

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

Кафедра фармацевтической и токсикологической  
химии имени А.П.Арзамасцева института Фармации  
Зав. кафедрой д.фарм.н., проф. Г.В.Раменская

# **АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ**

**Цикл лекций**

Г.М.Родионова, канд. фарм.н., доцент  
В.М.Печенников, канд. фарм.н., доцент

Под редакцией д.фарм.н., проф. Г.В.Раменской

Москва 2018

# ЛЕКЦИЯ 1

## ОСНОВНАЯ НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ПРИ АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- **Федеральный закон № 61 от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств»** (постоянно обновляется)
- **Отраслевой стандарт ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств».** Утвержден приказом МЗ РФ 01.11.2001 г. № 388
- **Приказ МЗ № 751н от 26.10.2015 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»**
- **Приказ Минпромторга РФ № 916 от 14.06.2013 «Об утверждении правил организации производства и контроля качества лекарственных средств»** (редакция от 18.12.2015 г.)

## **ВИДЫ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (согласно приказу 751н)**

- **Приемочный**
- **Письменный**
- **Опросный**
- **Органолептический**
- **Физический**
- **Химический**
- **Контроль при отпуске**

# МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЯХ



# **КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПО КИСЛОТНО-ОСНОВНЫМ СВОЙСТВАМ, РАСТВОРИМОСТИ В ВОДЕ И ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЯХ**

- **Органические кислоты**
- **Соли органических кислот**
- **Органические основания**
- **Соли органических оснований**
- **Лекарственные вещества органической природы без выраженных кислотных или основных свойств**
- **Лекарственные вещества неорганической природы**

# АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ БЕЗ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ

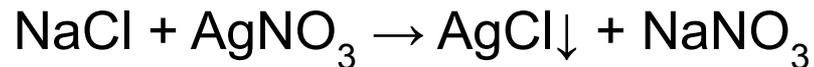
## Смесь №1

*Кислоты хлористоводородной разведенной 4,4 – 100,0*

*Натрия хлорида 5,2*

**Подлинность.** *Натрий-ион.* Капля раствора окрашивает пламя горелки в желтый цвет.

*Хлорид-ион.* К 2-3 каплям раствора прибавляют 2-3 капли разведенной азотной кислоты и 2-3 капли раствора нитрата серебра; выпадает белый творожистый осадок.



*Кислота хлористоводородная.* 1) Каплю раствора наносят на синюю лакмусовую бумагу; появляется красное окрашивание. 2) К 2-3 каплям раствора прибавляют каплю раствора метилового оранжевого; появляется красное окрашивание.

**Количественное определение.** Кислота хлористоводородная.  
Метод нейтрализации: титрант – 0,1 н. раствор натрия гидроксида;  
индикатор – бромфеноловый синий; объем раствора взятого для  
анализа – 2,0 мл. Титрование ведут до перехода окраски раствора от  
желтого до фиолетового-синей.

Содержание кислоты хлористоводородной в процентах (X)  
рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0,003646 \cdot 100 \cdot 100}{8,3 \cdot 2,0}$$

Где V – объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, пошедшего на  
титрование;

0,003646 – титриметрический фактор пересчета кислоты  
хлористоводородной по титранту;

8,3 – концентрация хлороводорода (в %) в исходном растворе  
кислоты хлороводородной;

2,0 – объем лекарственной формы, взятой для определения

*Натрия хлорид.* Оттитрованный после определения кислоты хлористоводородной раствор переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем до метки водой. К 10 мл полученного раствора прибавляют еще каплю раствора бромфенолового синего и титруют сумму хлоридов 0,1 н. раствором серебра нитрата до синего окрашивания осадка.

