

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



**Кафедра фармации**

**ОБЩИЕ ПРИЕМЫ И МЕТОДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Учебно-методическое пособие  
для студентов среднего профессионального образования, обучающихся  
по специальности 33.02.01 «Фармация» по контролю качества  
лекарственных препаратов**

**КРАСНОДАР-2025 г**

УДК: 615.1:543.257.063

ББК:52.8

О -28

**Составитель:**

**Н.А. Давитавян** – доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, кандидат фармацевтических наук, доцент.

Учебно-методическое пособие для студентов среднего профессионального образования, обучающихся по специальности 33.02.01 «Фармация» по контролю качества лекарственных препаратов. – Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2025. – 216с.

**Рецензенты:**

**И.И. Павлюченко** – заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

**Т.Н. Литвинова** - доктор педагогических наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с ФГОС СПО, учебным планом по специальности 33.02.01 – фармация и рабочей программой по дисциплине «Контроль качества лекарственных препаратов» (Краснодар, 2023 г.) и предназначено для студентов среднего профессионального образования, обучающихся по специальности «Фармация».

Рекомендовано к изданию кафедрой фармации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 13 от «27» июня 2025 г.

УДК: 615.1:543.257.063 ББК:52.8 О -28

Давитавян Н.А.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
<b><i>Модуль «Общие методические приемы оценки качества лекарственных средств и лекарственных форм»</i></b>	<b>6</b>
Изучение физических и физико-химических методов определения подлинности лекарственных средств	6
Изучение химических методов определения подлинности лекарственных средств неорганической и органической природы	15
Общие методы и приемы определения доброкачественности (чистоты) лекарственных средств	55
Химические (титриметрические) и физико-химические методы количественного анализа лекарственных средств	86
Тестовые задания	100
Общие принципы оценки качества фармацевтических субстанций	115
Общие принципы оценки качества готовых лекарственных средств (твердые лекарственные формы)	117
Общие принципы оценки качества готовых лекарственных средств (лекарственные формы для парентерального применения)	119
Общие принципы оценки качества готовых лекарственных средств (глазные лекарственные формы)	121
Общие принципы оценки качества готовых лекарственных средств (мягкие лекарственные формы)	123
Общие принципы оценки качества лекарственных форм, изготовленных в условиях аптечных организаций (порошки, микстуры)	124
Общие принципы оценки качества лекарственных форм, изготовленных в условиях аптечных организаций (лекарственные формы для парентерального применения, глазные капли)	151
Общие принципы оценки качества лекарственных форм, изготовленных в условиях аптечных организаций (мази, суппозитории, масла)	176
Защита модуля «Общие методические приемы оценки качества лекарственных средств и лекарственных форм».	186
Тестовые задания для самоподготовки модуля «Общие методические приемы оценки качества лекарственных средств и лекарственных форм»	192
Приложение 1	208
Приложение 2	210
Приложение 3	211
Приложение 4	212
Список рекомендуемой литературы	213

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебно-методическое пособие «Общие приемы и методы фармацевтического анализа лекарственных средств» разработано с целью оказания помощи студентам среднего профессионального образования, обучающимся по специальности «Фармация» при подготовке к практическим занятиям и выполнению самостоятельной работы по контролю качества лекарственных препаратов.

В учебно-методическом пособии представлены модули, раскрывающие фармацевтический анализ лекарственных средств и общие методические приемы оценки качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. В частности, в пособие отражены общие вопросы по освоению приемов фармакопейного анализа (подлинность, доброкачественность, количественное определение), которые впоследствии пригодятся для анализа неорганических и органических лекарственных средств. Кроме того, в учебно-методическом пособии «Общие приемы и методы фармацевтического анализа лекарственных средств» представлены методики для усвоения практических навыков по анализу лекарственных средств с применением физических, химических, физико-химических методов. Особое внимание уделяется фармацевтическому анализу лекарственных средств, как в индивидуальном виде, так и в смеси. Для самоподготовки студентов приведены теоретические вопросы, как к практическим занятиям, так и к контрольным работам, а также типовые тестовые задания, ситуационные и обучающие задачи, и список литературы.

Сведения, изложенные в учебно-методическом пособии способствуют формированию у обучающихся общепрофессиональных и профессиональных компетенций, позволяющих проводить контроль качества лекарственных средств в условиях аптечных организаций и центров контроля качества лекарственных средств.

## ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтический анализ лекарственных средств - важнейший раздел общей фармацевтической химии, основной задачей которого является формирование профессиональных знаний и умений у будущих провизоров в отношении контроля качества лекарственных средств неорганической и органической природы и методов их стандартизации.

В основу практических занятий, посвященных фармацевтическому анализу лекарственных средств, положен принцип самостоятельной работы студентов, требующий предварительной теоретической подготовки. В этой связи, в данном пособии представлены перечень вопросов к текущим занятиям и к контрольным работам, а также подборка задач различного уровня.

Данное учебно-методическое пособие способствует закреплению у студентов теоретических знаний и развитию практических навыков по анализу неорганических и органических лекарственных средств исходя из их структурных особенностей, а также по контролю качества лекарственных средств, включая установление подлинности, доброкачественности и проведение количественного анализа с использованием химических, физических и физико-химических методов в условиях химической лаборатории. Помимо этого, указанное пособие позволит модернизировать у студентов технику экспресс-анализа лекарственных средств в условиях фармацевтических организаций. Вместе с тем, уровень усвоения практических знаний студентами осуществляется также посредством решения ситуационных и обучающих задач.

Таким образом, учебно-методическое пособие «Общие приемы и методы фармацевтического анализа лекарственных средств» способствует закреплению у студентов теоретических знаний, а также развивает практические навыки и умения в области фармацевтического анализа лекарственных средств.

**Модуль «Общие методические приемы оценки качества лекарственных средств и лекарственных форм»**

**Тема занятия «Изучение физических и физико-химических методов определения подлинности лекарственных средств»**

**Цель занятия:** Получить практические навыки определения подлинности лекарственных средств неорганического и органического происхождения с использованием физических и физико-химических методов.

**Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:**

1. Физические и физико-химические методы, используемые для подтверждения подлинности лекарственных средств.
2. Раздел «Описание», характеризующий характеристики физического состояния, цвета и запаха лекарственного средства. Полиморфизм. Методы обнаружения и изучения полиморфных модификаций фармацевтических субстанций. Кристалличность. Методы измерения степени кристалличности.
3. Растворимость как показатель чистоты лекарственного средства. Условные термины обозначения растворимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Методики определения растворимости.
4. Техника определения температуры плавления (разложения), температуры затвердевания.
5. Определение температурных пределов перегонки, принципиальное устройство прибора.
6. Определение плотности жидких лекарственных средств, твердых жиров и воска.
7. Определение вязкости лекарственных средств. Виды вязкости. Методы определения вязкости. Приборное оснащение. Техника определения вязкости.

8. Определение pH потенциометрическим способом по ГФ РФ. Принципиальное устройство pH-метра.
9. Принципиальное устройство рефрактометра, техника определения показателя преломления.
10. Принципиальное устройство поляриметра, техника определения угла вращения. Понятие величины удельного вращения, расчетные формулы для жидких лекарственных веществ и для растворов.
11. Применение УФ-, видимой - спектроскопии для идентификации лекарственных средств. Принципиальное устройство фотоэлектроколориметра и спектрофотометра. Техника определения оптической плотности (абсорбции) раствора.
12. Применение тонкослойной хроматографии для идентификации лекарственных средств. Определение величины Rf.
13. Применение газожидкостной хроматографии для идентификации лекарственных средств. Принципиальное устройство хроматографа.
14. Применение ИК-спектроскопии для установления подлинности лекарственных средств. Принципиальное устройство ИК-спектрофотометра с Фурье преобразованием.
15. Сделайте заключение о качестве раствора формальдегида по показателю «Плотность», если для определения плотности был взят сухой пикнометр массой 4,0035 г, масса пикнометра с водой составила 15,7495 г, с раствором формальдегида 15,7499 г.
16. Для определения фактора прироста показателя преломления (F) раствора глюкозы (безводной) приготовлены растворы с концентрацией: 1%, 3%, 5%, 10%. Показатели преломления растворов соответственно равны 1,3344; 1,3373; 1,3401; 1,3472. Рассчитайте фактор прироста показателя преломления (F).

**Задание 1.** Провести оценку качества лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФ РФ по показателям «Описание» и «Растворимость».

Таблица №1

## Физические свойства лекарственных средств

Наименование ЛС	Описание	Растворители и пределы растворимости			
		Вода	Этанол	Раствор NaOH	Развед. HCl
Кислота ацетилсалици- ловая	Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы без запаха или со слабым запахом.	100- 1000	1-10	10-30	—
Анестезин	Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса.	1000- 10000	1-10	—	30-100
Магния сульфат	Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные призматические кристаллы.	1-10	свыше 10000	—	—
Левомецетин	Белый или белый с сероватым, желтоватым или желтовато- зеленоватым оттенком кристаллический порошок, тонкие кристаллы или продолговатые пластинки	100- 1000	1-10	—	—



*Методика определения растворимости (ГФ РФ):* к навеске растертой в тонкий порошок субстанции прибавляют отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин. при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . Для медленно растворимых препаратов, требующих для своего растворения более 10 мин., допускается нагревание на водяной бане до 30 град. С. Наблюдение производят после охлаждения раствора до комнатной температуры и энергичного встряхивания в течение 1-2 мин.

Условия растворения медленно растворимых препаратов указывают в частных фармакопейных статьях.

Субстанцию считают растворившейся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества. В растворе могут содержаться следовые количества физических примесей, таких как волокна фильтровальной бумаги и других. Для субстанций, образующих при растворении мутные растворы, соответствующее указание должно быть приведено в частной фармакопейной статье.

Термин "смешивается с..." используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях.

Если указано, что субстанция растворима в жирных маслах, то имеется в виду, что она растворима в любом масле, относящемся к классу жирных масел.

Полученные сведения о физических свойствах оформляют в виде таблицы № 3, в том числе пользуясь сокращенными обозначениями условных терминов (таблица № 2).

Таблица № 2

## Условные термины растворимости и их сокращенные обозначения

Термин	Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества
Очень легко растворим	до 1 включительно
Легко растворим	от 1 до 10 включительно
Растворим	от 10 до 30 включительно
Умеренно растворим	от 30 до 100 включительно
Мало растворим	от 100 до 1000 включительно
Очень мало растворим	от 1000 до 10 000 включительно
Практически нерастворим	более 10 000

Таблица № 3

## Результаты определения физических свойств лекарственного средства

Наименование ЛС	Описание	Растворимость в растворителях			
		Вода	Этанол	Раствор NaOH	Развед. HCl

Затем делают заключение о соответствии исследуемых лекарственных средств требованиям соответствующей фармакопейной статьи по показателям «Описание» и «Растворимость».

**Задание 2.** Провести установление подлинности лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФ РФ с использованием методов ИК-спектromетрии и УФ - спектрофотометрии. Результаты испытаний оформить в виде таблицы 4.

1.1. Установление подлинности кофеина спектрофотометрическими методами.

ИК-спектрометрия. Перед снятием спектра субстанцию сушат до постоянной массы при 105 °С. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см<sup>-1</sup> по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кофеина безводного.

Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 250 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при 273 нм.

1.2. Установление подлинности метамизола натрия спектрофотометрическими методами.

ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см<sup>-1</sup> по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра стандартного образца метамизола натрия.

Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 245 до 280 нм должен иметь максимум при 258 нм.

1.3. Установление подлинности хлорамфеникола спектрофотометрическими методами.

ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см<sup>-1</sup> по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца хлорамфеникола или рисунку.

Спектрофотометрия. Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 220 до 400 нм должен иметь максимум поглощения при 278 нм и минимум поглощения при 237 нм.

Таблица № 4

## Результаты определения подлинности лекарственного средства

Наименование ЛС	Полученные результаты по		Соответствие требованиям ГФ РФ
	ИК- спектрометрии	УФ- спектрофотометрии	

**Задание 3.** Определить плотность лекарственных средств (нитрофурала, раствора для местного и наружного применения спиртового; персика семян масло жирное) с помощью пикнометра. Сделать заключение о качестве лекарственных средств по изучаемому показателю в соответствии с требованиями ГФ РФ.

*Методика определения плотности с помощью пикнометра (ГФ РФ).*

Применяют для определения плотности жидкостей с точностью до  $\pm 0,001 \text{ г/см}^3$  с помощью пикнометра.

Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г, заполняют с помощью маленькой воронки водой очищенной немного выше метки, закрывают пробкой и выдерживают в течение 20 мин в термостате при температуре  $(20 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$ . При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят до метки, отбирая излишек воды при помощи пипетки или свернутой в трубку полоски фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и выдерживают в термостате еще 10 мин. Затем пикнометр вынимают из термостата, проверяют положение мениска воды, который должен находиться на уровне метки. Вытирают фильтровальной бумагой внутреннюю поверхность горлышка и весь пикнометр снаружи, закрывают пробкой. Выдерживают пикнометр под стеклом аналитических весов в течение 10 мин и взвешивают с той же точностью.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, ополаскивая последовательно спиртом и эфиром (сушить пикнометр нагреванием не

допускается), удаляют остатки эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и проводят те же операции, что и с водой.

Плотность  $\rho_{20}$  (г/см<sup>3</sup>) вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = 0,99703 \cdot \frac{(m_2 - m)}{(m_1 - m)} + 0,0012,$$

где  $m$  – масса пустого пикнометра, г;

$m_1$  – масса пикнометра с водой очищенной, г;

$m_2$  – масса пикнометра с испытуемой жидкостью, г;

0,99703 – значение плотности воды при 20°C, г/см<sup>3</sup> (с учетом плотности воздуха);

0,0012 – значение плотности воздуха при 20°C и барометрическом давлении 101,1 кПа (760 мм рт. ст.).

**Задание 4.** Определить качество кислоты глутаминовой и аминоксилоты по показателю «рН»; хлорамфеникола и кофеина – по показателю «кислотность или щелочность».

Испытание лекарственных средств по показателям «рН» и «кислотность или щелочность» провести согласно таблице № 5.

Таблица № 5

Условия проведения испытаний лекарственных средств

Наименование ЛС	Показатель	Условия проведения испытания	Результат испытания
Хлорамфеникол	Кислотность или щелочность	Встряхивают в течение 2 мин 0,1 г субстанции с 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, и прибавляют 0,1 мл 0,04 % раствора бромтимолового синего.	Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты или 0,02 М раствора натрия гидроксида

Кофеин	Кислотность или щелочность	0,2 г субстанции растворяют в 10 мл горячей воды. К охлажденному раствору прибавляют 0,1 мл 0,05% раствора бромтимолового синего.	Появившееся жёлтое или зелёное окрашивание должно переходить в синее от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида. При появлении синего окрашивания оно должно переходить в жёлтое от прибавления не более 0,1 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.
Кислота глутами- новая	рН	3 г субстанции растворяют в 60 мл горячей воды и охлаждают, ОФС «Ионометрия», метод 3	От 3,1 до 3,
Амино- филлин	рН	4 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3. Допускается нагрев на водяной бане до 50 °С и использование ультразвуковой ванны до полного растворения субстанции	От 8,0 до 9,5

Результаты испытаний оформить в виде таблицы № 6.

Таблица № 6

## Результаты испытаний лекарственных средств

Наименование ЛС	Показатель	Результат испытания	Соответствие требованиям ГФ РФ

**Тема занятия «Изучение химических методов определения подлинности лекарственных средств неорганической и органической природы»**

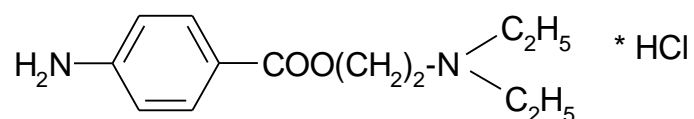
**Цель занятия:** Получить практические навыки определения подлинности лекарственных средств неорганического и органического происхождения с использованием химических методов. На основе теоретических знаний органической и аналитической химии научиться предлагать методы качественного и количественного анализа лекарственных средств.

**Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:**

1. Общая фармакопейная статья «Общие реакции на подлинность» (ГФ РФ).
2. Химические методы, используемые для подтверждения подлинности лекарственных средств.
  - 1.4. Качественные реакции на катионы: натрия, калия, серебра, магния, кальция, цинка, ртути, аммония, висмута, железа (II), железа (III), лития; анионы: карбоната (гидрокарбоната), нитрата, нитрита, фосфата; сульфата, сульфита, хлорида, бромида, йодида, фторида.
  - 1.5. Качественные реакции на: органически связанные галогены в органических соединениях, ацетат-, бензоат-, салицилат-, тартрат-, цитрат-, лактат-, глюконат-ионы; спиртовый гидроксил, альдегидную и кетонную группы, альфа-кетонную группу, фенольный гидроксил, карбоксильную группу, сложноэфирную группу, простую эфирную группу, первичную ароматическую группу, вторичную ароматическую группу, третичную

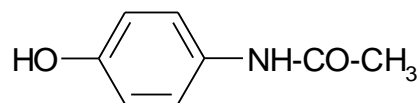
аминогруппу, первичную алифатическую аминогруппу, карбамидную группу, азометиновую группу, гидразидную группу, ароматическую нитрогруппу, сульфгидрильную группу, сульфимидную группу; органически связанную серу, включенную в гетероцикл.

3. В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступило на анализ лекарственное средство:



- Определить природу углеводородного радикала с которым связана функциональная группа.
- Выделите и напишите название функциональных групп, присутствующих в химической структуре ЛС.
- Предложите аналитические химические реакции для идентификации ЛС по функциональным группам. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.
- Предложите методы количественного определения ЛС исходя из функциональных групп, присутствующих в структуре. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

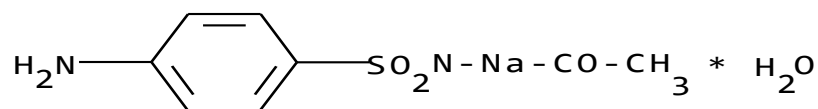
4. В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступило на анализ лекарственное средство:





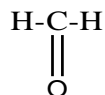
- Определить природу углеводородного радикала с которым связана функциональная группа.
- Выделите и напишите название функциональных групп, присутствующих в химической структуре ЛС.
- Предложите аналитические химические реакции для идентификации ЛС по функциональным группам. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.
- Предложите методы количественного определения ЛС исходя из функциональных групп, присутствующих в структуре. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

5. В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступило на анализ лекарственное средство:



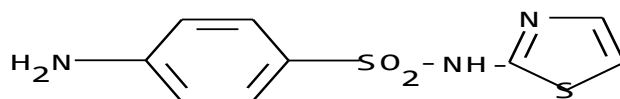
- Определить природу углеводородного радикала с которым связана функциональная группа.
- Выделите и напишите название функциональных групп, присутствующих в химической структуре ЛС.
- Предложите аналитические химические реакции для идентификации ЛС по функциональным группам. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.
- Предложите методы количественного определения ЛС исходя из функциональных групп, присутствующих в структуре. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

6. В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступило на анализ лекарственное средство:



- Определить природу углеводородного радикала с которым связана функциональная группа.
- Выделите и напишите название функциональных групп, присутствующих в химической структуре ЛС.
- Предложите аналитические химические реакции для идентификации ЛС по функциональным группам. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.
- Предложите методы количественного определения ЛС исходя из функциональных групп, присутствующих в структуре. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

7. В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступило на анализ лекарственное средство:

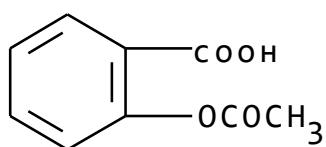


- Определить природу углеводородного радикала с которым связана функциональная группа.
- Выделите и напишите название функциональных групп, присутствующих в химической структуре ЛС.

➤ Предложите аналитические химические реакции для идентификации ЛС по функциональным группам. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

➤ Предложите методы количественного определения ЛС исходя из функциональных групп, присутствующих в структуре. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

8. В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступило на анализ лекарственное средство:



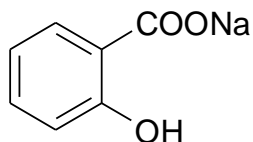
➤ Определить природу углеводородного радикала с которым связана функциональная группа.

➤ Выделите и напишите название функциональных групп, присутствующих в химической структуре ЛС.

➤ Предложите аналитические химические реакции для идентификации ЛС по функциональным группам. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

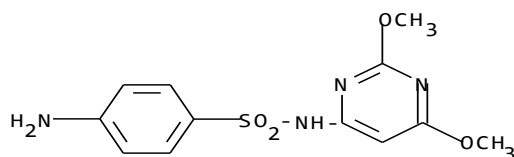
➤ Предложите методы количественного определения ЛС исходя из функциональных групп, присутствующих в структуре. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

9. В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступило на анализ лекарственное средство:



- Определить природу углеводородного радикала с которым связана функциональная группа.
- Выделите и напишите название функциональных групп, присутствующих в химической структуре ЛС.
- Предложите аналитические химические реакции для идентификации ЛС по функциональным группам. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.
- Предложите методы количественного определения ЛС исходя из функциональных групп, присутствующих в структуре. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

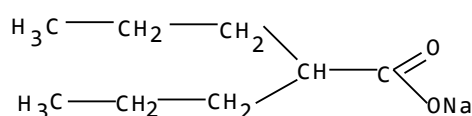
10. В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступило на анализ лекарственное средство:



- Определить природу углеводородного радикала с которым связана функциональная группа.
- Выделите и напишите название функциональных групп, присутствующих в химической структуре ЛС.
- Предложите аналитические химические реакции для идентификации ЛС по функциональным группам. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

➤ Предложите методы количественного определения ЛС исходя из функциональных групп, присутствующих в структуре. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

11. В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступило на анализ лекарственное средство:



➤ Определить природу углеводородного радикала с которым связана функциональная группа.

➤ Выделите и напишите название функциональных групп, присутствующих в химической структуре ЛС.

➤ Предложите аналитические химические реакции для идентификации ЛС по функциональным группам. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

➤ Предложите методы количественного определения ЛС исходя из функциональных групп, присутствующих в структуре. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

12. В Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения поступило на анализ лекарственное средство:



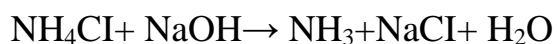
➤ Определить природу углеводородного радикала с которым связана функциональная группа.

- Выделите и напишите название функциональных групп, присутствующих в химической структуре ЛС.
- Предложите аналитические химические реакции для идентификации ЛС по функциональным группам. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.
- Предложите методы количественного определения ЛС исходя из функциональных групп, присутствующих в структуре. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

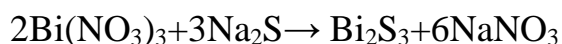
**Задание 1.** Изучение фармакопейных качественных реакций неорганических соединений по катионам и анионам. Анализ неорганических лекарственных средств сводится к идентификации катионов и анионов. Результаты определения подлинности неорганических лекарственных средств представить в виде таблицы № 1.

#### **Катионы.**

**Аммоний.** 1 мл раствора соли аммония (2 – 6 мг аммоний-иона) нагревают с 0,5 мл натрия гидроксида раствора 10 %; выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

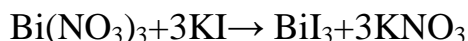


**Висмут. А.** Указанное в фармакопейной статье количество лекарственного средства (около 50 мг висмут-иона) взбалтывают с 3 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл натрия сульфида раствора 2%; образуется коричневатый осадок, растворимый при прибавлении равного объема азотной кислоты концентрированной.

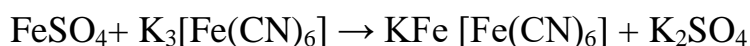


**Б.** Указанное в фармакопейной статье количество лекарственного средства (около 50 мг висмут-иона) взбалтывают с 5 мл серной кислоты разведенной 16% и фильтруют. К фильтрату прибавляют две капли калия йодида раствора

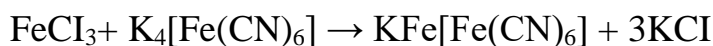
10%; образуется черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желтовато-оранжевого цвета.



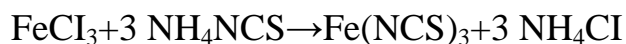
Железа (II). К 2 мл раствора соли железа(II) [около 20 мг железо(II)-иона] прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и 1 мл калия феррицианида раствора 5%; образуется синий осадок.



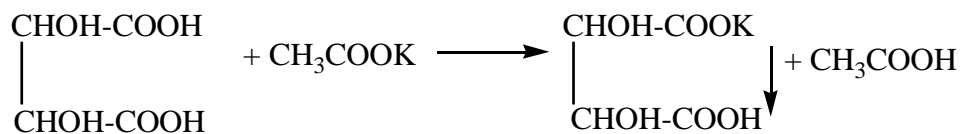
Железо (III). А. К 2 мл раствора соли железа(III) [около 1 мг железо(III)-иона] прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и 1 – 2 капли калия ферроцианида раствора 5%; образуется синий осадок.



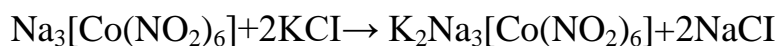
Б. К 2 мл раствора соли железа(III) [около 1 мг железо(III)-иона] прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и 1 – 2 капли аммония тиоцианата раствора 5%; появляется красное окрашивание.



Калий. А. К 2 мл раствора соли калия (10 – 20 мг калий-иона) прибавляют 1 мл винной кислоты раствора 20%, 1 мл натрия ацетата раствора 10%, 0,5 мл спирта 96% и встряхивают; постепенно образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

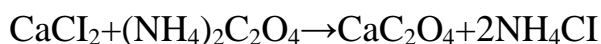


Б. К 2 мл раствора соли калия (5 – 10 мг калий-иона), предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведенной 30% и 0,5 мл 10% раствора натрия кобальтинитрита; образуется желтый кристаллический осадок.



В. Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет или при рассматривании через синее стекло – в пурпурно-красный.

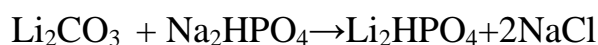
Кальций. А. К 1 мл раствора соли кальция (2 –20 мг кальций-иона) прибавляют 1 мл аммония оксалата раствора 4%; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30% и аммиака растворе 10%, растворимый в разведенных минеральных кислотах.



Б. Соль кальция, смоченная хлористоводородной кислотой 25% и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет.

Литий. А. Крупинка соли лития, внесенная в пламя газовой горелки, окрашивает пламя в карминно-красный цвет.

Б. 0,02—0,05 г соли лития растворяют в 5—10 каплях воды, прибавляют 10 капель раствора натрия фосфата; образуется желеобразный осадок фосфата лития.

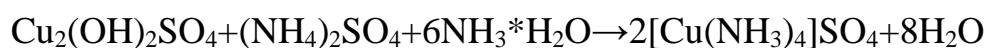


В. 0,02—0,05 г соли лития растворяют в 5—10 каплях воды, прибавляют 5—10 капель раствора карбоната натрия; образуется белый кристаллический осадок.

Магний. К 1 мл раствора соли магния (2 – 5 мг магний-иона) прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10%, 1 мл аммиака раствора 10% и 0,5 мл натрия фосфата раствора 5%; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте.

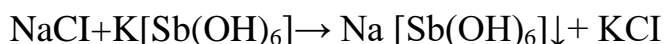


Медь (II). 0,002—0,005 г соли меди (II) растворяют в 3-5 каплях воды, прибавляют 1 каплю раствора аммиака; образуется голубой осадок, растворимый в избытке раствора аммиака с синим окрашиванием.



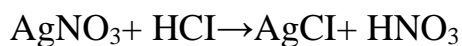


Натрий. А. К 2 мл раствора натриевой соли (7 – 10 мг натрий-иона) прибавляют 2 мл калия карбоната раствора 15% и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пироантимоната и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.



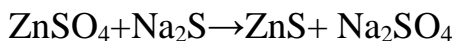
Б. Соль натрия, смоченная хлористоводородной кислотой 25% и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

Серебро. А. 0,001-0,002 г соли серебра растворяют в 1-2 каплях воды, прибавляют каплю разведенной хлороводородной кислоты или раствора хлорида натрия; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте, растворимый в растворе аммиака.

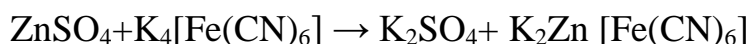


Б. 0,001-0,002 г серебра нитрата растворяют в 1-2 каплях воды, 1 каплю раствора наносят на бумажку, смоченную раствором амидопирин; образуется фиолетовое пятно.

Цинк. А. К 2 мл нейтрального раствора соли цинка (5 – 20 мг цинк-иона) прибавляют 0,5 мл натрия сульфида раствора 2%; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30% и легко растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3%.

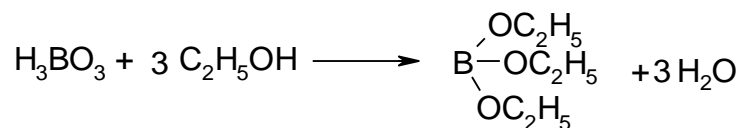


Б. К 2 мл раствора соли цинка (5 – 20 мг цинк-иона) прибавляют 0,5 мл калия ферроцианида раствора 5 %; образуется белый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3%.

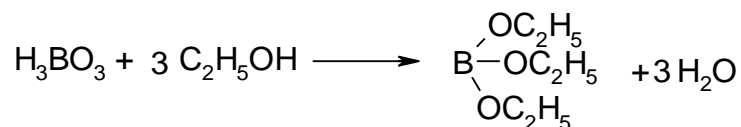


### **Анионы**

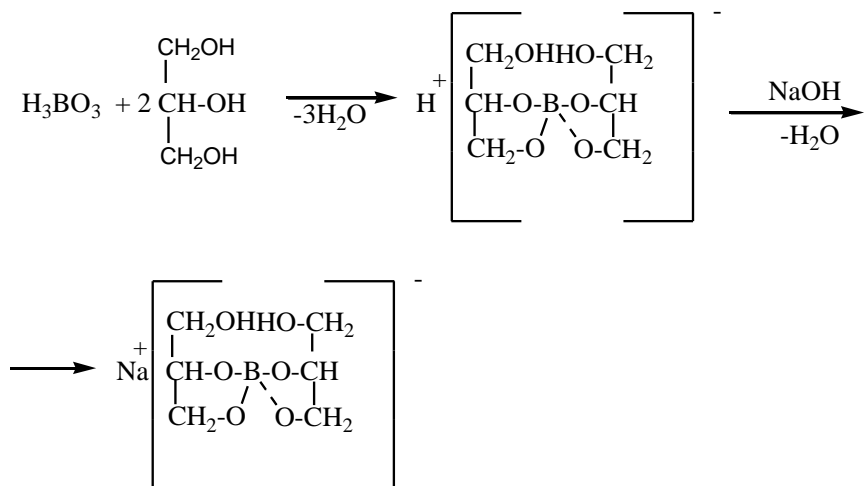
Бор в борной кислоте. К 0,002 г препарата добавляют 5-10 капель этилового спирта и зажигают; пламя окрашивается в зеленый цвет.



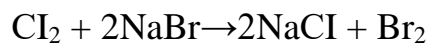
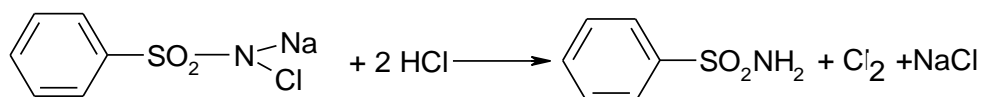
Бор в тетраборате натрия. А. К 0,002 г буры прибавляют 1-2 капли концентрированной серной кислоты, 1мл этилового спирта и зажигают; пламя окрашивается в зеленый цвет.



Б. 0,01—0,03 г буры растворяют в 3—5 каплях воды и прибавляют каплю раствора фенолфталеина; появляется розовое окрашивание, исчезающее от добавления капли глицерина (отличие от борной кислоты).

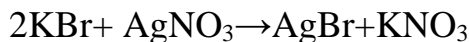


Бромиды. А. К 1 мл раствора бромида (2 – 30 мг бромид-иона) прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%, 0,5 мл хлорамина раствора 5%, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет.

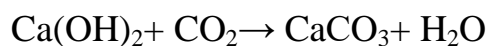
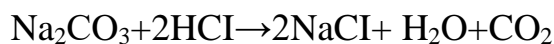


Б. К 2 мл раствора бромида (2 – 10 мг бромид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16% и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2%;

образуется желтоватый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16% и трудно растворимый в аммиака растворе 10%.



Гидрокарбонаты (карбонаты). А. К 0,2 г карбоната (гидрокарбоната) или к 2 мл раствора карбоната (гидрокарбоната) (1:10) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%; выделяется газ, при пропускании которого через раствор кальция гидроксида образуется белый осадок.



Б. К 2 мл раствора карбоната (1:10) прибавляют 5 капель насыщенного раствора магния сульфата; образуется белый осадок (гидрокарбонат образует осадок только при кипячении смеси).



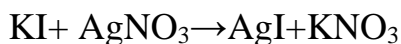
В. Раствор карбоната (1:10) при прибавлении одной капли фенолфталеина раствора 1% окрашивается в красный цвет (отличие от гидрокарбоната).



Иодиды. А. К 2 мл раствора йодида (3 – 20 мг йодид-иона) прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16%, 0,2 мл натрия нитрита раствора 10% или железа(III) хлорида раствора 3% и 2 мл хлороформа; при взбалтывании хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

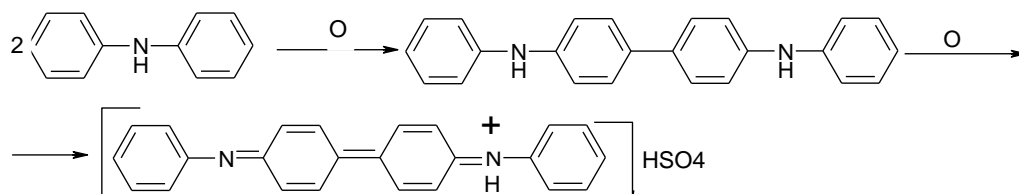


Б. К 2 мл раствора йодида (2 – 10 мг йодид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16% и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2%; образуется желтый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16% и аммиака растворе 10%.



В. При нагревании 0,1 г лекарственного средства с 1 мл серной кислоты концентрированной выделяются пары фиолетового цвета.

Нитраты. А. К лекарственному средству (около 1 мг нитрат-иона) прибавляют две капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание.



Б. К лекарственному средству (2 – 5 мг нитрат-иона) прибавляют по 2 – 3 капли воды и серной кислоты концентрированной, 0,05 – 0,10 г металлической меди и нагревают; выделяются пары бурого цвета.



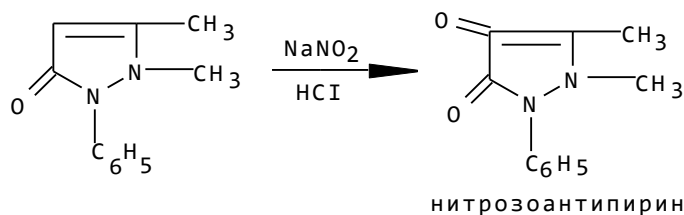
В. Нитраты (около 2 мг нитрат-иона) не обесцвечивают раствор калия перманганата 0,1 %, подкисленный серной кислотой разведенной 16% (отличие от нитритов).

Нитриты. А. К лекарственному средству (около 1 мг нитрит-иона) прибавляют две капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание.

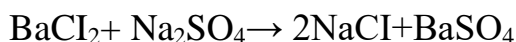
Б. К лекарственному средству (около 30 мг нитрит-иона) прибавляют 1 мл серной кислоты разведенной 16%; выделяются желто-бурые пары (отличие от нитратов).



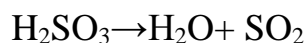
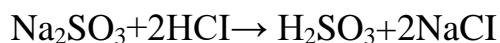
В. Несколько кристаллов феназона растворяют в фарфоровой чашке в двух каплях хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%, прибавляют две капли раствора нитрита (около 1 мг нитрит-иона); появляется зеленое окрашивание (отличие от нитратов).



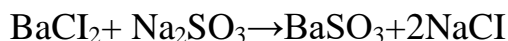
Сульфаты. К 2 мл раствора сульфата (5 – 50 мг сульфат-иона) прибавляют 0,5 мл бария хлорида раствора 5%; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.



Сульфиты. А. К 2 мл раствора сульфита (10 – 30 мг сульфит-иона) прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и встряхивают; постепенно выделяется сернистый газ, обнаруживаемый по характерному резкому запаху.



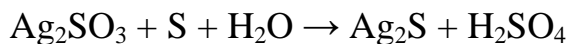
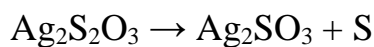
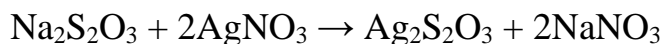
Б. К 2 мл раствора сульфита (2 – 20 мг сульфит-иона) прибавляют 0,5 мл бария хлорида раствора 5%; образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3% (отличие от сульфатов).



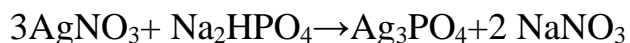
Тиосульфаты. А. 0,01—0,02 г тиосульфата растворяют в 1—2 каплях воды, прибавляют 2—3 капли разведенной серной кислоты; ощущается запах сернистого газа; выпадает белый осадок.



Б. 0,01-0,02 г тиосульфата растворяют в 2 каплях воды, прибавляют 1 каплю раствора нитрата серебра; образуется белый осадок, переходящий в желтый, бурый, черный.



Фосфаты. А. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона), нейтрализованного до pH около 7,0, прибавляют несколько капель серебра нитрата раствора 2%; образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16% и аммиака растворе 10%.



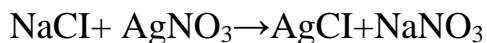
Б. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона) прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10%, 1 мл аммиака раствора 10% и 0,5 мл магния сульфата раствора 10%; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.



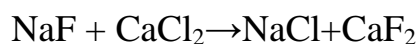
В. К 1 мл раствора фосфата (10 – 30 мг фосфат-иона) в азотной кислоте разведенной 16% прибавляют 2 мл аммония молибдата раствора 10% и нагревают; образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в аммиака растворе 10%.



Хлориды. К 2 мл раствора хлорида (2 – 10 мг хлорид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16% и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2%; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16% и растворимый в аммиака растворе 10%. Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка проводят после отфильтровывания и промывания осадка водой.



Фториды. А. К 2-3 каплям раствора, содержащего фторид - ионы, прибавляют 3-4 капли раствора хлорида кальция. Образуется белый осадок.



Б. К капле раствора ализарина прибавляют каплю раствора, содержащего ионы циркония (IV), перемешивают. Образуется красно-фиолетовый осадок лака. К раствору с осадком добавляют 5-6 капель раствора, содержащего

фторид – ионы. Красно-фиолетовая окраска исчезает, раствор становится зеленовато-желтым.

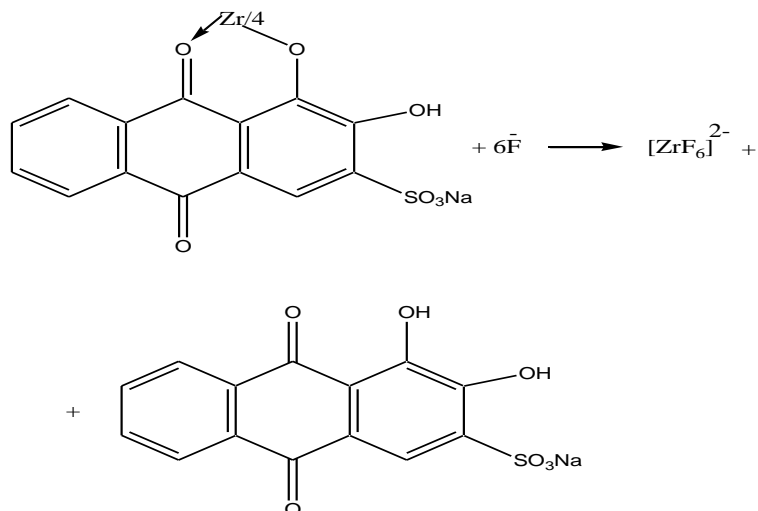


Таблица № 1

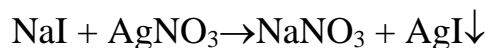
Результаты определения подлинности неорганических  
лекарственных средств

Наименование иона	Уравнения химических реакций	Наблюдаемый эффект	Соответствие требованиям ГФ

**Задание 2.** Провести определение подлинности органических лекарственных средств. Результаты представить в виде таблицы № 2.

