаратов в условиях аптек).
2. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении способом по массе или массо-объемным способом, а также в мазях, определяются не на концентрацию

в процентах, а на массу навески каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы. Например, при изготовлении 10 мл 2% раствора пилокарпина гидрохлорида берут массу навески 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. Также при изготовлении лекарственных средств в виде серий внутриаптечной заготовки отклонения, допустимые в массе навески отдельных веществ, определяются на массу навески каждого вещества, взятую для изготовления требуемого объема (или массы) данной серии (в одной емкости от одной загрузки препарата). Например, при изготовлении 2 л 0,9% раствора натрия хлорида берут массу навески 18 г, для которой допускается отклонение $\pm 3\%$. При химическом контроле достаточно установить, что было взято не менее 17,46 г и не более 18,54 г натрия хлорида.

3. При проверке лекарственных средств, изготавливаемых в гомеопатических аптеках по индивидуальным прописям, следует пользоваться нормами отклонений, приведенными в п.п. 1 - 4, 8 -10.

11. Отклонения, допустимые в концентратах *.

При содержании лекарственного вещества до 20% не более $\pm 2\%$ от обозначенного процента.
При содержании лекарственного вещества свыше 20% не более $\pm 1\%$ от обозначенного процента.

* - Указаны отклонения от концентрации, допустимые в концентратах при их изготовлении как массо-объемным способом, так и способом по массе.

12. Отклонения, допустимые в гомеопатических тритурациях, растворах и разведениях жидких лекарственных средств *.

При содержании лекарственного вещества 10% (первое десятичное разведение - Д1) не более $\pm 5\%$ от обозначенного процента.

При содержании лекарственного вещества 1% (второе десятичное разведение - Д2) не более $\pm 5\%$ от обозначенного процента.

При содержании лекарственного вещества 0,1% (третье десятичное разведение - Д3) не более $\pm 10\%$ от обозначенного процента. 246

* - Указаны отклонения от концентраций, допустимые в гомеопатических тритурациях, растворах и разведениях жидких лекарственных средств при их изготовлении в виде концентратов и полуфабрикатов.

НОРМЫ ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ФАСОВКЕ ПРОМЫШЛЕННОЙ ПРОДУКЦИИ В АПТЕКАХ

(утверждены приказом Минздрава РФ от 16 октября 1997 г. № 305).

1. Отклонения, допустимые при фасовке по массе таблеток, драже, капсул (ангро) для одной упаковки *.

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
Свыше 10 до 100	± 3
Свыше 100 до 250	± 2
Свыше 250	$\pm 0,3$

* - На фасовку поштучно таблеток, драже, капсул в индивидуальную упаковку допустимые отклонения не устанавливаются. Недовложенные единицы лекарственной формы считаются браком.

2. Отклонения, допустимые при фасовке жидких лекарственных форм по объему для одной упаковки.

Измеряемый объем, мл	Отклонения, %
До 5	± 8
Свыше 5 до 25	± 5
Свыше 25 до 100	± 3

Свыше 100 до 300	$\pm 1,5$
Свыше 300 до 1000	± 1
Свыше 1000	$\pm 0,5$

3. Отклонения, допустимые при фасовке жидких лекарственных форм по массе для одной упаковки.

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
До 5	± 4
Свыше 5 до 100	± 2
Свыше 100 до 5000	$\pm 0,6$

4. Отклонения, допустимые при фасовке по массе мазей и линиментов для одной упаковки.

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
До 5	± 5
Свыше 5 до 50	± 4
Свыше 50 до 100	$\pm 2,5$
Свыше 100 до 5000	± 1

5. Отклонения, допустимые при фасовке растительного сырья для одной упаковки.

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
До 100	± 5
Свыше 100 до 200	± 3
Свыше 200 до 1000	± 2
Свыше 1000	± 1

6. Отклонения, допустимые при фасовке ваты для одной упаковки.

Измеряемая масса, г	Отклонения, %
Свыше 50 до 100	± 8
Свыше 100 до 250	± 5
Свыше 250	± 4

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Значения величин молярных масс эквивалентов [M (1/z)] и титриметрических факторов пересчета (Т) некоторых лекарственных веществ

Лекарственное вещество	М.м.	титрант (концентрация 0,1 н.)	M (1/z)	(Т)	Расход титранта на 0,1 г лекарственного вещества, мл
1	2	3	4	5	6
		Ce(SO ₄) ₂ · h		3	

				0,01652 0,00412 5	6,05 24,24
				0,00941 1	10,62 15,95
прохлорид 3/4 H ₂ O					
нат•H ₂ O		NaOH, BaCl ₂ ·JCl		0,03474 0,00434 3	2,88 23,03
и					
ина калиевая соль				на натриевую соль	
зелёный			М.м./3 М.м./8	0,01582 0,00593	6,32 16,85
			М.м. М.м./2	0,03084 0,01542	3,24 6,48
			М.м. М.м./4	0,02582 0,006456	3,87 15,49
		J2			
1	2		4	5	6
Дерматол (Bi ₂ O ₃ - 52-56,5%)				0,01165 Bi203	**
		NaOH, AgNO ₃ h	М.м. М.м./2	0,02447 0,012236	
		gNO ₃			
				0,02918 0,01459 0,007295	3,43 6,85 13,71
		JCl, KBrO ₃ , KMnO ₄ кjoз			
		М.м. индикатора)			
нат					
нат • H ₂ O					
нат					
Кальция лактат • 5H ₂ O					
Кальция хлорид • 10H ₂ O					
		NaOH h	М.м. М.м./4	0,01826 0,004566	5,48 21,9
а-					
Кислота аскорбиновая			М.м. М.м./2	0,01761 0,008806	5,68 11,36
а-			М.м.		
ная			М.м.		
и-					