Содержание натрия хлорида в граммах ( $X_1$ ) рассчитывают по формуле:

$$X_1 = \frac{\left[ \frac{V_1 \cdot 50}{10} - V \right] \cdot 0,00585 \cdot 100}{2,0}$$

$V_1$  – объем 0,1 н. раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование;

$V$  – объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида пошедшего на титрование кислоты хлороводородной;

50 – объем мерной колбы;

10 – объем аликвоты;

0,00585 – титриметрический фактор пересчета натрия хлорида по титранту;

2,0 – объем лекарственной формы, взятой для определения

## Смесь №2

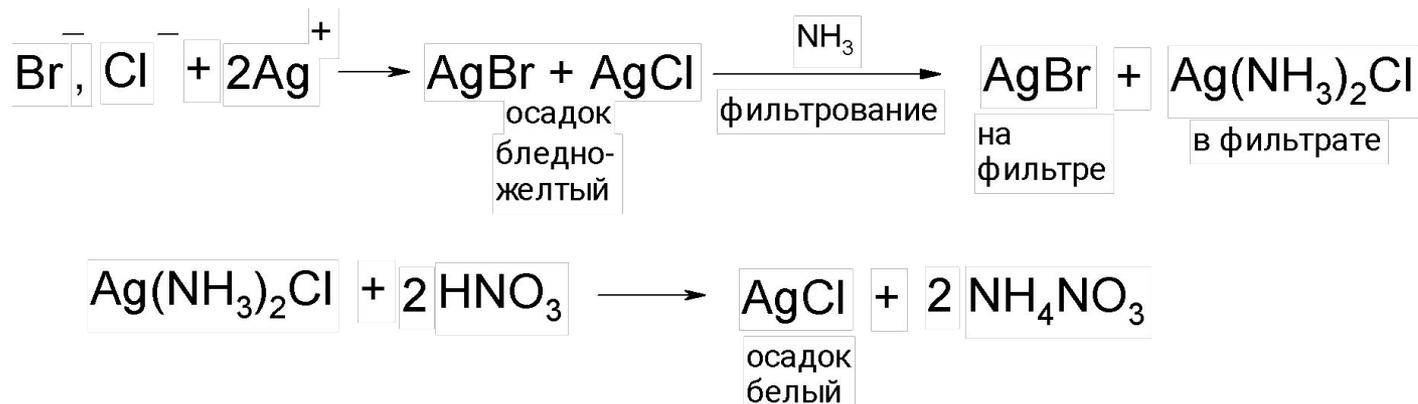
Натрия бромида

Натрия хлорида по 3,0

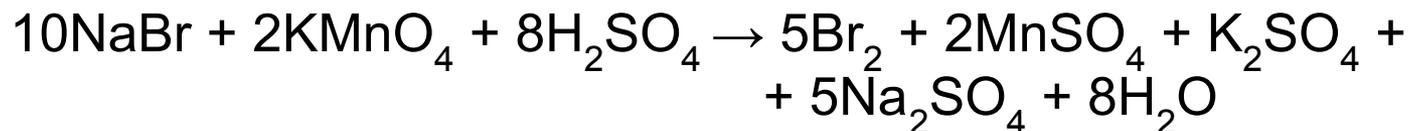
Воды очищенной – 100,0

**Подлинность.** Натрий-ион – по окрашиванию пламени горелки в желтый цвет.

**Бромиды и хлориды.** 1) К 1-2 каплям раствора прибавляют 1-2 капли раствора серебра нитрата; образуется бледно-желтый осадок (желтый цвет указывает на бромиды). Затем добавляют 2-3 капли раствора аммиака, встряхивают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2-3 капли кислоты азотной разведенной; образуется белый осадок (хлориды):

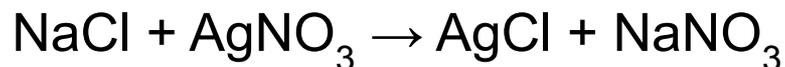


2) К 2 каплям раствора прибавляют по 10 капель воды и серной кислоты разведенной, 1 мл хлороформа, затем 1-2 капли раствора калия перманганата и встряхивают до окрашивания хлороформного слоя в желто-бурый цвет (*бромид-ион*):

