

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

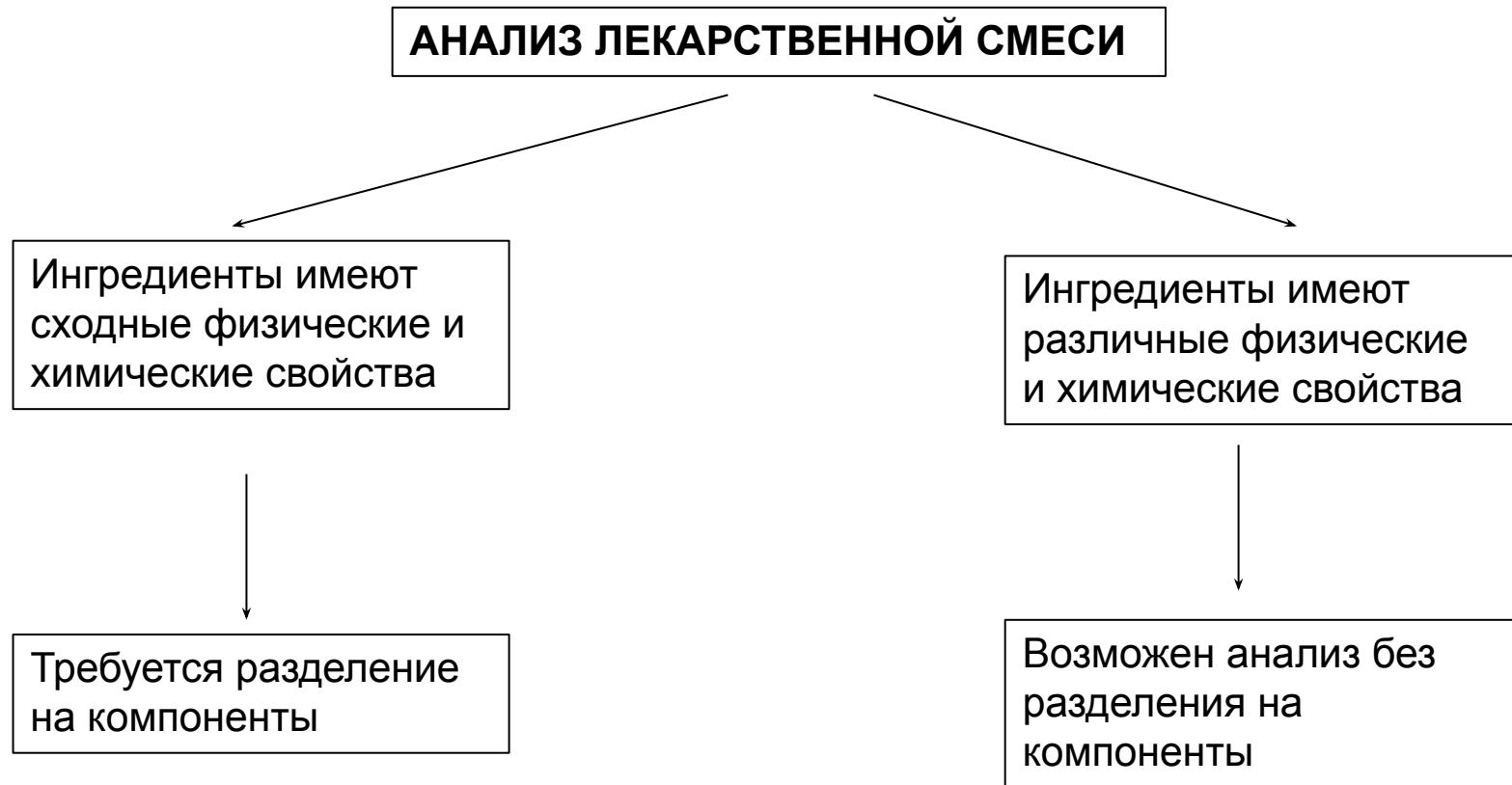
ОСНОВНАЯ НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ПРИ АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- **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