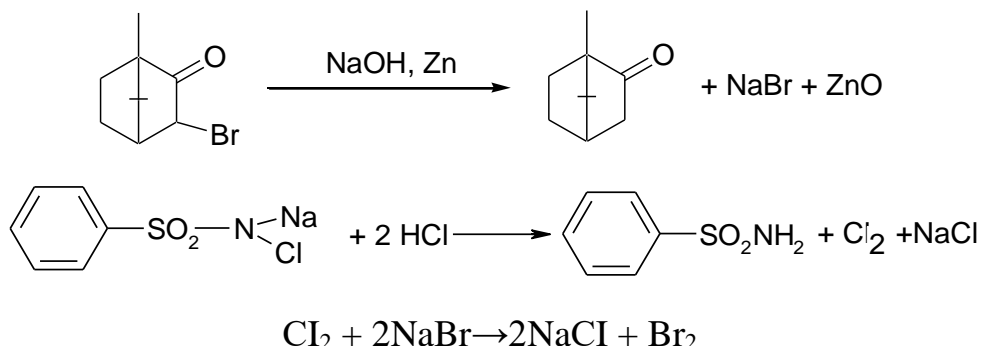
**1. Обнаружение галогенов в молекулах органических соединений**

1.1. Идентификация ковалентно связанного йода. 0,5 г препарата (тироксин) смешивают с 2 г смеси селитры и карбоната натрия и прокаливают до обугливания. Остаток по охлаждении растворяют в 20 мл воды очищенной и фильтруют. К 2 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра – выпадает желтый творожистый осадок:



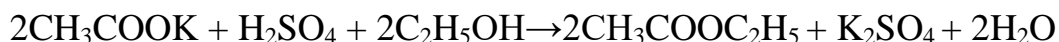
1.2. Реакция восстановительной минерализации цинковой пылью в щелочной среде. 0,1 г препарата (бромкамфоры) кипятят с 2 мл раствора гидроксида натрия, с 2 г цинковой пыли в течение 3 минут, охлаждают,

фильтруют. К фильтрату прибавляют разведенной хлороводородной кислоты, 1 мл раствора хлорамина и 1 мл хлороформа. Хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет:

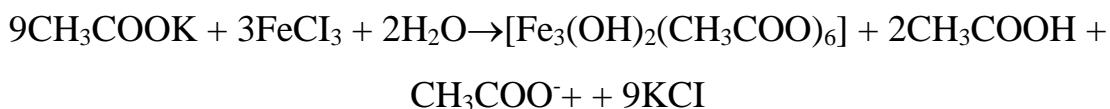


## 2. Определение подлинности органических кислот по анионам.

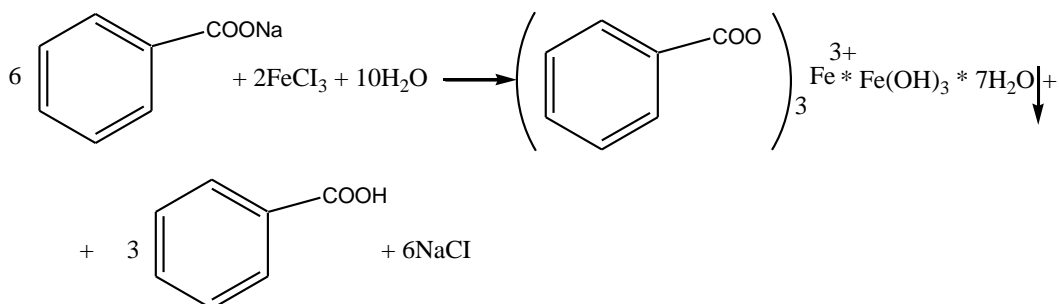
2.1. Ацетат-ион. Нагревают 2 мл 2 %-ного раствора калия ацетата с равным объемом концентрированной серной кислоты и 0,5 мл этанола. Ощущается запах этилацетата:



2.2. Ацетат-ион. К 2 мл нейтрального 2 %-ного раствора калия ацетата прибавляют 0,2 мл раствора хлорида железа (III). Появляется красно-бурое окрашивание, исчезающее при прибавлении разведенных минеральных кислот:

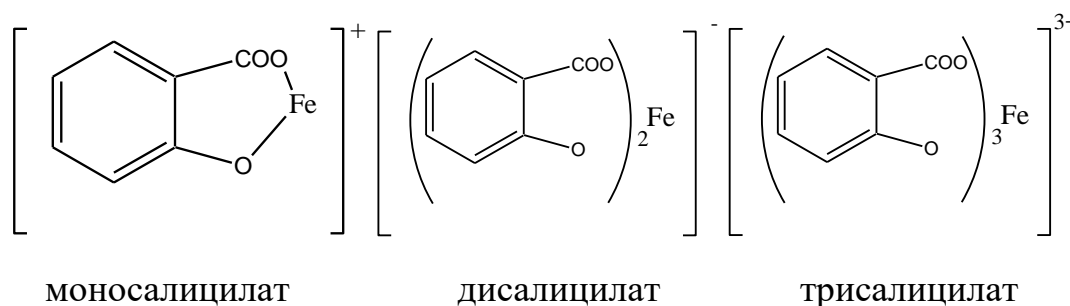


2.3. Бензоат - ион. К 2 мл нейтрального 1 %-ного раствора натрия бензоата прибавляют 0,2 мл раствора хлорида железа (III). Появляется осадок розовато-желтого цвета, растворимый в эфире:

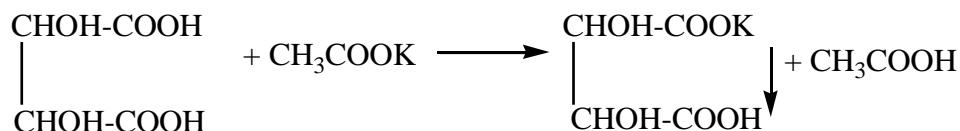




2.4. Салицилат - ион. К 2 мл нейтрального 0,5 %-ного раствора натрия салицилата прибавляют 2 капли раствора хлорида железа (III). Появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание:

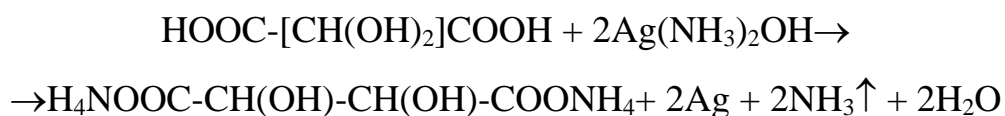


2.5. Тартрат - ион. К 1 мл свежеприготовленного 2 %-ного раствора винной кислоты прибавляют кристаллик калия ацетата, 0,5 мл этанола и потирают стеклянной палочкой стенки пробирки. Выделяется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей:

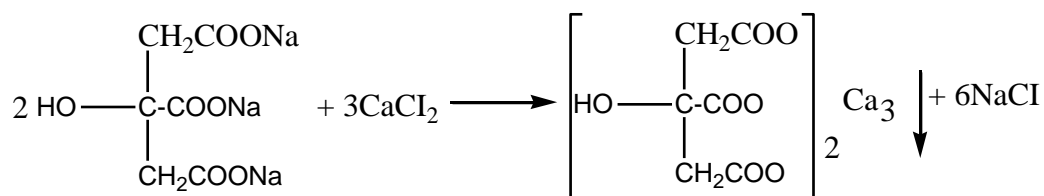


2.6. Тартрат - ион. Реакция окрашивания с резорцином. Небольшое количество тартрата нагревают в фарфоровой чашке с 1 мл концентрированной серной кислоты и несколькими кристалликами резорцина – появляется вишнево-красное окрашивание.

2.7. Тартрат - ион. Реакция серебряного зеркала. К небольшому количеству тартрата добавляют по 2 мл растворов нитрата серебра и аммиака, перемешивают – тотчас появляется бурое окрашивание. При нагревании и кипячении в течение минуты выпадает осадок серебра черного цвета:

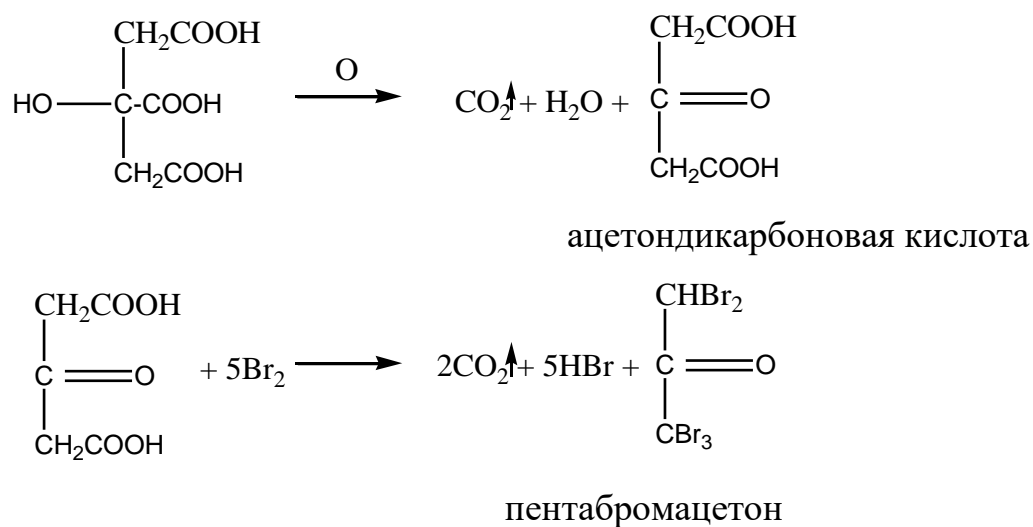


2.8. Цитрат - ион. К 1 мл нейтрального 1 %-ного раствора натрия цитрата прибавляют 1 мл раствора хлорида кальция. Раствор остается прозрачным. При последующем кипячении появляется белый осадок, растворимый в хлороводородной кислоте:

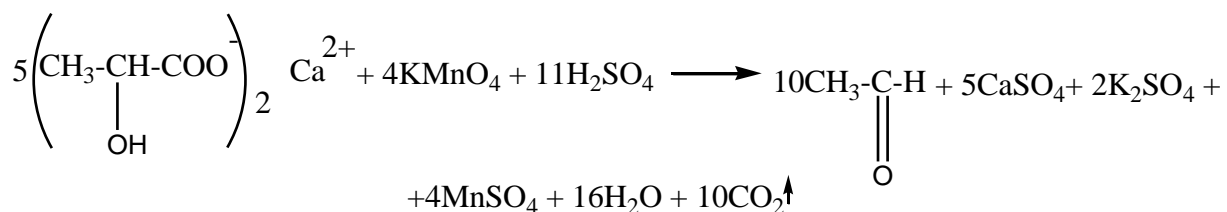


2.9. Цитрат - ион. К 0,002 г натрия цитрата прибавляют 0,5 мл уксусного ангидрида и нагревают. Через 20-40 секунд появляется красное окрашивание.

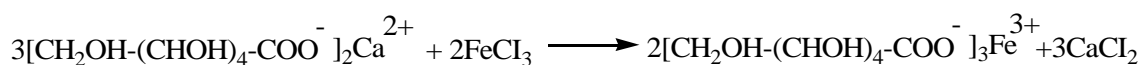
2.10. Цитрат - ион. Реакция образования пентабромацетона. К водному раствору цитрата добавляют 1 мл 10 % раствора серной кислоты и несколько капель бромной воды. Через 4-5 мин. выпадает кристаллический осадок пентабромацетона. При стоянии осадок растворяется:



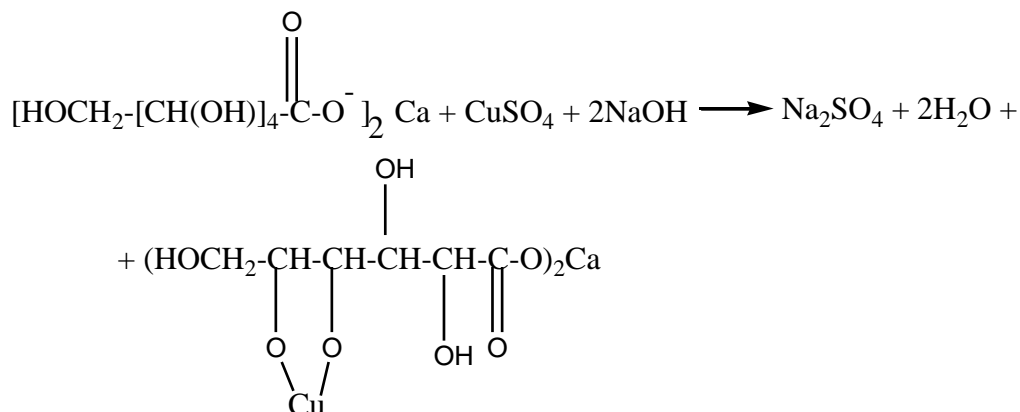
2.11. Лактат - ион. 0,25 г кальция лактата растворяют в 5 мл воды очищенной, добавляют разведенную серную кислоту и раствор перманганата калия до красно-фиолетового окрашивания реакционной смеси. Нагревают, при этом раствор обесцвечивается и ощущается запах ацетальдегида:



2.12. Глюконат – ион. Реакция с раствором железа (III) хлорида. К раствору препарата (кальция глюконата) в концентрации 1:50 прибавляют несколько капель раствора железа (III) хлорида. Наблюдается светло-зеленое окрашивание раствора:



2.13. Глюконат – ион. Реакция с раствором сульфата меди и аммиака. К раствору кальция глюконата той же концентрации добавляют равные объемы (1-2 мл) растворов сульфата меди и натрия гидроксида (аммиака), наблюдается голубое окрашивание раствора:

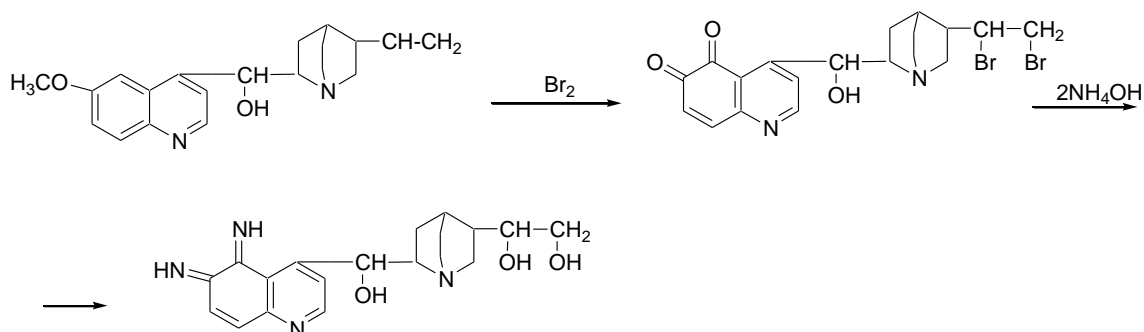


### 3. Определение соединений, содержащих двойную связь

Для установления наличия двойной связи используется способность непредельных соединений давать реакции присоединения.

3.1. Испытуемое вещество растворяют в одном из следующих растворителей: хлороформе, четыреххлористом углероде или ледяной уксусной кислоте и прибавляют по каплям раствор брома в том же растворителе – при наличии непредельной связи раствор брома обесцвечивается. Около 0,005 г хинина

сульфата или гидрохлорида растворяют в 5 мл воды и прибавляют по каплям бромную воду, которая обесцвечивается:

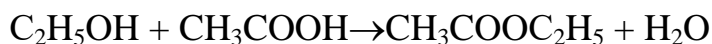


3.2. Испытуемое вещество растворяют в каком-либо растворителе (вода, ацетон, бензол, уксусная кислота), добавляют несколько капель раствора щелочи или карбоната натрия, а затем обрабатывают по каплям 1 % раствором перманганата калия. При наличии двойной связи раствор перманганата калия быстро обесцвечивается и выпадает осадок двуокиси марганца.

Следует учитывать, однако, что при действии перманганата калия могут окисляться спиртовые гидроксилы, а также альдегидные группы, вызывая обесцвечивание раствора. Поэтому если исследуемый препарат, помимо неопредельной связи, содержит названные выше функциональные группы, их надо предварительно защитить: гидроксильную группу обычно ацетилируют, а альдегидную группу превращают в ацеталь и только после этого производят определение, используя раствор перманганата калия.

#### 4. Определение спиртового гидроксила

4.1. Реакция образования эфиров. К 2 мл спирта 95 % прибавляют 0,5 мл кислоты уксусной ледяной, 1 мл кислоты серной концентрированной и нагревают до кипения. Ощущается характерный фруктовый запах этилацетата:



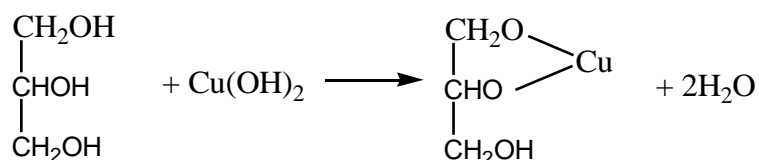
4.2. Реакции окисления. 0,5 мл спирта 95 % смешивают с 5 мл раствора натрия гидроксида, прибавляют 2 мл 0,1 моль/л раствора йода. Постепенно выпадает желтый осадок йодоформа, который обнаруживают по характерному запаху:



4.3. Нитрохромовая реакция. К 5 каплям раствора калия хромата приливают 5 мл кислоты азотной (1:2) и по охлаждении приливают испытуемый раствор (этиловый спирт) – при стоянии в течение 3-5 минут появляется синее или сине-фиолетовое окрашивание.

4.4. Реакция с реактивом Фреде. К 1 мл испытуемого вещества (этиловый спирт) прибавляют осторожно, по стенке пробирки, приготовленный реактив – на границе двух жидкостей появляется сине - фиолетовое окрашивание.

4.5. Реакция с гидроксидом меди (II). К 5мл 5 % раствора меди сульфата добавляют 1-2 мл раствора натрия гидроксида до образования осадка гидроксида меди. Затем добавляют раствор глицерина до растворения осадка. Полученный раствор окрашен в интенсивно синий цвет:



## 5. Определение альдегидной и кетонной групп

Для альдегидов и кетонов характерны четыре группы реакций:

1. окисления и восстановления;
2. присоединения;
3. замещения;
4. полимеризации и конденсации.

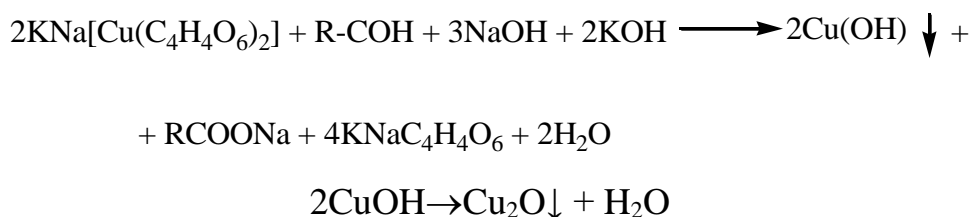
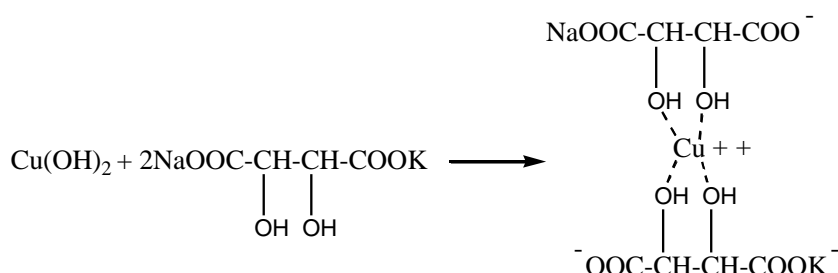
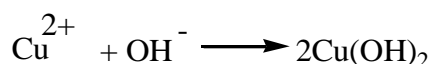
Реакции на альдегидную группу

5.1. Окислительно - восстановительные реакции.

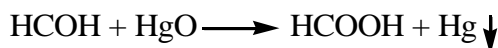
5.1.1. Реакция с аммиачным раствором нитрата серебра. К 2 мл раствора нитрата серебра прибавляют 10-12 капель раствора аммиака и 2-3 капли препарата (формальдегид), нагревают на водяной бане с температурой 50-60°C. Выделяется металлическое серебро в виде зеркала или серого осадка:

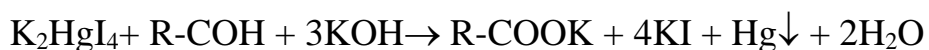


5.1.2. Реакция с реактивом Фелинга. К 1 мл раствора препарата (формальдегид, хлоралгидрат, гексаметиленetetрамин, глюкоза), содержащего 0,01-0,02 г вещества, прибавляют 2 мл реактива Фелинга, нагревают до кипения. Выделяется кирпично-красный осадок оксида меди (I):

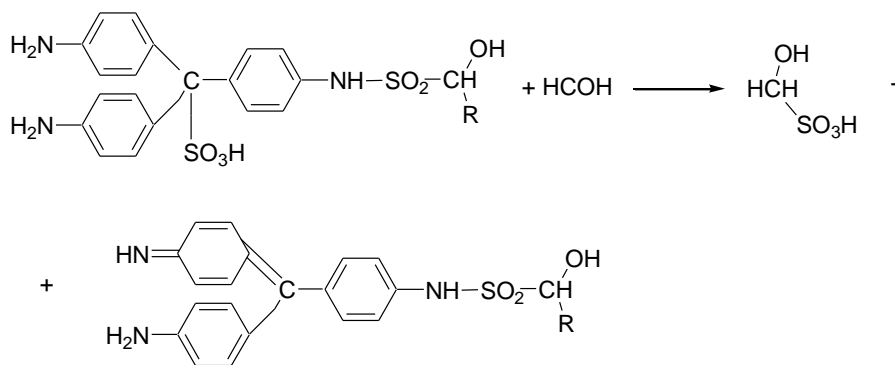


5.1.3. Реакция с оксидом ртути и реактивом Несслера. К 2-3 каплям раствора альдегида (формальдегида, 3 % раствора гексаметиленetetрамина, 10 % раствора глюкозы) прибавляют 2-3 капли реактива Несслера (оксида ртути) и нагревают. Выделяется серовато-черный осадок металлической ртути:

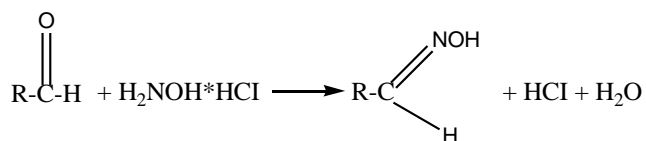




5.2. Реакция присоединения. К 1-2 каплям формальдегида добавляют 1-2 мл фуксинсернистой кислоты. Возникает красно - фиолетовое окрашивание. При подкислении минеральной кислотой окраска исчезает (исключением является формальдегид):



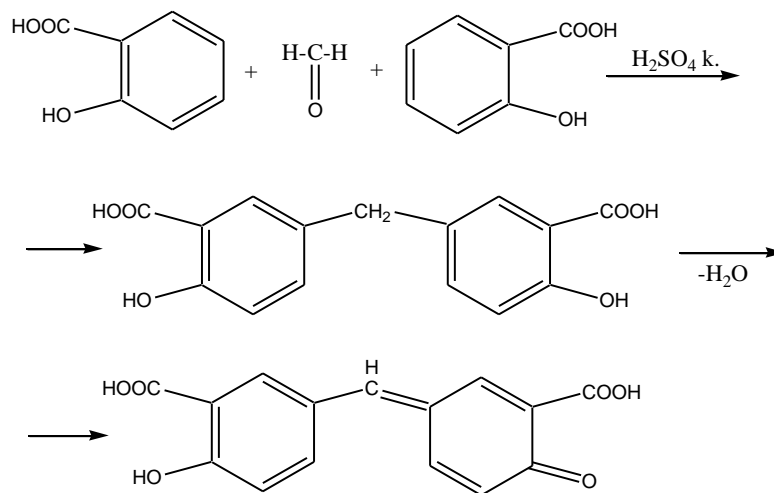
5.3. Реакция замещения. К данной реакции относится реакция альдегида с гидроксиламином:



Обычно применяют раствор гидрохлорида гидроксилamina, нейтрального по бромфеноловому синему. При реакции альдегида с раствором гидроксилamina гидрохлорида выделяется свободная кислота хлороводородная, которая изменяет рН раствора. Раствор гидрохлорида гидроксилamina доводят добавлением по каплям 0,1 н. раствора натрия гидроксида до слабощелочной реакции (синеватый оттенок) раствора по бромфеноловому синему.

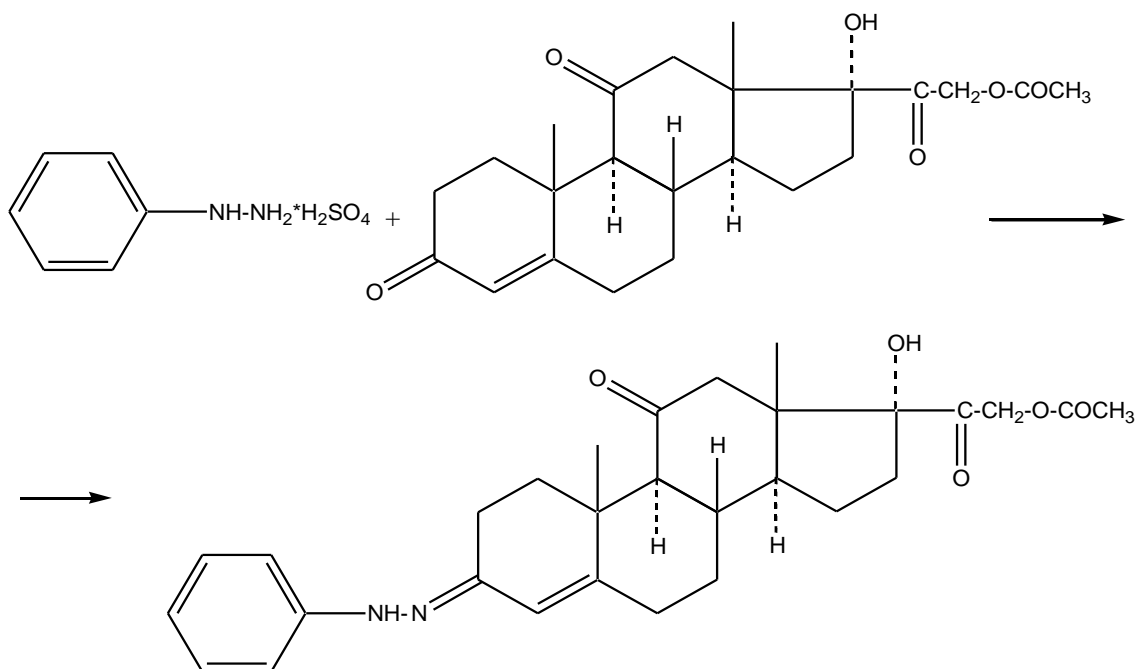
После добавления этого реактива к раствору альдегида и дополнительного прибавления одной капли бромфенолового синего испытуемый раствор окрашивается в желтый или желтовато-зеленый цвет (кислая реакция).

5.4. Реакция конденсации. К раствору 0,02-0,03 г салициловой кислоты в 5 мл концентрированной серной кислоты прибавляют 2 капли раствора формальдегида и нагревают. Появляется красное окрашивание:



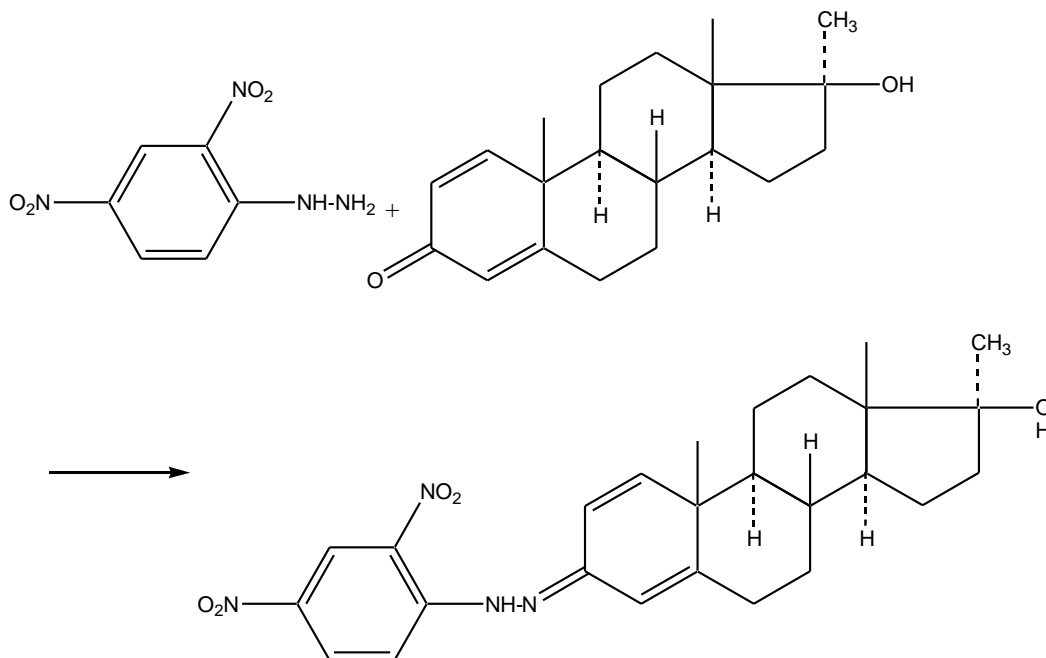
#### Определение кето - группы

5.5. Реакция с раствором сульфата фенилгидразина. 1 мг кортизона ацетата растворяют в 1 мл этилового спирта, добавляют 5 мл раствора сульфата фенилгидразина и нагревают на водяной бане – через некоторое время появляется желтое окрашивание:

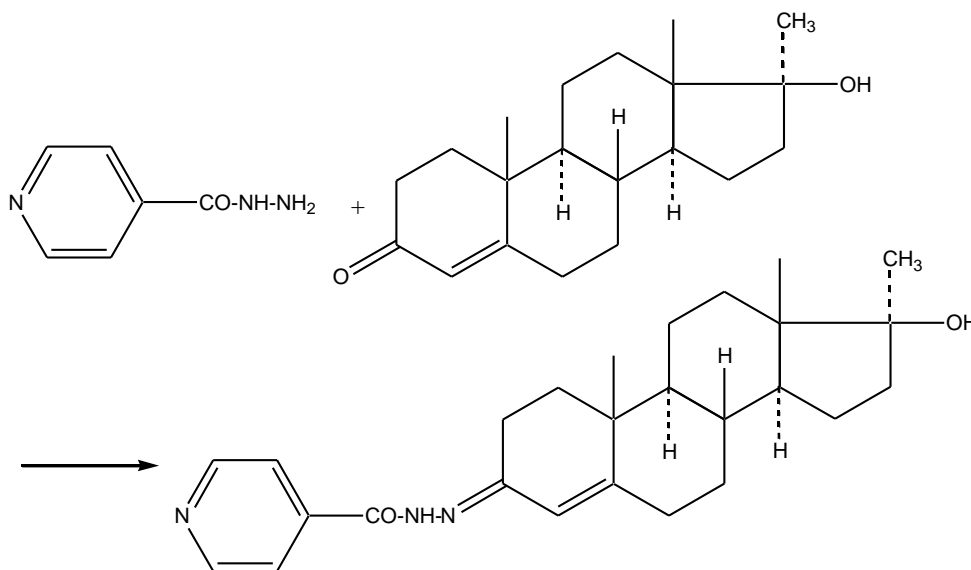




5.6. Реакция с 2,4-динитрофенилгидразином. 0,05 г метандростенолона растворяют в 9 мл метилового спирта и прибавляют 1 мл раствора 2,4-нитрофенилгидразина. При потирании стеклянной палочкой о стенки пробирки образуется оранжево-красный осадок:

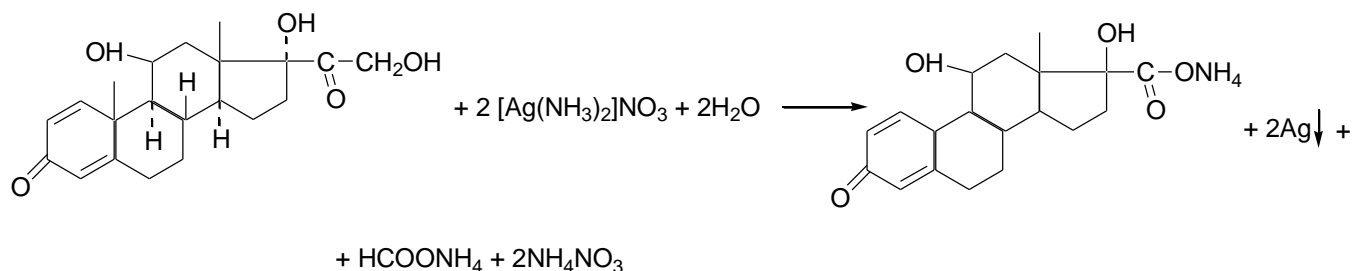


5.7. Реакция с гидразидом изоникотиновой кислоты. К 2 мл 1 % раствора метилтестостерона в этиловом спирте прибавляют 4 мл 0,2% раствора изониазида в этиловом спирте — появляется желтая окраска изоникотиноилгидразона метилтестостерона:



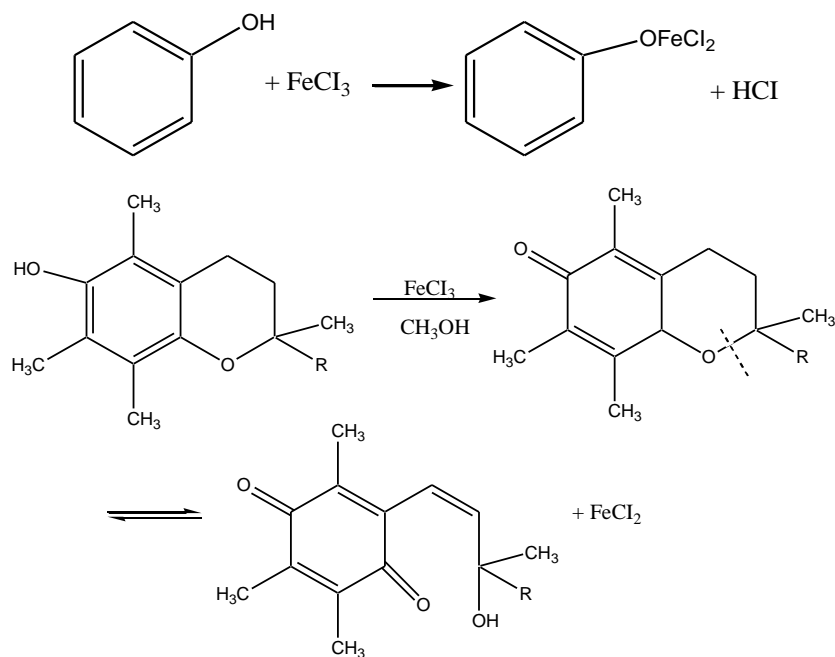
## 6. Определение $\alpha$ - кетольной группы

6.1. К 1 мл 1 % спиртового раствора препарата (преднизолон, кортизон, гидрокортизон) прибавляют 2 мл аммиачного раствора серебра нитрата, нагревают на кипящей водяной бане в течение 4-5 минут. Образуется металлическое серебро:

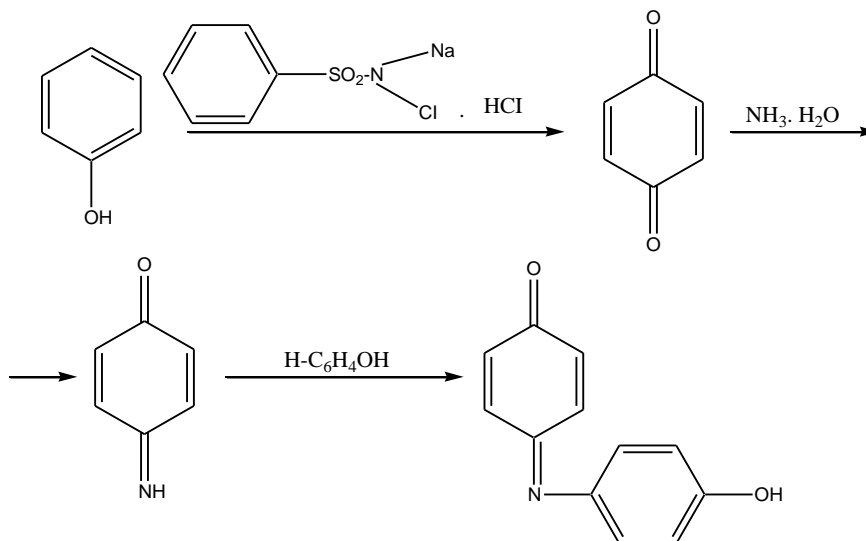


## 7. Идентификация фенольного гидроксила

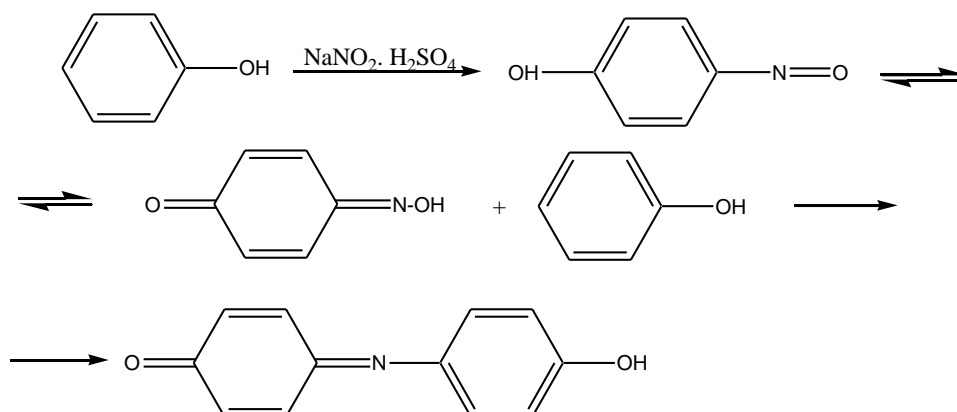
7.1. Реакция с хлоридом железа (III). К 1 мл водного или спиртового раствора исследуемого препарата (фенол – 0,1:10, резорцин – 0,1:10, натрия салицилат – 0,01:10, пиридоксина гидрохлорид – 0,01:10, 0,05 г токоферола ацетат с 5 мл раствора гидроксида натрия) прибавляют от 1 до 5 капель раствора хлорида железа (III). Наблюдается характерное окрашивание:



7.2. Реакции окисления (индофенольная проба). 0,05 г исследуемого препарата (фенол, резорцин, ПАС - натрия) растворяют в 0,5 мл раствора хлорамина, прибавляют 0,5 мл раствора аммиака. Смесь нагревают на кипящей водяной бане. Наблюдается окрашивание.