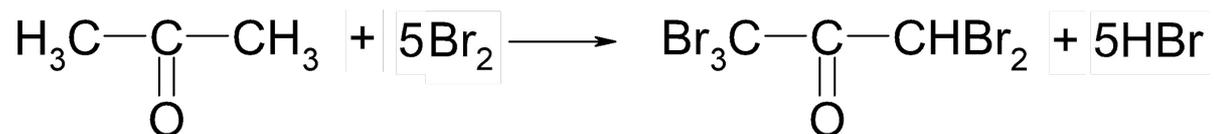
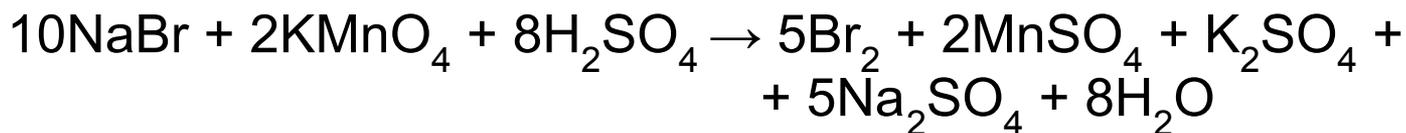


Затем водный слой сливают в другую пробирку, приливают 1 мл хлороформа и несколько капель калия перманганата и встряхивают; хлороформный слой должен быть бесцветным (отсутствие бромидов).

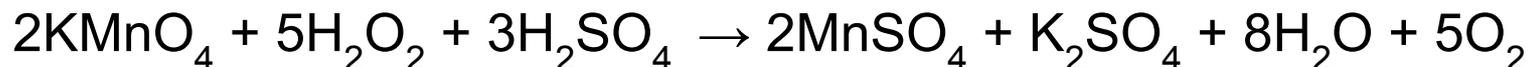
Водный слой отделяют, прибавляют раствор пероксида водорода до обесцвечивания (отсутствие избытка перманганата калия) и добавляют 2-3 капли раствора серебра нитрата; выпадает белый творожистый осадок (*хлорид-ион*):



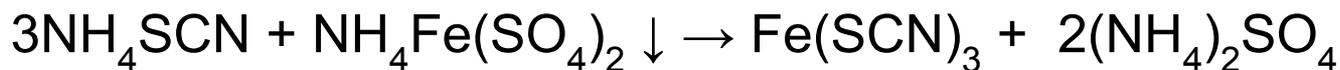
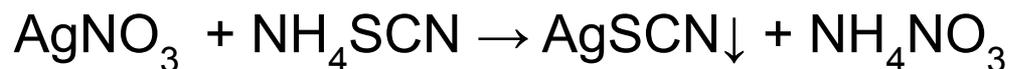
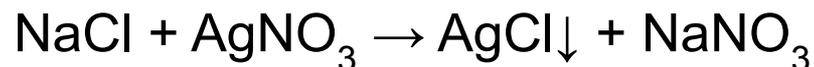
**Количественное определение. Натрия хлорид.** К 1 мл микстуры прибавляют 3 – 5 мл воды, по 3 мл разведенной серной кислоты и ацетона и по каплям 5% раствор перманганата калия до устойчивого в течение 10 минут розового окрашивания:



Через 10 мин избыток перманганата калия удаляют осторожным прибавлением по каплям раствора пероксида водорода:



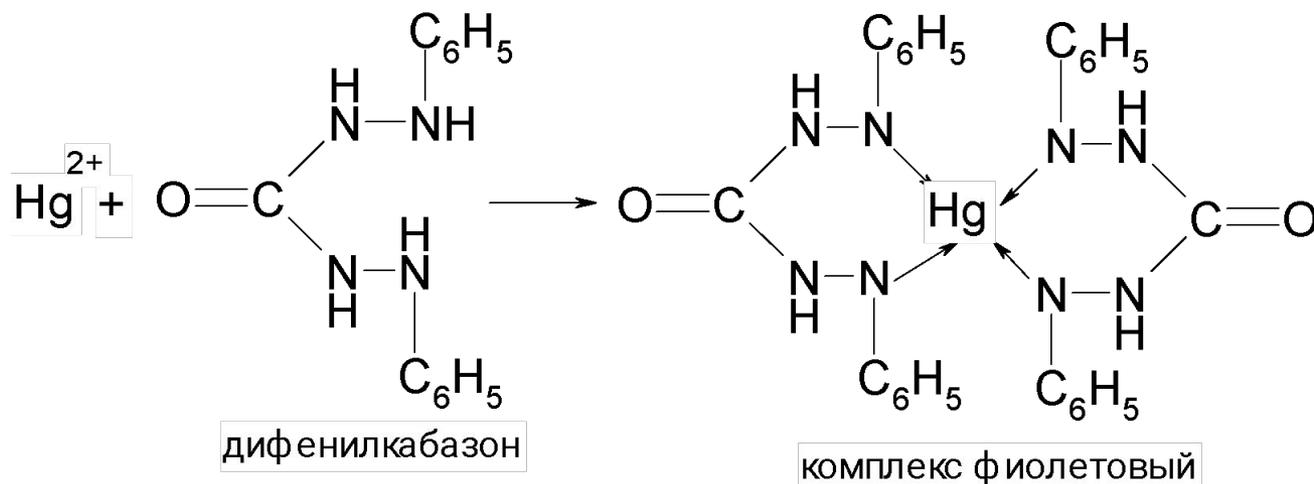
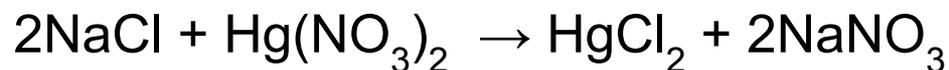
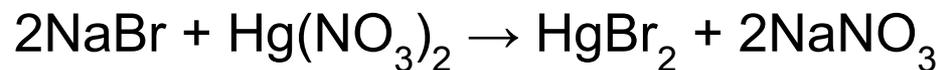
К обесцвеченному раствору добавляют 10 мл 0,1н. раствора серебра нитрата, 15-20 капель раствора железоаммониевых квасцов и титруют 0,1 н. раствором аммония тиоцианата до буровато-оранжевого окрашивания раствора над осадком (метод Фольгарда):



Содержание натрия хлорида (г) в микстуре рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{NaCl (г)}} = \frac{(10,0 \cdot k_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{NH}_4\text{CNS}} \cdot k_{\text{NH}_4\text{CNS}}) \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{NaCl}} \cdot V_{\text{лек формы}}}{1,0}$$

*Натрия бромид.* К 1 мл микстуры прибавляют 5–8 капель раствора дифенилкарбазона, 1–2 капли кислоты азотной разведенной и титруют 0,1 н. раствором ртути (II) нитрата до фиолетового окрашивания:



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

$$X = \frac{V_1 \cdot k_1 - (10,0 \cdot k - V_2 \cdot k_2) \cdot T \cdot 100,0}{1,0}$$

Где X – содержание натрия бромида в микстуре, г;

$V_1$  – объем стандартного 0,1н. раствора ртути (II) нитрата, пошедшего на титрование суммы бромидов и хлоридов;

$V_2$  – объем стандартного 0,1 н. раствора аммония тиоцианата пошедшего на титрование избытка стандартного 0,1 н. раствора серебра нитрата в определении натрия хлорида;

$k, k_1, k_2$  – поправочные коэффициенты к соответствующим стандартным растворам;

T – титриметрический фактор пересчета ртути (II) нитрата к натрия бромиду;

10,0 – объем стандартного раствора серебра нитрата

100,0 – объем микстуры общий, мл;