Кислота карболовая

ЖС1|КВЮз

М.м./6

0,001568

63,76

Кислота лимонная	2100H	М.м./3	0,007005	<u>14,27</u>
Кислота никотиновая	2100H Na ₂ S ₂ O ₃	8,12 4,06		
	М.м. 2М.м.			
	0,01231 0,02462			
Кислота салицило- i	2100H KBrO ₃ JC1	7,24		
вая	М.м.	43,44		
	М.м./6	<u>28,96</u>		
	М.м./4			
	0,01381			
	0,002302			
	0,003453			
Кислота уксусная	6000H	М.м.	0,006005	16,65
Кислота фолиевая	4400H	М.м./3	<u>0,01471</u>	<u>6,79</u>
Кислота хлористо-водородная	3600H	М.м.	0,003646	27,42
Кодеин • Н ₂ O	HC, B9	М.м.	0,03174	3,15
J Кодеина фосфат • 1,5H ₂ O	4200H	М.м.	0,04244	2,36
Кокаина гидрохлорид	3800H , NaOH	М.м.	0,03398	2,94
Кофеин «H ₂ O	212,21	М.м./4	0,004855	20,59
Кофеин-бензоат натрия	HC1	М.м. М.м.4431	<u>8,04</u>	
	"		0,0232 0,01244	
Ксероформ (Bi ₂ Q ₃ - 50-5,5%)	1800H Б*	М.м./2	0,01165	Bi203
Левомецитин	3200H * AgNO ₃ , Hg(NO ₃) ₂	3,09 6,18		
	М.м. М.м./2			
	0,03231 0,01615			
Магния окись	4000H В*	М.м./2	<u>0,002016</u>	49,6
Магния сульфат 7H ₂ O	2400H В*	М.м./2	0,01232	8,12
Ме затон	2000H KBrO ₃	М.м./6	<u>0,003395</u>	29,46
Мета шд	286,30	М.м./10	34,9	
			0,002863	
Метиленовый синий • 31H ₂ O	373,91	К ₂ Cr ₂ O ₇ М.м. 8,02	2,67	
		NaOH (по об- ионного обме- на)	246 0,03739	
Метионин	1400H			6
	"			,7 13,4
	М			
	М.м.			
	М.м..2			
	0,014921 0,00746			
Морфина гидрохлорид ' 3H ₂ O	3700H , NaOH	М.м.	0,03758	2,66
I Натрия бензоат	1400H	М.м.	0,01441	6,94
Натрия бромид	1000H	М.м.	0,01029	9,72
Натрия гидрокарб.	8400H	М.м.	0,008401	тту

1	2	3	4	5	6
Натрия гидроцитрат • 1,5H ₂ O					
Натрия метаби-сульфит		h			
но-салицилат • 2H ₂ O					
ит		HC1 JC1	/6	0,002668 5	
Натрия сульфат • 10H ₂ O					
ат • 10H ₂ O					
Натрия тиосульфат •		h			

5H ₂ O					
дву-замещённый • 12H ₂ O					
Натрия фосфат од- нозамещённый • 2H ₂ O					
Натрия цитрат • 5,5H ₂ O					
Норсульфазол-натрий • 6H ₂ O					
1	2	3	4	5	6
Папаверина гидро- хлорид	375,86	AgNO ₃ , NaOH <i>h</i>	М.м. М.м./4	0,03759 0,009396	2,66 10,64
Пилокарпина гид- рохлорид	244,72	AgNO ₃ , NaOH	М.м.	0,02447	4,09
Пиридоксина гид- рохлорид	205,64	AgNO ₃ , NaOH	М.м.	0,02056	4,86
Платифиллина гид- ротартрат	487,5	NaOH	М.м.	0,02438	4,1
Прозерин	334,39	NaOH (после ионного обмена) трилон Б0.01М <i>h</i>	М.м. М.м. М.м./4	0,03344 0,006687 8 0,008359	2,99 14,95 11,96
Резорцин	110,11	KBrO ₃ , JCl Ce (SO ₄) ₂	М.м./6 М.м./4	0,001835 0,002753	54,49 36,32
Ртути дихлорид	271,50	трилон Б*	М.м./2	0,01357	7,37
Стрептоцид	172,21	NaNO ₂ * JCl, KBrO ₃	М.м. М.м./4	0,01722 0,004305	5,8 23,22
Стрептоцид раство- римый	288,28	NaNO ₂ *	М.м.	0,02883	3,47
Сульфгин • H ₂ O	232,26	NaNO ₂ * JCl	М.м. М.м./4	0,02323 0,005806	4,3 17,22
Сульфадимезин	278,33	NaNO ₂ * JCl	М.м. М.м./4	0,02783 0,006958	3,59 14,37
Сульфацил-натрий • H ₂ O	254,24	NaNO ₂ *, HCl	М.м.	0,02542	3,93
Темисал (теобромин-натрий натрия салицилат)	202,25 160,11	NaOH HCl	М.м. М.м.	0,01801 0,01601	**
Теобромин	180,17	NaOH	М.м.	0,01802	5,55
Теофиллин • H ₂ O	198,18	NaOH	М.м.	0,01802 (6/H ₂ O)	5,55
Тиамин бромид • 0,5H ₂ O	435,2	NaOH AgNO ₃ (без титрования NaOH) J2	М.м. М.м./2 М.м./4	0,04352 0,02176 0,01088	2,29 4,59 9,19
1	2	3	4	5	6
Тимол	150,22	KBrO ₃ , JCl	М.м./4	0,003755	26,63
Фенацетин	179,22	NaNO ₂ *	М.м.	0,01792	5,58
Фенобарбитал	232,24	NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,02322	4,31
Фетанол	217,7	NaOH, AgNO ₃ , Hg(NO ₃) ₂ KBrO ₃ , JCl Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./6 М.м./4	0,02177 0,003628 0,005442	4,59 27,59 18,37
Физостигмина са- лицилат	413,5	NaOH Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./1 0	0,04135 0,004135	2,42 24,18
Формальдегид	30,03	J ₂ , Ce(SO ₄) ₂	М.м./2	0,001501	66,6
Фталазол	403,4	NaOH	М.м./2	0,02017	4,96
Фурацилин	198,14	<i>h</i>	М.м./4	0,004954	20,18
Хинина гидрохлорид • 2H ₂ O	396,92	NaOH, AgNO ₃ <i>h</i>	М.м. М.м./6	0,03969 0,006615	2,52 15,11