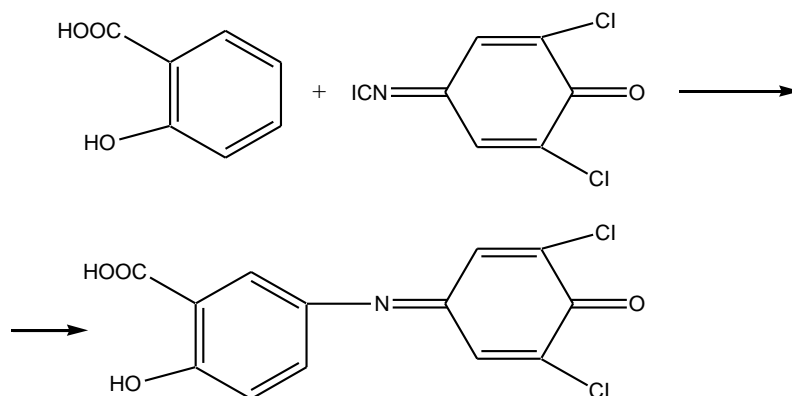
7.3. Нитрозореакция Либермана. Крупинку препарата помещают на фарфоровую пластинку или часовое стекло, смачивают 2-3 каплями 1 % раствора нитрита натрия в концентрированной серной кислоте. Наблюдается окрашивание, изменяющееся при добавлении раствора щелочи:



7.4. Реакции конденсации с альдегидами. Несколько крупинок препарата (фенол, резорцин, салициловая кислота, и др.) помещают в фарфоровую чашечку и смачивают 2-3 каплями реактива Марки (или раствора другого

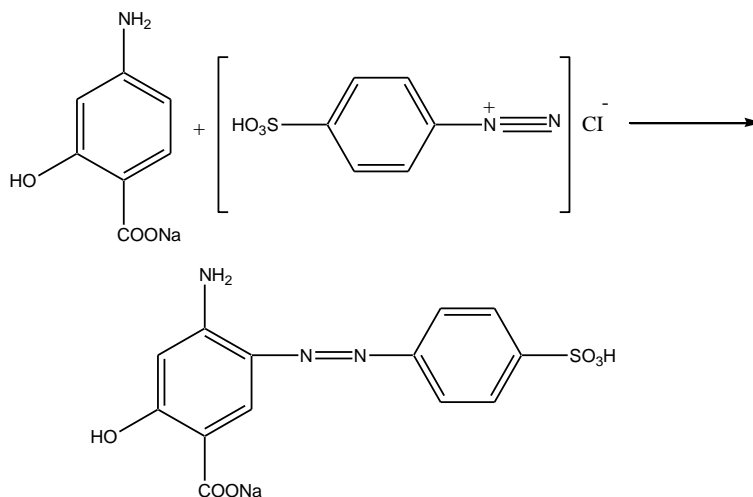
альдегида в кислоте серной концентрированной). При стоянии наблюдается красное окрашивание (химизм реакции см. п.5.4.).

7.5. Реакция конденсации с 2,6-дихлорхинонхлоримидом. 0,01 г кислоты салициловой растворяют в 2 мл воды очищенной, добавляют 1 мл раствора натрия гидроксида и несколько капель реактива – наблюдается синее окрашивание:



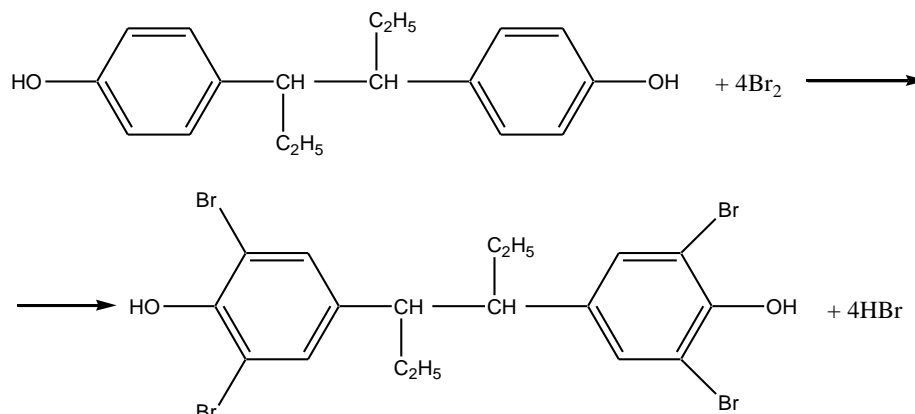
7.6. Сочетание с солями диазония. К 0,05 г препарата (резорцин, фенол, натрия салицилат, ПАС - натрия, хинозол, этинилэстрадиол), растворенного в 5 мл воды, добавляют 2 мл раствора аммиака и 1 мл диазореактива. Образуется красное окрашивание.

Приготовление диазореактива. 0,1 г сульфаниловой кислоты растворяют в 10 мл воды. Раствор подкисляют хлороводородной кислотой и нагревают в течение 3 мин. К охлажденному раствору добавляют 2 мл 0,1 моль/л раствора нитрита натрия:

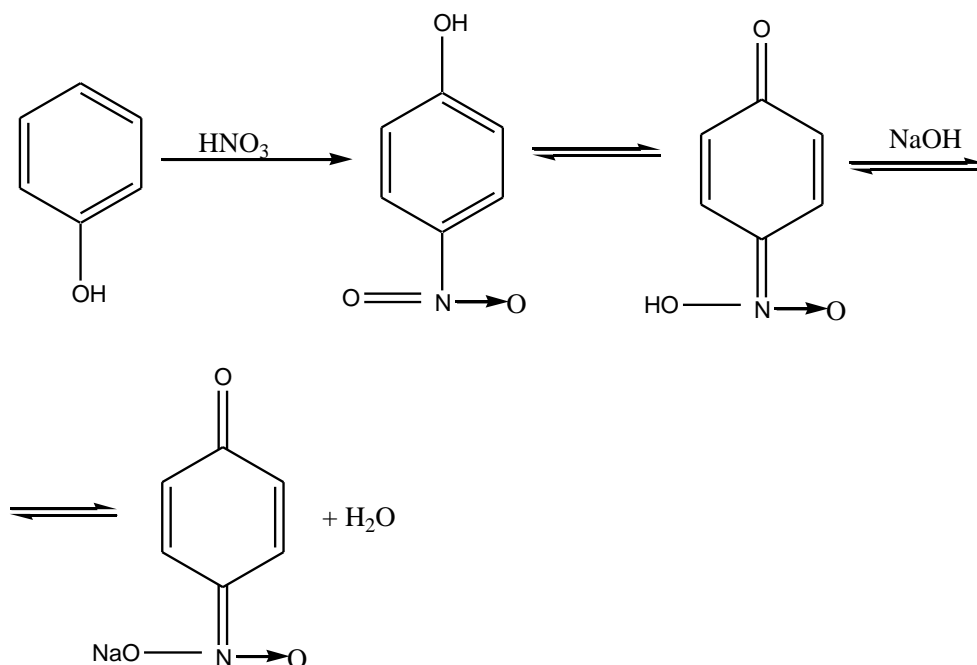


7.7. Реакции замещения (с бромной водой и азотной кислотой). К 1 мл раствора препарата (фенол, резорцин, хинозол, тимол, синэстрол) прибавляют по каплям бромную воду. Образуется белый осадок. При добавлении 1-2 мл разведенной азотной кислоты постепенно появляется желтое окрашивание:

#### Реакция с бромной водой



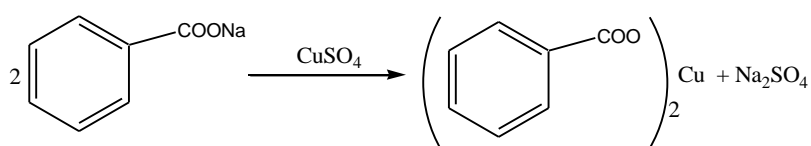
#### Реакция с азотной кислотой (нитрование)



## 8. Идентификация карбоксильной группы

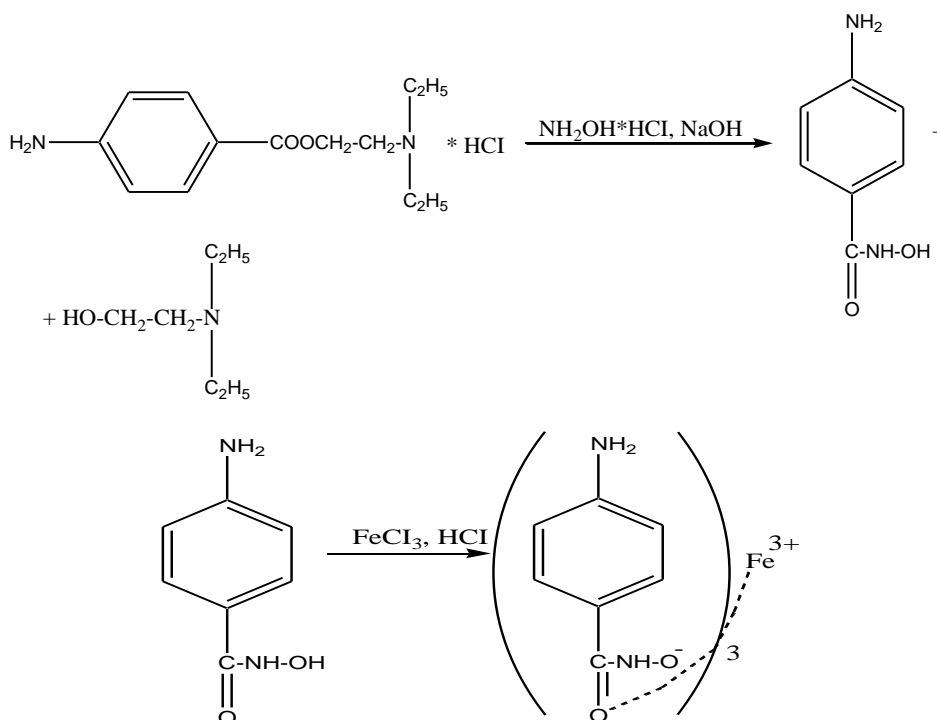
8.1. Образование сложных эфиров со спиртами (химизм реакции см. п. 4.1).

8.2. Образование комплексных солей с ионами тяжелых металлов. 0,05 г натрия бензоата растворяют в 1,5 мл воды и добавляют 1-2 капли раствора меди сульфата. Появляется голубое окрашивание. При добавлении 1 мл хлороформа слой органического растворителя окрашивается в голубой цвет, а водный – обесцвечивается:

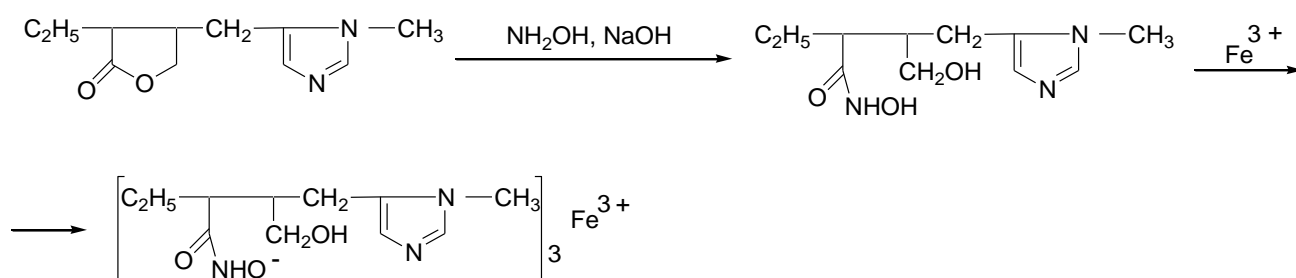


## 9. Идентификация сложноэфирной группы

9.1. Гидроксамовая проба. 0,02 г препарата (кислота ацетилсалициловая, новокаин, анестезин и др.) растворяют в 3 мл спирта 95 %, прибавляют 1 мл щелочного раствора гидроксилamina, встряхивают, ставят на водяную баню на 5 минут. Затем добавляют 2 мл кислоты хлороводородной разведенной, 0,5 мл 10 % раствора хлорида железа (III) в 0,1 моль/л растворе кислоты хлороводородной. Появляется красное или красно-фиолетовое окрашивание:

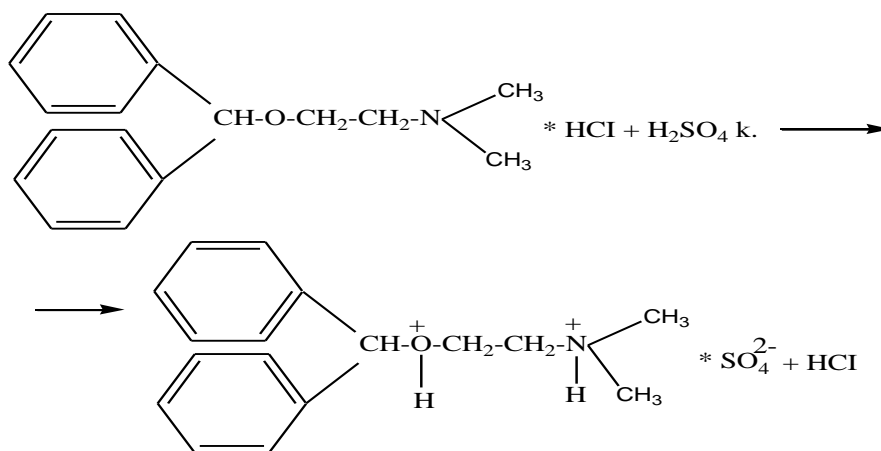


9.2. Обнаружение лактонов. 0,02 г препарата (пилокарпин) растворяют в 3 мл спирта 95 %, прибавляют 1 мл щелочного раствора гидроксилamina, встряхивают, ставят на водяную баню на 5 минут. Затем добавляют 2 мл кислоты хлороводородной разведенной, 0,5 мл 10 % раствора хлорида железа (III) в 0,1 моль/л растворе кислоты хлороводородной. Появляется красное или красно-фиолетовое окрашивание:



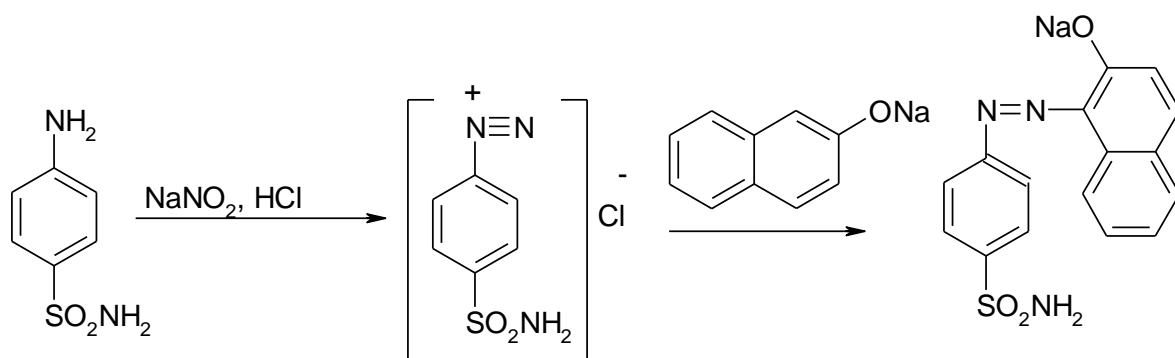
## 10. Идентификация простой эфирной группы

10.1. На часовое стекло или фарфоровую чашку наносят 3-4 капли кислоты серной концентрированной и прибавляют 0,05 г препарата (димедрола и др.). Появляется желто-оранжевое окрашивание, постепенно переходящее в кирпично-красное. При добавлении воды окраска исчезает:

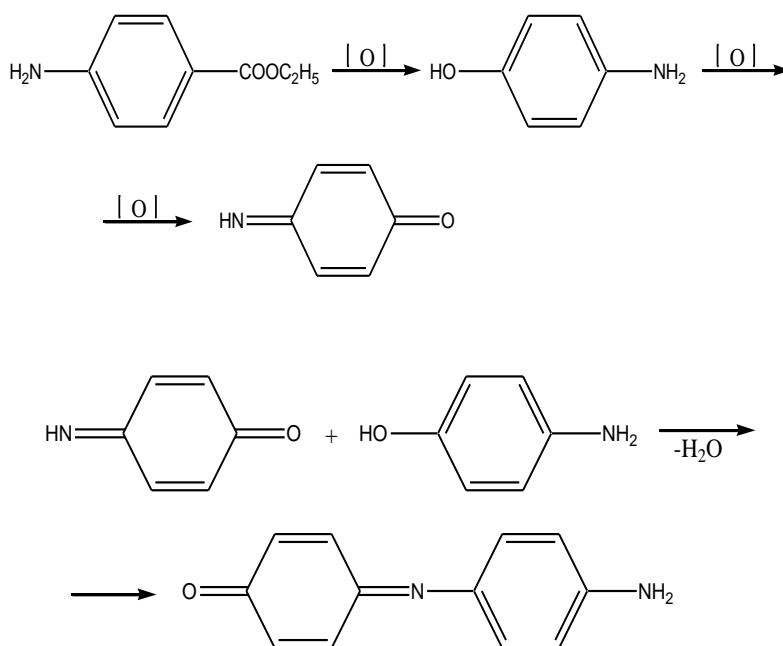


## 11. Идентификация первичной ароматической аминогруппы

11.1. Реакция образования азокрасителя. 0,05 г препарата (стрептоцид и др.) растворяют в 1 мл разведенной хлороводородной кислоты, охлажденной во льду, прибавляют 2 мл 1 %-ного раствора нитрита натрия и взбалтывают. Полученный раствор приливают к 1 мл щелочного раствора  $\beta$ -нафтола. Появляется вишнево-красное окрашивание или образуется оранжево-красный осадок:

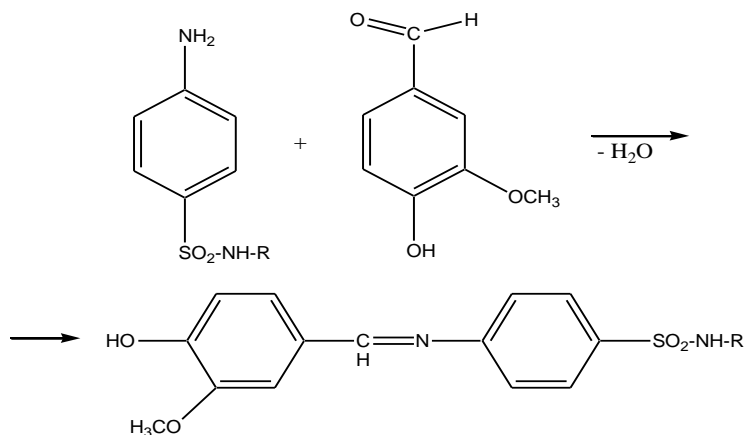


11.2. Реакции окисления. 0,05-0,1 г препарата (стрептоцид, парацетамол, норсульфазол, анестезин) растворяют в 1 мл гидроксида натрия. К полученному раствору добавляют 6-8 капель хлорамина и 6 капель 1 % раствора фенола. По мере нагревания на кипящей водяной бане появляется окрашивание:



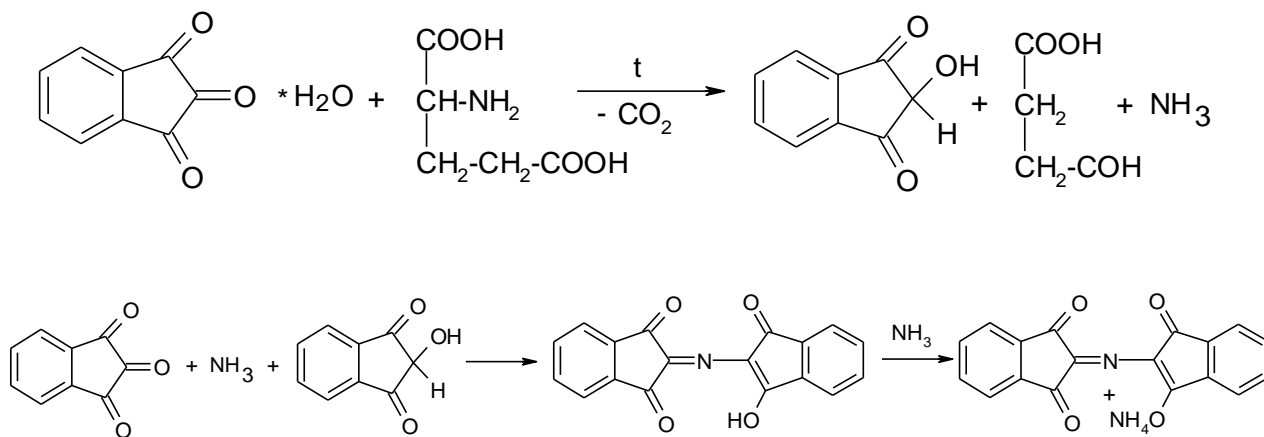


11.3. Реакция конденсации с альдегидами. К 0,02-0,03 г препарата (анестезин, стрептоцид, новокаин) прибавляют 0,5 мл раствора п-диметиламинобензальдегида (ванилина, формальдегида), 1 мл кислоты хлороводородной разведенной. Появляется желтое или оранжевое окрашивание, или осадок:



## 12. Идентификация первичной алифатической аминогруппы

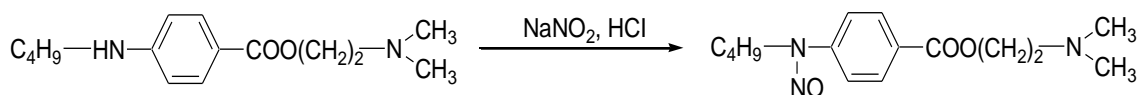
12.1. 0,02 г препарата (кислота глутаминовая, кислота аминапроновая и др. аминокислоты и первичные алифатические амины) растворяют при нагревании в 1 мл воды, прибавляют 5-6 капель раствора нингидрина и нагревают, появляется фиолетовое окрашивание:



## 13. Идентификация вторичной аминогруппы

13.1. 0,2 г препарата (пиперазин, дикаин) растворяют в 4 мл воды, прибавляют 2 мл разведенной хлороводородной кислоты, 4 мл 30 % раствора

нитрита натрия (по каплям) и нагревают до удаления окислов азота. По охлаждении выпадают белые пластинчатые кристаллы:

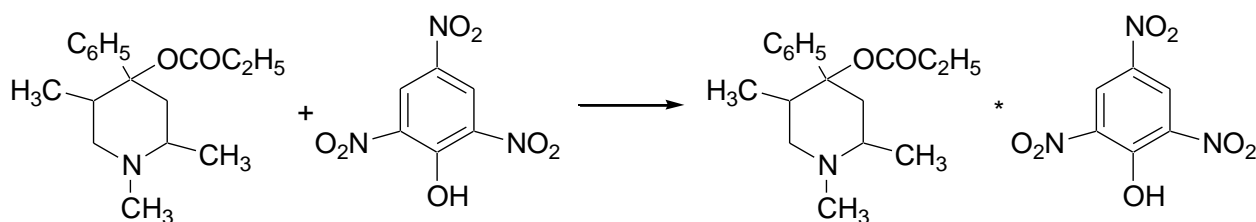


#### 14. Идентификация третичной аминогруппы

14.1. К 0,5 мл раствора препарата (новокаин, димедрол, папаверина г/х и др.) прибавляют 1-2 капли реактива (Бушарда, Драгендорфа, Майера, пикриновой кислоты, Зоннштейна и др.). Сразу образуется бурый, оранжевый, желтый или белый осадки:

##### Состав реактивов и результаты взаимодействия

Формула и название реактива	Реактив Бушарда $\text{K[I}_3\text{]}$	Реактив Драгендорфа $\text{K[BiI}_4\text{]}$	Реактив Майера $\text{K}_2[\text{HgI}_4]$	Реактив Марме $\text{K}_2\text{CdI}_4$	Реактив Зоннштейна $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3$
Результат реакции	Бурый осадок	Оранжевый осадок	Белый осадок	Белый осадок	Желтый осадок
Формула и название реактива	Реактив Бертрана $2\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3$ 3	Реактив Шейблера $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3$	Реактив Рейнеке $(\text{NH}_4)_2[\text{Cr}(\text{SCN})_4]$	Пикриновая кислота $\text{HOC}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3$ 3	
Результат реакции	Окраш. осадки или растворы	Бело-желтый осадок	Сиреневый осадок	Желтый осадок	



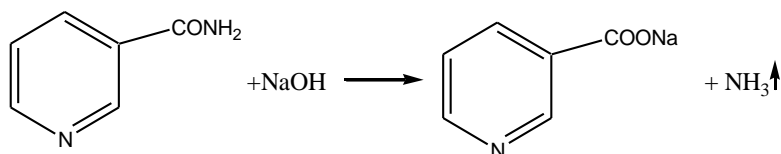
14.2. С частными алкалоидными реактивами. На чашку Петри помещают 0,005 г алкалоида (папаверина гидрохлорид, резерпин) в виде порошка и прибавляют 1-2 капли реактива. Наблюдают появление различного окрашивания.

- кислота азотная концентрированная

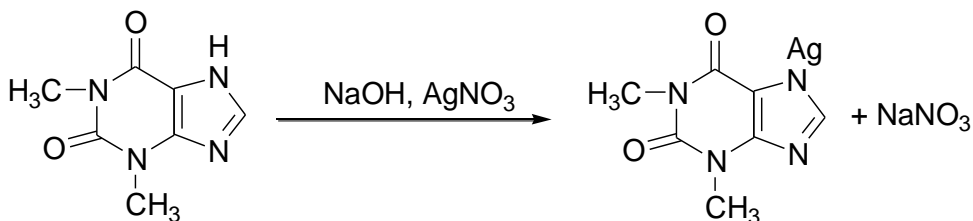
- кислота серная концентрированная
- реактив Эрсмана (смесь концентрированных кислот серной и азотной)
- реактив Манделина  $((\text{NH}_4)_2\text{VO}_3$  в кислоте серной концентрированной)
- реактив Фреде  $((\text{NH}_4)_2\text{MoO}_3$  в кислоте серной концентрированной)
- реактив Марки  $(\text{CH}_2\text{O}$  в кислоте серной концентрированной)

## 15. Идентификация карбамидной группы

15.1. Щелочной гидролиз. 0,1 г препарата взбалтывают в воде, прибавляют 0,5 мл 1 моль/л раствора гидроксида натрия и нагревают. Ощущается запах выделяющегося аммиака или амина:



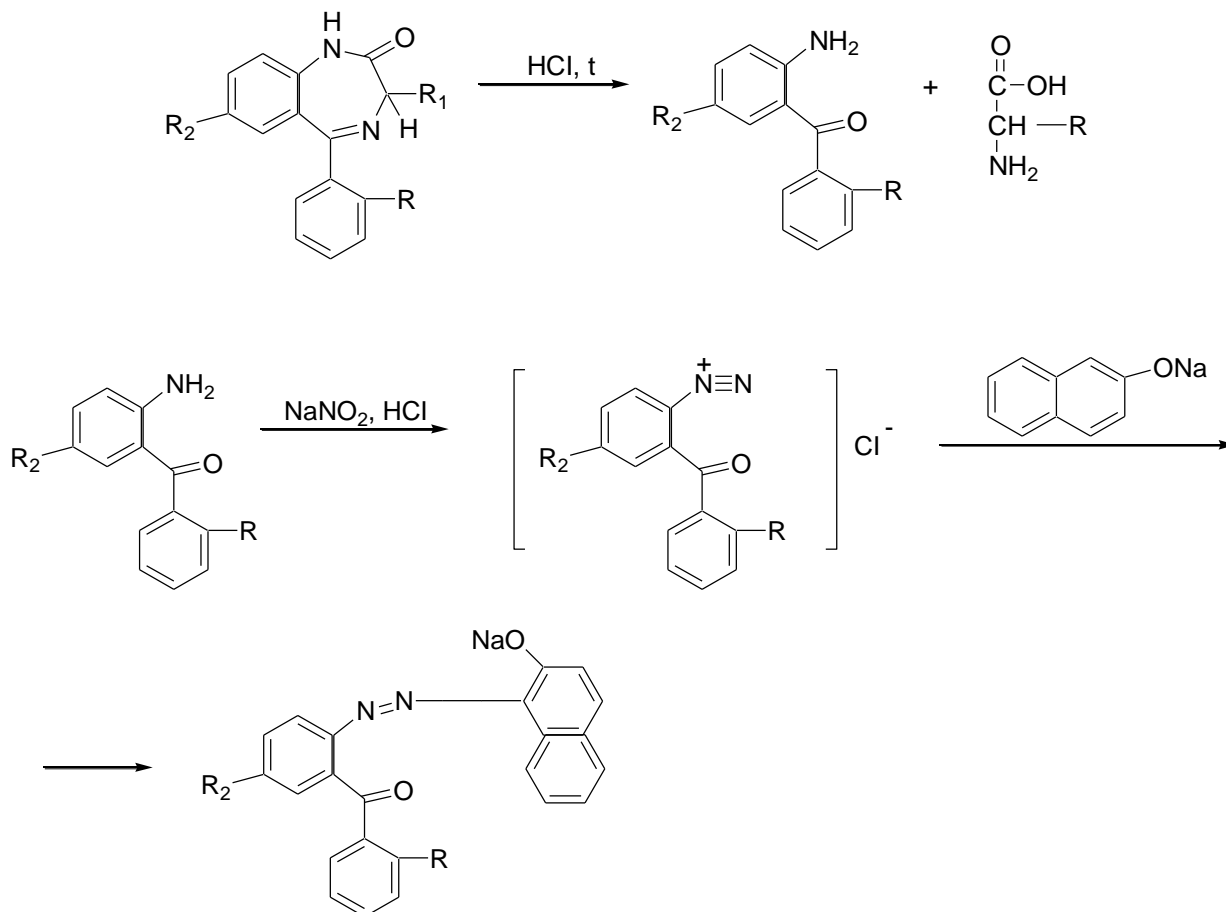
15.2. Реакция образования комплексных солей с металлами. Около 0,1 г препарата (барбитурата, теофиллина, изониазида) взбалтывают в течение 1 минуты с 2 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия, фильтруют, к фильтрату прибавляют 1 мл воды, жидкость делят на 2 части: к одной прибавляют 5 капель раствора хлорида кобальта, к другой – 5 капель раствора нитрата серебра. Появляется окрашивание или окрашенные осадки:



## 16. Идентификация азометиновой группы

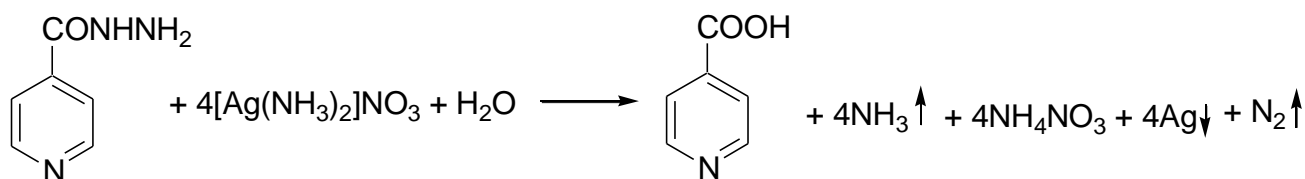
16.1. К 0,02 г препарата прибавляют 2 мл кислоты хлороводородной разведенной, нагревают до кипения и кипятят в течение 3 минут. После

охлаждения прибавляют 1 каплю раствора натрия нитрита, перемешивают. К 2 мл полученного раствора прибавляют 2 мл свежеприготовленного щелочного раствора  $\beta$ -нафтола. Появляется красное окрашивание:



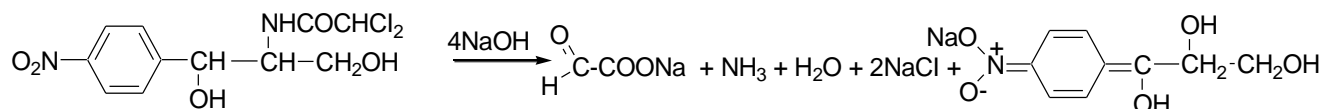
## 17. Идентификация гидразидной группы

17.1.0,01 г препарата растворяют в 2 мл воды и прибавляют 1 мл аммиачного раствора нитрата серебра (или реактива Фелинга), при нагревании на стенках образуется серебряное или медное зеркало:

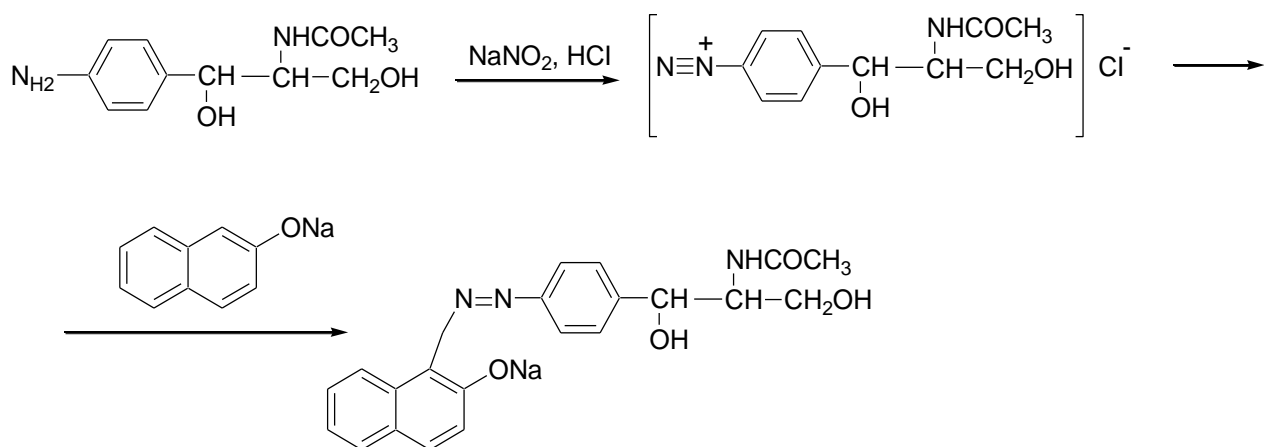
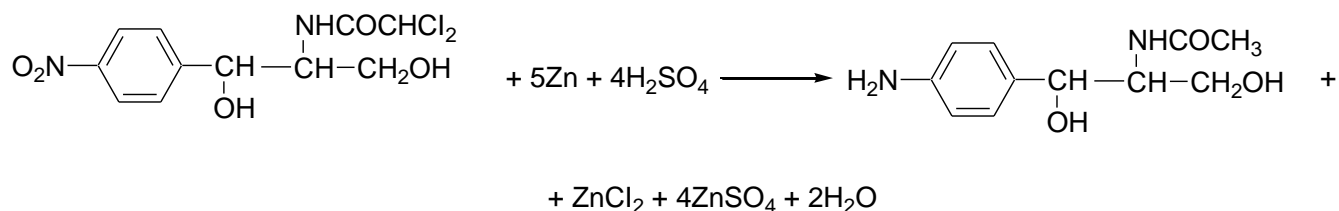


## 18. Идентификация ароматической нитрогруппы

18.1. К 0,1 г препарата (левомицетин) прибавляют 5 мл раствора гидроксида натрия и нагревают. Появляется желтое окрашивание, переходящее при дальнейшем нагревании в красно-оранжевое:

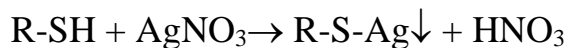


18.2. К 0,01 г препарата (левомицетин) прибавляют 2 мл разведенной хлороводородной кислоты, 0,1 г цинковой пыли и нагревают на кипящей водяной бане 2-3 мин. По охлаждении раствор фильтруют. К фильтрату добавляют 1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия, хорошо перемешивают и содержимое пробирки вливают в 1 мл щелочного раствора β-нафтола. Появляется красное окрашивание:



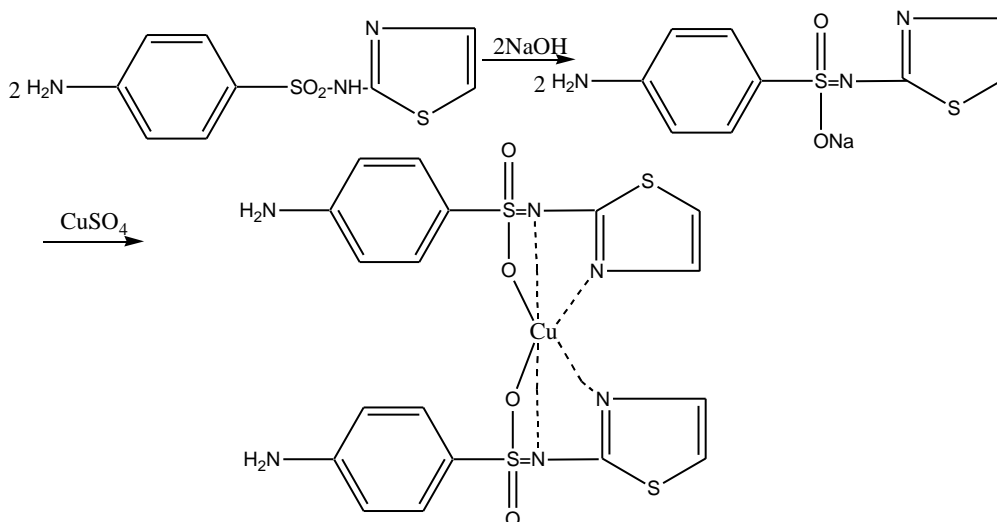
## 19. Идентификация сульфгидрильной группы

19.1.0,01 г препарата растворяют в 1 мл воды, прибавляют 2 капли раствора нитрата серебра. Образуется белый осадок, нерастворимый в воде и азотной кислоте:

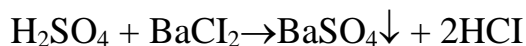


## 20. Идентификация сульфимидной группы

20.1. Реакция образования солей с тяжелыми металлами. 0,1 г препарата (сульфаниламида) растворяют в 3 мл воды и добавляют 1 мл раствора сульфата меди или хлорида кобальта. Появляется окрашенный осадок:



20.2. Реакция минерализации. 0,1 г препарата (сульфаниламида) осторожно (под тягой) кипятят 5-10 минут в 5 мл кислоты азотной концентрированной. Затем раствор охлаждают, осторожно вливают в 5 мл воды, перемешивают и добавляют раствор хлорида бария. Выпадает белый осадок:



## 21. Идентификация серы, включенной в гетероцикл

21.1. В пробирку или фарфоровую чашку помещают 0,01 г (норсульфазол, стрептоцид) и нагревают до образования плава характерного цвета.

Одновременно ощущается запах сероводорода, который обнаруживают с ацетатом свинца или нитропруссидом натрия:

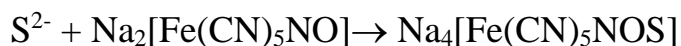
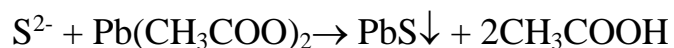


Таблица № 2

Результаты определения подлинности органических лекарственных средств

Наименование ЛС и функциональной группы	Уравнения химических реакций	Наблюдаемый эффект	Соответствие требованиям ГФ РФ

### Тема занятия «Общие методы и приемы определения доброкачественности (чистоты) лекарственных средств»

**Цель занятия:** Освоить общие методы и приемы определения доброкачественности лекарственных средств.

#### Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:

1. Источники и причины недоброкачественности лекарственных средств.
2. Общие требования при испытании на доброкачественность.
3. Прозрачность и степень мутность. Терминология. Методы определения. Эталонные растворы.
4. Степень окраски жидкостей. Терминология. Состав исходных, стандартных и эталонных растворов. Методы 1 и 2 определения окраски жидкостей.
5. Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Терминология. Основные физические, физико-химические, химические методы обнаружения родственных примесей.

6. Определение допустимых и недопустимых примесей эталонным и безэталонным методами. Принцип расчета навески исходной соли для приготовления эталонных растворов на определенную примесь.
7. Химические и физико-химические методы, лежащие в основе определения примесей. Испытания на: соли алюминия, аммония, кальция, мышьяка, ртути, селена, цинка, железа; хлориды, сульфаты, фосфаты, тяжелых металлов.
8. Категории воды согласно ГФ РФ: вода очищенная, вода для инъекций, вода для гемодиализа. Показатели качества и методы их обнаружения.
9. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13.12.2017 N 31 "О Требованиях к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств".
10. По каким показателям проводят контроль качества воды очищенной и воды для инъекций в условиях испытательных центров и аптечных организаций?
11. Зола и ее виды. Методы определения.
12. Потеря в массе при высушивании. Методика высушивания лекарственных средств. Способы 1, 2 и 3. Методика определения потери в массе при высушивании иммунобиологических лекарственных препаратов.
13. Вода в лекарственных средствах. Фармакопейные методы определения воды: микрометод, кулонометрический, дистилляция.
14. Испытание на доброкачественность бария сульфата проводят в соответствии с ГФ РФ. Для определения примеси железа (не более 0,003 %) 2 г субстанции нагревают до кипения со смесью 5 мл хлористоводородной кислоты 25 % и 15 мл воды и фильтруют. Для анализа отбирают 10 мл фильтрата. Приведите соответствующие расчеты для подтверждения указанного содержания железа.
15. Содержание примеси железа в магнезия сульфате не должно превышать 0,002%. Для испытания 1,5 г субстанции растворяют в воде и доводят водой



до 10 мл. Приведите соответствующие расчеты для подтверждения указанного содержания железа.