1,0 – объем микстуры взятый на определение натрия бромида, мл

## Смесь № 3

*Натрия хлорида 25,0*

*Натрия тиосульфата 0,5*

*Кальция хлорида 1,5*

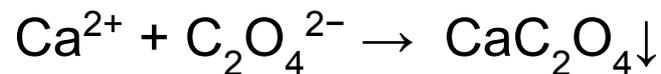
*Воды для инъекций 500,0*

### Идентификация ионов веществ в смеси по НД

$\text{Na}^+$	$\text{Ca}^{2+}$	$\text{Cl}^-$	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$
1. Окраска пламени в желтый цвет. 2. С гексагидроксо-стиббатом калия (желтый осадок)	1. Окраска пламени в кирпично-красный цвет. 2. С оксалатом аммония (белый осадок)	1. С серебра нитратом (белый творожистый осадок)	1. С серебра нитратом (осадок белый, переходящий в желтый, бурый и черный). 2. С кислотой хлористоводородной (запах $\text{SO}_2$ , осадок серы) 3. С железа (III) хлоридом фиолетовое окрашивание исчезающее

**Подлинность. Натрий.** Капля раствора окрашивает пламя горелки в желтый цвет.

**Кальций.** К 1 мл раствора добавляют 0,5 мл кислоты уксусной разведенной и 3-5 капель аммония оксалата. Образуется белый осадок, растворимый в минеральных кислотах:

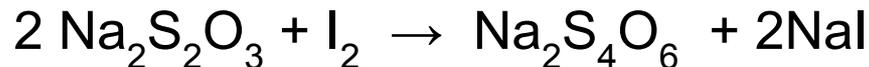


**Тиосульфат-ион.** К 2 мл раствора приливают 10 капель раствора кислоты хлористоводородной разведенной. Через 2-3 минуты образуется муть (сера мелкодисперсная) и ощущается резкий запах оксида серы (IV):



**Хлорид-ион.** К 2 мл раствора прибавляют по 2-3 капли кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок

**Количественное определение. Натрия тиосульфат.** Метод йодометрии. Титруют 2 мл раствора 0,01 н. раствором йода до появления сине-голубого окрашивания (индикатор – крахмал):



Содержание натрия тиосульфата (г) рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{г})} = \frac{V_{\text{I}_2} \cdot k \cdot T_{\text{I}_2/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot 500,0}{2,0}$$

Где  $V_{\text{I}_2}$  – объем 0,01 н. стандартного раствора йода, пошедшего на титрование, мл;

$k$  - коэффициент поправки;

$T_{\text{I}_2/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$  – титриметрический фактор пересчета;

500,0 – общий объем лекарственной формы;

2,0 – объем аликвотной доли взятой для определения

*Кальция хлорид.* Метод определения – комплексометрия. К 2 мл раствора добавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,03 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего и титруют 0,01М раствором натрия эдетата до появления сине-фиолетового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт. Расчет содержания кальция хлорида ( X, г) в лекарственной форме проводят по формуле:

$$X = \frac{(V_{o.o} - V_{к.о}) \cdot k \cdot T \cdot 500,0}{2,0}$$

Где  $V_{o.o}$  – объем стандартного 0,01М раствора натрия эдетата пошедшего на титрование в основном опыте;

$V_{к.о}$  – объем стандартного 0,01М раствора натрия эдетата пошедшего на титрование в контрольном опыте;

T – титриметрический фактор пересчета натрия эдетата по кальцию хлориду;

500,0 и 2,0 – общий объем лекарственной формы и аликвотной доли соответственно

*Натрия хлорид.* Определяют рефрактометрически. Расчет содержания натрия хлорида (X, г) проводят по формуле:

$$X = \frac{n - (n_0 + C_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot F_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} + C_{\text{CaCl}_2} \cdot F_{\text{CaCl}_2}) \cdot V}{F_{\text{NaCl}} \cdot 100}$$

Где  $n$  – показатель преломления раствора лекарственной смеси;

$n_0$  – показатель преломления воды;

$C_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$  – концентрация натрия тиосульфата, %;

$F_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$  – фактор показателя преломления натрия тиосульфата;

$C_{\text{CaCl}_2}$  – концентрация кальция хлорида, %;

$F_{\text{CaCl}_2}$  – фактор показателя преломления кальция хлорида;

$V$  – общий объем лекарственной формы