Хлоралгидрат	165,40	NaOH <i>h</i>	М.м. М.м./2	0,01654 0,00827	6,05 12,09
Цинка окись	81,37	трилон Б*	М.м./2	0,004069	24,57
Цинка сульфат	287,54	трилон Б*	М.м./2	0,01438	6,95
Цитраль	152,2	NaOH JC1, Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./2	0,01522 0,00761 1	6,57 13,14
Этазол	284,36	NaNO ₂ * JC1	М.м. М.м./4	0,02844 0,007109	3,52 14,07
Этазол-натрий	306,34	NaNO ₂ *, HCl	М.м.	0,03063	3,26
Этакридина лактат	343,39	JC1	М.м./4	0,008585	11,65
Этаминал-натрий	248,26	HCl, AgNO ₃	М.м.	0,02483	4,03
Этилморфина гидрохлорид* 2H ₂ O	385,89	NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,03859	2,59
Этоний	585,7	NaOH, AgNO ₃ , Hg(NO ₃) ₂ K ₂ Cr ₂ O ₇ <i>h</i>	М.м./2 М.м./6 М.м./4	0,02929 0,009762 0,014642	3,41 10,24 6,83
Эфуфиллин (теофиллин 80-85% этилендиамин 14-18%)	180,17 60,10	NaOH HCl	М.м. М.м./2	0,01802 0,003005	***
Эфедрина гидрохлорид	201,70	NaOH, AgNO ₃ Na ₂ S ₂ O ₃	М.м. 2М.м.	0,02017 0,04034	4,96 2,48

%

Примечание:

* — Концентрация раствора трилона Б 0,05 М, нитрита натрия—0,1 М.

** — Количество титрованного раствора зависит от содержания Bi₂O₃, в данной партии препарата; аналогично для темисала (от содержания теобромин-натрия и натрия салицилата) и для эуфиллина (от содержания теофиллина и этилендиамина).

■

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Вопросы и задачи по методикам идентификации компонентов лекарственных смесей.

1. Укажите возможные способы обнаружения катионов калия. Дайте обоснование выбору реакции идентификации ионов калия в присутствии ионов кальция. Напишите уравнения химических реакций.
2. Предложите способы определения катионов Na^+ и Ca^{2+} а также анионов Cl^- и SO_3^{2-} в жидкости Полосухина состава:
Натрия хлорида 25 Натрия тиосульфата 0,5 Дайте обоснование методикам и напишите схемы реакций.
3. Объясните возможность обнаружения хлорид- и бромид-ионов при их совместном присутствии в лекарственных смесях с помощью раствора серебра нитрата. Напишите уравнения реакций.
4. Исходя из окислительно-восстановительных свойств калия йодида и калия бромида, дайте обоснование способу их обнаружения при совместном присутствии в лекарственной смеси. Напишите схемы химических реакций.
5. Дайте обоснование выбору наиболее целесообразной реакции идентификации бромид-иона в микстуре, содержащей натрия салицилат и кофеин-бензоат натрия. Напишите схему предложенной реакции и укажите ее результат.
6. Предложите и обоснуйте определение бензоат- и салицилат-ионов при совместном присутствии в лекарственных смесях.
7. Каким одним реагентом можно идентифицировать одновременно натрия салицилат и гексаметиленetetрамин, входящих в микстуры? Объясните и напишите схему химической реакции.
8. Объясните, почему при действии кислоты серной на порошок, содержащий стрептоцид и гексаметиленetetрамин, и последующем нагревании возникает желтое окрашивание. Напишите схему реакции.
9. Предложите реагент, позволяющий обнаружить одновременно оба компонента в лекарственной прописи состава:
Кодеина фосфата - 0,015
Натрия гидрокарбоната - 0,3 Укажите результат реакции и объясните ее химический смысл.
10. При действии на порошок, содержащий дибазол, анальгин и анестезин, раствора натрия нитрита в кислой среде наблюдается быстро исчезающее окрашивание. Затем при добавлении к полученному раствору щелочного раствора Р-нафтола появляется красное окрашивание. Какие ингредиенты смеси были при этом обнаружены? Объясните химические превращения.
11. Предложите способ одновременного обнаружения новокаина и резорцина в лекарственной смеси с помощью одной химической реакции. Напишите схему реакции.