16. Испытание на доброкачественность натрия тетрабората проводят в соответствии с ГФ РФ. Содержание примеси сульфатов в натрия тетраборате не должно превышать 0,005 % (ОФС «Сульфаты», метод 2). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 3 мл стандартного раствора сульфат-иона (10 мкг/мл) и 12 мл воды. Для анализа используют 15 мл 4% раствора. Приведите соответствующие расчеты для подтверждения указанного содержания сульфатов.

17. Рассчитайте содержание кристаллизационной воды в натрия цитрате для инъекций, если на титрование навески массой 0,1252 г израсходовано 7,7 мл реактива Фишера, контрольного опыта – 0,2 мл. Титр реактива Фишера – 0,00400 г/мл. Соответствует ли влажность натрия цитрата для инъекций требованиям ГФ (не менее 25% и не более 28%)?

18. При определении в масле кориандровом воды методом дистилляции была взята навеска масла массой 50,0954 г. Объем воды в градуированной пробирке приемника составил 0,225 мл. Соответствует ли содержание влаги требованиям ГФ (не более 0,5%)?

19. Соответствует ли магния сульфат требованиям ГФ по величине потери в массе при прокаливании (не менее 48,0% и не более 52,0%), если масса тигля с навеской препарата до прокаливании равна 28,7684 г, после прокаливании – 28,2242 г? Масса тигля – 27,6976 г.

20. Соответствует ли масляный раствор ретинола ацетата (3,44 %) требованиям ФС по содержанию родственных примесей, если отношение значений оптических плотностей при длинах волн 311,5 нм и 337 нм к оптической плотности при длине волны 326 нм должно быть равно  $0,857 \pm 0,03$ , а оптические плотности приготовленного по методике ГФ РФ раствора соответственно равны при длинах волн 311,5; 326; 337 нм - 0,395; 0,465; 0,401.

**Задание 1.** Приготовить эталонные растворы и провести испытания на чистоту и допустимые пределы примесей.

Определение примесей в лекарственных средствах и оценку их содержания проводят путем сравнения с эталонными растворами, устанавливающими предел содержания данной примеси, после проведения реакции. Окраска или опалесценция/муть испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски или опалесценции/мути эталонного раствора.

Общие замечания:

1. Вода и все реактивы должны быть свободны от ионов, на содержание которых проводят испытания.

2. Пробирки, в которых проводят наблюдения, должны быть бесцветными и одинакового диаметра (около 1,5 см, если не указано иначе).

3. Если не указано иначе, навески для приготовления эталонных растворов отвешивают с точностью до 0,001 г.

4. Наблюдения мути и опалесценции растворов проводят в проходящем свете на темном фоне, а окраски - по оси пробирок при дневном отраженном свете на матово-белом фоне.

5. Прибавление реактивов к испытуемому и эталонному растворам должно проводиться одновременно и в одинаковых количествах.

6. В случае, когда в соответствующей фармакопейной статье указано, что в данной концентрации раствора не должно обнаруживаться той или иной примеси, поступают следующим образом. К 10 мл испытуемого раствора прибавляют применяемые для каждой реакции реактивы, указанные в методике, кроме основного реактива, открывающего данную примесь. Затем раствор делят на две равные части: к одной из них прибавляют основной реактив и оба раствора сравнивают между собой. Между ними не должно быть заметной разницы.

#### Эталонный раствор хлорид-иона

Около 0,659 г (точная навеска) натрия хлорида, доведенного до постоянной массы путем прокаливании при 500–600°C, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Стандартный раствор 400 мкг/мл хлорид-иона.

5 мл стандартного раствора (400 мкг/мл хлорид-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным. Стандартный раствор 2 мкг/мл хлорид-иона.

#### Эталонный раствор сульфат-иона

Около 0,1814 г (точная навеска) калия сульфата, высушенного при температуре от 100 до 150 С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Стандартный раствор 1000 мкг/мл сульфат-иона.

1 мл стандартного раствора (1000 мкг/мл сульфат-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным. Стандартный раствор 10 мкг/мл сульфат-иона.

#### Эталонный раствор аммоний-иона

Около 0,593 г (точная навеска) аммония хлорида, высушенного в эксикаторе над серной кислотой до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Стандартный раствор 200 мкг/мл аммоний-иона.

1 мл стандартного раствора (200 мкг/мл аммоний-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки

и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным. Стандартный раствор 2 мкг/мл аммоний-иона.

#### Эталонный раствор кальций-иона

1 мл стандартного раствора (3000 мкг/мл кальций-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным. Стандартный раствор 30 мкг/мл кальций-иона.

Около 0,624 г (точная навеска) кальция карбоната, высушенного при температуре от 100 до 105°C до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 3 мл уксусной кислоты разведенной 30%, доводят объем раствора водой до метки, дегазируют и перемешивают. Раствор разводят водой в 100 раз непосредственно перед использованием. Стандартный раствор 10 мкг/мл кальций-иона.

#### Эталонный раствор цинк-иона

Около 0,625 г (точная навеска) цинка оксида, предварительно прокаленного до постоянной массы, растворяют в 10 мл азотной кислоты, переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Стандартный раствор 1000 мкг/мл цинк-иона.

1мл стандартного раствора (1000 мкг/мл цинк-иона) помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 4 капли азотной кислоты, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным. Стандартный раствор 5 мкг/мл цинк-иона.

#### Эталонный раствор железо (III)-иона

Вначале устанавливают содержание железа в железоаммониевых квасцах. 0,8634 г железа(III) аммония сульфата или количество железа(III) аммония сульфата, соответствующее 0,1000 г железо(III)-иона и рассчитанное по формуле (1), растворяют в 25 мл раствора серной кислоты

разведенной 9,8% при нагревании, переносят количественно в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

$$0,1000/Q,$$

где  $Q$  – содержание железо(III)-иона в граммах в 1 г железа(III) аммония сульфата. Стандартный раствор 200 мкг/мл железо(III)-иона.

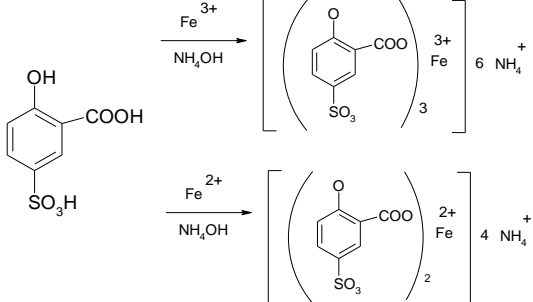
15 мл стандартного раствора (20 мкг/мл железо(III)-иона) перед использованием помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают. Стандартный раствор 3 мкг/мл железо(III)-иона.

Испытания на примеси неорганических ионов провести согласно таблицы № 1.

Таблица № 1

## Методика проведения испытаний на доброкачественность

Наименование эталонов (ионы)	Методика проведения испытаний на доброкачественность	Химизм реакций	Чувствительность реакции, мг/мл
К 10 мл раствора исследуемого препарата, приготовленного как указано в соответствующей частной статье и к 10 мл эталонного раствора Б прибавляют:			
1. $\text{Cl}^-$	0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл раствора нитрата серебра, перемешивают и через 5 мин сравнивают с эталоном	$\text{Cl}^- + \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{NO}_3^- + \text{AgCl}$	0,0001
2. $\text{SO}_4^{2-}$	0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты и 1 мл раствора хлорида бария, перемешивают и через 10 мин сравнивают с эталоном	$\text{SO}_4^{2-} + \text{BaCl}_2 \rightarrow \text{BaSO}_4 + 2\text{Cl}^-$	0,003
3. $\text{NH}_4^+$	0,15 мл реактива Нesslerа, перемешивают и через 5 мин сравнивают с эталоном	$\text{NH}_4^+ + 2 \text{HgI}_4^{2-} + 2 \text{OH}^- \longrightarrow \left[ \begin{array}{c} \text{I} - \text{Hg} \diagup \\ \text{I} - \text{Hg} \diagdown \end{array} \text{NH}_2 \right]^+ \text{I}^- + 5 \text{I}^- + 2 \text{H}_2\text{O}$	0,0003
4. $\text{Ca}^{2+}$	1 мл раствора хлорида аммония, 1 мл раствора аммиака и 1 мл раствора оксалата аммония, перемешивают и через 10 мин сравнивают с эталоном	$\text{Ca}^{2+} + (\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4 \rightarrow \text{CaC}_2\text{O}_4 + 2\text{NH}_4^+$	0,0035

5. $\text{Fe}^{3+}$ , $\text{Fe}^{2+}$	2 мл сульфосалициловой кислоты и 1 мл раствора аммиака, перемешивают и через 5 мин сравнивают с эталоном		0,00005
6. $\text{Zn}^{2+}$	2 мл хлористоводородной кислоты, 5 капель раствора гексацианоферрата (II) калия, перемешивают и через 10 мин сравнивают с эталоном	$\text{Zn}^{2+} + \text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \rightarrow \text{K}_2\text{Zn}[\text{Fe}(\text{CN})_6] + 2\text{K}^+$	0,001
7. $\text{Pb}^{2+}$	1 мл уксусной кислоты, 2 капли раствора сульфида натрия, перемешивают и через 1 мин сравнивают с эталоном	$\text{Me}^{2+} + \text{S}^{2-} \rightarrow \text{MeS}$	0,0005

**Задание 2.** Провести сравнительный анализ показателей и методов контроля их качества, включенных в фармакопейные статьи «Вода очищенная», «Вода для инъекций», «Вода для гемодиализа». Результаты сравнительного анализа оформить в виде таблицы 2.

Таблица № 2

Результаты сравнительного анализа структуры фармакопейных статей

Наименование показателей качества	Методы обнаружения		
	ФС «Вода очищенная»	ФС «Вода для инъекций»,	ФС «Вода для гемодиализа»

**Задание 3.** Провести анализ воды очищенной.

Aqua purificata

ФС.2.2.0020.18

Вода очищенная

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

Кислотность или щелочность. К 20 мл воды очищенной прибавляют 0,05 мл 0,1 % раствора фенолового красного. При появлении желтого окрашивания оно должно измениться на красное при прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. При появлении красного окрашивания оно должно измениться на желтое при прибавлении не более 0,15 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Электропроводность. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Электропроводность» с помощью оборудования – кондуктометров, внесенных в Государственный реестр средств измерений.

*Оборудование*

Кондуктометрическая ячейка:

- *электроды из подходящего материала*, такого как нержавеющая сталь;
- *константа ячейки* обычно устанавливается поставщиком и впоследствии проверяется через соответствующие интервалы времени с



использованием сертифицированного стандартного раствора с электропроводностью менее 1500 мкСм/см или путем сравнения с ячейкой, имеющей аттестованную константу ячейки. Константа ячейки считается подтвержденной, если найденное значение находится в пределах 2 % от значения, указанного в сертификате; в противном случае должна быть проведена повторная калибровка.

*Кондуктометр.* Точность измерения должна быть не менее 0,1 мкСм/см в низшем диапазоне.

*Калибровка системы (ячейки электропроводности и кондуктометра).* Калибровка должна проводиться с использованием одного или более соответствующих стандартных растворов (ОФС «Электропроводность»). Допустимое отклонение должно составлять не более 3 % от измеренного значения электропроводности.

*Калибровка кондуктометра.* Калибровку кондуктометра проводят с использованием сопротивлений высокой точности или эквивалентным прибором после отсоединения ячейки электропроводности для всех интервалов, используемых для измерения электропроводности и калибровки ячейки, с погрешностью не более 0,1% от сертифицированной величины.

В случае невозможности отсоединения ячейки электропроводности, вмонтированной в производственную линию, калибровка может быть проведена относительно предварительно калиброванной ячейки электропроводности, помещенной в поток воды рядом с калибруемой ячейкой.

#### *Методика*

Измеряют электропроводность без температурной компенсации с одновременной регистрацией температуры. Измерение электропроводности с помощью кондуктометров с температурной компенсацией возможно только после соответствующей валидации.

В табл. 2 находят ближайшее значение температуры, меньше измеренного. Соответствующая величина электропроводности является предельно допустимой.

Вода очищенная соответствует требованиям, если измеренное значение электропроводности не превышает найденного по табл.2 предельно допустимого значения.

Таблица 2

Предельно допустимые значения электропроводности воды очищенной в зависимости от температуры

Температура, °C	Электропроводность, мкСм/см	Температура, °C	Электропроводность, мкСм/см
0	2,4	60	8,1
10	3,6	70	9,1
20	4,3	75	9,7
25	5,1	80	9,7
30	5,4	90	9,7
40	6,5	100	10,2
50	7,1		

Для значений температур, не представленных в табл. 2, рассчитывают предельно допустимое значение электропроводности путем интерполяции ближайших к полученному верхнему и нижнему значениям, приведенным в табл. 2.

Сухой остаток. Не более 0,001%. 100 мл воды очищенной выпаривают досуха и сушат при температуре от 100 до 105°C до постоянной массы.

Восстанавливающие вещества. 100 мл воды очищенной доводят до кипения, прибавляют 0,1 мл 0,02 М раствора калия перманганата и 2 мл серной кислоты разведенной 16%, кипятят 10 мин; розовое окрашивание должно сохраниться.

Углерода диоксид. При взбалтывании воды очищенной с равным объемом раствора кальция гидроксида (известковой воды) в наполненном

доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение 1 ч.

Нитраты и нитриты. Не более 0,00002 % (0,2 ppm). 5 мл испытуемой воды очищенной помещают в пробирку, погруженную в ледяную воду, прибавляют 0,4 мл 10 % раствора калия хлорида, 0,1 мл 0,1 % раствора дифениламина и по каплям при перемешивании 5 мл серной кислоты, свободной от азота. Пробирку помещают на водяную баню при температуре 50 °С. Через 15 мин синяя окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора, приготовленного одновременно таким же образом с использованием смеси 4,5 мл воды, свободной от нитратов и 0,5 мл стандартного раствора нитрата (2 ppm нитрат-иона).

Примечание. Приготовление стандартного раствора нитрата (2 ppm нитрат-иона). 0,815 г калия нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой, свободной от нитратов, до метки.

Аммоний. Не более 0,00002 % (0,2 ppm). 20 мл испытуемой воды очищенной помещают в пробирку, прибавляют 1,0 мл щелочного раствора калия тетраидомеркурата. Через 5 мин просматривают вдоль вертикальной оси пробирки вниз; окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора, приготовленного одновременно таким же образом путем прибавления 1,0 мл щелочного раствора калия тетраидомеркурата к смеси 4 мл стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона) и 16 мл воды, свободной от аммиака

Примечание. Приготовление стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона). 0,741 г аммония хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу

вместимостью 250 мл и доводят объем раствора водой, свободной от аммиака, до метки.

Хлориды. К 10 мл воды очищенной прибавляют 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Не должно быть опалесценции.

Сульфаты. К 10 мл воды очищенной прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3 % и 0,1 мл 6,1 % раствора бария хлорида. В течение не менее 1 ч не должно наблюдаться помутнение. Кальций и магний. К 100 мл воды очищенной прибавляют 2 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 50 мг индикаторной смеси эриохрома черного Т и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата; должно наблюдаться чисто синее окрашивание раствора (без фиолетового оттенка).

Алюминий. Не более 0,000001 % (0,01 ppm) (ОФС «Алюминий», метод 1). Испытание проводят для воды очищенной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

Испытуемый раствор. К 400 мл воды очищенной прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 100 мл воды дистиллированной.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона (2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 и 98 мл воды дистиллированной.

Контрольный раствор. К 10 мл ацетатного буферного раствора pH 6,0 прибавляют 100 мл воды дистиллированной.

Тяжёлые металлы. Не более 0,00001 % (0,1 ppm). Определение проводят одним из приведенных методов. Метод 1. В пробирку диаметром около 1,5 см помещают 10 мл испытуемой воды очищенной, прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и 2 капли 2 % раствора натрия сульфида. Через 1 мин производят наблюдение за изменением окраски раствора вдоль вертикальной оси пробирки, помещенной на белую поверхность. Не должно быть окрашивания. Метод 2. 100 мл воды

очищенной упаривают до объема 20 мл. Оставшаяся после упаривания вода в объеме 10 мл должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (ОФС «Тяжелые металлы») с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) и 9 мл испытуемой воды очищенной.

Примечание. Стандартный раствор свинец-иона (5 мкг/мл) готовят разведением стандартного раствора свинец-иона (100 мкг/мл) испытуемой водой очищенной. Контрольный раствор. 10 мл испытуемой воды очищенной.

Микробиологическая чистота. Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 100 КОЕ в 1 мл. Не допускается наличие *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* в 100 мл. Для определения микробиологической чистоты воды очищенной используют образец объемом не менее 1000 мл. Исследование проводят методом мембранной фильтрации в асептических условиях в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,25 ЕЭ/мл (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Испытание проводят для воды очищенной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа. Хранение и распределение. Вода очищенная хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключаящих возможность любой другой контаминации.

**Задание 4.** Провести определение прозрачности жидкостей.

Прозрачность и степень мутности жидкостей определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем или эталонами визуально или инструментальным методом.

Визуальное испытание проводят в одинаковых пробирках с притертой пробкой из прозрачного бесцветного и нейтрального стекла с внутренним диаметром около 15 мм. Для сравнения берут равные объемы эталона и

испытуемой жидкости (5 или 10 мл). Испытание проводят при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт, расположенной над образцом, просматривая растворы перпендикулярно вертикальной оси пробирок на черном фоне через 5 мин после приготовления эталона.

Испытуемую жидкость считают прозрачной, если она по прозрачности не отличается от воды или растворителя, используемого при приготовлении испытуемой жидкости, или ее опалесценция (мутность) не превышает опалесценцию (мутность) эталона I при просмотре в описанных выше условиях.

Эталонами служат взвеси из гидразина сульфата и гексаметиленetetрамина.

Приготовление раствора гидразина сульфата. 0,50 г гидразина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл воды, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор выдерживают в течение 4 — 6 ч.

Приготовление раствора гексаметиленetetрамина. 3,00 г гексаметиленetetрамина растворяют в 30,0 мл воды.

Приготовление исходного эталона. К 25,0 мл раствора гидразина сульфата прибавляют 25,0 мл раствора гексаметиленetetрамина, перемешивают и оставляют на 24 ч.

Исходный эталон стабилен в течение 2 мес при хранении в стеклянной посуде, не имеющей дефектов поверхности, с притертой пробкой.

Приготовление основного эталона. 15,0 мл исходного эталона помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем жидкости водой до метки и перемешивают. Срок годности основного эталона 24 ч.

Приготовление эталонов сравнения. Отмеренное количество основного эталона, указанное в приведенной ниже таблице, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем жидкости водой до метки и перемешивают.

Таблица 3

## Состав эталонов сравнения

	Эталонны сравнения			
	I	II	III	IV
Основной эталон, мл	5,0	10,0	30,0	50,0
Вода, мл	95,0	90,0	70,0	50,0

Примечание. Перед применением исходный, основной и эталоны сравнения перемешивают и встряхивают в течение 3 мин. Эталонны сравнения I, II, III и IV должны быть свежеприготовленными.

Испытание прозрачности и степени мутности растворов лекарственных средств провести согласно таблице №4.

Таблица № 4

Условия проведения и результаты испытаний прозрачности и степени мутности растворов лекарственных средств

Наименование ЛС	Условия приготовления раствора	Результат испытания
Кислота ацетилсалициловая	2 г субстанции растворяют в 20 мл спирта 96%	Раствор должен быть прозрачным
Аминофиллин	0,5 г субстанции растворяют в 10 мл воды, свободной от диоксида углерода	Испытание проводят сразу после приготовления раствора. Раствор должен быть прозрачным.
Кислота аскорбиновая	1 г субстанции растворяют в 20 мл воды	Раствор должен быть прозрачным
Кислота глутаминовая	1 г субстанции растворяют при нагревании в 1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят 1 М раствором хлористоводородной кислоты до 10 мл	Раствор должен быть прозрачным

Результаты полученных испытаний оформляют в виде таблицы № 5.

Таблица № 5

Результаты определений прозрачности и степени мутности жидкостей

Лекарственное средство (латинское название и структурная формула)	Результаты наблюдений	Соответствие требованиям ГФ

**Задание 5.** Провести определение окраски жидкостей.

Окраску жидкостей определяют визуально одним из методов, приведенных ниже, путем сравнения соответствующими эталонами. В статью включены методы контроля качества лекарственных средств по показателям «цветность» и «цветность раствора». Цветность является условно принятой количественной характеристикой для жидкостей, имеющих незначительную окраску.

Цвет—это восприятие или субъективная реакция наблюдателя на объективный раздражитель в виде энергии, излучаемой в видимой области спектра и охватывающей диапазон длин волн от 400 до 700 нм. Окраска двух растворов совпадает (при определенном источнике света), если их спектры поглощения и отражения идентичны и наблюдатель не замечает разницы между ними.

Ахроматизм или отсутствие окраски означает отсутствие у испытуемого раствора абсорбции в видимой области спектра.

Для визуальной оценки окраски жидкостей в зависимости от интенсивности в области коричневых, желтых и красных цветов используют один из двух методов, описанных в статье.

Бесцветной считается жидкость, если ее окраска не отличается от воды (в случае растворов—от соответствующего растворителя) или она окрашена не более интенсивно, чем эталон В<sub>9</sub>.

Сравнение степени окраски жидкости с эталонами (В, ВY, Y, GY, R)<sub>1-3</sub>



обычно проводят по методу 1; в случае использования эталонов В<sub>4-9</sub>, (ВУ,У,ГУ,Р)<sub>4-7</sub> применяют метод 2.

### Метод 1

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром около 12 мм, используя равные объемы (2,0мл) испытуемой жидкости воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску при рассеянном дневном свете, горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на матово-белом фоне.

### Метод 2

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром от 15 до 25 мм, используя равные слои высотой 40 мм испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску при рассеянном дневном свете сверху вдоль вертикальной оси пробирок на матово-белом фоне.

### Приготовление исходных растворов

**Желтый раствор.** 46,0 г (точная навеска) железа (III) хлорида ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; М.м.270,30) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, доводят объем раствора этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют количественное содержание железа (III) хлорида в 1 мл раствора. Объем раствора железа (III) хлорида разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание железа (III) хлорида в 1 мл составляло 45,0 мг. Раствор хранят в защищенном от света месте.

*Количественное определение:* 10,0 мл раствора железа (III) хлорида помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 15 мл воды, 5 мл концентрированной хлористоводородной

кислоты и 4 г калия йодида, перемешивают, закрывают пробкой и оставляют на 15 мин в темном месте, затем прибавляют 100 мл воды. Титруют выделившийся йод натрия тиосульфата раствором 0,1 М, прибавляя 0,5 мл раствора крахмала 1% в конце титрования в качестве индикатора. Параллельно проводят контрольный опыт. 1мл 0,1М раствора натрия тиосульфата соответствует 27,03 мг железа (III) хлорида ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ).

**Красный раствор.** 60,0г (точная навеска) растертого кобальта хлорида ( $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; М.м.237,93) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, доводят объем раствора этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют количественное содержание кобальта хлорида в 1 мл раствора. Объем раствора кобальта хлорида разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание кобальта хлорида в 1 мл раствора составляло 59,5 мг.

**Количественное определение.** 5,0 мл раствора кобальта хлорида помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 5 мл перекиси водорода раствора 3% и 30 мл натрия гидроксида раствора 10%. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 60 мл серной кислоты раствора 1 М и 2 г калия йодида. Закрывают колбу и растворяют осадок, осторожно помешивая. Выделившийся йод титруют натрия тиосульфата раствором 0,1 М до бледно-розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора крахмала 1% в конце титрования. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл натрия тиосульфата раствора 0,1 М соответствует 23,79 мг кобальта хлорида ( $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ).

**Голубой раствор.** 63,0 г (точная навеска) меди (II) сульфата ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ; М.м.249,68) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл смеси, приготовленной из 25 мл концентрированной

хлористоводородной кислоты и 975 мл воды, доводят объем раствора этой же смесью до метки и перемешивают. Определяют количественное содержание меди (II) сульфата в 1 мл раствора. Объем раствора меди (II) сульфата разбавляют этой же смесью таким образом, чтобы содержание меди(II) сульфата в 1 мл раствора составляло 62,4 мг.

*Количественное определение.* 10,0 мл раствора меди (II) сульфата помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250мл, прибавляют 50 мл воды, 12 мл уксусной кислоты раствора 2 М, 3 г калия йодида и перемешивают. Выделившийся йод титруют натрия тиосульфата раствором 0,1 М до бледно-коричневого окрашивания, используя 0,5 мл крахмала раствора 1% в качестве индикатора в конце титрования. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл натрия тиосульфата раствора 0,1 М соответствует 24,97 мг меди (II) сульфата ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ).

### Приготовление стандартных растворов

Стандартные растворы получают смешением исходных растворов железа (III) хлорида, кобальта хлорида, меди (II) сульфата с хлористоводородной кислоты раствором 1%, отмеривая их с помощью калиброванной пипетки или бюретки с точностью до 0,02 мл (табл. 6).

Таблица 6

Стандартные растворы

Стандартные растворы	Желтый исходный раствор, мл	Красный исходный раствор, мл	Голубой исходный раствор, мл	Хлористоводо- родной кислоты раствор 1 %, мл
В (коричневый)	30,0	30,0	24,0	16,0
ВУ (коричневато- желтый)	24,0	10,0	4,0	62,0

Y (желтый)	24,0	6,0	0	70,0
GY (зеленовато-желтый)	96,0	2,0	2,0	0
R (красный)	10,0	20,0	0	70,0

Приготовленные исходные и стандартные растворы помещают в сухие колбы с притертыми пробками и хранят при температуре  $(20 \pm 3)^\circ\text{C}$  в защищенном от попадания прямых солнечных лучей месте. Срок годности исходных и стандартных растворов – 1 год.

При хранении исходных и стандартных растворов следует перед употреблением убедиться в отсутствие в них помутнения, осадка и хлопьев. При наличии таковых растворы заменяют свежеприготовленными.

### **Приготовление эталонов**

Эталонные готовят из 5 стандартных растворов путем разбавления их хлористоводородной кислоты раствором 1%. Отмеривание исходных и стандартных растворов для приготовления шкал производят при помощи калиброванной пипетки или бюретки с точностью до 0,02 мл.

Эталонные для определения степени окраски жидкостей по методу I хранят в ампулах из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с наружным диаметром 12 мм, в защищенном от света месте в течение 1 года.

Эталонные, используемые для определения степени окраски жидкостей по методу II, готовят из соответствующих стандартных растворов непосредственно перед использованием.

Количества компонентов для приготовления эталонов цветности приведены в табл. 4 – 8.

Таблица 7

## Эталонные коричневые оттенки (шкала В)

Эталонные шкалы В	Стандартный раствор В, мл	Хлористоводородной кислоты раствор 1 %, мл
В <sub>1</sub>	75,0	25,0
В <sub>2</sub>	50,0	50,0
В <sub>3</sub>	37,5	62,5
В <sub>4</sub>	25,0	75,0
В <sub>5</sub>	12,5	87,5
В <sub>6</sub>	5,0	95,0
В <sub>7</sub>	2,5	97,5
В <sub>8</sub>	1,5	98,5
В <sub>9</sub>	1,0	99,0

Таблица 8

## Эталонные коричнево-желтые оттенки (шкала ВУ)

Эталонные шкалы ВУ	Стандартный раствор ВУ, мл	Хлористоводородной кислоты раствор 1 %, мл
ВУ <sub>1</sub>	100,0	0,0
ВУ <sub>2</sub>	75,0	25,0
ВУ <sub>3</sub>	50,0	50,0
ВУ <sub>4</sub>	25,0	75,0
ВУ <sub>5</sub>	12,5	87,5
ВУ <sub>6</sub>	5,0	95,0
ВУ <sub>7</sub>	2,5	97,5

Таблица 9

## Эталонны желтых оттенков (шкала Y)

Эталонны шкалы Y	Стандартный раствор Y, мл	Хлористоводородной кислоты раствор 1 %, мл
Y <sub>1</sub>	100,0	0,0
Y <sub>2</sub>	75,0	25,0
Y <sub>3</sub>	50,0	50,0
Y <sub>4</sub>	25,0	75,0
Y <sub>5</sub>	12,5	87,5
Y <sub>6</sub>	5,0	95,0
Y <sub>7</sub>	2,5	97,5

Таблица 10

## Эталонны зеленовато-желтых оттенков (шкала GY)

Эталонны шкалы GY	Стандартный раствор GY, мл	Хлористоводородной кислоты раствор 1 %, мл
GY <sub>1</sub>	25,0	75,0
GY <sub>2</sub>	15,0	85,0
GY <sub>3</sub>	8,5	91,5
GY <sub>4</sub>	5,0	95,0
GY <sub>5</sub>	3,0	97,0
GY <sub>6</sub>	1,5	98,5
GY <sub>7</sub>	0,75	99,25

Таблица 11

## Эталоны красных оттенков (шкала R)

Эталоны шкалы R	Стандартный раствор R, мл	Хлористоводородной кислоты раствор 1 %, мл
R <sub>1</sub>	100,0	0,0
R <sub>2</sub>	75,0	25,0
R <sub>3</sub>	50,0	50,0
R <sub>4</sub>	37,5	62,5
R <sub>5</sub>	25,0	75,0
R <sub>6</sub>	12,5	87,5
R <sub>7</sub>	5,0	95,0

Степень окраски испытуемого раствора не должна превышать степень окраски соответствующего эталона. Цвет испытуемого образца должен быть максимально приближен к цвету соответствующего эталона.

При сравнении окраски испытуемого раствора с эталонами указывают номера эталона и букву шкалы. Например, окраска раствора не должна превышать эталон В<sub>7</sub>.

При необходимости могут быть использованы другие эталоны, приготовленные путем смешения стандартных растворов разных цветовых шкал с точным указанием их объемов для достижения нужной окраски, приближенной к окраске испытуемого раствора, если это предусмотрено фармакопейной статьей.

Испытание окраски растворов лекарственных средств провести согласно таблице № 12.

Таблица № 12

Условия проведения испытаний и окраска растворов лекарственных средств

Наименование ЛС	Условия приготовления раствора	Окраска раствора
Кислота ацетилсалициловая	2 г субстанции растворяют в 20 мл спирта 96%	Раствор должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9
Димедрол	1 г субстанции растворяют в 20 мл воды	Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном ВУ6
Изониазид	2,5 г субстанции растворяют в 50 мл воды	Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном ВУ
Кальция глюконат	1 г субстанции растворяют в 50 мл воды	Раствор должен выдерживать сравнение с эталоном У6

Результаты полученных испытаний оформляют в виде таблицы № 13.

Таблица № 13

Результаты определений окраски жидкостей

Лекарственное средство (латинское название и структурная формула)	Результаты наблюдений	Соответствие требованиям ГФ

**Задание 6.** Провести определение родственных примесей в лекарственных средствах в соответствии с требованиями ГФ РФ: «Ацетилсалициловая кислота, таблетки 500 мг», «Ретинола ацетат», «Сульфаниламид», «Хлорамфеникол, таблетки 250 мг». Сделать заключение о качестве лекарственных средств по изучаемому показателю и оформить результаты в виде таблицы 14.

Родственные примеси – технологические примеси и продукты деструкции действующего вещества. Родственные примеси и аналитические



методики их определения описываются в соответствующем разделе фармакопейных статей на фармацевтические субстанции и лекарственные препараты. В лекарственных препаратах и фармацевтических субстанциях должен осуществляться контроль родственных примесей, поскольку присутствие посторонних веществ в лекарственных средствах может влиять на их терапевтическую эффективность и безопасность.

#### 6.1. Определение салициловой кислоты в таблетках ацетилсалициловой кислоты 500 мг.

Салициловая кислота. Не более 0,3 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Растворы используют свежеприготовленными.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,40 г ацетилсалициловой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл спирта 96 %, перемешивают в течение 2 мин, прибавляют 2 мл железа(III) аммония сульфата раствора 0,2 %, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор стандартного образца салициловой кислоты. Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца салициловой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл воды при нагревании, охлаждают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл спирта 96 %, 2 мл железа(III) аммония сульфата раствора 0,2 % и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл спирта 96 %, 2 мл железа(III) аммония сульфата раствора 0,2 % и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца салициловой кислоты на спектрофотометре в

максимуме поглощения при длине волны 540 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание салициловой кислоты  $C_7H_6O_3$  в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot P \cdot 50}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot a_1}$$

где  $A_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность раствора стандартного образца салициловой кислоты;  $a_1$  – навеска порошка растертых таблеток, мг;  $a_0$  – навеска стандартного образца салициловой кислоты, мг;  $P$  – содержание салициловой кислоты в стандартном образце салициловой кислоты, %.

#### 6.2. Определение родственных примесей в фармацевтической субстанции ретинола ацетат.

Около 100 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 5,0 мл пентана и разбавляют 2-пропанолом так, чтобы получить концентрацию от 10 до 15 МЕ/мл. Измеряют оптические плотности полученного раствора при 300 нм, 326 нм, 350 нм и 370 нм. Рассчитывают отношения  $A_{300}/A_{326}$ ,  $A_{350}/A_{326}$ ,  $A_{370}/A_{326}$ .

Допустимые пределы: –  $A_{300}/A_{326}$  не более 0,60; –  $A_{350}/A_{326}$  не более 0,54; –  $A_{370}/A_{326}$  не более 0,14.

#### 6.3. Определение родственных примесей в фармацевтической субстанции сульфаниламида.

Определение проводят методом ТСХ (ОФС "Тонкослойная хроматография"). Пластика. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254. Подвижная фаза (ПФ). Аммиак водный—метанол—хлороформ 3:9:16.

Испытуемый раствор. 0,1 г субстанции растворяют в 10 мл смеси спирт 96 %—аммиак водный 9:1. Раствор сравнения. 0,25 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора

смесью спирт 96 %— аммиак водный 9:1 до метки. Срок годности раствора 7 сут.

Раствор стандартного образца сульфаниловой кислоты. 0,1 г сульфаниловой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл смеси спирт 96 %—аммиак водный 9:1 и доводят объём раствора той же смесью растворителей до метки. Срок годности раствора – 7 сут. 0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора смесью спирт 96 % – аммиак водный 9:1 до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки (предварительно промытой ацетоном) в точку А наносят 10 мкл (100 мкг) испытуемого раствора, рядом в точку Б – 10 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения, а в точку В – по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца сульфаниловой кислоты (100 мкг и 0,5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 10 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме В наблюдаются 2 четкие отдельные зоны адсорбции. На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основной зоны адсорбции, допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции, которая по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

#### 6.4. Определение родственных примесей в таблетках хлорамфеникола 250 мг.

Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254. Подвижная фаза (ПФ). Вода—метанол—хлороформ 1:10:90. Испытуемый

раствор. Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,2 г хлорамфеникола, встряхивают с 10,0 мл спирта 96 % и фильтруют. Раствор стандартного образца хлорамфеникола. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг стандартного образца хлорамфеникола, растворяют в 50 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным. Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 50 мг стандартного образца хлорамфеникола, прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, встряхивают в течение 10 мин и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. Раствор используют свежеприготовленным. Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца хлорамфеникола и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. Раствор используют свежеприготовленным. На линию старта пластинки наносят 10 мкл (200 мкг) испытуемого раствора, 5 мкл (1 мкг) раствора стандартного образца хлорамфеникола, 10 мкл (0,2 мкг) раствора для проверки чувствительности хроматографической системы и 10 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. Хроматографическая система считается пригодной, если: - на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы четко видна зона адсорбции; - на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы четко видны две зоны адсорбции. Любая зона адсорбции на хроматограмме испытуемого

раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца хлорамфеникола (не более 0,5 %). На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие не более трех зон адсорбции. Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.

Таблица № 14

**Результаты контроля качества лекарственных средств  
по показателю «Родственные примеси»**

Наименование ЛС	Определяемый показатель качества ЛС	Наименование метода анализа	Требования ГФ РФ	Полученный результат

**Задание 7.** Провести оценку качества ацетилсалициловой кислоты, кофеин-бензоата натрия по показателю «Потеря в массе при высушивании» (ГФ РФ). Сделать заключение о качестве лекарственных средств по изучаемому показателю.

Оценку качества лекарственных средств по показателю «Потеря в массе при высушивании» провести согласно таблице № 15.

Таблица № 15

**Условия проведения испытаний лекарственных средств по показателю  
«Потеря в массе при высушивании» и нормируемые значения**

Наименование ЛС	Условия проведения	Нормируемые значения
Кислота ацетилсалициловая	Способ 1, температура от 80 до 85 °С. Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.	Не более 0,5 %
Кофеин-бензоат натрия	Способ 1. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 80 °С.	Не более 5,0 %

Результаты полученных испытаний оформляют в виде таблицы № 16.

Таблица № 16

Результаты определений потери в массе при высушивании

Лекарственное средство (латинское название и структурная формула)	Результаты испытаний	Соответствие требованиям ГФ

**Тема занятия «Химические (титриметрические) и физико-химические методы количественного анализа лекарственных средств»**

**Цель занятия:** Освоить химические и физико-химические методы количественного определения лекарственных средств, методики приготовления, стандартизации и способы расчета концентрации титрованных растворов.

**Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:**

1. Предпосылки для выбора метода, позволяющие провести оценку содержания лекарственного средства по функциональным группам, характеризующим его свойства.
2. Особенности количественного анализа применительно к индивидуальным веществам и лекарственным формам.
3. Основные критерии (специфичность, чувствительность, точность, воспроизводимость), предъявляемые к методам количественного анализа.
4. Влияние полифункционального характера лекарственных средств на выбор метода количественного определения.
5. Весовой анализ (гравиметрия), сущность метода.
6. Определение азота в органических соединениях (метод Кьельдаля в двух вариантах: классический и упрощенный, а также унифицированный способ).
7. Метод кислотно-основного титрования в водных (способы прямого, обратного и косвенного титрования) и неводных средах. Сущность метода,

применяемые индикаторы и растворители. Химизм реакций на примере лекарственных средств.

8. Метод осадительного титрования – аргентометрия (метод Мора, Фаянса, Фольгарда, Кольтгофа). Химизм реакций на примере галогенидов (хлориды, бромиды, иодиды) щелочных металлов.

9. Комплексонометрия. Сущность метода, способы титрования, используемые индикаторы, расчет молярной массы эквивалента. Рассмотреть химизм реакций на примере солей тяжелых металлов (сульфат магния, хлорид цинка и т.д.).

10. Нитритометрия. Сущность метода, условия титрования, внешние и внутренние индикаторы. Химизм реакций, расчет молярной массы эквивалента.

11. Методы окислительно-восстановительного титрования – броматометрия и иодометрия. Сущность метода, способы титрования (прямое, обратное, косвенное). Титранты и индикаторы, используемые в методах. Рассмотреть химизм реакций на примере фенолов и рассчитать молярные массы эквивалентов.

12. Общая фармакопейная статья «Титрованные растворы» ГФ РФ. Приготовление титрованных растворов по навеске и из фиксанала, установка титра и расчет поправочных коэффициентов. Дать понятия терминам «титрованные растворы», «титр». Рассмотреть значимость поправочных коэффициентов в случае укрепления или разбавления титрованных растворов.

13. Оптические спектроскопические методы: УФ-спектрофотометрия и фотометрия в видимой области спектра. ИК- и ЯМР-спектроскопия. Сущность методов. Законы светопоглощения, закон Бугера-Ламберта-Бера. Способы определения концентрации.

14. Оптические методы: рефрактометрия и поляриметрия. Сущность методов.