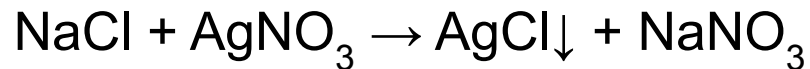
Смесь №1

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

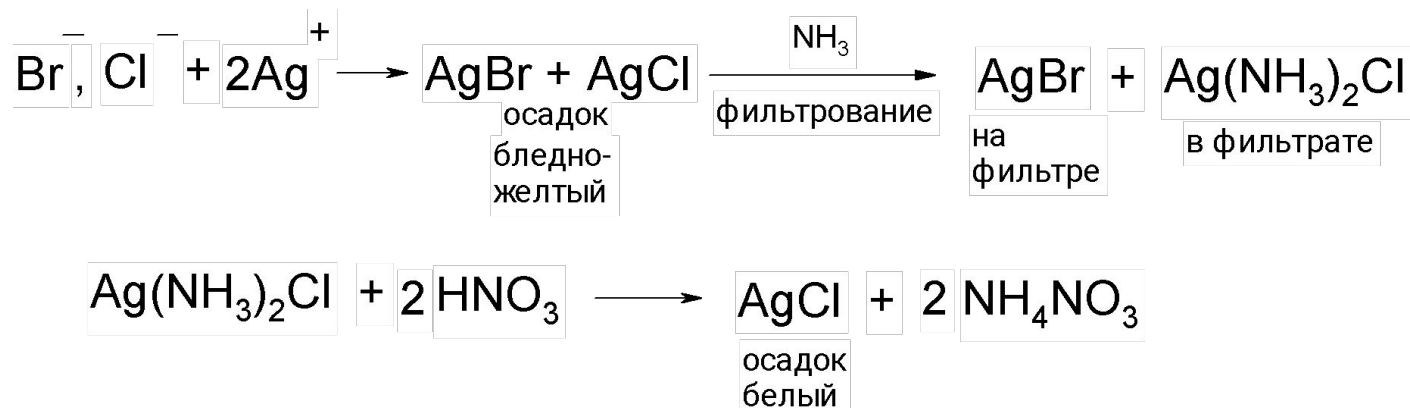
Натрия бромида

Натрия хлорида по 3,0

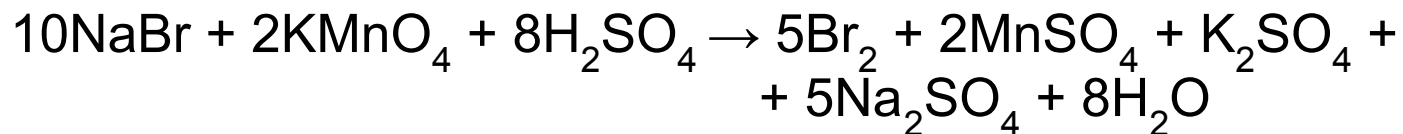
Воды очищенной – 100,0

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):

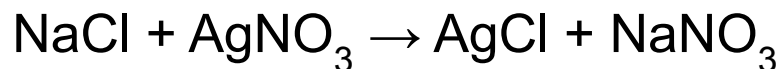


2) К 2 каплям раствора прибавляют по 10 капель воды и серной кислоты разведенной, 1 мл хлороформа, затем 1-2 капли раствора калия перманганата и встряхивают до окрашивания хлороформного слоя в желто-бурый цвет (*бромид-ион*):

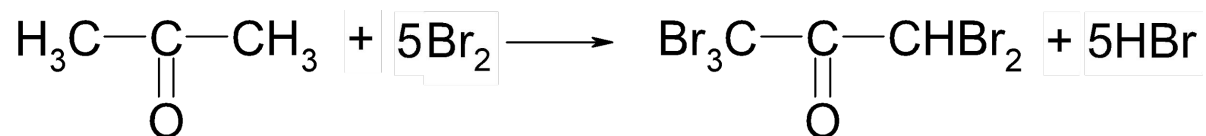
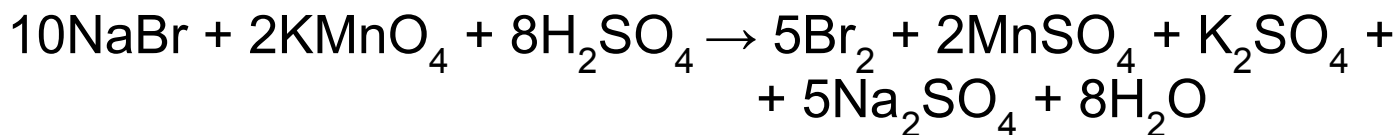


Затем водный слой сливают в другую пробирку, приливают 1 мл хлороформа и несколько капель калия перманганата и встряхивают; хлороформный слой должен быть бесцветным (отсутствие бромидов).

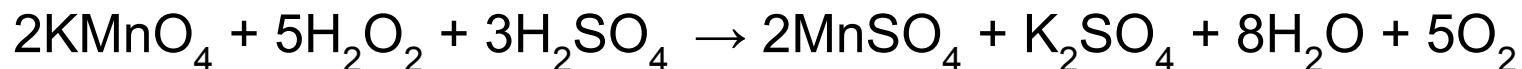
Водный слой отделяют, прибавляют раствор пероксида водорода до обесцвечивания (отсутствие избытка перманганата калия) и добавляют 2-3 капли раствора серебра нитрата; выпадает белый творожистый осадок (*хлорид-ион*):



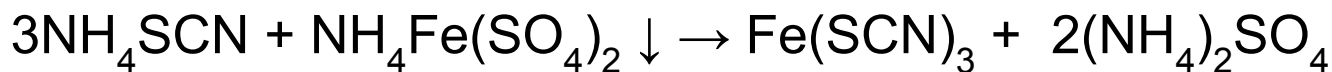
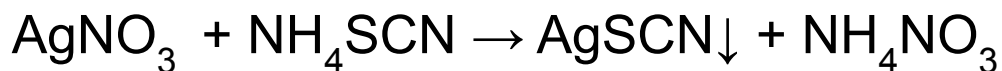
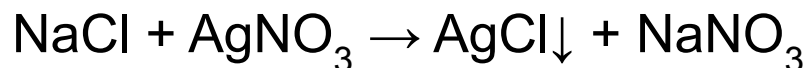
Количественное определение. Натрия хлорид. К 1 мл микстуры прибавляют 3 – 5 мл воды, по 3 мл разведенной серной кислоты и ацетона и по каплям 5% раствор перманганата калия до устойчивого в течение 10 минут розового окрашивания:



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



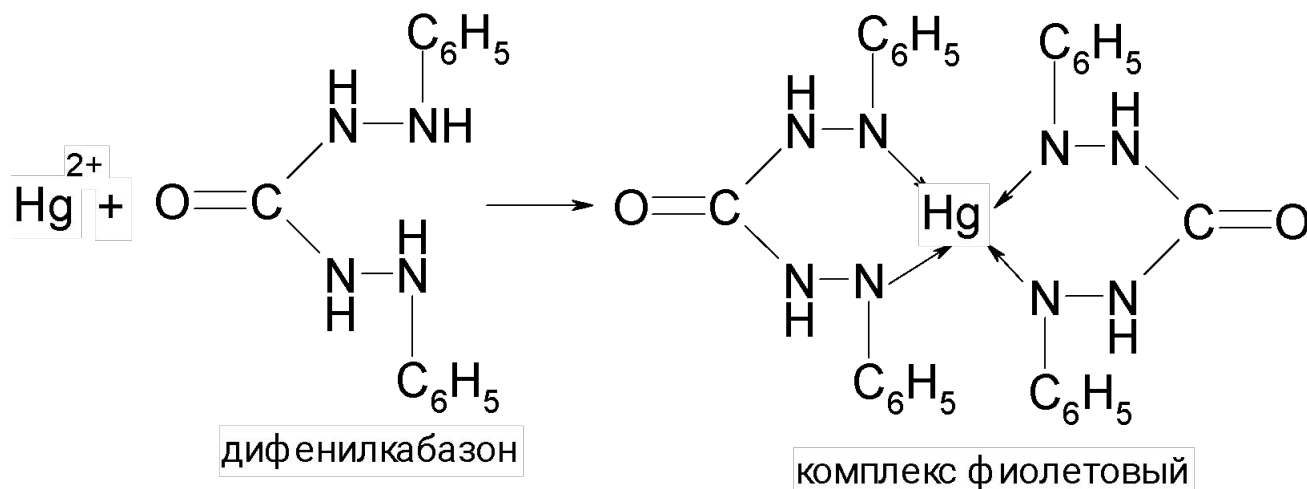
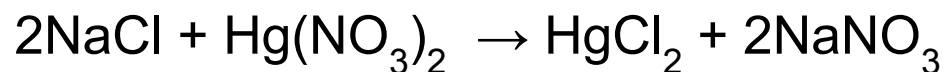
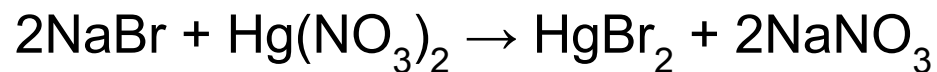
К обесцвеченному раствору добавляют 10 мл 0,1н. раствора серебра нитрата, 15-20 капель раствора железоаммониевых квасцов и титруют 0,1 н. раствором аммония тиоцианата до буровато-оранжевого окрашивания раствора над осадком (метод Фольгарда):



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

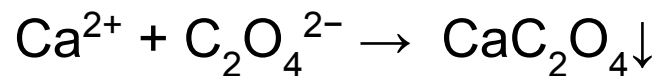
Воды для инъекций 500,0

Идентификация ионов веществ в смеси по НД

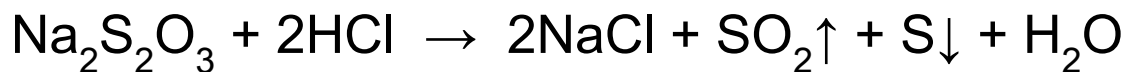
Na^+	Ca^{2+}	Cl^-	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$
1. Окраска пламени в желтый цвет. 2. С гексагидроксо-стиббатом калия (желтый осадок)	1. Окраска пламени в кирпично-красный цвет. 2. С оксалатом аммония (белый осадок)	1. С серебра нитратом (белый творожистый осадок)	1. С серебра нитратом (осадок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

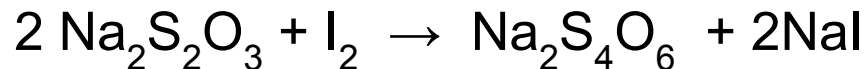


Тиосульфат-ион. К 2 мл раствора приливают 10 капель раствора кислоты хлористоводородной разведенной. Через 2-3 минуты образуется муть (сера мелкодисперсная) и ощущается резкий запах оксида серы (IV):



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_{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_{CaCl_2} – концентрация кальция хлорида, %;

F_{CaCl_2} – фактор показателя преломления кальция хлорида;

V – общий объем лекарственной формы