12. Укажите реагент, позволяющий идентифицировать одновременно анальгин и кодеина фосфат при их совместном присутствии в лекарственной прописи (порошок). Дайте обоснование методике, объяснив ее химический смысл.
13. Можно ли обнаружить кислоту аскорбиновую и калия йодид, входящих в состав глазных капель, с помощью одного реагента? В случае такой возможности напишите схемы реакций и укажите их результат.
14. Каким способом можно идентифицировать одновременно натрия гидрокарбонат и гексаметиленetetрамин при их совместном присутствии в лекарственной смеси? Укажите схемы химических реакций и условие их проведения.
15. Предложите реагент, с помощью которого можно последовательно идентифицировать кодеин и ацетилсалициловую кислоту, входящих в состав лекарственной смеси. Дайте обоснование реакциям, укажите их результат и условие проведения.
16. Объясните сущность реакции, позволяющей обнаружить одновременно эуфиллин и эфедрина гидрохлорид при их совместном присутствии в лекарственных смесях. Укажите результат и химические структуры продуктов реакций.
17. Каким одним реагентом можно обнаружить амидопирин и ко-феин-бензоат натрия при их совместном присутствии в лекарственных смесях. Напишите схемы реакций и укажите их результат.
18. Предложите способ обнаружения резорцина и кислоты салициловой при совместном присутствии в смесях. Дайте обоснование выбору реакций и укажите результат.
19. Укажите реакции идентификации анальгина в присутствии амидопирина без разделения и с разделением компонентов смеси. Обоснуйте способ разделения смеси и сущность предложенных реакций.
20. Предложите методику идентификации лекарственной смеси, содержащей эуфиллин, анальгин и амидопирин. Дайте обоснование выбору реакций и условиям их проведения с учетом растворимости и разведения компонентов.
21. Какие затруднения возникают при обнаружении дибазола в присутствии новокаина или папаверина гидрохлорида? Предложите способ его идентификации в подобных лекарственных смесях.
22. В чем особенность обнаружения дибазола в присутствии кислоты аскорбиновой? Укажите условия проведения реакции и ее результат.
23. Дайте обоснование определению подлинности кислоты аскорбиновой и глюкозы при совместном присутствии в смеси на основе их окислительно-восстановительных свойств. Напишите схемы реакций и укажите условия их проведения.
24. Предложите реакцию идентификации глюкозы, проведению которой не мешает присутствие кислоты аскорбиновой. Объясните ее химический смысл.
25. Предложите реакцию идентификации лекарственных веществ производных пурина в лекарственных смесях. Как учитываются условия ее проведения в зависимости от присутствия в смеси других компонентов? Напишите схему предложенной реакции.
26. Почему необходимо разделение компонентов смеси, содержащей эуфиллин и кофеин-бензоат натрия при обнаружении последнего?

Предложите способ разделения и реакции идентификации лекарственных веществ.

27. Какие затруднения возникают при обнаружении амидопирина в присутствии анальгина? Предложите способ его извлечения, реакции идентификации и дайте им обоснование.

28. Дайте обоснование способу разделения и количественному определению лекарственных веществ в следующей прописи:

Амидопирин 0,25 Кофеин 0,05

Напишите схемы реакций и формулы расчета содержания ингредиентов.

29. Исходя из физических (растворимость) и химических свойств теобромина и фенобарбитала предложите способ их разделения и количественного анализа при совместном присутствии в смеси. Напишите схемы реакций.

30. Какие из приведенных лекарственных веществ можно обнаружить по реакции образования ауринового красителя: а) новокаин, б) гексаметилентетрамин, в) кислота салициловая, г) фенобарбитал, д) натрия гидрокарбонат, е) натрия бензоат.

ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Вопросы и задачи по методикам количественного определения компонентов лекарственных смесей.

1. Объясните понятие «средний ориентировочный титр», необходимость его применения и способы расчета.
2. Предложите метод количественного определения натрия и калия хлорида, входящих в состав кровезаменяющих жидкостей. Приведите схемы реакций и необходимые способы расчета.
3. Объясните особенность количественного определения натрия хлорида в присутствии натрия бромиды. Укажите способы их количественной оценки. Напишите схемы химических реакций и формулы расчета содержания веществ.
4. Дайте обоснование возможности применения комплексонометрии в сочетании с различными способами аргентометрии для количественного определения кальция хлорида и калия йодида при совместном присутствии. Напишите схемы химических реакций.
5. Объясните, каким образом можно определить калия йодид и кальция хлорид в одной навеске и с помощью метода меркуриметрии. Напишите схемы химических реакций и необходимые формулы расчета содержания компонентов смеси.
6. Объясните возможность применения йодкрахмального метода Кольтофа для количественного определения калия йодида в присутствии кальция хлорида. Предложите способ количественной оценки последнего. Напишите схемы химических реакций приведенных методов.
7. Приведите примеры окислительно-восстановительных методов, которые можно применить для количественного определения йодидов в присутствии кальция хлорида. Напишите схемы химических реакций.