15. Хроматографические методы: газожидкостная хроматография (ГЖХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), электрофорез.
16. Методы, основанные на термодинамических свойствах веществ: термографические, метод фазовой растворимости.
17. Рассчитайте навеску калия бромата ( $M_r=167,0$  г/моль) для приготовления 5 л титрованного раствора 0,1 моль/л.
18. При стандартизации 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ( $M_r=40,0$  г/моль) на титрование 0,49846 г калия гидрофталата пошло 23,7 мл приготовленного раствора. Рассчитайте поправочный коэффициент. При необходимости приведите расчет доведения поправочного коэффициента до нормы, если для приготовления 2 л указанного титрованного раствора использована навеска натрия гидроксида массой 32,0 г.
19. При стандартизации 0,1 моль/л раствора перманганата калия на титрование 25,0 мл указанного раствора было израсходовано 23,2 мл титрованного раствора тиосульфата натрия (0,1 моль/л), К-0,99. Рассчитайте поправочный коэффициент. При необходимости приведите расчет доведения поправочного коэффициента до нормы, если для приготовления 5 л указанного титрованного раствора использована навеска перманганата калия массой 16,5 г.
20. Рассчитайте объем мерной колбы, при использовании которой можно приготовить 1,0 моль/л раствор тиосульфата натрия из фиксанала, содержащего 0,1 моль/л указанного вещества.

**Задание 1.** Приготовить 0,1 М раствор натрия тиосульфата.

Приготовление. 25 г натрия тиосульфата и 0,2 г натрия карбоната растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем раствора той же водой до 1000,0 мл.

Установка титра. Способ 1. К 20,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата прибавляют 40 мл воды, 10 мл 16,6 % раствора калия йодида, 5 мл 7 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют приготовленным



раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл 0,1 % раствора крахмала. Индикатор прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 2,784 мг  $\text{KBrO}_3$ .

Способ 2. Около 0,15 г (точная навеска) калия дихромата  $\text{PO}$  растворяют в 50 мл воды в колбе с притертой пробкой, прибавляют 2 г калия йодида, 5 мл хлористоводородной кислоты 25 %, закрывают пробкой, смоченной 10 % раствором калия йодида, и оставляют в защищенном от света месте на 10 мин. Прибавляют 100 мл воды, промывая пробку водой, и титруют приготовленным раствором натрия тиосульфата до зеленовато-желтого окрашивания. Затем прибавляют 2 мл раствора крахмала и продолжают титровать до перехода синей окраски в светло-зеленую.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 4,903 мг  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ .

Молярную концентрацию раствора вычисляют по первому способу.

**Задание 2.** Приготовить 0,1 моль/л раствор кислоты хлороводородной.

1 мл раствора содержит 0,003646 г кислоты хлороводородной.

Приготовление. 87,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной доводят водой до объёма 1000,0 мл. 100,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты доводят водой до объёма 1000,0 мл.

Установка титра. 1,000 г натрия карбоната безводного  $\text{PO}$  растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,1 мл 0,1 % раствора метилового оранжевого (раствор окрашивается в жёлтый цвет) и титруют приготовленным раствором хлористоводородной кислоты до красновато-жёлтого окрашивания. Кипятят в течение 2 мин (раствор снова приобретает жёлтое окрашивание), охлаждают и продолжают титрование до красновато-жёлтого окрашивания.

Молярную концентрацию раствора вычисляют по первому способу.

**Задание 3.** Приготовить 0,1 моль/л раствор натрия нитрита.

1 мл раствора содержит 0,0069 г натрия нитрита.

Приготовление. 7,5 г натрия нитрита растворяют в воде и доводят объём раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,300 г сульфаниловой кислоты РО растворяют в 50 мл 2 М раствора хлористоводородной кислоты, прибавляют 3 г калия бромида и охлаждают в бане со льдом. Полученный раствор титруют приготовленным раствором натрия нитрита, устанавливая конечную точку титрования электрометрически, используя в качестве индикаторного платиновый электрод, а в качестве электрода сравнения - хлорсеребряный или насыщенный каломельный, или с помощью внутренних индикаторов и внешнего индикатора (йодкрахмальная бумага). Титрование с тропеолином 00 проводят до перехода окраски от красной к желтой, со смесью тропеолина 00 с метиленовым синим – от красно-фиолетовой к голубой, с нейтральным красным – от красно-фиолетовой к синей. Выдержку в конце титрования с нейтральным красным увеличивают до 2 мин.

Титрование с йодкрахмальной бумагой ведут до тех пор, пока капля титруемого раствора, взятая через 1 мин после прибавления раствора нитрита натрия, не будет немедленно вызывать синее окрашивание на бумаге. Параллельно проводят контрольный опыт. В некоторых случаях выдержка может быть увеличена, о чем должно быть указано в фармакопейной статье.

Молярную концентрацию раствора вычисляют по первому способу.

**Задание 4.** Приготовить 0,05 М раствор трилона Б.

1 мл раствора содержит 0,01861 г динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты дигидрата.

Приготовление. 18,6 г натрия эдетата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,060 г цинка РО растворяют в 4 мл 7 М раствора хлористоводородной кислоты и добавляют 0,1 мл бромной воды. Избыток брома удаляют кипячением, прибавляют 2 М раствор натрия гидроксида до слабокислой или нейтральной реакции, разбавляют водой до 200 мл, прибавляют 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого и достаточное количество гексаметилентетрамина до фиолетово-розового

окрашивания, прибавляют ещё 2 г гексаметиленetetрамина и титруют приготовленным раствором натрия эдетата до изменения окраски от фиолетово-розовой к жёлтой.

Молярную концентрацию раствора вычисляют по первому способу.

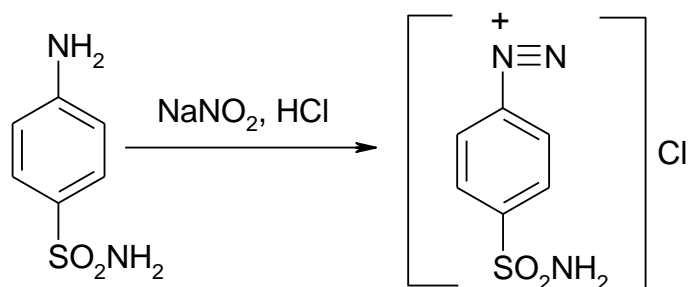
**Задание 5.** Провести количественное определение фармацевтической субстанции сульфаниламида методом нитритометрии. Сделать заключение о качестве субстанции в соответствии с требованиями ГФ РФ.

Определение проводят в соответствии с ОФС «Нитритометрия» с использованием около 0,25 г (точная навеска) субстанции, которую растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. Прибавляют воду до общего объема 80 мл, 1 г калия бромида и при постоянном перемешивании титруют натрия нитрита раствором 0,1 М. В начале титрования прибавляют раствор натрия нитрита со скоростью 2 мл/мин, а в конце (за 0,5 мл до эквивалентного количества) – 0,05 мл/мин. Титрование проводят при температуре раствора 15 – 20 °С, однако в некоторых случаях требуется охлаждение до 0 – 5 °С.

При визуальной индикации конечной точки титрования в качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия нитрита раствора 0,1 М соответствует 17,22 мг сульфаниламида  $C_6H_8N_2O_2S$ .

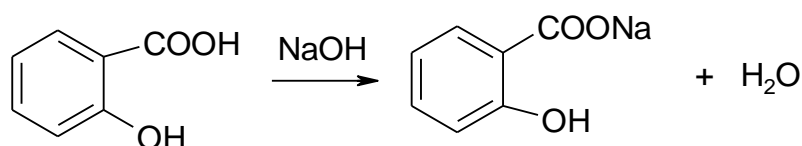


**Задание 6.** Провести количественное определение фармацевтической субстанции кислоты салициловой методом нейтрализации. Сделать заключение о качестве субстанции в соответствии с требованиями ГФ РФ.

Около 0,12 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл спирта 96 %, прибавляют 20 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления красновато-фиолетовой окраски (индикатор – 2 капли 0,1 % раствора фенолового красного).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,81 мг салициловой кислоты  $C_7H_6O_3$ .

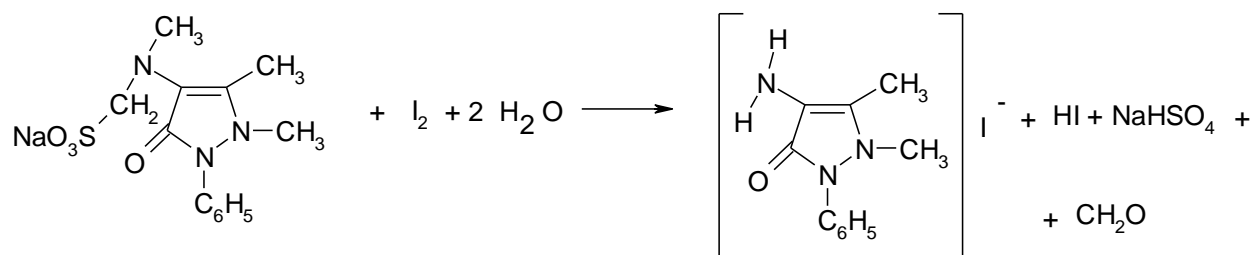


**Задание 6.** Провести количественное определение фармацевтической субстанции метамизола натрия методом йодометрии. Сделать заключение о качестве субстанции в соответствии с требованиями ГФ РФ.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта 96 %, 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и немедленно титруют 0,05 М раствором йода при перемешивании до появления желтой окраски, не исчезающей в течение 30 с.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 16,67 мг метамизола натрия  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ .



**Задание 6.** Провести количественное определение лекарственного препарата на основе фармацевтической субстанции растительного происхождения пустырника травы настойки методом дифференциальной спектрофотометрии. Сделать заключение о качестве лекарственного препарата в соответствии с требованиями ГФ РФ.

5,0 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят спиртом 70 % до метки и перемешивают (испытуемый раствор А). 5,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5 мл алюминия хлорида раствора 2 % в спирте 96 %, 0,1 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают (испытуемый раствор Б). Через 30 мин измеряют оптическую плотность испытуемого раствора Б на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 5 мл испытуемого раствора А, 0,1 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, доведенный спиртом 96 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл. Параллельно тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора Б СО рутина. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 1,0 мл раствора А СО рутина, 0,1 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, доведенный спиртом 96 % до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot 5 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100},$$

где А – оптическая плотность испытуемого раствора Б; А<sub>0</sub> – оптическая плотность раствора Б СО рутина; а – объем настойки, мл; а<sub>0</sub> – навеска СО рутина, г; Р – содержание основного вещества в СО рутина, %.

Допускается содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин вычислять с использованием удельного показателя поглощения комплекса рутина с алюминия хлоридом по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 25}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot a},$$

где А – оптическая плотность испытуемого раствора Б; а – объем настойки, мл; %; А<sub>1см</sub><sup>1%</sup> – удельный показатель поглощения комплекса рутина с алюминия хлоридом при длине волны 410 нм, равный 260.

Приготовление раствора стандартного образца (СО) рутина. Около 0,05 г (точная навеска) СО рутина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют при нагревании на водяной бане в 85 мл спирта 96 %, охлаждают, доводят объем раствора тем же спиртом до метки и перемешивают (раствор А СО рутина). Срок годности раствора не более 1 мес при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

1,0 мл раствора А СО рутина, 0,1 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, 5 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2 %, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят спиртом 96 % до метки (раствор Б СО рутина). Срок годности раствора не более 1 мес при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в препарате должно быть не менее 0,02 %.

**Задание 6.** Провести количественное определение фармацевтической субстанции хлорамфеникола методом УФ-спектрофотометрии. Сделать заключение о качестве субстанции в соответствии с требованиями ГФ РФ.

Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят водой до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме

поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание хлорамфеникола  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$  в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 1000}{a \cdot 297 \cdot 10 \cdot 100 \cdot (100 - W)},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; a – навеска субстанции, мг; 297 – удельный показатель поглощения хлорамфеникола при длине волны 278 нм; W – потеря в массе при высушивании, %.

### Тестовые задания для самоподготовки

1. В кислотно-основном титровании используют индикаторы, кроме:

- A. Тимолфталейна
- B. Кристаллического фиолетового
- C. Крахмала
- D. Метилового оранжевого
- E. Фенолфталейна

2. Раствор с концентрацией 1 моль/л содержит:

- A. 1 г вещества в 100 мл раствора
- B. 1 г-экв. вещества в 1000 мл раствора
- C. 1 г-моль вещества в 100 мл раствора
- D. 1 г-моль вещества в 1000 мл растворителя
- E. 1 г-моль вещества в 1000 мл раствора

3. Титр определяемого вещества - это количество «мг» вещества:

- A. Соответствующее 1 мл титранта
- B. В 1 мл раствора
- C. В 1000 мл раствора
- D. В 1000 мл растворителя
- E. В 100 мл раствора

4. Титр определяемого вещества по ГФ РФ рассчитывается по формуле:

A.  $T = M.m \times M / 1000$

B.  $T = \Xi \times N / 100$

C.  $T = \Xi \times M / 100$

D.  $T = \Xi \times M / 1000$

E.  $T = \Xi \times N / 1000$

5. Для установления подлинности натрия тиосульфата используют:

A. Магния сульфат

B. Кислоту хлороводородную

C. Кислоту винную

D. Аммония оксалат

E. Натрия сульфид

6. Соли кальция окрашивают бесцветное пламя горелки в:

A. Желтый цвет

B. Красный цвет

C. Кирпично-красный цвет

D. Зеленый цвет

E. Фиолетовый цвет

7. В воде очищенной допустимой примесью является примесь:

A. Диоксида углерода

B. Нитратов и нитритов

C. Аммиака

D. Хлоридов

E. Кальция и магния

8. Идентификацию органически связанной серы в лекарственных средствах проводят путем минерализации под действием концентрированной азотной кислоты. В результате реакции образуется?

A. Кислота сернистая

B. Кислота серная



- C. Диоксид серы
  - D. Кислота сероводородная
9. Реактив Фишера состоит из:
- A. Диоксида серы, пиперидина в метаноле
  - B. Йода, пиридина в метаноле
  - C. Диоксида серы, йода, пиридина в метаноле
  - D. Диоксида серы, йода, пиперидина в метаноле
  - E. Диоксида серы, калия йодида, пиперидина в метаноле
10. Идентификацию йодид - иона в фармацевтическом анализе проводят нижеперечисленными реактивами, кроме:
- A. Кислоты серной разведенной, нитрита натрия
  - B. Крахмала
  - C. Хлорамина Б, кислоты хлороводородной
  - D. Кислоты азотной, нитрата серебра
  - E. Кислоты серной концентрированной
11. Основные свойства придает соединениям функциональная группа:
- A. Нитрогруппа
  - B. Имидная
  - C. Спиртовый гидроксил
  - D. Аминогруппа
  - E. Фенольный гидроксил
12. Определение подлинности неорганических веществ по ГФ осуществляют нижеперечисленными типами реакциями, кроме:
- A. Обмена
  - B. Разложения
  - C. Конденсации
  - D. Окислительно-восстановительной
  - E. Комплексообразования

13. Физические константы, используемые в ГФ для оценки качества лекарственных веществ, кроме:

- A. Показателя преломления
- B. Удельного показателя поглощения
- C. Удельного вращения
- D. Температуры плавления
- E. Окислительно-восстановительного потенциала

14. ГЖХ по механизму разделения веществ является:

- A. Адсорбционной
- B. Распределительной
- C. Ионообменной
- D. Ситовой

15. Ион висмута идентифицируют с помощью:

- A. Бария хлорида
- B. Хлорида железа (III)
- C. Калия йодида
- D. Натрия гидроксида
- E. Аммония оксалата

16. В нитритометрии в качестве индикатора используют:

- A. Метилловый оранжевый
- B. Ксиленоловый оранжевый
- C. Кристаллический фиолетовый
- D. Тропеолин ОО
- E. Эриохром черный

17. В цериметрии в качестве индикатора используют:

- A. О- фенантролин
- B. Калия хромат
- C. Дифенилкарбазид
- D. Эозинат натрия

Е. Метилловый оранжевый

18. В воде очищенной примесь аммиака определяют с помощью:

А. Гидроксида натрия

В. Дифениламина

С. Реактива Несслера

Д. Известковой воды

Е. Нитрата серебра

19. Фотоколориметрия относится к методам:

А. Разделения

В. Основанным на использовании магнитного поля

С. Термическим

Д. Основанным на поглощении электромагнитного излучения

Е. Основанным на испускании излучения

20. Кислоту хлороводородную используют в качестве титрованного раствора в методе:

А. Йодометрии

В. Цериметрии

С. Къельдаля

Д. Перманганатометрии

Е. Алкалиметрии

21. Необходимым условием титрования хлоридов и бромидов методом Мора является:

А. Реакция среды должна быть нейтральной

В. Кислая реакция среды

С. Щелочная реакция среды

Д. Присутствие азотной кислоты

22. ФС рекомендует открывать примесь нитратов и нитритов в воде очищенной:

А. По обесцвечиванию раствора перманганата калия

- В. По реакции с концентрированной серной кислотой
  - С. По реакции с раствором дифениламина в среде концентрированной серной кислоты
  - Д. По обесцвечиванию раствора перманганата калия в сернокислой среде
  - Е. По реакции с раствором дифениламина
23. Отличить раствор гидрокарбоната натрия от раствора карбоната натрия можно:
- А. По реакции с минеральной кислотой
  - В. По реакции с уксусной кислотой
  - С. По индикатору лакмусу
  - Д. По индикатору фенолфталеину
  - Е. По индикатору метиловому красному
24. Для обнаружения первичной ароматической аминогруппы в качестве основных реактивов используют:
- А. Натрия нитрит, хлористоводородная кислота, бета-нафтол
  - В. Железа окисного хлорид
  - С. Калия дихромат, кислота серная
  - Д. Реактив Марки
25. Реакция образования индофенолового красителя характерна для:
- А. Меркапто-группы
  - В. Фенольного гидроксила
  - С. Алифатической аминогруппы
  - Д. Альдегидной группы
26. Железо окисного хлорид используют для идентификации:
- А. Ацетат-иона
  - В. Бензоат-иона
  - С. Фенольного гидроксила
  - Д. Гидразиновой группировки
27. Для альдегидов и кетонов характерны реакции:

- A. Окисления и восстановления
- B. Присоединения
- C. Замещения
- D. Полимеризации и конденсации

28. Идентификацию серы, включенной в гетероцикл, осуществляют с помощью:

- A. Натрия гидроксид
- B. Свинца ацетат
- C. Натрия нитропруссид
- D. Кислота серная

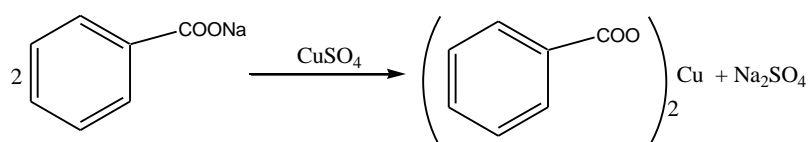
29. Реакция образования «Фиолетового Руэмана» характерна для обнаружения:

- A. Первичной ароматической аминогруппы
- B. Вторичной ароматической аминогруппы
- C. Третичной аминогруппы
- D. Алифатической аминогруппы

30. Реактив Толленса позволяет идентифицировать:

- A. Гидразиновую группу
- B. Ацетат –ион
- C. Альдегидную группу
- D. Тартрат–ион

31. Вставьте пропущенное слово. Представленная реакция отображает механизм идентификации \_\_\_\_\_ группы.



32. Реактив Фелинга используют для идентификации:

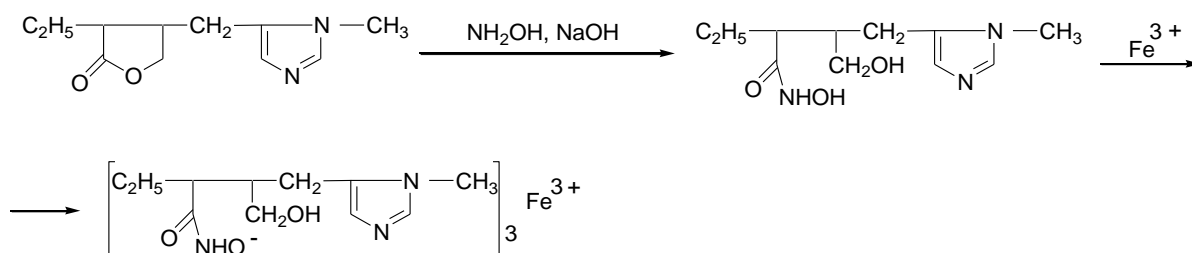
- A. Альдегидной группы

## В. Карбоксильной группы

## С. Кето-группы

### Д.Фенольного гидроксила

33. Вставьте пропущенное слово. Приведенная реакция отображает механизм идентификации \_\_\_\_\_-фрагмента.



34. Для подтверждения подлинности ЛС, содержащих в химической структуре спиртовый гидроксил, можно использовать реакцию:

## А. Этерификации

## В. Образования азокрасителя

## С. Гидролиза

#### Д. Образования "серебряного зеркала"

35. Для идентификации в химической структуре кето – группу можно использовать реакцию образования:

А. "Серебряного зеркала"

## В. Индофенола

### С. Азокрасителя

D. 2,4- динитрофенилгидразона

36. Для подтверждения подлинности ЛС, содержащих ароматическую нитрогруппу, используют реакцию:

### А. Образования оксима

## В. Образования "серебряного зеркала"

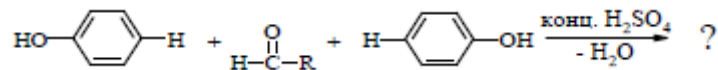
### С. Образования азокрасителя после реакции восстановления

#### D.      Образования 2,4- динитрофенилгидразона

37. Для подтверждения подлинности ЛС, содержащих сульфгидрильную группу, можно использовать реакцию:

- A. Образования оснований Шиффа
- B. Образования осадка с солями тяжелых металлов
- C. Образования 2,4- динитрофенилгидразона
- D. Образования оксима

38. Продуктом взаимодействия



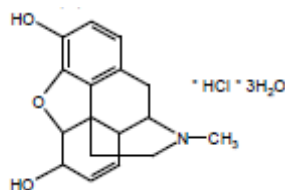
является:

- A. Индофеноловый краситель
- B. Сложный эфир
- C. Азокраситель
- D. Ауриновый краситель

39. Для подтверждения подлинности лекарственных средств, содержащих в химической структуре сложноэфирную группу, можно использовать

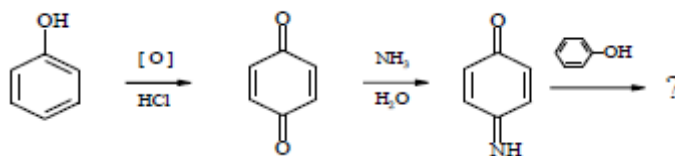
- A. Гидроксамовую пробу
- B. Нингидриновую пробу
- C. Лигниновую пробу
- D. Биуретовую пробу

40. Для подтверждения подлинности ЛС, представленного на рисунке, проводят реакции:



- A. Нитрозирование по Либрману
- B. Образование азокрасителя
- C. Образование ауринового красителя
- D. Комплексообразования с общеалкалоидными реактивами

41. Продуктом взаимодействия



является:

- A. Индофеноловый краситель
- B. Сложный эфир
- C. Азокраситель
- D. Ауриновый краситель

42. Для установления подлинности ЛС, содержащих алифатическую амино-группу, используют реакции:

- A. Нингидриновую пробу
- B. С реактивом Фелинга
- C. С раствором йода
- D. С формальдегидом, фенолфталеином, 0,1 н. раствором натрия гидроксида

43. К общеалкалоидным реактивам относятся:

- A. Реактив Марме
- B. Реактив Драгендорфа
- C. Кислота серная конц.
- D. Реактив Фреде

44. Нирохромовая проба лежит в основе обнаружения:

- A. Гидроксильной группы
- B. Фенольного гидроксила
- C. Цитрат-иона
- D. Ацетат-иона

45. Реакцию образования аци-соли используют для идентификации:

- A. Гидразиновой группы
- B. Ароматической нитрогруппы



C. Сложноэфирной группы

D. Ацетат – иона

46. В качестве реактива для проведения реакции минерализации используют:

A. Кислоту серную

B. Кислоту азотную

C. Кислоту хлороводородную

D. Кислоту хлорную

1. Йодоформную пробу используют для обнаружения:

A. Спиртового гидроксила

B. Фенольного гидроксила

C. Амидной группы

D. Цитрат-иона

48. Реактив Манделина представляет собой:

A. Аммония ванадат в кислоте серной конц.

B. Аммония молибдат в кислоте серной конц.

C. Формальдегид в кислоте серной конц.

D. Смесь кислот серной и азотной конц.

49. Процесс конденсации фенолов с аминами сопровождается образованием продукта:

A. Шиффовы основания

B. Ауриновый краситель

C. Индофеноловый краситель

D. Азокраситель

50. Для обнаружения первичной ароматической аминогруппы проводят реакции:

A. Образования азокрасителя

B. Образования индофенолового красителя

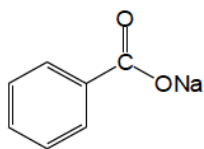
C. Образования ауринового красителя

D. Образование азометинового красителя

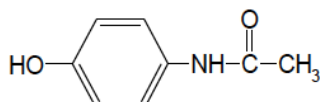
51. Для подтверждения подлинности лекарственных средств, содержащих в химической структуре альдегидную группу, можно использовать реакцию с реактивом

- A. Несслера
- B. Майера
- C. Марки
- D. Драгендорфа

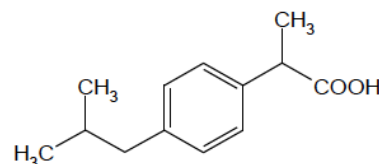
52. По реакции образования азокрасителя можно подтвердить подлинность



A

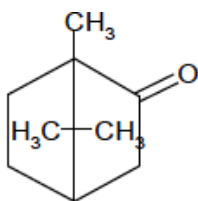


B



B

53. Подлинность лекарственного средства можно подтвердить реакцией образования



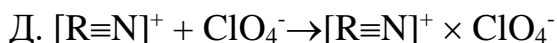
- A. Образования оксима
- B. Образования "серебряного зеркала"
- C. Образования азокрасителя после реакции восстановления
- D. Образования 2,4-динитрофенилгидразона

54. К окислительно-восстановительным методам титрования относятся:

- A. Йодиметрия
- B. Йодхлорметрия
- C. Броматометрия
- D. Цериметрия

55. Установите соответствие:

1. Рефрактометрия
  2. Спектрофотометрия
  3. Фотоколориметрия
  4. Потенциометрия
- А. Электрохимические методы  
В. Оптические методы  
С. Методы, основанные на поглощении электромагнитного излучения
56. В нитритометрическом методе количественного определения используют следующие индикаторы:
- А. Тропеолин ОО
  - В. Метиловый красный
  - С. Нейтральный красный
  - Д. Метиленовая синь
57. Газометрический метод определения лекарственных средств основан на:
- А. Измерении массы осадка
  - В. Взаимодействии испытуемого вещества с поглотительным раствором, содержащим количественно реагирующие с ним компоненты
  - С. Реакциях осаждения галогенидов титрованным раствором нитрата серебра
  - Д. Образовании малодиссоциированных соединений ртути
58. Окраска раствора в точке эквивалентности при комплексонометрическом титровании обусловлена образованием:
- А. Комплекса металла с ЭДТА;
  - В. Комплекса металла с индикатором;
  - С. Свободного индикатора;
  - Д. Комплекса металла с буферным раствором;
59. Укажите химические реакции, которые протекают при титровании в неводных средах:
- А.  $R \equiv N + CH_3COOH \rightarrow [R \equiv N]^+ + CH_3COO^-$
  - В.  $CH_3COOH + HClO_4 \rightarrow ClO_4^- + CH_3COOH_2^+$



60. Метод Кьельдаля может быть использован для определения:

- А. Уретанов;
- В. Аминокислот;
- С. Амидов кислот
- Д. Азотсодержащих гетероциклов;
- Е. Сложных эфиров

61. Для количественного определения лекарственных препаратов, в структуре которых имеется фенольный радикал, может быть использован метод:

- А. Нитритометрии
- В. Броматометрии
- С. Йодхлорметрии
- Д. Йодиметрии
- Е. Спектрофотометрии в УФ- области

62. К веществам, используемым в качестве первичных стандартов, предъявляют следующие требования:

- А. Они должны иметь состав, точно соответствующий формуле
- В. Не должны изменяться при хранении
- С. Должны по возможности обладать большой молярной массой эквивалента, чтобы погрешность взвешивания была минимальной

63. Поправочный коэффициент согласно ГФ РФ должен укладываться в интервал:

- А. 0,98-1,02
- В. 0,97-1,01
- С. 0,98-1,03
- Д. 0,95-1,03

64. Метод сжигания в колбе с кислородом используется для анализа веществ, содержащих в молекуле:

- А. Галогены
- В. Серу
- С. Фосфор
- Д. Щелочные металлы

65. Установите соответствие:

Название метода	Индикатор
1. Цериметрия	А. Фенолфталеин
2. Алкалиметрия	В. Дифениламин
3. Аргентометрия	С. Калия хромат

66. Укажите титрант, используемый в комплексонометрическом методе титрования:

- А. Натрия нитрит
- В. Трилон Б
- С. Серебра нитрат
- Д. Натрия гидроксид

67. Выберите химические реакции, характерные для броматометрического метода анализа:

- А. Окисления
- В. Присоединения
- С. Замещения
- Д. Восстановления
- Е. Комплексообразования

68. В фармацевтическом анализе фотометрические методы используются для:

- А. Установления структуры
- В. Идентификации лекарственных веществ
- С. Оценки чистоты
- Д. Количественного определения лекарственных веществ в индивидуальном виде и лекарственных форм

69. К протогенным растворителям относятся:

- А. Кислота уксусная
- В. Кислота муравьиная
- С. Диметилформамид
- Д. Бензол

70. К термическим методам анализа относятся:

- А. Термография
- В. Термогравиметрия
- С. Дериватография
- Д. Экстракция

### **Тема занятия «Общие принципы оценки качества фармацевтических субстанций»**

**Цель занятия:** Освоить показатели качества фармацевтических субстанций и методы их контроля качества.

#### **Контрольные вопросы по изучаемой теме:**

1. Фармацевтические субстанции. Требования Государственной фармакопеи Российской Федерации к их стандартизации.
2. Требования, предъявляемые к фармацевтическим субстанциям при указании характеристик физического состояния и цвета. Степень кристалличности субстанций. Оценка полиморфизма.
3. Физико-химические и химические методы установления подлинности фармацевтических субстанций: ИК-, УФ-спектрофотометрия, ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ; специфические качественные реакции. Характеристика методов.

4. Неспецифические примеси в фармацевтических субстанциях. Химические, физико-химические и биологические методы оценки чистоты и обеспечения безопасности фармацевтических субстанций. Характеристика методов.
5. Родственные примеси в фармацевтических субстанциях. Особенности методик их определения.
6. Химические и физико-химические методы количественного определения фармацевтических субстанций: метод кислотного-основного титрования в неводной среде, УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ. Характеристика методов.

**Задание 1.** Провести фармакопейный анализ фармацевтических субстанций по отдельным показателям качества. Результаты испытаний оформить в виде протокола испытаний (приложение 2).

1. Аминофиллин ФС.2.1.0053.18 («Описание», «Растворимость», «Подлинность» (метод 1 и 4), «Прозрачность», «рН», «Количественное определение» (метод 1)).
2. Ацетилсалициловая кислота ФС.2.1.0006.15 («Описание», «Подлинность» (метод 2, 3 и 4), «Вещества, нерастворимые в растворе натрия карбоната», «Сульфаты», «Количественное определение»).
3. Глутаминовая кислота ФС.2.1.0087.18 («Описание», «Подлинность» (метод 3), «Прозрачность раствора», «рН», «Сульфаты» «Количественное определение»).
4. Дифенгидрамина гидрохлорид ФС.2.1.0096.18 («Описание», «Подлинность» (метод 1, 2 и 3), «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «рН»).
5. Изониазид ФС.2.1.0101.18 («Описание», «Подлинность» (метод 1 и 2), «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «рН», «Сульфаты»).

6. Лидокаина гидрохлорид ФС.2.1.0123.18 («Описание», «Подлинность» (метод 1 и 2), «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «рН»).
7. Метенамин ФС.2.1.0123.18 («Описание», «Подлинность» (метод 1 и 2), «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Кислотность или щелочность», «Амины», «Органические примеси», «Сульфаты»).
8. Метронидазол ФС.2.1.0136.18 («Описание», «Подлинность», «Прозрачность раствора», «Цветность раствора»).
9. Нитрофурал ФС.2.1.0136.18 («Описание», «Подлинность», «рН», «Количественное определение»).
10. Рутозида тригидрат ФС.2.1.0136.18 («Описание», «Подлинность», «Количественное определение»).

**Тема занятия «Общие принципы оценки качества готовых лекарственных средств (твердые лекарственные формы)»**

**Цель занятия:** Освоить показатели качества твердых лекарственных форм и методы их контроля качества.

**Контрольные вопросы по изучаемой теме:**

1. Общая фармакопейная статья «Лекарственные формы». Общие требования к производству, изготовлению, показателям и методам оценки качества лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения.
2. Порошки. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества порошков как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
3. Капсулы. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества капсул как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
4. Гранулы. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества гранул как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
5. Таблетки. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества таблеток как твердой лекарственной формы и методы их оценки.



6. Драже. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества драже как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
7. Пиллюли. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества пиллюль как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
8. Пленки. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества пленок как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
9. Плитки. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества плиток как твердой лекарственной формы и методы их оценки.

**Задание 1.** Оценить качество твердых лекарственных форм по отдельным показателям качества. Результаты испытаний оформить в виде протокола испытаний (приложение 3).

1. Лекарственный препарат «Хлорамфеникол, таблетки 500 мг» («Описание», «Подлинность», «Однородность дозирования», «Количественное определение»).
2. Лекарственный препарат «Кислота аскорбиновая, драже 50 мг» («Описание», «Подлинность», «Однородность дозирования», «Количественное определение»).
3. Лекарственный препарат «Папаверина гидрохлорид, таблетки 500 мг» («Описание», «Подлинность» (метод 1 и 2), «Однородность дозирования», «Количественное определение»).
4. Лекарственный препарат «Магния сульфата, порошок для приготовления раствора для приема внутрь» («Подлинность», «Кислотность или щелочность», «Время растворения», «Масса содержимого упаковки», «Количественное определение»).
5. Лекарственный препарат «Сульфаниламид, порошок для наружного применения» («Подлинность», «Кислотность», «Органические примеси», «Однородность массы», «Количественное определение»).

6. Лекарственный препарат «Цефалексин, капсулы 500 мг» («Описание», «Подлинность», «Однородность массы», «Количественное определение»).
7. Лекарственный препарат «Ретинола ацетат, капсулы 33000 МЕ» («Описание», «Подлинность» (метод 1), «Кислотное число», «Родственные примеси», «Количественное определение»).

**Тема занятия «Общие принципы оценки качества готовых лекарственных средств (лекарственные формы для парентерального применения)»**

**Цель занятия:** Освоить показатели качества лекарственных форм для парентерального применения и методы их контроля качества.

**Контрольные вопросы по изучаемой теме:**

1. Лекарственные формы для парентерального применения. Терминология. Классификация лекарственных форм. Особенности технологии.
2. Критерии оценки внешнего вида и органолептических свойств лекарственных форм для парентерального применения.
3. Биологические испытания оценки чистоты и обеспечения безопасности применения лекарственных форм для парентерального применения.
  - 3.1. Методы определения пирогенности и/или бактериальных эндотоксинов.
  - 3.2. Методы определения стерильности.
  - 3.3. Показатель «Аномальная токсичность» как характеристика выявления увеличения токсичности лекарственных препаратов.
  - 3.4. Категории лекарственных форм для парентерального применения, контролируемых по наличию гистамина и депрессорных веществ. Методы испытаний на гистамин и/или депрессорные вещества.

4. Физико-химические и химические методы установления подлинности лекарственных форм для парентерального применения: ИК-, УФ-спектрофотометрия, ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ; специфические качественные реакции. Характеристика методов.

7. Химические и физико-химические методы оценки чистоты и обеспечения безопасности лекарственных форм для парентерального применения. Характеристика методов.

8. Специфические примеси в лекарственных формах для парентерального применения. Особенности методик их определения.

9. Химические и физико-химические методы количественного определения лекарственных форм для парентерального применения. Характеристика методов.

**Задание 1.** Оценить качество лекарственных форм для парентерального применения по отдельным показателям качества. Результаты испытаний оформить в виде протокола испытаний (приложение 3).

1. Лекарственный препарат «Аминокапроновая кислота, раствор для инфузий» («Описание», «Подлинность», «Прозрачность», «рН», «Количественное определение»).

2. Лекарственный препарат «Кальция глюконат, раствор для инъекций» («Описание», «Подлинность», «Прозрачность», «рН», «Извлекаемый объем», «Количественное определение»).

3. Лекарственный препарат «Магния сульфат, раствор для инъекций» («Описание», «Подлинность», «Прозрачность», «рН», «Извлекаемый объем», «Количественное определение»).

4. Лекарственный препарат «Метамизол натрий, раствор для внутривенного и внутримышечного введения» («Описание», «Подлинность», «Прозрачность», «рН», «Извлекаемый объем», «Количественное определение»).

5. Лекарственный препарат «Никетамид, раствор для инъекций» («Описание», «Подлинность» (метод 1), «Прозрачность», «рН», «Извлекаемый объем», «Количественное определение»).
6. Лекарственный препарат «Прокаина гидрохлорид, раствор для инъекций и инфузий» («Описание», «Подлинность», «Прозрачность», «рН», «Извлекаемый объем», «Количественное определение»).
7. Лекарственный препарат «Аминофиллин, раствор для раствор для внутривенного введения» («Описание», «Подлинность» (метод 1 и 3), «Прозрачность», «рН», «Количественное определение»).
8. Лекарственный препарат «Дифенгидрамина гидрохлорид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения» («Описание», «Подлинность» (метод 1), «Прозрачность», «Механические включения», «Количественное определение»).
9. Лекарственный препарат «Папаверина гидрохлорид, раствор для инъекций» («Описание», «Подлинность» (метод 1, 3 и 4), «Прозрачность», «Механические включения», «Количественное определение»).
10. Лекарственный препарат «Лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций» («Описание», «Подлинность» (метод 1), «Прозрачность», «Механические включения», «Количественное определение»).

**Тема занятия «Общие принципы оценки качества готовых лекарственных средств (глазные лекарственные формы)»**

**Цель занятия:** Освоить показатели качества глазных лекарственных форм и методы их контроля качества.

**Контрольные вопросы по изучаемой теме:**

1. Глазные лекарственные формы. Терминология. Классификация. Особенности технологии.
2. Глазные лекарственные формы. Требования Государственной фармакопеи Российской Федерации к их стандартизации.

3. Критерии оценки внешнего вида и органолептических свойств глазных лекарственных форм.
4. Биологические испытания оценки чистоты и обеспечения безопасности применения глазных лекарственных форм.
5. Каким образом проводят контроль качества глазных лекарственных форм по показателю «Однородность дозирования»?
6. Какие категории глазных лекарственных форм контролируют по показателям: «Перекисное число», «Кислотное число»? Особенности определения перекисного и кислотного чисел.
7. Физико-химические и химические методы установления подлинности глазных лекарственных форм: ИК-, УФ-спектрофотометрия, ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ; специфические качественные реакции. Характеристика методов.
8. Физические, химические и физико-химические методы оценки чистоты и обеспечения безопасности глазных лекарственных форм. Характеристика методов.
9. Специфические примеси в глазных лекарственных формах. Особенности методик их определения.
10. Химические и физико-химические методы количественного определения глазных лекарственных форм. Характеристика методов.

**Задание 1.** Оценить качество глазных лекарственных форм по отдельным показателям качества. Результаты испытаний оформить в виде протокола испытаний (приложение 3).

1. Лекарственный препарат «Лидокаина гидрохлорид, глазные капли» («Описание», «Подлинность» (метод 1), «Прозрачность», «Цветность», «рН», «Количественное определение»).
2. Лекарственный препарат «Таурин, глазные капли» («Описание», «Подлинность» (метод 2), «Прозрачность», «Цветность», «рН», «Количественное определение»).

3. Лекарственный препарат «Сульфацил натрия, глазные капли» («Описание», «Подлинность» (метод 1, 3 и 4), «Прозрачность», «Цветность», «рН», «Количественное определение»).
4. Лекарственный препарат «Тимолол малеат, глазные капли» («Описание», «Подлинность», «Прозрачность», «Цветность», «рН», «Количественное определение»).
5. Лекарственный препарат «Офлоксацин, мазь глазная» («Описание», «Подлинность», «Масса содержимого упаковки», «Количественное определение»).

**Тема занятия «Общие принципы оценки качества готовых лекарственных средств (мягкие лекарственные формы)»**

**Цель занятия:** Освоить показатели качества мягких лекарственных форм и методы их контроля качества.

**Контрольные вопросы по изучаемой теме:**

1. Мягкие лекарственные формы. Терминология. Классификация. Особенности технологии.
2. Мягкие лекарственные формы. Требования Государственной фармакопеи Российской Федерации к их стандартизации.
3. Мази. Показатели качества мазей как мягкой лекарственной формы и методы их оценки.
4. Гели. Показатели качества гелей как мягкой лекарственной формы и методы их оценки.
5. Кремы. Показатели качества кремов как мягкой лекарственной формы и методы их оценки.
6. Суппозитории. Показатели качества суппозиториев как мягкой лекарственной формы и методы их оценки.
7. Физические, химические и физико-химические методы установления подлинности, оценки чистоты, определения количественного содержания

действующего вещества в мягких лекарственных формах. Характеристика методов.

8. Биологические методы контроля качества мягких лекарственных средств. Характеристика методов.

**Задание 1.** Оценить качество мягких лекарственных форм по отдельным показателям качества. Результаты испытаний оформить в виде протокола испытаний (приложение 3).

1. Лекарственный препарат «Троксерутин, гель для наружного применения» («Описание», «Подлинность» (метод 2), «рН», «Количественное определение»).
2. Лекарственный препарат «Салициловая кислота, мазь для наружного применения» («Описание», «Подлинность», «Количественное определение»).
3. Лекарственный препарат «Цинка оксид, мазь для наружного применения» («Описание», «Подлинность», «Количественное определение»).
4. Лекарственный препарат «Нитрофурал, мазь для местного и наружного применения» («Описание», «Подлинность», «Количественное определение»).
5. Лекарственный препарат «Прокаина гидрохлорид, суппозитории ректальные» («Описание», «Подлинность», «Количественное определение»).
6. Лекарственный препарат «Дифенгидрамина гидрохлорид, гель для наружного применения» («Описание», «Подлинность», «Количественное определение»).
7. Лекарственный препарат «Хлоргексидина диглюконат, суппозитории вагинальные» («Описание», «Подлинность», «Количественное определение»).

**Тема занятия «Общие принципы оценки качества лекарственных форм, изготовленных в условиях аптечных организаций (порошки, микстуры)»**

**Цель занятия:** Освоить методы контроля качества порошков и микстур внутриаптечного изготовления.

**Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:**

1. Нормативные документы, регламентирующие контроль качества порошков и микстур внутриаптечного изготовления.
2. Профессионально-должностные требования к провизору-аналитику аптеки.
3. Организация рабочего места провизора-аналитика. Оборудование контрольно-аналитического кабинета (стола) для проведения контроля качества порошков и микстур внутриаптечного изготовления.
4. Номенклатура титрованных растворов, реактивов, индикаторов для проведения контроля качества порошков и микстур внутриаптечного изготовления.
5. Порядок и особенности внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
  - 5.1. Виды контроля качества (обязательные и выборочные) лекарственных средств внутриаптечного изготовления. Дать характеристику каждому виду внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
  - 5.2. Порядок и особенности внутриаптечного контроля качества воды очищенной.
6. Каков алгоритм контроля качества порошков и микстур внутриаптечного изготовления?
7. Основные требования, предъявляемые к контролю качества порошков и микстур внутриаптечного изготовления.
8. Показатели и методы контроля качества порошков и микстур внутриаптечного изготовления. Выбор метода и варианта метода по технике проведения анализа.
9. Физические, химические и физико-химические методы контроля качества порошков и микстур внутриаптечного изготовления.



10. Показатели качества, по которым можно установить неудовлетворительность изготовленных лекарственных средств (порошков, микстур). Каким образом делают заключение о качестве порошков и микстур внутриаптечного изготовления?

11. Правила хранения и сроки годности порошков и микстур, изготовленных в аптеке.

12. Предложите реакции подлинности и методы количественного определения ингредиентов лекарственной формы. Приведите химизм реакций, методики количественного определения и формулы расчета молярной массы эквивалента, титра по определяемому веществу, содержания каждого ингредиента.

11.1. Кислоты аскорбиновой 0,05

Кислоты никотиновой 0,02

Тиамин бромид 0,01

Сахара 0,3

11.2. Димедрола

Эфедрин гидрохлорид по 0,03

Сахара 0,25

11.3. Кофеин - бензоата натрия 0,1

Кислоты ацетилсалициловой 0,25

11.4. Натрия бромид 6,0

Антипирин

Барбитал натрия по 1,0

Воды очищенной до 200,0 мл

11.5. Кофеин - бензоата натрия 4,0

Гексаметиленetetрамина 10,0

Воды очищенной до 100,0

11.6. Раствора кальция хлорида 6,0 – 200,0

Натрия бромид 4,0

### Новокаина 1,0

**Задание 1.** Провести контроль качества порошков внутриаптечного изготовления. Сделать заключение о качестве лекарственной формы (Приказ от 22 мая 2023 г. № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»). Результаты внутриаптечного контроля качества необходимо внести в журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям лечебных организаций), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки (приложение 4).

Кислоты аскорбиновой 0,1

Глюкозы 0,5

*Подлинность.* Кислота аскорбиновая. К 0,01 г порошка прибавляют 2-3 капли воды, по 1-2 капли гексацианоферрата (III) калия и железа (III) хлорида. Появляется синее окрашивание.

К 0,01 г порошка прибавляют 3-5 капель воды и 2-3 капли раствора серебра нитрата. Выделяется металлическое серебро в виде серого осадка.

Глюкоза. К 0,01 г порошка прибавляют 0,01 г тимола, 5-6 капель концентрированной кислоты серной и 1-2 капли воды. Появляется фиолетово-красное окрашивание.

*Количественное определение.* Кислота аскорбиновая. 0,1 г порошка растворяют в 5 мл воды в склянке с притертой пробкой и титруют 0,1 М раствором йода до слабо-желтого окрашивания (V мл).

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 0,0088 г кислоты аскорбиновой.

К оттитрованной жидкости прибавляют 20 мл 0,1 М раствора йода, 30-40 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и оставляют на 10-15 мин. в темное

место. Затем добавляют 10 мл разведенной кислоты серной и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата в присутствии крахмала ( $V_1$  мл).

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 0,0099 г глюкозы.

Содержание глюкозы в 1 порошке рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{[(20 - V_1) - V] * 0.0099 * 0.6}{a}$$

Гексаметиленetetрамина 0,25

Стрептоцида 0,30

*Подлинность.* Гексаметиленetetрамин. К 0,05 г лекарственной формы прибавляют 0,01 г салициловой кислоты и несколько капель концентрированной серной кислоты. При слабом нагревании появляется розовое окрашивание.

Стрептоцид. Растворяют 0,2 г лекарственной формы в 2 мл разведенной кислоты хлороводородной, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия. Полученный раствор выливают в щелочной раствор β-нафтола. Появляется вишнево-красное окрашивание.

*Количественное определение.* Гексаметиленetetрамин. Растворяют 0,25 г лекарственной формы в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят водой до метки и фильтруют. Титруют 10 мл фильтрата 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной по смешанному индикатору (2 капли метилового оранжевого и 1 капля метиленового синего) до перехода зеленого окрашивания в фиолетовое.

1 мл 0,1 н. раствора хлороводородной кислоты соответствует 0,014202 г гексаметиленetetрамина.

Стрептоцид. Помещают 0,25 г лекарственной формы в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют при нагревании в воде, содержащей 5 мл

концентрированной серной кислоты, и доводят водой до метки. К 10 мл полученного раствора добавляют 3 мл 10 % раствора бромида калия, 3 капли раствора метилового оранжевого и медленно, при сильном взбалтывании, титруют 0,1 н. раствором бромата калия до обесцвечивания раствора.

1 мл 0,1 н. раствора бромата калия соответствует 0,004305 г стрептоцида.

Кислоты аскорбиновой 0,1

Кислоты никотиновой 0,05

Глюкозы 0,5

*Подлинность.* Кислота аскорбиновая и глюкоза. В пробирку помещают 0,02 г порошка и 0,5 мл воды, взбалтывают и добавляют по каплям йодкрахмальный реактив. Наблюдается исчезновение синей окраски (кислота аскорбиновая). Затем добавляют 10—15 капель раствора йода (0,1 моль/л) до желтого окрашивания, 2—3 капли раствора натра едкого и по 6—10 капель реактивов Фелинга № 1 и № 2, нагревают на водяной бане, появляется красно-оранжевый осадок (глюкоза).

Кислота никотиновая. 0,05 г порошка растворяют при нагревании в 1 мл воды. Проводят на часовом стекле капельную реакцию с раствором фосфорновольфрамовой кислоты. Наблюдают появление белого аморфного осадка.

Глюкоза. В фарфоровую чашку помещают 0,01 г порошка и 0,01 г тимола, 2—3 капли концентрированной серной кислоты. Нагревают на водяной бане. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

*Количественное определение.* Кислота аскорбиновая и кислота никотиновая. 0,1 г порошка помещают в колбу с притертой пробкой, растворяют в 5 мл воды, прибавляют 2—3 капли раствора фенолфталеина и титруют раствором натра едкого (0,1 моль/л) до розового окрашивания, а затем титруют раствором йода (0,1 моль/л) до желтого окрашивания.

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

Содержание кислоты никотиновой рассчитывают по разности двух титрований с учетом различий факторов эквивалентности кислоты аскорбиновой при йодометрическом и алкалиметрическом титровании.

1 мл раствора натра едкого (0,1 моль/л) соответствует 0,0123 г кислоты никотиновой.

*Глюкоза.* 0,1 г порошка помещают в мерный цилиндр вместимостью 10 мл, растворяют в 1—1,2 мл воды и доводят водой до объема 2 мл. Определяют показатель преломления раствора ( $n$ ) и воды ( $n_0$ ). Содержание глюкозы рассчитывают по формуле:

$$X_1 = \frac{(n - n_0) \times V_p \times M - (q_2 \times F_2 + q_3 \times F_3 + q_n \times F_n) \times a \times 100}{F_1 \times 100 \times a},$$

где  $a$  — масса навески анализируемого сложного порошка (в г), взятая для приготовления раствора;

$V_p$  — объем раствора, приготовленного для рефрактометрического анализа (в мл);

$M$  — масса анализируемого порошка (навеска в г);

$q_2, q_3, q_n$  — содержания ингредиентов в сложном порошке, определенные химическими методами (в г).

Дибазола 0,03

Сахара 0,25

*Подлинность.* Дибазол. К 0,03 г порошка прибавляют 1—2 капли 3 % спиртового раствора нитрата кобальта; появляется голубое окрашивание.

0,03 г порошка растворяют в 2 мл воды, прибавляют 2—3 капли разведенной кислоты хлороводородной, 3—4 капли 0,1 н. раствора йода и взбалтывают; образуется красновато-серебристый осадок.

Сахар. К 0,01 г порошка прибавляют 1—2 мл разведенной кислоты хлороводородной, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение 1 мин; появляется красное окрашивание.

*Количественное определение.* 0,1 г порошка растворяют в 2 мл 95% спирта, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,02 н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания. 1 мл 0,02 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,004894 г дибазола.

Тиамин бромид 0,005

Кислоты аскорбиновой 0,1

Сахара 0,1

*Подлинность.* Тиамин бромид. К 0,01 г порошка прибавляют по 2-3 капли воды, раствора натрия гидроксида и феррицианида калия, 0,5 мл хлороформа и взбалтывают - появляется сине-фиолетовое свечение хлороформного слоя в ультрафиолетовом свете.

Кислота аскорбиновая. К 0,005 г порошка прибавляют по 1-2 капли растворов феррицианида калия и хлорида окисного железа появляется синее окрашивание.

К 0,01 г порошка прибавляют 3—5 капель воды и 2—3 капли раствора нитрата серебра —выделяется металлическое серебро в виде серого осадка.

Сахар. К 0,001 г порошка прибавляют 1—2 мл разведенной соляной кислоты, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение минуты— появляется красное окрашивание.

*Количественное определение.* Тиамин бромид. 0,2 г порошка растворяют в 1 мл воды и прибавляют раствор железоммониевых квасцов до полного исчезновения появляющегося синего окрашивания (3,5 мл), 0,2 мл 0,02 N раствора роданида аммония и титруют 0,02 N раствором нитрата серебра до обесцвечивания. Из объема 0,02 N раствора нитрата

серебра, израсходованного на титрование, вычитают 0,2 мл 0,02 N раствора роданида аммония. 1 мл 0,02 N раствора нитрата серебра соответствует 0,004352 г тиамин бромид.

Кислота аскорбиновая. 0,05 г порошка растворяют в 1—2 мл воды и титруют раствором йода до слабо-желтого окрашивания.

1 мл 0,1 N раствора йода соответствует 0,008806 кислоты аскорбиновой.

Кислоты аскорбиновой 0,1

Метионина 0,2

Глюкозы 0,2

*Органолептический контроль.* Однородный белый порошок с характерным запахом.

*Подлинность.* Кислота аскорбиновая и глюкоза. В пробирку помещают 0,02 г порошка и 0,5 мл воды, взбалтывают и добавляют по каплям йодкрахмальный реактив. Наблюдается исчезновение синей окраски (кислота аскорбиновая). Затем добавляют 10—15 капель раствора йода (0,1 моль/л) до желтого окрашивания, 2—3 капли раствора натра едкого и по 6—10 капель реактивов Фелинга № 1 и № 2, нагревают на водяной бане, появляется красно-оранжевый осадок (глюкоза).

Метионин. К тому же раствору прибавляют 0,2 мл раствора нингидрина. Нагревают на водяной бане. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Глюкоза. В фарфоровую чашку помещают 0,01 г порошка и 0,01 г тимола, 2—3 капли концентрированной серной кислоты. Нагревают на водяной бане. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

*Количественное определение.* Кислота аскорбиновая. 0,1 г порошка растворяют при нагревании в 2 мл воды, добавляют 1 каплю раствора

индикатора бромтимолового синего и титруют раствором натра едкого (0,1 моль/л) до зеленовато-голубого окрашивания.

Метионин. К оттитрованному раствору прибавляют 3 мл формольной смеси, 5 капель раствора фенолфталеина и титруют тем же раствором натра едкого (0,1 моль/л) до перехода окраски от желтой через зеленоватую в фиолетовую.

1 мл раствора натра едкого (0,1 моль/л) соответствует 0,01492 г метионина.

Глюкоза. 0,1 г порошка помещают в мерный цилиндр вместимостью 10 мл, растворяют в 1-1,2 мл воды и доводят водой до объема 2 мл. Определяют показатель преломления раствора и воды. Содержание глюкозы рассчитывают по формуле:

$$X_1 = \frac{(n - n_0) \times V_p \times M - (q_2 \times F_2 + q_3 \times F_3 + q_n \times F_n) \times a \times 100}{F_1 \times 100 \times a},$$

где а — масса навески анализируемого сложного порошка (в г), взятая для приготовления раствора;

$V_p$  — объем раствора, приготовленного для рефрактометрического анализа (в мл);

$M$  — масса анализируемого порошка (навеска в г);

$q_2, q_3, q_n$  — содержания ингредиентов в сложном порошке, определенные химическими методами (в г).

Димедрола 0,02

Кальция лактата 0,2

*Органолептический контроль.* Белый однородный порошок без запаха.

*Подлинность.* Димедрол. 0,01 г порошка помещают в фарфоровую чашку и прибавляют 1 каплю концентрированной серной кислоты. Появляется ярко-желтое окрашивание, исчезающее при добавлении воды.



Кальция лактат. Взбалтывают в течение 2 минут 0,05 г порошка в 2 мл воды, прибавляют 2—3 капли раствора аммония оксалата. Образуется белый осадок.

*Количественное определение.* Димедрол. Навеску одного порошка взбалтывают с 2—3 мл воды, стараясь не оставлять порошка на стенках колбы (димедрол и анальгин хорошо растворимы в воде, а кальция лактат может остаться в виде взвеси). Затем прибавляют 3—4 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до появления зеленовато-желтого окрашивания и титруют раствором серебра нитрата (0,02 моль/л) до окрашивания осадка в фиолетовый цвет.

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

Кальция лактат. Растворяют 0,1 г порошка в 3-5 мл горячей воды, охлаждают, прибавляют 7-10 мл аммиачного буферного раствора, 0,03 г индикаторной смеси кислотного хромового темно-синего и титруют раствором трилона Б (0,05 М) до появления сине-фиолетовой окраски.

1 мл раствора трилона Б (0,05 М) соответствует 0,01541 г кальция лактата.

Кислоты никотиновой 0,02

Пиридоксина гидрохлорида 0,005

Сахара 0,2

*Подлинность.* 0,02 г порошка растворяют в воде и проводят качественные реакции на каждый ингредиент.

Кислота никотиновая. К исследуемому раствору прибавляют 1-2 мл роданбромидного реактива, затем 0,02 г новокаина или стрептоцида и по каплям раствор гидроксида натрия до pH 7.

Пиридоксина гидрохлорид. Растворяют 0,01 г препарата 10 мл воды. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл воды, 2 мл аммиачного

буферного раствора, 1 мл раствора 2,6-дихлорхинонхлоримида, 2 мл бутанола и встряхивают в течение мин. В слое бутанола появляется голубое окрашивание:

Сахар. К исследуемому раствору прибавляют 1-2 мл разведенной кислоты хлороводородной, несколько кристалликов резорцина и кипятят в течение 1 минуты.

*Количественное определение.* Для суммарного титрования никотиновой кислоты и пиридоксина гидрохлорида 0,1 г порошка растворяют в 1-2 мл воды и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида ( $V$  мл), (индикатор фенолфталеин).

Пиридоксина гидрохлорид определяют следующим образом: 0,1 г порошка растворяют в 1-2 мл воды и титруют 0,1 н. раствором нитрата серебра ( $V_2$  мл), (индикатор хромат калия).

Эуфиллина 0,1

Анальгина по 0,2

*Подлинность.* Теофиллин. В фарфоровую чашку помещают 0,05 г лекарственной формы, прибавляют 10 капель пергидроля, выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают и смачивают 1—2 каплями раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание.

Этилендиамин. К 0,05 г лекарственной формы прибавляют 3—4 капли воды и 1 каплю раствора сульфата меди, появляется фиолетовое окрашивание.

Анальгин. 0,05 г лекарственной формы растворяют в 2—3 каплях воды в выпарительной чашке, прибавляют 2—3 капли разведенной соляной кислоты и 1—2 кап. раствора хлорамина. Появляется синее окрашивание.

*Количественное определение.* Эуфиллин. 0,25 г лекарственной формы растворяют в воде и титруют 0,1 н. раствором соляной кислоты.

Анальгин. К оттитрованной жидкости прибавляют 20 мл этанола, 3 мл 0,01 н. раствора соляной кислоты и титруют 0,1 н. раствором иода до появления желтой окраски.

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,01757 г анальгина.

Кофеин-бензоата натрия 0,1

Кислоты ацетилсалициловой 0,25

*Подлинность.* Кислота ацетилсалициловая. К 0,03 г порошка прибавляют 2—3 капли раствора формальдегида в концентрированной кислоте серной и слабо нагревают; появляется розовое окрашивание.

Бензоат-ион, кислота ацетилсалициловая. К 0,03 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 2—3 капли 3 % раствора железа (III) хлорида; образуется розовато-желтый осадок (бензоат-ион). Затем этот раствор нагревают до кипения; появляется фиолетовое окрашивание (кислота ацетилсалициловая).

Кофеин. 0,05 г порошка помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 1 мл разведенной кислоты хлороводородной, 10 капель водорода пероксида и выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения смачивают осадок 1—2 каплями раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

*Количественное определение.* Кислота ацетилсалициловая. К 0,05 г порошка прибавляют 2 мл 95 % спирта, нейтрализованного по фенолфталеину, 1 мл воды и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (А мл). 1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г кислоты ацетилсалициловой.

Натриевая соль кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоат натрия. К оттитрованной жидкости прибавляют 3—4 мл эфира, 1 каплю раствора метилового оранжевого и титруют при взбалтывании 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до розового окрашивания водного слоя (Б мл). Разность между количеством миллилитров 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной и количеством миллилитров 0,1 н. раствора натрия гидроксида (Б-А) мл пересчитывают на кофеин-бензоат натрия.

Папаверина гидрохлорида 0,02

Сахара 0,25

*Подлинность.* Папаверина гидрохлорид. К 0,03 г порошка прибавляют 1-2 капли раствора аммония молибдата в концентрированной кислоте серной; появляется зеленое окрашивание.

К 0,03 г порошка прибавляют 3-5 капель раствора аммония нитрата в концентрированной кислоте серной и 1-2 капли воды; появляется оранжевое окрашивание.

Сахар. К 0,01 г порошка прибавляют 1-2 мл разведенной кислоты хлороводородной, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение 1 минуты; появляется красное окрашивание.

*Количественное определение.* 0,05 г порошка растворяют в 2 мл воды, прибавляют 2 мл 95% спирта, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,02 н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания. 1 мл 0,02 н. раствора натрия гидроксида соответствуют 0,007517 г папаверина гидрохлорида.

Димедрола 0,001

Кальция глюконата 0,01

Сахара 0,1

*Подлинность.* Димедрол. К 0,01 г лекарственной формы прибавляют 2-3 капли концентрированной серной кислоты. Появляется желтое окрашивание, исчезающее при добавлении 2-3 капель воды.

Кальция глюконат. К 0,05 г лекарственной формы прибавляют 1 мл разведенной уксусной кислоты, нагревают до кипения, охлаждают и

добавляют 3-5 капель оксалата аммония. Образуется белый осадок, не растворимый в растворе гидроксида аммония и растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Сахар. К 0,005 г лекарственной формы прибавляют 1-2 мл разведенной кислоты хлороводородной и несколько кристаллов резорцина. При кипячении смеси в течение 1 минуты появляется красное окрашивание.

*Количественное определение.* Димедрол. К 0,5 г лекарственной формы прибавляют 5 мл воды, 2 мл разведенной азотной кислоты, 3 мл 0,02 н. раствора нитрата серебра, 1 мл железоаммониевых квасцов. Избыток нитрата серебра оттитровывают 0,02 н. раствором тиоцианата аммония до розового окрашивания.

1 мл 0,02 н. нитрата серебра соответствует 0,005836 г димедрола.

Кальция глюконат. К 0,2 г лекарственной формы добавляют 10 мл воды при нагревании. После охлаждения прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,02242 г кальция глюконата.

Сахар. Определяют рефрактометрическим методом. Для этого одну каплю раствора лекарственной формы (приготовленного, как указано выше) наносят на призму рефрактометра и определяют показатель преломления. Содержания сахара вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(n - n_0 - 0.00216 * 0.1) * 10}{0.001 * 100},$$

где n-показатель преломления раствора;

n<sub>0</sub>-показатель преломления воды.

Рутин 0,02 г

Глюкозы 0,2 г

*Подлинность.* Рутин. К 0,005 г порошка прибавляют 1-2 капли воды и раствора хлорида железа (III). Постепенно появляется зеленое окрашивание.

К 0,01 г порошка прибавляют 2-3 капли раствора натрия гидроксида. Появляется устойчивое желто-оранжевое окрашивание.

Глюкоза. К 0,01 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 1-2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется осадок кирпично-красного цвета.

*Количественное определение.* Рутин. Около 0,01 г порошка (точная навеска) растворяют в 5 мл 96% этанола в мерной посуде вместимостью 10 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объем раствора доводят до метки 96 % этанолом (раствор А).

К 1,4 мл раствора А прибавляют 0,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, 96% этанола до объема 10 мл и измеряют оптическую плотность ( $A_1$ ) окрашенного раствора при длине волны около 415 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения 96% этанол.

Параллельно проводят реакцию с 0,5 мл 0,02% стандартного раствора (содержит 0,0002 г рутина в 1 мл) и измеряют оптическую плотность ( $A_2$ ). Составляют формулу и рассчитывают содержание рутина в граммах.

Глюкоза. Растворяют 0,11 г порошка в 1-1,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, объем доводят 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до 2 мл и определяют показатель преломления раствора при 20 °С ( $n$ ).

Содержание глюкозы ( $X_1$ ) в граммах рассчитывают по формуле:

$$X_1 = \frac{(n - n_0) * 2 P * 1,11}{0,00142 * 100 * 0,11} \quad , \quad \text{где}$$

$n_0$ -показатель преломления точно приготовленного 0,5% раствора рутина в 0,1 моль/л растворе гидроксида натрия при 20°С;

P - масса порошка;

0,00142 – фактор показателя преломления безводной глюкозы;

1,11 –коэффициент пересчета на водную глюкозу при содержании 10 % влаги в препарате.

Метилурацила 0,05

Глюкозы 0,2

*Подлинность.* К 0,5 г порошковой смеси прибавляют 5 капель этанола, слегка нагревают, охлаждают, добавляют 2 капли спиртового раствора нитрата кобальта, каплю раствора аммиака; появляется фиолетовое окрашивание.

Глюкоза. 0,1 г порошковой смеси растворяют в 2 мл воды, прибавляют по 2-3 капли пергидроля и раствора аммиака и кипятят 2-3 минуты. После охлаждения добавляют реактив Фелинга и снова нагревают – образуется кирпично-красный осадок.

*Количественное определение.* Метилурацил. Смесь, состоящую из 1,5 мл 0,1 М раствора нитрата серебра, 5 мл раствора крахмала, капли раствора фенолового красного, нейтрализуют 0,05 М раствором гидроксида натрия до слабо розового окрашивания. В полученный раствор вносят 0,1 г анализируемой порошковой смеси и медленно титруют 0,05 М раствором гидроксида натрия, взбалтывая после прибавления каждой капли, до устойчивого розового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,006306 г метилурацила.

Глюкоза. Навеску порошка, равную массе порошка по прописи, растворяют в 7-8 мл воды, затем доводят объем раствора водой до 10 мл. Перемешивают. Измеряют показатель преломления воды очищенной.

**Задание 2.** Провести контроль качества микстур внутриаптечного изготовления. Сделать заключение о качестве лекарственной формы (Приказ от 22 мая 2023 г. № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями,

имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»). Результаты внутриаптечного контроля качества необходимо внести в журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям лечебных организаций), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки (приложение 4).

Глюкозы	5,0
Натрия хлорида	0,2
Димедрола	0,2
Воды очищенной до	100 мл

*Органолептический контроль.* Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха.

*Подлинность.* Глюкоза. К 3-5 каплям раствора прибавляют 10 капель воды, по 10 капель реактива Фелинга № 1 и № 2 и нагревают на водяной бане. Появляется осадок красно-коричневого цвета.

Димедрол. 2 капли микстуры помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель концентрированной серной кислоты. Наблюдается появление ярко-желтого окрашивания, после прибавления воды (нескольких капель) окраска исчезает.

Хлорид-ион. К 2 каплям раствора, помещенного на предметное стекло, прибавляют по 1 капле разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, который наблюдают на темном фоне.

*Количественное определение.* Димедрол. В колбу с пробкой помещают 5 мл хлороформа, 10 капель воды и 8 капель раствора фенолфталеина, при перемешивании из пипетки по каплям прибавляют 0,02 моль/л раствора гидроксида натрия до розового окрашивания, устойчивого в течение 30 секунд. Затем в колбу вносят 5 мл микстуры и титруют 0,02 моль/л



раствором натрия гидроксида до розового окрашивания, устойчивого в течение 30 секунд.

1 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,00584 г димедрола.

Натрия хлорид и димедрол. 1 мл микстуры помещают в пенициллиновый флакон. Прибавляют 1 каплю раствора калия хромата и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до желтовато – оранжевого окрашивания.

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

Глюкоза. Определение глюкозы проводят рефрактометрически, используя формулы расчета для многокомпонентных растворов.

#### Раствор колларгола 2%-100,0

*Подлинность.* К 2-3 каплям раствора прибавляют 1-2 капли раствора перекиси водорода или пергидроля. Выделяются пузырьки кислорода.

К 1-2 каплям раствора прибавляют 1 мл воды и 2-3 капли разведенной кислоты хлороводородной. Образуется темно-бурый осадок.

*Количественное определение.* К 1 мл раствора прибавляют 1 мл воды, по 0,5 мл разведенной азотной кислоты и раствора железоаммониевых квасцов, нагревают на водяной бане до обесцвечивания. После охлаждения титруют 0,1 моль/л раствором тиоцианата аммония до желтовато-розового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора тиоцианата аммония соответствует 0,01541 г колларгола.

#### Раствор перекиси водорода 3%

Состав: Пергидроля 10,0

Бензоат натрия 0,05

### Воды очищенной до 100,0

*Подлинность.* Перекись водорода. К 0,5 мл препарата прибавляют 2-3 капли разведенной серной кислоты, 1-2 мл эфира, 3-4 капли раствора бихромата калия и взбалтывают. Эфирный слой окрашивается в синий цвет.

Бензоат натрия. 30 мл препарата упаривают до 2 мл и вносят 3-5 капель 5% раствора сульфата меди, образуется осадок буро-зеленого цвета.

*Количественное определение.* Перекись водорода. 5 мл препарата помещают в мерную колбу емкостью 500 мл и доводят объем водой до метки, перемешивают (раствор А). К 1 мл раствора А прибавляют 0,5 мл разведенной серной кислоты и титруют 0,1 моль/л раствором перманганата калия до слабо-розового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора перманганата калия соответствует 0,0017012 г перекиси водорода, которого в препарате должно быть 2,7-3,3%.

Бензоат натрия. К 10 мл препарата прибавляют 15-20 мл эфира, каплю раствора метилового оранжевого и каплю раствора метиленового синего, титруют 0,05 моль/л раствором хлороводородной кислоты до фиолетовой окраски водного слоя (при взбалтывании).

1 мл 0,05 моль/л раствора хлороводородной кислоты соответствует 0,007505 г бензоата натрия, которого в препарате должно быть 0,0425-0,0575 г.

### Раствора новокаина 2 % - 100,0

#### Калия йодида 3,0

*Подлинность.* Йодид - ион: помещают в пробирку 2-3 капли лекарственной формы, прибавляют 1-2 мл воды, 1-2 капли хлороводородной кислоты, 1-2 капли раствора нитрита натрия. Затем добавляют 0,5-1,0 мл хлороформа и встряхивают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Новокаин: полученный водный слой переносят в другую пробирку или фарфоровую чашку, затем вливают в 1-2 мл щелочного раствора β-нафтола.

Образуется оранжево-красный осадок. При добавлении 1-2 мл этанола осадок растворяется и появляется вишнево-красное окрашивание.

Ион калия: к 0,5 мл лекарственной формы в пробирке прибавляют 0,5 мл раствора винной кислоты. При потирании стеклянной палочкой по стенке пробирки появляется белый осадок.

*Количественное определение.* Новокаин. 1 мл лекарственной формы помещают в колбу для титрования, прибавляют 5-7 мл нейтрализованной по фенолфталеину смеси этанола с хлороформом (1:2), 3-5 капель раствора фенолфталеина и титруют 0,1 н. раствором гидроксида натрия при взбалтывании до слабо-розового окрашивания водного слоя ( $V_1$ ).

1 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия соответствует 0,02728 г новокаина.

Сумма калия йодида и новокаина. 1 мл лекарственной формы помещают в колбу для титрования, прибавляют 2-3 капли раствора бромфенолового синего и по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания. Затем титруют 0,1 н. раствором нитрата серебра до сине-фиолетового окрашивания осадка и раствора ( $V_2$ ).

Содержание калия йодида рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V * K * T * P_{общ}}{a},$$

где  $V$  – объем 0,1 н. раствора нитрата серебра, затраченный на титрование калия йодида ( $V = V_2 - V_1$ ), мл;

$V_2$  – объем нитрата серебра, затраченный на титрование суммы ингредиентов, мл;

$V_1$  – объем 0,1 н. раствора гидроксида натрия, затраченный на титрование новокаина, мл.

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

Натрия бромида 1,0

Магния сульфата 1,0

Раствора глюкозы 10 % - 100,0 мл

Настойки валерианы 1,0 мл

*Органолептический контроль.* Желтоватая прозрачная жидкость с запахом валерианы.

*Подлинность.* Натрия бромид. К 1 мл раствора прибавляют 1 мл раствора хлорамина Б, 4—5 капель разведенной хлористоводородной кислоты и 0,5 мл хлороформа. Смесь взбалтывают, хлороформный слой окрашивается в желтый цвет.

Магния сульфат. К 0,1 мл раствора прибавляют по 0,1 мл раствора аммония хлорида, раствора аммиака и раствора натрия фосфата. Образуется белый кристаллический осадок, растворимый в уксусной кислоте.

К 1 капле раствора прибавляют 1 каплю раствора бария хлорида. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной хлористоводородной кислоте.

Глюкоза. К 1 мл раствора прибавляют 1 мл реактива Фелинга и нагревают на кипящей водяной бане. Образуется красно-оранжевый осадок.

*Количественное определение.* Натрия бромид. К 2 мл раствора прибавляют 2 капли раствора калия хромата и титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до оранжевого окрашивания.

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

Магния сульфат. К 2 мл раствора прибавляют 4 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси кислотного хром черного специального и титруют раствором трилона Б (0,05 моль/л) до перехода окраски от красной в синюю.

1 мл раствора трилона Б (0,05 моль/л) соответствует 0,01233 г магния сульфата.

Глюкоза. Определяют рефрактометрически показатель преломления раствора «вода — настойка валерианы» (100:1).

#### Микстура Павлова

Состав: Натрия бромида 1,0

Кофеин-бензоат натрия 2,0

Воды очищенной 200,0

*Подлинность.* Кофеин. 0,5 мл исследуемого раствора выпаривают на водяной бане досуха. Добавляют 2 капли разведенной кислоты хлороводородной, 2 капли пергидроля и снова упаривают досуха. От прибавления к остатку 1-2 капель раствора аммиака появляется пурпурное окрашивание.

Натрия бензоат. К 0,5 мл исследуемого раствора прибавляют 2-3 капли раствора хлорида окисного железа- появляется осадок розовато-желтого цвета.

Бромид-ион, ГФХ, с.743.

*Количественное определение.* Натрия бромид. К 2 мл раствора прибавляют 1 мл воды, 1-2 капли раствора хромата калия и титруют 0,1 Н раствором серебра нитрата до буровато-желтого окрашивания осадка. 1 мл 0,1 Н раствора нитрата серебра соответствует 0,01029 г натрия бромида.

Кофеин - бензоат натрия. К 3 мл раствора прибавляют 2-3 мл эфира, одну каплю раствора метилового оранжевого и титруют 0,1 Н раствором кислоты хлороводородной при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя. 1 мл 0,1 Н раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0232 г кофеин-бензоата натрия.

Раствора кальция хлорида 5%-200,0

Натрия бромид 4,0

Кофеин-бензоата натрия 1,0

*Подлинность.* Бромид-ион. К 1 капле лекарственной формы прибавляют 10 капель разведенной серной кислоты, 0,5 мл хлороформа, 1-2 капли раствора перманганата калия и встряхивают. Хлороформный слой окрашивается в желтый цвет.

Ион натрия. Капля раствора, внесенная в пламя, окрашивает его в желтый цвет.

Ион кальция. К 1 мл лекарственной формы добавляют 0,5 мл раствора оксалата аммония. Выпадает белый осадок.

Кофеин. В фарфоровую чашку помещают 2 мл лекарственной формы, прибавляют 10 капель разведенной кислоты хлороводородной, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают и смачивают 1-2 каплями раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание.

Бензоат-ион. К 0,5 мл лекарственной формы добавляют 0,1 мл раствора хлорида железа (III). Выпадает розовато-бурый осадок.

*Количественное определение.* Кальция хлорид. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 4-5 мл аммиачного буферного раствора, 2-3 капли раствора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания ( $V_1$ ). 1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01095 г кальция хлорида.

Сумма натрия бромид и кальция хлорида. К 1 мл лекарственной формы после добавления 1-2 капли раствора бромфенолового синего по каплям прибавляют разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания. Затем титруют 0,1 н. раствором нитрата серебра до фиолетового окрашивания осадка и раствора ( $V_2$ ). Содержание натрия

бромиды рассчитывают по разности ( $V_2$  и  $V_1$ ). 1 мл 0,1 н. раствора нитрата серебра соответствует 0,02918 г натрия бромида.

Кофеин – бензоат натрия. Переносят 2 мл лекарственной формы в склянку с притертой пробкой, прибавляют 4-5 мл эфира, 1 каплю метиленового синего, 2 капли раствора метилового оранжевого. Затем титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до сиреневого окрашивания водного слоя.

#### Раствор пиридоксина гидрохлорида 0,2%

*Подлинность.* К 1 мл раствора прибавляют 2-3 капли раствора хлорида окисного железа или железоаммониевых квасцов. Появляется красное окрашивание.

*Количественное определение.* Титруют 2 мл раствора 0,02 н. раствором едкого натра или 10 мл раствора 0,1 н. раствором едкого натра до голубого окрашивания (индикатор - бромтимоловый синий).

1 мл 0,02 н. раствора едкого натра соответствует 0,004113 г, а 0,1 н. - 0,02057 г пиридоксина гидрохлорида.

Настоя травы термопсиса из 0,6 – 200 мл

Натрия гидрокарбоната

Натрия бензоата по 4,0

*Органолептический контроль.* Прозрачная жидкость желтоватого цвета.

*Подлинность.* Натрия гидрокарбонат. К 10 каплям микстуры прибавляют 2—3 капли разведенной хлористоводородной кислоты. При этом выделяются пузырьки углекислого ангидрида.

Натрия бензоат. К 0,5 мл раствора прибавляют 2—3 капли раствора железа окисного хлорида. Образуется розовато-желтый осадок.

Трава термопсиса. Алкалоиды травы термопсиса образуют осадок с реактивом Вагнера.

*Количественное определение* можно проводить двумя способами: 1 мл раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 6—7 мл эфира, 2 капли раствора метилового оранжевого и титруют раствором хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя. Нижний водный слой отделяют. К эфирному слою прибавляют 5 мл воды, 2—3 капли раствора фенолфталеина и титруют при взбалтывании раствором натра едкого (0,1 моль/л) до розового окрашивания водного слоя.

1 мл раствора натра едкого (0,1 моль/л) соответствует 0,01441 г натрия бензоата.

1 мл раствора кислоты хлористоводородной (0,1 моль/л) соответствует 0,0084 г натрия гидрокарбоната.

Метод ступенчатого титрования: натрия гидрокарбонат. К 1 мл микстуры прибавляют 3 капли раствора метилового красного и титруют раствором хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) до ярко-розового окрашивания. По 1-ой ступени рассчитывают содержание натрия гидрокарбоната.

Натрия бензоат. К оттитрованному раствору прибавляют 6—7 мл эфира, 2 капли раствора метилового оранжевого и титруют тем же раствором хлористоводородной кислоты до розового окрашивания водного слоя при взбалтывании. По второй ступени титрования рассчитывают содержание натрия бензоата.