8. Дайте обоснование способу количественного определения калия йодида в присутствии калия бромида и кальция хлорида на основе различий окислительно-восстановительных свойств этих веществ. Укажите также методы количественной оценки двух последних компонентов смеси. Напишите схемы химических реакций.
9. Объясните возможность количественного определения натрия гидрокарбоната и натрия тетрабората в одной навеске. Напишите схемы химических реакций; укажите особенности расчета содержания веществ.
10. Укажите методы количественного определения цинка сульфата и кислоты борной при совместном присутствии. Объясните необходимость применения калия гексацианоферрата (II) при титровании кислоты борной. Напишите схемы химических реакций.
11. Предложите методику количественного определения глазных капель состава:
Пилокарпина гидрохлорида 0,2
Натрия хлорида 0,046 Воды 10 мл.
Напишите схемы реакций, формулы расчета содержания ингредиентов смеси.
12. Каким образом можно провести количественное определение лекарственных веществ в глазных каплях состава:
Пилокарпина гидрохлорида 0,2
Раствора кислоты борной 2% - 10 мл Дайте обоснование предложенным методам, напишите схемы реакций и формулы расчета содержания веществ.
13. Предложите методику количественного анализа лекарственной прописи состава:
Фурацилина 0,001
Раствора стрептоцида растворимого 0,8% - 10 мл Напишите и объясните химические реакции, лежащие в основе методов количественного определения.
14. Объясните сущность йодометрического титрования кислоты аскорбиновой и глюкозы. Напишите схемы реакций. Дайте обоснование возможности применения данного метода для количественного анализа этих веществ при совместном присутствии в одной навеске.
15. Объясните смысл количественной оценки кислоты аскорбиновой и глюкозы при совместном присутствии путем сочетания рефрактометрии с химическим методом. Напишите расчетные формулы. Есть ли преимущество данного способа по сравнению с титриметрическим определением?
16. Исходя из химических свойств кислоты аскорбиновой и кислоты глютаминовой, дайте обоснование способу их количественного определения при совместном присутствии в одной навеске. Напишите схемы реакций, рассчитайте титр каждого определяемого вещества, дайте обоснование необходимости проведения к одному эквиваленту. Укажите расчетные формулы.
17. Исходя из физических (растворимость) и химических свойств теобромона и фенобарбитала предложите способы их количественного определения при совместном присутствии в смеси. Напишите схемы химических реакций.
18. Объясните возможность количественного определения кислоты ацетилсалициловой и кофеин-бензоата натрия в одной навеске без разделения ингредиентов смеси. Напишите схемы реакций и формулы расчета содержания веществ.
19. Предложите и дайте обоснование различным способам количественного анализа лекарственной смеси состава:
Кислоты ацетилсалициловой 0,3
Фенобарбитала 0,02 Напишите схемы химических реакций. Можно ли определить эти вещества в одной навеске используя общий метод?

20.

Назовите общий метод количественного анализа, который можно применить для определения лекарственных веществ в прописи:

Левомецитина 2,0 Новокаина

1,0

Спирта этилового 70% до 100 мл Укажите особенности его проведения, этапы выполнения и способ расчета содержания веществ. Напишите схемы реакций.'

21. Предложите способы количественного определения амидопирина и бутадина при совместном присутствии:

А) в одной навеске;

Б) в разных навесках.

Дайте обоснование выбору условий титрования. Напишите схемы реакций и формулы расчета содержания веществ.

22. Возможно ли количественное определение амидопирина и кодеина в одной навеске без разделения компонентов смеси? Предложите и обоснуйте способ анализа данной прописи. Напишите схемы химических реакций.

23. Укажите способ извлечения и количественного определения барбитала-натрия из микстур. Напишите схемы химических реакций.

24. На основе физических (растворимость) и химических свойств компонентов смеси, содержащей кислоту ацетилсалициловую и кофеин, предложите способ их разделения и количественного анализа. Напишите схемы химических реакций.

25. Предложите способ разделения лекарственных веществ в прописи, содержащей раствор амидопирина, кофеин-бензоата натрия, гексамети-лентетрамина, а также методы их количественного определения на основе кислотно-основных свойств. Напишите схемы химических реакций, укажите способы расчета содержания веществ.

26. На основе сравнительной характеристики растворимости фенобарбитала и папаверина гидрохлорида предложите способ разделения этих веществ при совместном присутствии в смесях. Укажите методы их количественной оценки. Напишите схемы реакций.

27. Предложите способ разделения смеси, содержащей фенилсалицилат и гексаметилентетрамин, на основе различной растворимости компонентов а также методы их количественного определения. Напишите схемы химических реакций и рассчитайте величины титров анализируемых веществ.

28. Предложите методы количественного определения лекарственных веществ в следующей прописи:

Эуфиллина 0,1

Анальгина

Амидопирина по 0,2 Дайте обоснование выбранным способам титрования и необходимости разделения компонентов смеси. Напишите схемы реакций.

29. Дайте обоснование способам разделения и количественного определения лекарственных веществ в смеси, содержащей амидопирин и кофеин. Напишите схемы реакций и формулы расчета содержания веществ.

30. Объясните необходимость разделения компонентов смеси состава:

Фенобарбитала 0,03 Кофеин-бензоата натрия 0,1 Сахара 0,2

Укажите способы и условия титрования этих веществ. Напишите схемы реакций.

1,3371. Найдите содержание бромкамфоры и глюкозы (в граммах) в одном порошке. Сделайте вывод.

9. На анализ получен раствор состава:

Кислоты салициловой 2,0 Ментола 2,0

Спирта этилового 95% 50 мл. А. Титриметрически было определено, что в 1 мл данного раствора содержится 0,0363 г кислоты салициловой. Рассчитайте содержание кислоты салициловой (в граммах) в общем объеме препарата. Сделайте вывод.

Б. Показатель преломления n_D^{20} данного раствора равен 1,3436. Определите содержание ментола (в граммах) в препарате. Сделайте вывод.

10. На анализ получен раствор состава:

Кислоты салициловой 2,0 Ментола 2,0

Спирта этилового 95% до 50 мл. А. Титриметрически было определено, что в 1 мл данного раствора содержится 0,0390 г кислоты салициловой. Рассчитайте содержание кислоты салициловой (в граммах) в общем объеме препарата. Сделайте вывод.

Б. Показатель преломления n_D^{20} данного раствора равен 1,3444. Определите содержание ментола (в граммах) в препарате. Сделайте вывод.

11. На анализ получен раствор спирта этилового 40% (об.). Показатель преломления n_D^{18} данного раствора, измеренный при 18°C, равен 1,3553. Найдите концентрацию спирта.

12. На анализ получен раствор спирта этилового 95% (об.). После разведения 1:3 показатель преломления n_D^{22} данного раствора, измеренный при 22°C, равен 1,3460. Найдите концентрацию спирта.

13. На анализ получен раствор состава:

Кислоты борной 0,75

Спирта этилового 70% до 25 мл. А. Титриметрически было определено, что в 1 мл данного раствора содержится 0,0292 г кислоты борной. Рассчитайте содержание кислоты борной (в граммах) в общем объеме препарата. Сделайте вывод.

Б. После разведения 1:2 показатель преломления n_D^{17} данного раствора, измеренный при 17°C, равен 1,3469. Найдите концентрацию спирта.

ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Комплексные вопросы и задачи по анализу лекарственных смесей

1. Какие из перечисленных ниже методов можно применить для количественного определения эфедрина гидрохлорида в смеси состава:

Эуфиллина 0,1

Эфедрин гидрохлорида 0,02 Сахара 0,2

а) метод Мора; б) метод Фольгарда; в) метод Фаянса; г) меркуриметрическое титрование.

2. Какие лекарственные вещества могут мешать определению резорцина бромид-броматным методом: а) кислота ацетилсалициловая; б) кислота бензойная; в) кислота борная; г) спирт этиловый; д) пилокарпина гидрохлорид; е) новокаин.

3. Рассчитайте величину молярной массы эквивалента калия йодида при определении его меркуриметрическим методом без индикатора (до образования первого нерастворимого желто-оранжевого осадка) и с индикатором дифенилкарбазоном.

4. Мешает ли теобромин аргентометрическому определению натрия бромида по методу Мора (индикатор - калия хромат)?

5. Сделайте предварительный расчет объема 0,1 н. раствора натрия гидроксида, который должен израсходоваться при количественном определении кислоты борной в глазных каплях состава:

Раствора цинка сульфата 0,25% - 10,0 мл Кислоты борной 0,2 (методика - см. пропись 20).

6. Дайте оценку качества лекарственной смеси состава:

Кальция хлорида 5

Калия йодида

Калия бромида по 2

Воды очищенной до 100 мл, Если при комплексонометрическом определении кальция хлорида на аликвотную долю микстуры (объем - 2 мл) израсходовано 5,85 мл 0,05 М раствора трилона Б ($\kappa = 0,9925$; методика - см. пропись 14).

7. Какая существует зависимость между объемом титранта и молярной массой эквивалента?

Покажите это на примере количественного определения 0,1 г калия йодида методом Фаянса (титрант - 0,1 н. раствор серебра нитрата) и броматометрическим методом (титрант - 0,1 н. раствор калия бромата).

8. Сделайте предварительный расчет аликвотной доли микстуры Шарко, необходимой для количественного определения натрия бромида методом аргентометрии, при условии, что 0,1 н. раствора серебра нитрата ($\kappa = 1,0005$) должно быть израсходовано 2,5 мл.

Состав микстуры:

Настоя корневища с корнями валериана из 6,0 - 200,0 Натрия бромида 6,0
Кодеина фосфата 0,2

9. В жидкой лекарственной форме, приготовленной весо-объемным способом, прописано 4,0 г натрия йодида. А при количественном определении найдено 3,85 г. Чему равно отклонение от прописанной массы (в %)?