Кофеин - бензоата натрия 4,0

Гексаметиленetetрамина 10,0

Воды очищенной до 100,0

*Подлинность.* Кофеин - бензоат натрия. Помещают в фарфоровую чашечку 0,5 мл раствора и выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 10 капель разведенной соляной кислоты, пергидроля и



выпаривают. По охлаждении к сухому остатку добавляют 3—5 капель раствора аммиака — появляется пурпурно-красное окрашивание.

К 0,5 мл микстуры прибавляют 1—2 капли раствора хлорида окисного железа — образуется розово-желтый осадок.

Гексаметилентетрамин. 2—3 мл нагревают с 2 мл разведенной серной кислоты появляется запах формальдегида. Затем прибавляют 2 мл 30% раствора едкого натра и снова нагревают — чувствуется запах аммиака.

*Количественное определение.* Сумма кофеин - бензоата натрия и гексаметилентетрамина. 5 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу емкостью 50 мл и доводят водой до метки; 25 мл раствора переносят в колбу с притертой пробкой, приливают 10 мл эфира, титруют при взбалтывании 0,1 N раствором соляной до фиолетового окрашивания водного слоя.

Кофеин - бензоат натрия. Эфирный слой отделяют. Водный слой промывают—встряхивают с эфиром 2 раза по 5 мл до полного извлечения бензойной кислоты. Эфирные извлечения соединяют, прибавляют 10—15 мл воды, 5 капель фенолфталеина и титруют 0,1 N раствором едкого натра (5 мл). 1 мл 0,1 N раствора едкого натра соответствует 0,0231 г кофеина-бензоата натрия.

#### Раствор кальция лактата 3% или 5%

*Подлинность.* К 0,5-1 мл раствора прибавляют 3-5 капель раствора оксалата аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл разведенной серной кислоты, 0,5 мл раствора перманганата калия и кипятят. Выделяется ацетальдегид, обнаруживаемый по запаху или по почернению фильтровальной бумаги, смоченной реактивом Несслера.

*Количественное определение.* К 0,5 мл раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром темно - синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине - фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М трилона Б соответствует 0,01091 г безводного кальция лактата.

Коэффициент пересчета на водный препарат при содержании 30% влаги<\*> - 1,429.

#### Раствор дибазола 0,01%

*Подлинность.* Помещают 5 мл раствора в фарфоровую чашку и упаривают при нагревании на водяной бане до 1-2 мл. После охлаждения раствор переносят в пробирку, прибавляют 2-3 капли разведенной соляной кислоты, 4-5 капель 0,1 н. раствора йода и взбалтывают. Образуется красно - бурый осадок с перламутровым блеском.

*Количественное определение.* К 25 мл раствора прибавляют 4-5 мл хлороформа и титруют 0,02 н. раствором едкого натра при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор - фенолфталеин).

1 мл 0,02 н. раствора едкого натра соответствует 0,004894 г дибазола.

**Тема занятия «Общие принципы оценки качества лекарственных форм, изготовленных в условиях аптечных организаций (лекарственные формы для парентерального применения, глазные капли)»**

**Цель занятия:** Освоить методы контроля качества лекарственных форм для парентерального применения и глазных капель внутриаптечного изготовления.

**Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:**

1. Нормативные документы, регламентирующие контроль качества лекарственных форм для парентерального применения и глазных капель внутриаптечного изготовления.
2. Организация рабочего места провизора-аналитика. Оборудование контрольно-аналитического кабинета (стола) для проведения контроля качества лекарственных форм для парентерального применения и глазных капель.
3. Номенклатура титрованных растворов, реактивов, индикаторов для проведения контроля качества лекарственных форм для парентерального применения и глазных капель.
4. Порядок и особенности внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
5. Виды контроля качества (обязательные и выборочные) лекарственных средств внутриаптечного изготовления. Дать характеристику каждому виду внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
6. Порядок и особенности внутриаптечного контроля качества воды очищенной и воды для инъекций.
7. Каков алгоритм контроля качества лекарственных форм для парентерального применения и глазных капель?
8. Основные требования, предъявляемые к контролю качества лекарственных форм для парентерального применения и глазных капель.
9. Показатели и методы контроля качества лекарственных форм для парентерального применения и глазных капель. Выбор метода и варианта метода по технике проведения анализа.
10. Физические, химические и физико-химические методы контроля качества лекарственных форм для парентерального применения и глазных капель.

11. Показатели качества, по которым можно установить неудовлетворительность изготовленных лекарственных средств (лекарственных форм для парентерального применения и глазных капель). Каким образом делают заключение о качестве лекарственных форм для парентерального применения и глазных капель внутриаптечного изготовления?

12. Правила хранения и сроки годности лекарственных форм для парентерального применения и глазных капель, изготовленных в аптеке.

13. Предложите реакции подлинности и методы количественного определения ингредиентов лекарственной формы. Приведите химизм реакций, методики количественного определения и формулы расчета молярной массы эквивалента, титра по определяемому веществу, содержания каждого ингредиента.

13.1. Раствор глицерина 10 % для инъекций

Состав: Глицерина (в пересчете на безводный) 100,0

Натрия хлорида 9,0

Воды для инъекций до 1 л

13.2. Раствор дикаина 0,3 % для инъекций

Состав: Дикаина 0,3

Натрия хлорида 0,9

Раствора хлороводородной кислоты 0,1 М -1,0

13.3. Раствор «Рингера – Локка для инъекций»

Состав: Натрия хлорида 9,0

Калия хлорида 0,2

Кальция хлорида 0,2

Натрия гидрокарбоната 0,2

Глюкозы безводной 1,0

Воды для инъекций до 1 л

13.4. Кислоты аскорбиновой 0,5

Калия йодида 0,3

Раствора кислоты борной 2 % -10,0

13.5. Рибофлавина 0,002

Кислоты аскорбиновой 0,02

Глюкозы (в пересчете на безводную) 0,2

Натрия хлорида 0,05

Воды очищенной свежeproкипяченной до 10,0 мл

13.6. Рибофлавина 0,002

Кислоты аскорбиновой 0,02

Раствора кислоты борной 2%-10,0

**Задание 1.** Провести контроль качества лекарственных форм для парентерального применения, изготовленных в аптечных организациях. Сделать заключение о качестве лекарственной формы (Приказ от 22 мая 2023 г. № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»). Результаты внутриаптечного контроля качества необходимо внести в журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям лечебных организаций), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки (приложение 4).

Раствор «Трисоль»:

Калия хлорида 1,0

Натрия хлорида 5,0

Натрия гидрокарбоната 4,0

Воды для инъекций до 1 л

*Органолептический контроль.* Бесцветная прозрачная жидкость без запаха, выдерживающая испытание на отсутствие механических включений.

*Подлинность.* Хлориды. К 4—5 каплям раствора прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 2—3 капли раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Калия хлорид. Упаривают 2 мл раствора на водяной бане до 0,5 мл, прибавляют 2—3 капли разведенной уксусной кислоты и 1—2 капли раствора натрия кобальтинитрита. Постепенно образуется желтый кристаллический осадок.

Натрия гидрокарбонат. К 5 мл раствора прибавляют 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты. Выделяются пузырьки углекислого ангидрида.

*Количественное определение.* Натрия хлорид и калия хлорид. К 1 мл раствора прибавляют 1 каплю раствора калия хромата и титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до оранжево-желтого окрашивания.

1 мл раствора серебра нитрата (0,1 моль/л) соответствует 0,00606 г суммы хлоридов натрия и калия.

Натрия гидрокарбонат. 5 мл раствора титруют раствором хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) с индикатором метиловым оранжевым (1—2 капли) до оранжевого окрашивания.

1 мл раствора хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) соответствует 0,0084 г натрия гидрокарбоната.

Раствор никотиновой кислоты 1% для инъекций:

Кислоты никотиновой 10 г

Натрия гидрокарбоната 7 г

Воды для инъекций до 1 л

*Подлинность.* Никотиновая кислота. К 0,5 мл раствора препарата прибавляют 5-6 капель раствора бромциана и 0,5 мл 1% раствора новокаина. Появляется желтое окрашивание.

К 1 мл раствора прибавляют 2-3 капли раствора сульфата меди и 3-4 капли раствора роданида аммония. Появляется зеленое окрашивание.

Ион натрия. Часть раствора на палочке вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.

*Количественное определение.* Помещают 5 мл раствора в мерную колбу вместимостью 25 мл и прибавляют точно 5 мл раствора сульфата меди. После отстаивания в течение 10 минут объем раствора доводят до метки водой, перемешивают и фильтруют через сухой фильтр в сухую колбу. Первые 2-3 мл фильтрата отбрасывают.

К 10 мл фильтрата прибавляют 1 мл разведенной кислоты хлороводородной, 2 г калия йодида, перемешивают и оставляют на 10 минут. Выделившийся йод титруют 0,1 н. раствором тиосульфата натрия (индикатор-крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт с 1,5 мл 5% раствора сульфата меди (Б мл).

1 мл 0,1 н. раствора тиосульфата натрия соответствует 0,02462 г никотиновой кислоты.

#### Раствор гексаметиленetetрамина 10 %; 2 %

*Подлинность.* К 2-3 каплям раствора прибавляют 0,01 г (для 10 %) или 0,02 – 0,03 г (для 2 %) салициловой кислоты или натрия салицилата и 2-3 капли концентрированной серной кислоты; появляется розовое окрашивание.

*Количественное определение.* 5 мл 10 % раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 2 мл разведенного раствора прибавляют 2 мл воды, 2 капли раствора метилового оранжевого, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты до фиолетового окрашивания. 1 мл 0,1 М раствора хлороводородной кислоты соответствует 0,0140 г гексаметиленetetрамина.

Для анализа 2 % раствора берут 1 мл раствора гексаметиленetetрамина, прибавляют 2 капли раствора метилового оранжевого (далее см. выше).

Раствор «Рингера – Локка для инъекций»:

Натрия хлорида 9,0

Калия хлорида 0,2

Кальция хлорида 0,2

Натрия гидрокарбоната 0,2

Глюкозы безводной 1,0

Воды для инъекций до 1 л

*Органолептический контроль.* Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха, выдерживающая испытание на отсутствие механических включений.

*Определение pH.* 7,5—8,2 (потенциометрически или с помощью бумаги «Рифан»).

*Подлинность.* Хлориды. К 4—5 каплям раствора прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 2—3 капли раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Натрия гидрокарбонат. К 5 мл раствора прибавляют 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты. Выделяются пузырьки углекислого ангидрида (при взбалтывании).

Калий. Упаривают 2 мл раствора на водяной бане до 0,5 мл, прибавляют 2—3 капли разведенной уксусной кислоты и 1—2 капли раствора натрия кобальтинитрита. Появляется (постепенно) желтый кристаллический осадок.

Кальций. К 2—3 мл раствора прибавляют 0,5 мл разведенной уксусной кислоты и 3—5 капель раствора аммония оксалата. Образуется белый осадок, нерастворимый в аммиаке, растворимый в разведенных минеральных кислотах.



Глюкоза. Упаривают 5 мл раствора на водяной бане до 1 мл, прибавляют 2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется оранжево-красный осадок.

*Количественное определение.* Натрия гидрокарбонат. К 10 мл раствора прибавляют 2—3 капли раствора метилового красного и титруют раствором хлористоводородной кислоты (0,02 моль/л) до красного окрашивания.

1 мл раствора хлористоводородной кислоты (0,02 моль/л) соответствует 0,00168 г натрия гидрокарбоната.

Кальция хлорид. К 5 мл раствора прибавляют 3 мл аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикаторной смеси кислотного хромового темно-синего и титруют раствором трилона Б (0,01 моль/л) до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл раствора трилона Б (0,01 моль/л) соответствует 0,00219 г кальция хлорида.

Натрия хлорид, кальция хлорид и калия хлорид. К 1 мл раствора прибавляют 2—3 капли раствора калия хромата и титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до осадка буровато-желтого цвета.

1 мл раствора серебра нитрата (0,1 моль/л) соответствует 0,00596 г суммы хлоридов натрия, калия и кальция (титр средний ориентировочный).

1 мл раствора серебра нитрата (0,1 моль/л) соответствует 0,00587 г суммы хлоридов натрия и калия (сумму хлоридов натрия и калия рассчитывают по разности аргентометрического и трилонометрического титрований с учетом различия навесок).

Глюкоза. К 5 мл раствора прибавляют 0,5 мл раствора натра едкого (1 моль/л) и 2,5 мл раствора йода (0,1 моль/л) и оставляют в темном месте на 15 мин. Затем добавляют 50 мл разведенной серной кислоты и избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата (0,1 моль/л) с индикатором — раствором крахмала. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора йода (0,1 моль/л) соответствует 0,009 г безводной ГЛЮКОЗЫ.

Раствор новокаина 0, 25%, 0,5%, 1% и 2%

Новокаина 2,5 г, 5 г, 10 г или 20 г

Раствора соляной кислоты 0,1 н.: 3 мл, 4 мл, 9 мл, 12 мл

Воды для инъекций до 1 л

*Подлинность.* Новокаин. К 3-5 кап. раствора прибавляют по 2-3 кап. разведенной соляной кислоты и реактив N 10<\*>, образуется оранжево - красный осадок.

К 0,5 мл раствора прибавляют 2-3 кап. разведенной серной кислоты и 2-3 кап. 0,1 н. раствора калия перманганата. Фиолетовая окраска исчезает.

Хлорид - ион. К 3-5 кап. раствора прибавляют по 3-5 кап. разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

<\*> Реактив N 10: щелочного раствора бета - нафтола - 3 ч. и натрия нитрита 10% - 1 ч.

*Количественное определение.* Новокаин. К 2 мл 0,25%, 0,5% или 1 мл 1% раствора прибавляют 2-3 мл воды, 1 мл разведенной соляной кислоты, 0,2 г бромида калия, 2 кап. раствора тропеолина 00, 1 кап. раствора метиленового синего и титруют при 18-20 град. 0,02 М (0,25% и 0,5%) или 0,1 М (1% и 2%) раствором натрия нитрита, добавляя его в начале 0,2-0,3 мл через 1 мин., а в конце титрования (за 0,1-0,2 мл до эквивалентного количества) по 1-2 кап. через 1 мин. до перехода красно - фиолетовой окраски в голубую. При титровании 0,02 М раствором натрия нитрита параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора натрия нитрита соответствует 0,005456 г, а 0,1 М - 0,02728 г новокаина.

Кислота соляная 0,1 н. 5 мл раствора титруют 0,01 н. раствором едкого натра до желтого окрашивания (индикатор - метиловый - красный).

1 мл 0,01 н. раствора едкого натра соответствует 0,0003646 г хлористого водорода.

Содержание 0,1 н. раствора соляной кислоты в мл (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times 0,0003646 \times 100 \times 100}{5 \times 0,3646},$$

где: А - количество 0,01 н. раствора едкого натра, мл,  
0,3646 - количество хлористого водорода в 100 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты, г.

Раствор "Ацесоль":

Натрия ацетата 2 г

Натрия хлорида 5 г

Калия хлорида 1 г

Воды для инъекций до 1 л

*Подлинность.* Натрий - ион. Графитовую палочку, смоченную раствором, вносят в бесцветное пламя горелки, пламя окрашивается в желтый цвет.

Хлорид - ион. К 3-5 кап. раствора прибавляют по 3-5 кап. разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Калий - ион. К 2 мл раствора прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты, 0,5 мл натрия кобальтинитрита. Образуется желтый кристаллический осадок.

Ацетат - ион. К 3 мл раствора прибавляют 1-2 кап. разведенной соляной кислоты и 3 мл хлорида окисного железа. Появляется красно - бурое окрашивание.

*Количественное определение.* Натрия ацетат. К 2 мл раствора прибавляют 3-5 мл эфира, 2 кап. раствора метилового оранжевого, 1 кап, метиленового синего и титруют 0,1 н. раствором соляной кислоты до перехода зеленого окрашивания в фиолетовое, сходное с окраской контрольного раствора.

1 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,00272 г натрия ацетата.

Натрия хлорид и калия хлорид. К 1 мл раствора прибавляют 1 кап. раствора хромата калия и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до оранжево - желтого окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора серебра соответствует 0,006113 г суммы хлоридов натрия и калия.

Раствор тримекаина 1%:

Тримекаина                    10 г

Натрия хлорида            9 г

Воды для инъекций до 1 л

*Подлинность.* Тримекаин. К 1 мл раствора прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты и осторожно кипятят в течение 4-5 мин. К охлажденному раствору прибавляют 3 кап. 0,1 М раствора натрия нитрита и взбалтывают. Полученный раствор приливают к 0,5 мл щелочного раствора бета - нафтола и вновь взбалтывают. Образуется красный осадок.

0,5 мл раствора выпаривают в фарфоровой чашке на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 2-3 кап. раствора формальдегида в концентрированной серной кислоте и нагревают на водяной бане. Появляется красное окрашивание.

Натрий - ион. Графитовую палочку, смоченную раствором, вносят в бесцветное пламя горелки, пламя окрашивается в желтый цвет.

Хлорид - ион. К 3-5 кап. раствора прибавляют по 3-5 кап. разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

*Количественное определение.* Тримекаин. К 2 мл раствора прибавляют 6-7 кап. раствора фенолфталеина, 2 мл хлороформа и титруют 0,1 н. раствором едкого натра при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя. На титрование тримекаина израсходовано Б мл 0,1 н. раствора едкого натра.

1 мл 0,1 н. раствора едкого натра соответствует 0,02848 г тримекаина.

Тримекаин и натрия хлорид. К 1 мл раствора прибавляют 1-2 кап. раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато - желтого окрашивания и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания. На титрование суммы тримекаина и натрия хлорида израсходовано А мл 0,1 н. раствора серебра нитрата. Разность между количеством мл 0,1 н. раствора серебра нитрата и количеством мл 0,1 н. раствора едкого натра, деленного на 2,

$$\left(A - \frac{B}{2}\right) \text{ мл, рассчитывают на натрия хлорид.}$$

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

Примечание: Б мл делится на 2, т.к. объем, взятый для анализа, при титровании тримекаина вдвое больше объема, взятого для анализа, при титровании суммы тримекаина и натрия хлорида.

Раствор кальция хлорида 3% или 5%

*Подлинность.* К 0,5-1 мл раствора прибавляют 3-5 капель раствора оксалата аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

К 0,5 мл раствора прибавляют 5-6 капель разведенной азотной кислоты и 2-3 капли раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

*Количественное определение.* К 0,5 мл раствора прибавляют 5 мл воды, 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси 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 кальция хлорида.

Показатели преломления 5% раствора ( $n$ ) и воды ( $n_0$ ) определяют при 20 град. С с применением рефрактометра.

#### Раствор эуфиллина 0,05% или 0,5%

*Подлинность.* Помещают 1-2 мл раствора в фарфоровую чашку, прибавляют по 10 капель разведенной соляной кислоты и пергидроля, выпаривают при нагревании на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 3-5 капель раствора аммиака. Появляется пурпурно - красное окрашивание.

К 2 мл 0,5% раствора прибавляют 1 каплю 5% раствора сульфата меди. Появляется фиолетовое окрашивание (следует избегать избытка раствора сульфата меди). С 0,05% раствором реакция не идет.

Выпаривают 1 мл 0,5% раствора в фарфоровой чашке при нагревании на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 2-3 капли ацетона и 1-2 капли 5% раствора нитропруссиды натрия. Постепенно появляется фиолетовое окрашивание. С 0,05% раствором реакция не идет.

*Количественное определение.* Этилендиамин. Титруют 10 мл 0,05% раствора 0,02 н. раствором соляной кислоты или 5 мл 0,5% раствора 0,1 н. раствором соляной кислоты до розового окрашивания (индикатор - метиловый оранжевый) (А мл).

1 мл 0,02 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,000601 г, а 0,1 н. - 0,003005 г этилендиамина.

Концентрацию раствора эуфиллина в процентах (X) вычисляют по формулам:

$$X = \frac{A \times 0,000601 \times 100 \times 100}{10 \times (14-18\%)} \quad (0,05\% \text{ раствор})$$

или

$$X = \frac{A \times 0,003005 \times 100 \times 100}{5 \times (14-18\%)} \quad (0,5\% \text{ раствор}),$$

где 14-18% - содержание этилендиамина в эуфиллине (ГФ Х).

Теофиллин. Титруют 10 мл 0,05% раствора 0,02 н. раствором нитрата серебра при взбалтывании до оранжево - желтого окрашивания (индикатор - хромат калия) (Б мл).

1 мл 0,02 н. раствора нитрата серебра соответствует 0,003604 г безводного теофиллина.

Концентрацию раствора эуфиллина в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{B \times 0,003604 \times 100 \times 100}{10 \times (80 - 85\%)},$$

где 80-85% - содержание безводного теофиллина в эуфиллине (ГФ Х).

К 5 мл 0,5% раствора прибавляют 5 мл 2% раствора амидопирина и титруют 0,1 н. раствором нитрата серебра медленно при взбалтывании до сине - фиолетового окрашивания (Б мл). За 0,2-0,3 мл до эквивалентного количества раствор нитрата серебра добавляют по 1 капле.

1 мл 0,1 н. раствора нитрата серебра соответствует 0,01802 г безводного теофиллина.

Концентрацию раствора эуфиллина в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{Б \times 0,01802 \times 100 \times 100}{5 \times (80-85\%)}$$

Раствор глюкозы 5%, 10% или 25% (без стабилизатора)

*Подлинность.* К 0,5 мл раствора прибавляют 1-2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично - красный осадок.

Выпаривают 4-5 капель раствора при нагревании на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 0,01 г тимола, 5-6 капель концентрированной серной кислоты и 1-2 капли воды. Появляется фиолетово - красное окрашивание.

*Количественное определение.* Показатели преломления раствора (n) и воды (n<sub>0</sub>) определяют при 20 град. С с применением рефрактометра.

Концентрацию раствора в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{n - n_0}{0.00142}$$

где 0,00142 - фактор показателя преломления раствора безводной глюкозы. Для окончательного подсчета концентрации раствора глюкозы к найденному проценту безводной глюкозы добавляют еще 10% (учитывая влагу).

Раствор дибазола 1%:

Дибазола 10 г

Раствора соляной кислоты 0,1 н. 10 мл

Воды для инъекций до 1 л



*Подлинность.* Дибазол. К 1 мл препарата прибавляют 3 кап. разведенной соляной кислоты, 2 кап. 0,1 н. раствора йода, взбалтывают. Выпадает красно - бурый осадок с перламутровым блеском.

Хлорид - ион. К 0,5 мл раствора прибавляют 5-6 капель разведенной азотной кислоты и 2-3 капли раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

*Количественное определение.* Дибазол. К 5 мл раствора прибавляют 2 кап. раствора фенолфталеина, 5 мл спирто - хлороформной смеси (1:1), нейтрализованной по фенолфталеину, и титруют 0,1 н. раствором едкого натра при взбалтывании до слабо - розового окрашивания водного слоя.

1 мл 0,1 н. раствора едкого натра соответствует 0,02447 г дибазола.

Раствор димедрола 1% и 2%:

Димедрола 10 г или 20 г

Воды для инъекций до 1 л

*Подлинность.* Димедрол. 5 мл раствора выпаривают в фарфоровой чашке досуха. Прибавляют 3-4 кап. концентрированной серной кислоты. Появляется ярко - желтое окрашивание, переходящее в кирпично - красное. От прибавления нескольких капель воды окраска исчезает.

*Количественное определение.* Димедрол. К 2 мл раствора прибавляют 2 кап. раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато - желтого окрашивания и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до сине - фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,02918 г димедрола.

Раствор кислоты аминапроновой 5%:

Кислоты аминапроновой 50 г

Натрия хлорида 9 г

Воды для инъекций до 1 л

*Подлинность.* Кислота аминкапроновая. К 3-5 кап. раствора прибавляют 2-3 кап. 0,25% раствора нингидрина и нагревают на водяной бане 1 мин. Появляется сине - фиолетовое окрашивание.

К 1-2 кап. раствора прибавляют 0,5 мл 5% раствора хлорамина, 0,5 мл 1% раствора фенола и нагревают на водяной бане 2 мин. Появляется синее окрашивание.

Натрий - ион. Часть раствора на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.

Хлорид - ион. К 0,5 мл раствора прибавляют 5-6 капель разведенной азотной кислоты и 2-3 капли раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

*Количественное определение.* Кислота аминкапроновая. К 0,5 мл раствора прибавляют 7 кап. раствора фенолфталеина, 3 мл раствора формальдегида, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 н. раствором едкого натра до розового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора едкого натрия соответствует 0,01312 г кислоты аминкапроновой.

Натрия хлорид. К 1 мл раствора прибавляют 1 кап. раствора хромата калия и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до оранжево - желтого окрашивания.

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

Раствор натрия гидрокарбоната 4%:

Натрия гидрокарбоната 40 г

Воды для инъекций до 1 л

*Подлинность.* Натрий - ион. Часть раствора на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.

Карбонат (гидрокарбонат) - ион. К 2 мл раствора прибавляют 0,5 мл разведенной соляной кислоты. Выделяются пузырьки углекислого газа.

К 2 мл раствора прибавляют 5 кап. насыщенного раствора магния сульфата. Белый осадок образуется только при кипячении (гидрокарбонат - ион).

*Количественное определение.* Натрия гидрокарбонат. К 0,5 мл раствора прибавляют 5 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, 1 кап. раствора метилового оранжевого и титруют при встряхивании 0,1 н. раствором соляной кислоты до появления розовой окраски.

1 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,0084 г натрия гидрокарбоната.

**Задание 3.** Провести контроль качества глазных капель, изготовленных в аптечных организациях. Сделать заключение о качестве лекарственной формы (Приказ от 22 мая 2023 г. № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»). Результаты внутриаптечного контроля качества необходимо внести в журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям лечебных организаций), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки (приложение 4).

Раствора фурацилина 0,02 % - 10,0

Натрия хлорида 0,09

*Подлинность.* Фурацилин. К 0,5 мл раствора прибавляют 2—3 капли раствора натрия гидроксида; появляется оранжево-красное окрашивание.

Натрия хлорид. К 4—5 каплям раствора прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 2—3 капли раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

*Количественное определение.* Фурацилин. 2 мл 0,01 н. раствора йода помещают в пробирку, прибавляют 2 капли раствора натрия гидроксида (до обесцвечивания йода), 2 мл испытуемого раствора, перемешивают, закрывают пробирку пробкой и оставляют на 2—3 мин в темном месте. Затем к раствору прибавляют 2 мл разведенной кислоты серной и выделившийся йод оттитровывают 0,01 н. раствором натрия тиосульфата (индикатор — раствор крахмала — добавляют к концу титрования). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,01 н. раствора йода соответствует 0,0004954 г фурацилина.

Натрия хлорид. К 1 мл раствора прибавляют 1 каплю раствора калия хромата и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания. 1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

Натрия гидрокарбоната 0,2

Натрия тетрабората 0,1

Воды очищенной 10,0

*Подлинность.* Натрия гидрокарбонат. К 3—5 каплям раствора прибавляют 2—3 капли разведенной кислоты хлороводородной. Выделяются пузырьки диоксида углерода.

Натрия тетраборат. Помещают 1—2 мл раствора препарата в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 5—6 капель концентрированной кислоты серной, 1-2 мл 96 % спирта и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой.

*Количественное определение.* Натрия гидрокарбонат и натрия тетраборат. К 1 мл раствора прибавляют 2—3 мл воды и титруют 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной до розового окрашивания (индикатор — метиловый оранжевый) (*A* мл).

Оттитрованный раствор нагревают на водяной бане 10 мин (удаление угольного ангидрида). После охлаждения прибавляют 5—6 капль глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (*B* мл) (натрия тетраборат).

1 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия соответствует 0,00954 г натрия тетрабората.

Количество 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной (*x*) в миллилитрах, израсходованное на титрование раствора натрия гидрокарбоната, вычисляют по разности:  $x = A - (B/2)$ .

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

Раствора цинка сульфата 0,25 % - 10,0

Кислоты борной 0,2

Резорцина 0,05

*Подлинность.* Резорцин. К 1 капле лекарственной формы прибавляют 1 каплю раствора хлорида железа (III), появляется сине-фиолетовое окрашивание, переходящее от прибавления капли раствора аммиака в буровато-желтое.

Ион цинка. К 2 каплям лекарственной формы прибавляют 0,5 мл воды очищенной, 2 капли раствора гексацианоферрата (II) калия. Образуется белый студенистый осадок, нерастворимый в разведенной кислоте хлороводородной.

Кислота борная. Выпаривают 5-6 капель раствора на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 1-2 мл 96 % спирта и поджигают. Спиртовый раствор горит пламенем с зеленой каймой.

*Количественное определение.* Резорцин. К 1 мл лекарственной формы, помещенной в колбу вместимостью 100 мл с притертой пробкой, прибавляют 10 мл воды очищенной, 10 мл 0,1 н. раствора бромата калия, 0,3 г бромида калия, 3 мл 50 % раствора серной кислоты, перемешивают и оставляют на 10 мин. Затем к смеси прибавляют 0,5 г йодида калия, смесь взбалтывают и оставляют на 10 мин. в темном месте. После этого добавляют 2 мл хлороформа и титруют выделившийся йод 0,1 н. раствором тиосульфата натрия. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора бромата калия соответствует 0,001835 г резорцина.

Цинка сульфат. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора и медленно при взбалтывании титруют из микробюретки 0,01 М раствором трилона Б (индикатор кислотный хром черный специальный).

1 мл 0,01 М раствора трилона Б соответствует 0,002875 г цинка сульфата.

Кислота борная. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 1 мл воды очищенной, 2 капли раствора гексацианоферрата (II) калия, 3 мл глицерина (нейтрализованного по фенолфталеину), 3 мл хлороформа и титруют при взбалтывании 0,1 н. раствором гидроксида натрия.

Раствора цинка сульфата 025 % -10,0

Кислоты борной 0,2

*Подлинность.* Цинка сульфат. К 2-3 каплям раствора прибавляют 2-3 капли раствора гексацианоферрата (II) калия. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной кислоте хлороводородной.

К 1-2 каплям раствора прибавляют 1-2 капли раствора бария хлорида. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

Кислота борная. Выпаривают 5-6 капель раствора на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 1-2 мл 96 % спирта и поджигают. Спиртовый раствор горит пламенем с зеленой каймой.

К 2-3 каплям раствора прибавляют 1-2 капли раствора фенолфталеина и 4-6 капель 0,1 М натрия гидроксида. Появляется ярко-розовое окрашивание, исчезающее после добавления 0,5-1 мл глицерина или 40-50 % раствора глюкозы.

*Количественное определение.* Цинка сульфат. К 1 мл раствора прибавляют 5 мл 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 цинка сульфата.

Кислота борная. К 0,5 мл раствора прибавляют 2 мл свежеприготовленной охлажденной воды, 8 капель раствора гексацианоферрата (II) калия, 5-6 мл глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,006183 г кислоты борной.

Рибофлавина 0,002

Раствора кислоты борной 2 %-20,0

*Подлинность.* Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ- свете.

Кислота борная. Выпаривают 0,5 мл раствора на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 1-2 мл 95 % этанола и поджигают - спиртовый раствор горит пламенем с зеленой каймой.

*Количественное определение.* Рибофлавин. К 0,05 мл раствора прибавляют 0,5 мл воды и измеряют оптическую плотность полученного раствора ( $D_1$ ) при помощи фотоэлектроколориметра при длине волны 445 нм (синий светофильтр) в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве контрольного раствора используют воду. Параллельно измеряют оптическую плотность эталонного раствора ( $D_2$ ), содержащего 2,5 мл 0,004 % стандартного раствора рибофлавина и 7,5 мл воды. Содержание рибофлавина в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 * 0.0001 * 10}{D_2 * 0.5}$$

Кислота борная. К 1 мл раствора прибавляют 2 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, 2-3 мл глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до оранжевого окрашивания. Затем добавляют еще 2-3 мл нейтрализованного глицерина и, если окраска при этом исчезает, снова титруют до не исчезающей оранжевой окраски.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,006183 г кислоты борной.

#### Раствор сульфацила-натрия 20 %-10,0

*Подлинность.* К 2-3 каплям лекарственной формы прибавляют 5-6 капель разведенной кислоты хлороводородной, 2-3 капли 1 % раствора нитрита натрия. Полученную смесь вливают в 1-2 мл щелочного раствора β-нафтола. Появляется вишнево-красное окрашивание.

К 2-4 каплям лекарственной формы прибавляют 2-3 капли раствора сульфата меди. Образуется голубовато-зеленый осадок.



Ион натрия (ГФ РФ).

*Количественное определение.* Разводят 1 мл лекарственной формы в мерном цилиндре водой до 10 мл (раствор I). К 1 мл полученного раствора I прибавляют 2 капли раствора метилового оранжевого, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,02542 г сульфацила-натрия.

Раствора прозерина 0,2% - 10 мл

*Подлинность.* В пробирку помещают 2 капли лекарственной формы и прибавляют 1 каплю 0,1 н. раствора перманганата калия, 2 мл смеси хлороформа с ацетоном (3:1) и взбалтывают. После расслаивания наблюдается розово-фиолетовое окрашивание нижнего слоя.

*Количественное определение.* В 1-2 мл капель проводят количественное определение путем окисления раствором иода. В мерную колбу емкостью 50 мл помещают 1 мл лекарственной формы, прибавляют 10 мл 0,1 н. раствора иода, перемешивают в течение 1-2 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и оставляют в темном месте на 30 мин. Содержимое колбы фильтруют, прикрывая воронку стеклом, первые порции фильтрата отбрасывают, а в 25 мл фильтрата избыток иода титруют 0,1 н. раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольное титрование.

Рибофлавина 0,002

Кислоты аскорбиновой 0,02

Глюкозы (в пересчете на безводную) 0,2

Натрия хлорида 0,05

Воды очищенной свежепрокипяченной до 10,0 мл

*Органолептический контроль.* Зеленовато-желтая прозрачная жидкость, выдерживающая испытание на отсутствие механических включений.

*Подлинность.* Рибофлавин. Зеленовато-желтый цвет раствора и зеленая флюоресценция при освещении раствора УФ - светом.

Натрия хлорид и кислота аскорбиновая. К 2—3 каплям раствора прибавляют по 2—3 капли разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака (натрия хлорид). При добавлении избытка раствора серебра нитрата осадок постепенно темнеет (аскорбиновая кислота).

Кислота аскорбиновая. К 1—2 каплям раствора прибавляют по 1—2 капли растворов калия феррицианида и железа окисного хлорида. (Ш). Появляется синее окрашивание.

Глюкоза. К 2—3 каплям раствора добавляют 0,01 г тимола, 5—6 капель концентрированной серной кислоты. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

*Количественное определение.* Кислота аскорбиновая. К 2 мл анализируемых глазных капель прибавляют 5 мл воды, 5 капель раствора фенолфталеина и титруют раствором натра едкого (0,02 моль/л) до оранжево-красного (алого) окрашивания.

1 мл раствора натра едкого (0,02 моль/л) соответствует 0,00352 г кислоты аскорбиновой.

Натрия хлорид. К 1 мл раствора прибавляют 1—2 капли раствора бромфенолового синего, 5 капель разведенной уксусной кислоты и титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до фиолетового окрашивания осадка.

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

Глюкоза. Определение глюкозы проводят рефрактометрически, используя формулы расчета для многокомпонентных растворов.

Раствора левомецетина 0,25 %-10,0

Натрия хлорида 0,09

*Подлинность.* К нескольким каплям лекарственной формы добавляют 2 мл разведенной кислоты хлороводородной и 0,1 г цинковой пыли. Затем смесь нагревают на водяной бане 2-3 минуты. После охлаждения фильтруют и к фильтрату добавляют раствор нитрита натрия, а затем по каплям добавляют в щелочной раствор β-нафтола. Появляется красное окрашивание.

*Количественное определение.* К 2 мл лекарственной формы прибавляют 1 мл концентрированной кислоты хлороводородной и постепенно 0,25 г цинковой пыли. Затем добавляют еще 1 мл концентрированной кислоты хлороводородной. Смесь оставляют на 15 минут и затем фильтруют. Колбу и фильтр промывают 40 мл воды, присоединяя ее к основному фильтрату. К раствору добавляют 1 г бромиды натрия (индикатор йодкрахмальная бумажка), доводят до 18-20 °С и титруют 0,02 М раствором нитрита натрия, добавляя его вначале по 0,2-0,3 мл через 1 минуту, а конце титрования по 1-2 капли до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,02 М раствора нитрита натрия соответствует 0,006462 г левомецетина.

**Тема занятия «Общие принципы оценки качества лекарственных форм, изготовленных в условиях аптечных организаций (мази, суппозитории, масла)»**

**Цель занятия:** Освоить методы контроля качества мазей, суппозиториев и масел внутриаптечного изготовления.

**Контрольные вопросы и ситуационные задачи по изучаемой теме:**

1. Нормативные документы, регламентирующие контроль качества мазей, суппозиториев и масел внутриаптечного изготовления.

2. Организация рабочего места провизора-аналитика. Оборудование контрольно-аналитического кабинета (стола) для проведения контроля качества мазей, суппозиторий и масел.
3. Номенклатура титрованных растворов, реактивов, индикаторов для проведения контроля качества мазей, суппозиторий и масел.
4. Порядок и особенности внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
5. Виды контроля качества (обязательные и выборочные) лекарственных средств внутриаптечного изготовления. Дать характеристику каждому виду внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
6. Порядок и особенности внутриаптечного контроля качества воды очищенной.
7. Каков алгоритм контроля качества мазей, суппозиторий и масел?
8. Основные требования, предъявляемые к контролю качества мазей, суппозиторий и масел.
9. Показатели и методы контроля качества мазей, суппозиторий и масел. Выбор метода и варианта метода по технике проведения анализа.
10. Физические, химические и физико-химические методы контроля качества мазей, суппозиторий и масел.
11. Показатели качества, по которым можно установить неудовлетворительность изготовленных лекарственных средств (мазей, суппозиторий и масел). Каким образом делают заключение о качестве мазей, суппозиторий и масел внутриаптечного изготовления?
12. Правила хранения и сроки годности мазей, суппозиторий и масел, изготовленных в аптеке.
13. Предложите реакции подлинности и методы количественного определения ингредиентов лекарственной формы. Приведите химизм реакций, методики количественного определения и формулы расчета

молярной массы эквивалента, титра по определяемому веществу, содержания каждого ингредиента.

13.1. Кислоты салициловой 1,0

Кислоты борной 1,0

Вазелина 20,0

13.2. Этилморфина гидрохлорида 0,05

Раствора адреналина гидрохлорида (1:1000)-30 капель

Стрептоцида 0,05

Ланолина 5,0

Вазелина 17,0

13.3. Новокаина гидрохлорида

Анестезина по 0,2

Ментола 0,5

Вазелина 10,0

**Задание 1.** Провести контроль качества мазей, суппозиторий и масел, изготовленных в аптечных организациях. Сделать заключение о качестве лекарственной формы (Приказ от 22 мая 2023 г. № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»). Результаты внутриаптечного контроля качества необходимо внести в журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям лечебных организаций), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки (приложение 4).

Мазь салициловая 4%-10,0

Кислоты салициловой 0,4

Вазелина 9,6

*Органолептический контроль.* Мазь белого цвета без постороннего запаха.

*Подлинность.* Кислота салициловая. К 0,2 г мази прибавляют 2 мл воды, взбалтывают в течение 1 минуты, затем прибавляют 1 каплю раствора железа окисного хлорида. Появляется фиолетовое окрашивание, сохраняющееся при добавлении небольшого количества уксусной кислоты, но исчезающее от добавления 0,5 мл разведенной кислоты хлороводородной.

*Количественное определение.* К 0,3 г мази прибавляют 2 мл спирта и растворяют кислоту салициловую при нагревании на водяной бане. После охлаждения прибавляют 4-5 капель раствора фенолфталеина и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01381 г кислоты салициловой.

Мазь сульфациловая 30 % - 10,0

Состав: Сульфацила – натрия 3,0

Воды для инъекций 2,0

Ланолина безводного 2,0

Вазелинового масла 1,5

Вазелина для глазных мазей 1,5

*Органолептический контроль.* Мазь белого цвета без постороннего запаха.