10. В каких из приведенных ниже смесей лекарственных веществ можно проводить количественное определение новокаина нитритометрическим методом без предварительного разделения смеси:

1) Новокаина

Эфедрина гидрохлорида по 0,3 Кислоты
борной 0,2 Воды очищенной 100,0 мл

2) Новокаина

Антипирина по 3,0

Димедрола 0,5

Раствора кальция хлорида 5% - 300,0 мл

3) Новокаина 0,1

Экстракта красавки 0,02

Ксероформа 0,1

Масла какао 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Беликов В.Г. Фармацевтическая химия, ч. I «Общая фармацевтическая химия». М., Высш. шк., 1993, ч. II «Специальная фармацевтическая химия». Пятигорск, 1996.

Бокшан Е.В. Исследования в области фармацевтических несо-вместимостей, обусловленных кислотно-основным взаимодействием ингредиентов. Дисс. канд., М., 1977.

Вайсман Г.А. Исследования в области количественного определения фармацевтических препаратов в лекарственных смесях. Дисс. докт. М., 1950.

Вопросы анализа смесей лекарственных веществ. Методические рекомендации по курсу фармацевтической химии. Ленинград, 1987.

Гауптман З., Грефе Ю., Ремане Х. Органическая химия. М., Химия, 1979.

Государственная фармакопея СССР X издания. М., Медицина, 1968.

Государственная фармакопея СССР XI издания. Выпуск I и II, М., Медицина, 1987.

Иоффе Б.В. Рефрактометрические методы химии. Изд. I. Ленинград, 1960; Изд. II. Ленинград 1983.

Котенко А.М., Корытнюк Р.С. Технология и контроль качества растворов для инъекций в аптеках. Киев, Здоровья, 1990.

Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Пособие по качественному анализу лекарств. М., Медицина, 1980.

Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. М., Медицина, 1989.

Лабораторные работы по фармацевтической химии. Под ред. Беликова В.Г., М.,

Высш. шк., 1989.

Максютина Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. Методы анализа лекарств. Киев, Здоровья, 1984.

Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам, ч. I - IV, Рязань, 1981.

Методические рекомендации по приготовлению, анализу и использованию

лекарственных препаратов. Вып. 3, М., 1978.

Перельман Я.М. Анализ лекарственных форм. Ленград, Медгиз, 1961.

Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. Минск, Высшая шк., 1985.

Полюдек-фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Ленинград, 1981.

Пономарев В.Д. Аналитическая химия, ч. I — II, М., Высш. шк., 1982.

Аксенова Э.Н., Андрианова О.П., Арзамасцев А.П. и др. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. Под ред. Арзамасцева. М, Медицина, 1995.

Синев Д.Н., Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств. Ленинград, Медицина, 1989.

Справочник провизора-аналитика. Под ред. Волоха Д.С., Максютиной Н.П. Киев, Здоровья, 1989.

Фармацевтический анализ лекарственных средств. Под ред. Шаповаловой В.А. Харьков, ИМП Рубикон, 1995.

Шемякин Ф.М., Карпов А.Н., Брусенцов А.Н. Аналитическая химия. М., Высш.

шк., 1973.

Эшворт М. Титриметрические методы анализа органических соединений. М., Мир, 1968.

British Pharmacopoeia, London, v.v. I, II, 1993

Hermann J, et al., Pharmazeutische Chemie II. Arzneistoffanalyse, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1981

The United States Pharmacopoeia, 23 revision, 1995

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Амидопирин 82, 94, 208 Аммония хлорид 16 Анальгин 23,
121, 135, 210, 212 Анестезин 115 Барбитал-натрий 96 Бетиол 182
Антигриппин 212 Антигриппокапс Бромгексин 165
145 Бромкамфора 214
Бронхоптил 165