*Подлинность.* Сульфацил-натрий. Небольшое количество мази наносят на газетную бумагу, добавляют 1—2 капли разведенной хлористоводородной кислоты и тщательно растирают стеклянной палочкой. Появляется пятно желто-оранжевого цвета.

0,1 г мази обрабатывают 2 мл воды при нагревании, охлаждают и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 2—3 капли раствора меди сульфата. Образуется зеленовато-голубой осадок.

0,1 г мази обрабатывают 2 мл воды, подкисленной разведенной хлористоводородной кислотой, затем нагревают, охлаждают и фильтруют. К

фильтрату прибавляют 2 капли раствора натрия нитрита и полученный раствор вливают в 0,5 мл щелочного раствора бета-нафтола. Образуется оранжево-красный осадок.

*Количественное определение.* 0,5 г мази помещают в колбу с пробкой, прибавляют 10 мл эфира, 5 мл воды, взбалтывают до полного растворения основы. Прибавляют 2 капли раствора метилового оранжевого и 1 каплю раствора метиленового синего и титруют раствором хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) до фиолетового окрашивания водного слоя.

1 мл раствора хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) соответствует 0,02542 г сульфацила-натрия.

Мазь стрептоцидовая 3 % - 10,0

Стрептоцида 0,3

Вазелина 9,7

*Органолептический контроль.* Мазь белого цвета без постороннего запаха.

*Подлинность.* Стрептоцид. Небольшое количество мази наносят на газетную бумагу, добавляют 1 каплю разведенной хлористоводородной кислоты и тщательно растирают стеклянной палочкой. Появляется пятно желто-оранжевого цвета.

К 0,3 г мази прибавляют 2 мл воды, 5—6 капель разведенной хлористоводородной кислоты и нагревают на водяной бане до расплавления основы. После охлаждения к 0,5 мл раствора прибавляют 3—5 капель разведенной хлористоводородной кислоты, 2—3 капли раствора натрия нитрита и 0,1—0,3 мл полученного раствора вливают в 1—2 мл щелочного раствора бета-нафтола. Появляется вишнево-красное окрашивание.

*Количественное определение.* К 0,5 г мази прибавляют 1—2 мл хлороформа, 1 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 5 мл воды и перемешивают до растворения основы и препарата. Затем добавляют 0,2 г калия бромиды, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и при

температуре 18—20 ° С титруют раствором натрия нитрита (0,1 моль/л), добавляя его вначале по 0,2—0,3 мл, а в конце титрования (за 0,1—0,2 мл до точки эквивалентности) — по 1—2 капли в минуту до перехода красно-фиолетовой окраски водного слоя в голубую. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора натрия нитрита (0,1 моль/л) соответствует 0,01722 г стрептоцида.

Кислоты салициловой 1,0

Кислоты борной 1,0

Вазелина 20,0

*Органолептический контроль.* Мазь белого цвета без постороннего запаха.

*Подлинность.* Кислота салициловая. К 0,2 г мази прибавляют 2 мл воды, взбалтывают в течение 1 минуты, добавляют 1 каплю раствора железа окисного хлорида. Появляется фиолетовое окрашивание, сохраняющееся при добавлении небольшого количества уксусной кислоты, но исчезающее от добавления 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты.

Кислота борная. 0,05 г мази помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 1—2 мл спирта и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой.

*Количественное определение.* Проводят алкалиметрически, используя приемы ступенчатого титрования ( $pK_a$  кислоты салициловой в 50 % спирте — 3,99;  $pK_a$  кислоты борной — 9,22).

Кислота салициловая. К 0,5 г мази прибавляют 3—5 мл спирта и нагревают на водяной бане до расплавления основы и растворения ингредиентов. Прибавляют 2—3 капли раствора бромтимолового синего и титруют раствором натра едкого (0,1 моль/л) до зеленовато-голубого окрашивания.



1 мл раствора натра едкого (0,1 моль/л) соответствует 0,01381 г кислоты салициловой.

Кислота борная. К оттитрованному раствору прибавляют 5—7 мл нейтрализованного по фенолфталеину глицерина и титруют раствором натра едкого (0,1 моль/л) до красно-фиолетового окрашивания.

1 мл раствора натра едкого (0,1 моль/л) соответствует 0,006183 г кислоты борной.

Кислоты салициловой 40

Кислоты бензойной 2,0

Вазелина 24,0

*Органолептический контроль.* Мазь белого цвета без запаха.

*Подлинность.* Кислота салициловая и кислота бензойная. 0,2 г мази помещают в колбу, прибавляют 2 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления основы и доводят до кипения. Прибавляют 1 каплю раствора аммиака. На фильтровальную бумажку наносят каплю 1 % раствора железа окисного хлорида и 1 каплю водного извлечения. В центре пятна образуется желтовато-розовое окрашивание (кислота бензойная), по краю — фиолетовое (кислота салициловая).

К 0,5 г мази прибавляют 3 мл 0,1 моль/л раствора натра едкого, нагревают на водяной бане до расплавления основы, затем охлаждают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл раствора меди сульфата и 1—2 мл эфира. При взбалтывании на границе водного и эфирного слоев образуется осадок голубого цвета, при этом эфирный слой окрашивается в синий цвет (кислота бензойная), а водный — в зеленый (кислота салициловая).

*Количественное определение.* 0,2 г мази помещают в делительную воронку, прибавляют по 5 мл эфира, спирта, 3—5 капель раствора фенолфталеина и титруют 0,1 моль/л раствором натра едкого до розового окрашивания.

К оттитрованному раствору прибавляют еще 1 мл 0,1 моль/л раствора натра едкого. После разделения слоев нижний водно-спиртовой раствор фильтруют в колбу с притертой пробкой емкостью 250 мл. Делительную воронку и фильтр промывают 10-15 мл воды, фильтруют через тот же фильтр. К полученному раствору прибавляют 15 мл 0,1 моль/л раствора калия бромата, 0,5 г калия бромида и 5 мл разведенной хлористоводородной кислоты. Смесь оставляют на 10 минут, затем прибавляют 0,5 г калия йодида, 2-3 мл хлороформа и выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания. Индикатор — раствор крахмала — прибавляют в конце титрования.

1 мл раствора моль/л калия бромата соответствует 0,0023 г кислоты салициловой.

1 мл 0,1 моль/л раствора натра едкого соответствует 0,0122 г кислоты бензойной.

Новокаина гидрохлорида

Анестезина по 0,2

Ментола 0,5

Вазелина 10,0

*Подлинность.* Анестезин. К 0,5 г мази прибавляют 3 мл эфира и взбалтывают в течение 1 мин. Эфирный слой отделяют, эфир отгоняют, добавляют 0,5 мл воды, 5-6 капель разведенной кислоты хлороводородной и подогревают на водяной бане. Затем добавляют 2-3 капли 1% раствора нитрита натрия и 0,1-0,3 мл полученной смеси вливают в 1-2 мл щелочного раствора  $\beta$ -нафтола. Появляется темно-оранжевое окрашивание.

Новокаин. К водному слою прибавляют 5-6 капель разведенной кислоты хлороводородной, 2-3 капли 1% раствора натрия нитрита и полученную смесь вливают в 1-2 мл щелочного раствора  $\beta$ -нафтола.

Появляется оранжево-красный осадок, который растворяется при добавлении 2 мл этанола.

Ментол. К 4-5 каплям лекарственной формы добавляют 1-2 капли раствора ванилина в концентрированной серной кислоте. Появляется красное окрашивание.

*Количественное определение.* Анестезин. К 1 г лекарственной формы прибавляют 5 мл воды и извлекают анестезин эфиром 4 раза по 5 мл, взбалтывая, по 1 мин. Эфирный слой отделяют и эфир отгоняют. Остаток растворяют в 3 мл разведенной кислоты хлороводородной при слабом нагревании на водяной бане. После охлаждения прибавляют 10 мл воды, 0,2 г бромида калия, 2 капли раствора тропеолина ОО, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,02 М раствором натрия нитрита до перехода красно-фиолетового окрашивания в голубое.

Новокаин. К водному слою, оставшемуся после извлечения анестезина, прибавляют 3 мл разведенной кислоты хлороводородной, 0,2 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина ОО, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,02 М раствором натрия нитрита до перехода красно-фиолетового окрашивания в голубое.

Папаверина гидрохлорида 0,04

Анестезина 0,3

Масло какао 1,0

*Подлинность.* Папаверина гидрохлорид. К 0,05-0,1 г свечи прибавляют 2-3 капли раствора формальдегида в концентрированной серной кислоте и слегка нагревают на водяной бане. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

В фарфоровую чашку вносят 0,05-0,1 г свечи, слегка нагревают до расплавления основы, прибавляют 5 капель раствора аммония нитрата в концентрированной серной кислоте и 1-2 капли воды. Появляется оранжевое окрашивание.

Анестезин. К 0,05 г свечи прибавляют 1 мл разведенной соляной кислоты, нагревают до расплавления основы и растворения вещества, охлаждают, раствор сливают в пробирку, прибавляют к нему 1-2 капли 1% раствора натрия нитрита и 0,2 мл полученной смеси вливают в 1,5-2 мл щелочного раствора бета-нафтола. Образуется оранжево-красное окрашивание.

Количественное определение. Папаверина гидрохлорид. К 0,3 г свечи прибавляют 2 мл свежeproкипяченной охлажденной воды, 3-5 мл нейтрализованной по фенолфталеину спирто - хлороформной смеси (1:1), взбалтывают до растворения основы и порошков и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,03759 г папаверина гидрохлорида.

Анестезин. К 0,3 г свечи прибавляют 5 мл разведенной соляной кислоты и нагревают на водяной бане до расплавления основы и растворения порошка. Затем прибавляют 30 мл воды, перемешивают, охлаждают, добавляют 0,5 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1М раствором натрия нитрита при 18-20°C, прибавляя его в 1 мин. Вначале по 0,3 мл, а в конце титрования (за 0,2 мл до эквивалентного количества) по 1 капле до перехода красно-фиолетового окрашивания в голубое. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г анестезина.

Анестезина 5,0

Цинка окиси

Талька по 10,0

Аэросила 5,0

## Масла подсолнечного до 100,0

*Подлинность.* Извлечение веществ. 0,5 г мази вносят в колбу, прибавляют 3-5 мл разведенной соляной кислоты, 10 мл воды и нагревают на кипящей водяной бане в течение 5-7 мин., охлаждают и фильтруют через вату.

Анестезин. К 1 мл фильтрата прибавляют 1-2 капли раствора натрия нитрита и 0,2 мл полученной смеси вливают в 1-1,5 мл щелочного раствора бета-нафтола. Появляется темно-оранжевое окрашивание.

На газетную бумагу наносят 2-3 капли фильтрата, образуется оранжевое пятно.

Цинка окись. К 2 мл фильтрата по каплям прибавляют раствор аммония гидроксида, образуется белый аморфный осадок, растворимый в избытке реактива. При дальнейшем прибавлении раствора натрия сульфида выпадает белый осадок.

*Количественное определение.* Анестезин. К 0,3 г мази прибавляют 5 мл разведенной соляной кислоты и нагревают на водяной бане до расплавления основы и растворения порошка. Затем прибавляют 30 мл воды, перемешивают, охлаждают, добавляют 0,5 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1М раствором натрия нитрита при 18-20<sup>0</sup>С, прибавляя его в 1 мин. Вначале по 0,3 мл, а в конце титрования (за 0,2 мл до эквивалентного количества) по 1 капле до перехода красно-фиолетового окрашивания в голубое. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г анестезина.

Окись цинка. В коническую колбу вносят около 0,5 г мази, прибавляют 5 мл разведенной соляной кислоты, 10 мл воды и кипятят на водяной бане в течение 10 мин. Затем раствор охлаждают и нейтрализуют раствором аммония гидроксида (индикатор – метиловый красный). Далее 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 цинка окиси.

Цинка оксида 10,0

Вазелина 90,0

*Подлинность.* Около 0,1 г мази обрабатывают при нагревании 20-30 каплями разведенной кислоты соляной, охлаждают, фильтруют; к фильтрату по каплям прибавляют раствор аммиака – выпадает белый аморфный осадок, растворимый в избытке реактива; от прибавления к аммиачному раствору 1-2 капли раствора натрия сульфида выпадает белый осадок.

*Количественное определение.* К 0,1 г мази прибавляют 1-2 мл разведенной серной кислоты, 2-3 мл воды и нагревают на водяной бане до расплавления основы; по охлаждении прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого и нейтрализуют раствором аммиака до желтого окрашивания. Затем прибавляют 2-3 мл хлороформа, 3-5 капель индикатора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до синего окрашивания.

Мазь борной кислоты 2%-10,0

*Подлинность.* Небольшое количество мази растирают с 10-15 каплями спирта и зажигают – спиртовой раствор горит пламенем, окаймленным зеленым цветом.

*Количественное определение.* 0,5 г мази взбалтывают при легком нагревании с 2-3 мл воды, прибавляют 3-5 мл нейтрализованного глицерина, 3-5 капель раствора фенолфталеина и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

Мазь таниновая 1 или 5%

Танина 1,0 или 5,0

Вазелина 100,0

*Подлинность.* К 1 г мази прибавляют 2-3 мл 95% спирта и нагревают на водяной бане до расплавления основы. Затем быстро охлаждают под струей холодной воды, добавляют 2-3 мл воды и 1-2 мл раствора гидроокиси бария. Появляется зелено-серое окрашивание.

К 2 г мази прибавляют 4-5 мл воды и нагревают на водяной бане до расплавления основы. Затем быстро охлаждают под струей воды и отделяют водное извлечение. К 1-2 мл водного извлечения добавляют 2-3 капли раствора хлорида окисного железа. Появляется сине-черное окрашивание, исчезающее при добавлении 4-5 капель разведенной серной кислоты.

Масло персиковое, абрикосовое

*Подлинность.* При взбалтывании 2 мл масла с 2 мл концентрированной азотной кислоты в течение 2-3 минут слой масла окрашивается в красно-оранжевый цвет. Показатель преломления при 20°C 1,470-1,473.

Масло оливковое

*Подлинность.* Взбалтывают 2 мл масла с 2 мл концентрированной азотной кислоты в течение 2-3 минут. Образуется смесь беловатого или зеленовато-белого. Показатель преломления при 20°C 1,468-1,700.

Масло вазелиновое

*Подлинность.* Бесцветная жидкость без запаха и вкуса. Смешивается с растительными жирами и эфиром (отличие от глицерина).

К 2 мл масла прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты и взбалтывают в течение 1 минуты. После отстаивания слой масла бесцветен, а слой кислоты окрашен в буроватый цвет (отличие от растительных масел).

## **Защита модуля «Общие методические приемы оценки качества лекарственных средств и лекарственных форм».**

### **Вопросы к контрольной работе № 3.**

1. Фармацевтические субстанции. Требования Государственной фармакопеи Российской Федерации к их стандартизации.
2. Требования, предъявляемые к фармацевтическим субстанциям при указании характеристик физического состояния и цвета. Степень кристалличности субстанций. Оценка полиморфизма.
3. Физико-химические и химические методы установления подлинности фармацевтических субстанций: ИК-, УФ-спектрофотометрия, ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ; специфические качественные реакции. Характеристика методов.
4. Неспецифические примеси в фармацевтических субстанциях. Химические, физико-химические и биологические методы оценки чистоты и обеспечения безопасности фармацевтических субстанций. Характеристика методов.
5. Родственные примеси в фармацевтических субстанциях. Особенности методик их определения.
6. Химические и физико-химические методы количественного определения фармацевтических субстанций: метод кислотного-основного титрования в неводной среде, УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ. Характеристика методов.
7. Общая фармакопейная статья «Лекарственные формы». Общие требования к производству, изготовлению, показателям и методам оценки качества лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения.
8. Порошки. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества порошков как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
9. Капсулы. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества капсул как твердой лекарственной формы и методы их оценки.



10. Гранулы. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества гранул как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
11. Таблетки. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества таблеток как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
12. Драже. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества драже как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
13. Пиллюли. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества пиллюль как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
14. Пленки. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества пленок как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
15. Плитки. Классификация. Особенности технологии. Показатели качества плиток как твердой лекарственной формы и методы их оценки.
16. Лекарственные формы для парентерального применения. Терминология. Классификация лекарственных форм. Особенности технологии. Показатели качества лекарственных форм для парентерального применения и методы их оценки.
17. Глазные лекарственные формы. Терминология. Классификация лекарственных форм. Особенности технологии. Показатели качества глазных лекарственных форм и методы их оценки.
18. Мягкие лекарственные формы. Требования Государственной фармакопеи Российской Федерации к их стандартизации.
19. Мази. Показатели качества мазей как мягкой лекарственной формы и методы их оценки.
20. Гели. Показатели качества гелей как мягкой лекарственной формы и методы их оценки.
21. Кремы. Показатели качества кремов как мягкой лекарственной формы и методы их оценки.
22. Суппозитории. Показатели качества суппозиторий как мягкой лекарственной формы и методы их оценки.

23. Нормативные документы, регламентирующие контроль качества лекарственных форм внутриаптечного изготовления.
24. Профессионально-должностные требования к провизору-аналитику аптеки.
25. Организация рабочего места провизора-аналитика. Оборудование контрольно-аналитического кабинета (стола) для проведения контроля качества лекарственных форм внутриаптечного изготовления.
26. Номенклатура титрованных растворов, реактивов, индикаторов для проведения контроля качества лекарственных форм внутриаптечного изготовления.
27. Порядок и особенности внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
  - 27.1. Виды контроля качества (обязательные и выборочные) лекарственных средств внутриаптечного изготовления. Дать характеристику каждому виду внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
  - 27.2. Порядок и особенности внутриаптечного контроля качества воды очищенной и воды для инъекций.
28. Каков алгоритм контроля качества лекарственных форм внутриаптечного изготовления?
29. Основные требования, предъявляемые к контролю качества лекарственных форм внутриаптечного изготовления.
30. Показатели и методы контроля качества лекарственных форм внутриаптечного изготовления. Выбор метода и варианта метода по технике проведения анализа.
31. Физические, химические и физико-химические методы контроля качества лекарственных форм внутриаптечного изготовления.
32. Показатели качества, по которым можно установить неудовлетворительность изготовленных лекарственных форм. Каким

образом делают заключение о качестве лекарственных форм внутриаптечного изготовления?

33. Правила хранения и сроки годности лекарственных форм, изготовленных в аптеке.

### **Тестовые задания для самоподготовки модуля**

#### **«Общие методические приемы оценки качества лекарственных средств и лекарственных форм»**

1. Для подтверждения наличия сахара в ниже приведенной лекарственной форме используют следующий реактив:

Дибазола 0,03

Сахара 0,25

- A. Кислота хлороводородная, резорцин
- B. Реактив Драгендорфа
- C. Реактив Майера
- D. Фосфорномолибденовая кислота

2. Можно ли титровать сумму кислоты аскорбиновой и пиридоксина гидрохлорида методом нейтрализации по фенолфталеину:

- A. Да
- B. Нет

3. Можно ли количественно определять кислоту ацетилсалициловую и фенобарбитал в одной массе?

- A. Да
- B. Нет

4. Будут ли одинаковы объемы титрованных растворов (одной концентрации) серебра нитрата и натрия гидроксида, расходуемых при титровании одной и той же массы тиамин бромидом?

- A. Да
- B. Нет

5. Мешает ли резорцин титрованию новокаина раствором натрия гидроксида по фенолфталеину?
- А. Да  
В. Нет
6. Мешает ли цинка сульфат титрованию кислоты борной раствором натрия гидроксида?
- А. Да  
В. Нет
7. Титруются ли обе карбоксильные группы у кислоты глутаминовой, если определение производят по бромтимоловому синему?
- А. Да  
В. Нет
8. Будут ли одинаковы эквиваленты для гексаметилентетрамина при титровании его соляной кислоты или кипячении с избытком серной кислоты?
- А. Да  
В. Нет
9. Можно ли в одной пробе методами кислотно-основного титрования определить натрия гидрокарбонат и натрия тетраборат?
- А. Да  
В. Нет
10. Мешает ли эуфиллин определению калия йодида методом Фольгарда (индикатор-железоаммониевые квасцы)?
- А. Да  
В. Нет
11. Мешает ли избыток азотной кислоты при титровании бромидов методом Фольгарда?
- А. Да  
В. Нет

12. Мешает ли гексаметиленetetрамин аргентометрическому определению натрия хлорида по Мору (индикатор – калия хромат)?

А. Да

В. Нет

13. Мешает ли натрия тиосульфат аргентометрическому определению хлоридов методом Фаянса (индикатор – бромфеноловый синий)?

А. Да

В. Нет

14. Можно ли определять висмута нитрат основной, титруя его трилоном Б в среде аммиачного буферного раствора прямым титрованием?

А. Да

В. Нет

15. Зависит ли прочность комплекса металлического иона с трилоном Б от рН среды исследуемого раствора?

А. Да

В. Нет

16. Можно ли оттитровывать трилонометрически ионы цинка в присутствии алюмокалиевых квасцов?

А. Да

В. Нет

17. Мешает ли натрия бензоат определению натрия салицилата бромид-броматным методом?

А. Да

В. Нет

18. Мешает ли анестезин йодометрическому определению анальгина?

А. Да

В. Нет

19. Мешает ли глюкоза йодометрическому определению кислоты аскорбиновой в кислой среде?

- A. Да
- B. Нет

20. Мешает ли кислота аскорбиновая нитритометрическому определению новокаина?

- A. Да
- B. Нет

21. Дана лекарственная форма:

Метионина 0,15

Глюкозы 0,3

Укажите метод количественного анализа метионина в присутствии глюкозы:

- A. Ацидиметрия
- B. Нитритометрия
- C. Комплексонометрия
- D. Метод Серенса

22. Дана лекарственная форма:

Метионина 0,15

Глюкозы 0,3

Укажите реактив, с помощью которого можно обнаружить метионин в присутствии глюкозы:

- A. Серебра нитрат
- B. Нингидрин
- C. Фенилгидризин
- D. Натрия нитрит

23. Дана лекарственная форма:

Кодеина фосфата 0,015

Сахара 0,2

Укажите метод количественного анализа кодеина в присутствии сахара:

- A. Алкалиметрия
- B. Нитритометрия

C. Комплексонометрия

D. Метод Серенса

24. Дана лекарственная форма:

Кодеина фосфата 0,015

Сахара 0,2

Укажите реактив, с помощью которого можно обнаружить кодеин в присутствии сахара:

A. Натрия нитрит

B. Кислота серная концентрированная

C. Хлорид железа (III)

D. Реактив Марки

25. Дана лекарственная форма:

Димедрола 0,005

Сахара 0,2

Укажите реактив, с помощью которого можно обнаружить димедрол в присутствии сахара:

A. Кислота серная концентрированная

B. Натрия нитрит

C. Хлорид железа (III)

D. Реактив Нesslera

26. Дана лекарственная форма:

Фурацилина 0,02%

Новокаина 0,25%

Укажите метод количественного анализа фурацилина в присутствии новокаина:

A. Алкалиметрия

B. Колориметрия

C. Комплексонометрия

D. Метод Серенса

27. Дана лекарственная форма:

Фурацилина 0,02%

Новокаина 0,25%

Укажите метод количественного анализа новокаина в присутствии фурацилина:

- A. Алкалиметрия
- B. Колориметрия
- C. Комплексонометрия
- D. Метод Серенса

28. Дана лекарственная форма:

Натрия бромида 1%-200,0

Кодеина 0,15

Укажите метод количественного анализа натрия бромида в присутствии кодеина:

- A. Алкалиметрия
- B. Аргентометрия
- C. Комплексонометрия
- D. Метод Серенса

29. Дана лекарственная форма:

Натрия бромида 1%-200,0

Кодеина 0,15

Укажите метод количественного анализа кодеина в присутствии натрия бромида:

- A. Ацидиметрия
- B. Аргентометрия
- C. Комплексонометрия
- D. Метод Серенса

30. Дана лекарственная форма:

Натрия бромида 0,5%-200,0



## Гексаметиленetetрамина 2,0

Укажите метод количественного анализа гексаметиленetetрамина в присутствии натрия бромида:

- A. Ацидиметрия
- B. Аргентометрия
- C. Комплексонометрия
- D. Метод Серенса

31. Дана лекарственная форма:

Натрия бромида	1,0
Кофеин-бензоат натрия	0,5
Воды очищенной	200,0

Укажите метод количественного анализа кофеин-бензоата натрия в присутствии натрия бромида:

- A. Ацидиметрия
- B. Аргентометрия
- C. Комплексонометрия
- D. Метод Серенса

32. Дана лекарственная форма:

Натрия бромида	1,0
Кофеин-бензоат натрия	0,5
Воды очищенной	200,0

Укажите метод количественного анализа натрия бромида в присутствии кофеин-бензоата натрия:

- A. Ацидиметрия
- B. Аргентометрия
- C. Комплексонометрия
- D. Метод Серенса

33. Дана лекарственная форма:

Кислоты ацетилсалициловой	0,3
---------------------------	-----

Фенобарбитала

0,02

Укажите реактив, с помощью которого можно обнаружить аспирин в присутствии фенобарбитала:

- A. Кислота азотная
- B. Натрия нитрит
- C. Кислота серная, хлорид железа (III)
- D. Реактив Нesslerа

34. Дана лекарственная форма:

Тимола 0,3

Ментола 0,1

Спирта этилового 95%-10,0

Укажите метод количественного анализа тимола в присутствии ментола:

- A. Ацидиметрия
- B. Алкалиметрия
- C. Комплексонометрия
- D. Броматометрия
- E. Аргентометрия

35. Мешает ли новокаин йодометрическому определению анальгина?

- A. Да
- B. Нет

36. Мешает ли теобромин аргентометрическому определению натрия бромида по Мору (индикатор - калия хромат)?

- A. Да
- B. Нет

37. Какой препарат не мешает определению резорцина бромид-броматным методом?

- A. Кислота борная
- B. Кислота салициловая

- C. Спирт этиловый
- D. Новокаин
- E. Пилокарпина гидрохлорид

38. Какой препарат не мешает обнаружению кислоты никотиновой по реакции с сульфатом меди (II)?

- A. Кислота аскорбиновая
- B. Калия йодид
- C. Натрия хлорид
- D. Тиамин бромид
- E. Пилокарпина гидрохлорид

39. Одинаков ли эквивалент для калия йодида при определении его меркуриметрически без индикатора (до образования первого нерастворимого желто-оранжевого осадка) и с индикатором дифенилкарбазоном?

- A. Да
- B. Нет

40. Одинаков ли объем йода, расходуемый на одну и ту же массу кислоты аскорбиновой при ее йодометрическом определении в кислой и щелочной средах?

- A. Да
- B. Нет

41. Какой препарат не дает реакцию с аммиачным раствором нитрата серебра:

- A. Кислота аскорбиновая
- B. Хлоралгидрат
- C. Сахароза
- D. Глюкоза
- E. Гексаметиленetetрамин

42. Можно ли в одной пробе обнаружить натрия гидрокарбонат, натрия бензоат и натрия салицилат?

A. Да

B. Нет

43. Какой из нижеперечисленных препаратов мешает обнаружению метионина по реакции с нингидрином:

A. Фенобарбитал

B. Пиридоксина гидрохлорид

C. Глюкоза

D. Кислота глютаминовая

E. Димедрол

44. Можно ли обнаружить натрия салицилат и гексаметиленetetрамин одновременно одной реакцией?

A. Да

B. Нет

45. Мешает ли кислота аскорбиновая обнаружению глюкозы по реакции получения серебряного зеркала?

A. Да

B. Нет

46. Можно ли в одной пробе обнаружить антипирин и анальгин?

A. Да

B. Нет

47. Мешает ли калия йодид обнаружению кислоты никотиновой по реакции с сульфатом меди?

A. Да

B. Нет

48. Дана лекарственная форма:

Кальция хлорида 10,0

Натрия бромид 10,0

Натрия тиосульфата 20,0

Воды очищенной 100,0

Укажите титрант, используемый для количественного анализа натрия тиосульфата в присутствии указанных компонентов смеси:

- A. Натрия нитрит
- B. Нитрат серебра
- C. Трилон Б
- D. Раствор йода

49. Дана лекарственная форма:

Кальция хлорида 10,0

Натрия бромида 10,0

Натрия тиосульфата 20,0

Воды очищенной 100,0

Укажите общий титрант, используемый для количественного анализа натрия бромида и кальция хлорида в смеси:

- A. Натрия нитрит
- B. Нитрат серебра
- C. Трилон Б
- D. Раствор йода

50. Дана лекарственная форма:

Кислоты аскорбиновой 0,1

Глюкозы 0,25

Укажите титрант, используемый для количественного анализа глюкозы в присутствии кислоты аскорбиновой:

- A. Натрия нитрит
- B. Нитрат серебра
- C. Трилон Б
- D. Раствор йода

51. Для установления подлинности фармацевтических субстанций наиболее приоритетным методом является:

- A. УФ-спектрофотометрия

В. ИК-спектрометрия

С. ВЭЖХ

Д. ГЖХ

52. Если молекула фармацевтической субстанции представляет собой кристаллогидрат, то для определения в ней суммы кристаллизационной и адсорбционной воды используют:

А. Метод титрования реактивом Фишера

В. Потерю в массе при высушивании

С. ИК-спектрометрию

Д. Дистилляцию

53. Фармацевтические субстанции, используемые в производстве лекарственных препаратов для парентерального применения, дополнительно стандартизируют по показателям:

А. Пирогенность

В. Бактериальные эндотоксины

С. Аномальная токсичность

Д. Стерильность

54. Контроль качества лекарственной формы «Таблетки» осуществляют по показателям:

А. Прочность на истирание

В. Дисперность

С. Остаточные органические растворители

Д. Распадаемость

55. Для оценки качества таблеток по показателю «Остаточные органические растворители» применяют фармакопейный метод:

А. ВЭЖХ

В. ГЖХ

С. ТСХ

Д. Хромато-масс спектрометрия

56. Вставьте пропущенные слова.

\_\_\_\_\_ – это определение фракционного состава или распределения по размерам частиц порошков и гранул просеиванием через сита.

57. Оценку качества мазей, в состав которых входят вещества, способные к гидролизу и окислению, проводят дополнительно по показателям:

- A. Кислотное число
- B. Перекисное число
- C. Подлинность
- D. Количественное определение

58. Показатель «Распадаемость» применяют для контроля качества следующих лекарственных форм:

- A. Таблетки
- B. Гранулы
- C. Драже
- D. Мази

59. Показатель «Растворение» применяют для контроля качества следующих лекарственных форм:

- A. Таблетки
- B. Гранулы
- C. Капсулы
- D. Мази

60. Вставьте пропущенные слова.

Испытание «\_\_\_\_\_» предназначено для определения количества действующего вещества, которое в условиях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, за определенный промежуток времени должно высвобождаться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы.

61. Капли глазные, эмульсионного типа контролируют дополнительно по показателям:

- A. «рН»
- B. «Осмоляльность»
- C. «Размер частиц»
- D. «Кислотное число»

62. Вставьте пропущенные слова.

Оценка вязкости капель глазных, представленных растворами высокомолекулярных соединений (производных целлюлозы) в концентрации до 10 мг/мл, проводится в соответствии с требованиями ОФС «Вязкость» методом \_\_\_\_\_ вискозиметрии при 20°C.

63. Для суппозиториев, полученных на липофильной основе, определяют температуру плавления по методу 2 (ОФС «Температура плавления»), которая не должна превышать:

- A. 37 °C
- B. 36 °C
- C. 38 °C
- D. 40 °C

64. Для суппозиториев на липофильной основе проводят испытание в соответствии с ОФС «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе». Время полной деформации не должно превышать:

- A. 20 мин
- B. 15 мин
- C. 10 мин
- D. 25 мин

65. Укажите лекарственные формы, которые контролируют по показателю «Однородность дозирования»

- A. Таблетки
- B. Суппозитории
- C. Драже



D. Мази

66. Вставьте пропущенные слова.

Испытанию на гистамин подлежат фармацевтические субстанции, которые используются для приготовления лекарственных препаратов, предназначенных для \_\_\_\_\_ введения.

67. Фармакопейные методы контроля микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств:

A. Метод прямого посева на чашки Петри и в жидкие питательные среды

B. Метод наиболее вероятного числа

C. Метод мембранной фильтрации

D. ЛАЛ-тест

68. Среднюю массу таблеток определяют при контроле качества по показателю «Однородность массы»:

A. Взвешиванием 20 единиц дозированной лекарственной формы и расчетом средней массы

B. Взвешиванием 30 единиц дозированной лекарственной формы и расчетом средней массы

C. Взвешиванием 10 единиц дозированной лекарственной формы и расчетом средней массы

D. Взвешиванием 5 единиц дозированной лекарственной формы и расчетом средней массы

69. Среднюю массу таблеток определяют при контроле качества по показателю «Однородность дозирования»:

A. Взвешиванием 20 единиц дозированной лекарственной формы и расчетом средней массы

B. Взвешиванием 30 единиц дозированной лекарственной формы и расчетом средней массы

C. Взвешиванием 10 единиц дозированной лекарственной формы и расчетом средней массы

D. Взвешиванием 5 единиц дозированной лекарственной формы и расчетом средней массы

70. Дополнительный контроль качества на содержание респираторной фракции в одной дозе проводят для:

A. Дозированных порошков для ингаляций

B. Дозированных порошков для глазных капель

C. Порошки для приготовления суспензий для приема внутрь

D. Порошки для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения

## Приложение 1

### Ответы к тестовым заданиям для самоподготовки модулей

1.C	1.A
2.E	2.A
3.A	3.A
4.D	4.A
5.B	5.A
6.C	6.A
7.BC	7.B
8.B	8.B
9.C	9.B
10.B	10.B
11.D	11.B
12.A	12.A
13.E	13.A
14.A	14.B
15.C	15.A
16.D	16.A
17.A	17.B
18.C	18.A
19.D	19.B
20.C	20.A
21.A	21.D
22.C	22.B
23.D	23.A
24.ABCD	24.D
25.B	25.A
26.ABC	26.B
27.ABCD	27.A
28.BC	28.B
29.D	29.A
30.ABCD	30.A
31.карбоксильной	31.A
32.A	32.B
33.лактонного	33.C
34.A	34.D
35.D	35.A
36.C	36.A
37.B	37.A

<b>38.D</b>	<b>38.C</b>
<b>39.A</b>	<b>39.B</b>
<b>40.ABCD</b>	<b>40.B</b>
<b>41.A</b>	<b>41.C</b>
<b>42.AD</b>	<b>42.A</b>
<b>43.AB</b>	<b>43.D</b>
<b>44.A</b>	<b>44.A</b>
<b>45.B</b>	<b>45.A</b>
<b>46.ABC</b>	<b>46.A</b>
<b>47.A</b>	<b>47.A</b>
<b>48.A</b>	<b>48.D</b>
<b>49.D</b>	<b>49.B</b>
<b>50.ABD</b>	<b>50.D</b>
<b>51.AC</b>	<b>51.B</b>
<b>52.B</b>	<b>52.A</b>
<b>53.AD</b>	<b>53.ABCD</b>
<b>54.ABCD</b>	<b>54.ABCD</b>
<b>55.1B2C3C4A</b>	<b>55.B</b>
<b>56.ADC</b>	<b>56.ситовой анализ</b>
<b>57.B</b>	<b>57.AB</b>
<b>58.C</b>	<b>58.ABC</b>
<b>59.ABCD</b>	<b>59.ABC</b>
<b>60.ABCD</b>	<b>60.растворение</b>
<b>61.BCDE</b>	<b>61.ABC</b>
<b>62.ABC</b>	<b>62.капиллярной</b>
<b>63.A</b>	<b>63.A</b>
<b>64.ABC</b>	<b>64.B</b>
<b>66.1B2A3C</b>	<b>66.внутрисосудистового</b>
<b>67.B</b>	<b>67.ABC</b>
<b>68.ACD</b>	<b>68.A</b>
<b>69.AB</b>	<b>69.C</b>
<b>70.ABC</b>	<b>70.A</b>

## Приложение 2

## ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ №

Фармацевтическая субстанция

Серия

Производитель

Дата поступления образца

Нормативная документация

Номер реестровой записи

Срок годности

Наименование показателя качества по НД	Наименование метода	Методика проведения испытаний	Требования к качеству по НД	Результат

Заключение: выданная на анализ фармацевтическая субстанция (указать наименование) соответствует / не соответствует требованиям фармакопейной статьи (указать номер) по проверенным показателям.

## Приложение 3

## ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ №

Лекарственный препарат

---

Серия

---

Производитель

---

Дата поступления образца

---

Нормативная документация

---

Регистрационный номер

---

Срок годности

---

Наименование показателя качества по НД	Наименование метода	Методика проведения испытаний	Требования к качеству по НД	Результат

Заключение: выданный на анализ лекарственный препарата (указать наименование, форму, дозировку) соответствует / не соответствует требованиям фармакопейной статьи (указать номер) по проверенным показателям.

## Приложение 4

# Журнал

**регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям лечебных организаций), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки**

	Дата контроля	№ п/п он же номер анализа	№ рецепта или № лечебной организации с названием отделения	№ серии	Состав лекарственного средства или определяемое вещество (ион). Условное обозначение для лекарственных форм индивидуального изготовления	Результаты контроля					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
						Физического и органолептического	Качественного (+) или (-)	Полного химического (определение подлинности, формулы расчета, плотность, показатель преломления)	Фамилия изготовившего, расфасовавшего	Подпись проверившего	Заключение (уд. или неуд)

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Плетенева, Т.В. Контроль качества лекарственных средств: учебник / Т.В. Плетенёва, Е.В. Успенская; под ред. Т.В. Плетенёвой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 544 с.
2. Коноплева, Е. В. Фармакология: учебник и практикум для среднего профессионального образования / Е. В. Коноплева. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: Издательство Юрайт, 2022. – 433 с. – (Профессиональное образование). – ISBN 978-5-534-12313-5. – Текст: электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/489796>
3. Контроль качества лекарственных средств : учебное пособие для СПО / Г. Б. Слепченко, В. И. Дерябина, Т. М. Гиндуллина [и др.]. — Саратов : Профобразование, 2017. — 197 с. — ISBN 978-5-4488-0017-7. — Текст : электронный // Электронный ресурс цифровой образовательной среды СПО PROФобразование : [сайт]. — URL: <https://profspo.ru/books/66389>
4. Сливкин, А. И. Контроль качества лекарственных средств. Лабораторный практикум: учебно-методическое пособие для СПО / А. И. Сливкин, О. В. Тринеева. — 5-е изд., стер. — Санкт-Петербург: Лань, 2021. — 80 с. — ISBN 978-5-8114-7434-9. — Текст : электронный // Лань: электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/159527>

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ XV издание [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://femb.ru>. – Загл. с экрана. – (дата обращения 05.04.2023).
2. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 декабря 2020 г. № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20



"Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг».

3. Приказ Минздрава России от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – Москва: Новая волна, 2019. – 1216 с.

5. Федеральная электронная медицинская библиотека [Электронный ресурс]. URL: <https://femb.ru/>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, ИСПОЛЬЗОВАННОЙ АВТОРАМИ

1. Государственная фармакопея РФ XV издание [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://femb.ru>. – Загл. с экрана. – (дата обращения 05.04.2020).

2. Давитавян, Н.А. Фармацевтический анализ лекарственных средств алифатического и ароматического ряда : учебно-методическое пособие по фармацевтической химии для студентов III курса очной формы обучения фармацевтического факультета / Давитавян Н.А., Сампиев А.М. - Краснодар: КубГМУ, 2018. - 148с.

3. Сампиев, А.М. Фармацевтический анализ лекарственных средств неорганической природы : учебно-методическое пособие по фармацевтической химии для студентов III курса очной формы обучения фармацевтического факультета / А.М. Сампиев, Н.А. Давитавян - Краснодар: КубГМУ, 2016. - 92с.

4. Сампиев, А.М. Анализ лекарственных средств промышленного производства и внутриаптечного изготовления : учебно-методическое

пособие для студентов 5 курса фармацевтического факультета / А.М. Сампиев, Н.А. Давитавян - Краснодар: КубГМУ, 2012. - 148с.