Висмута нитрат основной 91 Настоя травы горичвета 111
 Натрия ацетат 129
 Гексаметилентетрамин 25, 72, 86, 165, 169
 Натрия бензоат 25, 72, 86, 165, 169
 Натрия бромид 25, 27, 67, 96, 111, 204
 Натрия гидрокарбонат 21, 45, 48, 67, f 6, 98, П О
 Натрия салицилат 25, 208
 Натрия тетраборат 72 Натрия тиосульфат 15 Натрия хлорид 14, 15, 27, 45, 67, 72, П О, 129, 205
 Никотинамид 150 Новокаин 22, 24, 37, 102, 108 Новокаин-основание 139
 Норсульфазол-натрий 189
 Глицерин 205
 Глюкоза 26, 29, 115, 201, 204, 211, 214
 Декстраметорфан гидробромид 163
 Дибазол 23
 Дикаин 108
 Димедрол 26, 118, 145, 212 Диоксидин 171 Диоксиколь 171
 Парацетамол 121, 163 Папаверина гидрохлорид 93, 108, 111
 Ихтиол 182 Пиридоксина гидрохлорид 74, 150
 Ингалипт 189 Питофенона гидрохлорид 135
 Прометазина гидрохлорид 163
 Пропилпарабен 169, 178
 Калия бромид 27, 69
 Калия йодид 27, 48, 57, 69
 Калия хлорид 16, 45, 57, 129
 Кальция лактат 145
 Кальция хлорид 15, 16, 27, 45, 69, 129
 Каметон 186
 Камфора 176, 186
 Квинтасоль 129
 Резорцин 22 Релиф 178 Рибофлавин 150 Рингера раствор 45
 Рутин 107, 145
 Спирт коричный 176 Спирт этиловый 219, 220 Стрептоцид 24
 Стрептоцид растворимый 189 Сульфацил-натрий 108
 Стоптуссин 169 Сульфокамфокаин 139
 Кислота аскорбиновая 29, 42, 74, 107, 115, 145, 211, 212
 Кислота ацетилсалициловая 79, 99, 145
 Гиамина мононитрат 150 Тимол 176, 189 Токоферола ацетат 150 Тримекаин 171
 Кислота борная 22, 53, 107 Кислота карболовая 14 Кислота никотиновая 74 Кислота салициловая 217, 221 Фенацетин 97
 Кислотасорбиновая 169 Кислота сульфокамфорная 139 Кислота хлористоводородная 42, 110
 Фенилпропаноламина гидрохлорид 142
 Фенилэфрина гидрохлорида 178
 Фенобарбитал 79, 93, 121
 Фенпиввериния бромид 135
 Кодеин 82
 Кодеина фосфат 21, 121 Колдрекс-найт 163 Кофеин 97, 99, 121 Кофеин-бензоат натрия 25, 94, 108, 210 Ксероформ 102
 Хлоралгидрат 176 Хлорбутанолгидрат 186 Хлорфенирамина малеат 142
 Левомецетин 103, 107 Цианокобаламин 150 Цинка оксид 101 Цинка сульфат 53, 107
 Магния оксид 98 Магния сульфат 195, 204 Магния хлорид 129
 Экстракт белладонны 102 Экстракт красавки густой 182
 Масло гвоздичное 176 Масло мяты перечной 189 Масло печени акулы 178 Масло эвкалиптовое 176, 189
 Экстракт тимьяна жидкий 169
 Экстракт чабреца жидкий 169
 Эссенциале 150
 Метилпарабен 169, 178
 Метилсалицилат 176
 Метилурацил 171
 Эуфиллин 26, 111
 Эфедрина гидрохлорид 26, 37, 118
 Настойка перца стручкового 176
 Эфкамон 176
 Эффект 142

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
1. Виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств	4
2. Методологические основы анализа лекарственных веществ в лекарственных смесях	9
3. Классификация лекарственных веществ по кислотно-основным свойствам, растворимости в воде и органических растворителях	11
4. Определение подлинности лекарственных веществ в смесях	13
4.1. Составление схемы определения подлинности ингредиентов смеси	13
4.1.1. Обнаружение лекарственных веществ неорганической природы.....	13
4.1.2. Обнаружение лекарственных веществ органической природы.....	18
5. Количественное определение лекарственных веществ в смесях	30
5.1. Расчеты при анализе титриметрическими методами	30
5.2. Анализ смесей лекарственных веществ без разделения компонентов	48
5.3. Анализ лекарственных смесей с разделением на компоненты.....	91
6. Способы преодоления несовместимых сочетаний лекарств.....	106
7. Анализ препаратов заводского изготовления	113
7.1. Анализ таблеток	115
7.2. Анализ растворов для инъекций и инфузий.....	128
7.3. Анализ капсул	141
7.4. Анализ сиропов	162
7.5. Анализ мягких лекарственных форм.....	171
7.6. Анализ аэрозолей	186
8. Использование рефрактометрии в фармацевтическом анализе	191
8.1. Общие положения	191
8.2. Анализ жидких лекарственных форм, содержащих одно растворенное вещество.....	193
8.3. Анализ многокомпонентных лекарственных препаратов.....	203
8.3.1. Анализ жидких лекарственных форм.....	203
8.3.1.1. Рефракто-титриметрический анализ.....	203
8.3.1.2. Рефракто-денсиметрический и рефракто-экстракционный методы	206
8.3.2. Анализ порошков.....	209
8.3.2.1. Все компоненты порошка растворимы в одном растворителе	209
8.3.2.2. Компоненты сложного порошка растворяются в разных растворителях.....	214 ■
8.4. Рефрактометрический анализ спиртовых растворов.....	215
8.4.1. Определение концентрации лекарственных веществ в спиртовых растворах.....	216
8.4.2. Определение концентрации спирта в спирто-водных растворах	219
Приложения	222
Список литературы	270
Предметный указатель	272

А.П. Арзамасцев, В.М. Печенников, Г.М. Родионова,
В.Л. Дорофеев, Э.Н. Аксенова

Анализ лекарственных смесей

Учебное пособие

Редактор: Родионов Н.П. Корректор: Алешин
А. А.

ЛР № 066478 от 30.03.99 Налоговые льготы в соответствии с ОК 005-93 Том 2
95 3000 - Книги и брошюры

Подписано в печать 20.09.2000. Формат 60х90/16 Бумага офсетная. Печать
офсетная. Усл.печ.л. 17.2.

Тираж 1020 экз. Заказ 4213.

Воскресенская типография Комитета по делам издательств, полиграфии и
книжной торговли Московской области: 140200, г. Воскресенск Московской
области, ул. Центральная, д. 30.

Издательство "Компания Спутник+" 113208, Сумской пр., д.8, кор.2
тел. (095) 174 3231