



КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ И ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СЫРЬЯ



А. Е. Суханов

А. Е. СУХАНОВ

**КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
И ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗЫ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СЫРЬЯ**

Учебное пособие



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
МОСКВА
КРАСНОДАР
2019

УДК 615.11
ББК 35.66я73
С 91

Суханов А. Е.

С 91 Количественный фармацевтический и фармакопейный анализы лекарственных веществ и фармацевтического сырья: Учебное пособие. — СПб.: Издательство «Лань», 2019. — 440 с.: ил. — (Учебники для вузов. Специальная литература).

ISBN 978-5-8114-3588-3

В учебное пособие включены примеры решения наиболее распространенных ситуационных задач в области фармацевтического анализа в рамках количественного определения активных и сопутствующих веществ, охватывающие практически все стороны деятельности будущего провизора-аналитика в области количественной оценки фармацевтических субстанций, экстемпоральных, готовых лекарственных форм и лекарственного растительного сырья. Подбор задач позволяет освоить способы расчета количественного содержания активных и сопутствующих веществ, а также методологию фармацевтического и фармакопейного анализов в рамках количественного определения данных веществ в составе фармацевтических субстанций, лекарственных форм и лекарственного фармацевтического сырья.

Пособие предназначено для студентов 3–5-го курсов очной формы обучения и является востребованным в рамках формирования профессиональных компетенций для базовой дисциплины профессионального цикла «Фармацевтическая химия» основной образовательной программы по специальности «Фармация» в соответствии с ФГОС 3+ поколения.

УДК 615.11
ББК 35.66я73

Рецензенты:

К. Г. БОГОЛИЦЫН — доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой теоретической и прикладной химии Северного (Арктического) федерального университета им. М. В. Ломоносова;

К. Т. ЕРИМБЕТОВ — доктор биологических наук, руководитель отдела фармакологии Некоммерческого партнерства «Альянс компетенций „Парк активных молекул“» (г. Обнинск);

М. Г. ПОПУГАЕВА — провизор-аналитик внутрибольничной производственной аптеки Архангельской областной клинической больницы.

Обложка
Ю. В. ГРИГОРЬЕВА

© Издательство «Лань», 2019
© А. Е. Суханов, 2019
© Издательство «Лань»,
художественное оформление, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых сокращений	6
Список используемых обозначений	8
Введение	17

III курс, 5-й семестр

Глава 1. Общие методы количественного анализа фармацевтических субстанций и лекарственного растительного сырья химическими методами	23
1.1. Определение летучих веществ и воды	23
1.2. Определение золы, потери в массе при прокаливании, остатка после прокаливания	27
1.3. Определение азота в азотсодержащих органических лекарственных веществах методом Кьельдаля	32
1.4. Титрованные растворы. Установка титра. Стандартизация титрованных растворов.....	33
1.5. Ориентировочный (теоретический) объем раствора титранта	60
1.6. Определение допустимого предела примесей при приготовлении эталонных растворов	61
1.7. Контроль чистоты фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм	63
1.8. Алкоголиметрия в фармацевтическом анализе	71
1.8.1. Определение содержания этанола при помощи пикнометра	72
1.8.2. Рефрактометрическое определение содержания этанола в водно-спиртовых растворах и настойках	73

III курс, 6-й семестр

1.9. Титриметрические методы анализа фармацевтических субстанций в водных растворах	80
1.10. Неводное титрование в фармацевтическом анализе	99
1.11. Расчет объема раствора титранта, который может пойти на титрование навески лекарственного вещества	107
1.12. Расчет интервалов объемов раствора титранта, затраченного на титрование лимитированного содержания действующего вещества в субстанции	109

IV курс, 7-й семестр

Глава 2. Общие методы количественного анализа фармацевтических субстанций физико-химическими методами	123
2.1. Рефрактометрия	126
2.1.1. Анализ концентрированных растворов	132
2.1.2. Анализ двухкомпонентных порошков	135
2.1.3. Анализ, основанный на сочетании титриметрии и рефрактометрии	142
2.2. Поляриметрия	148
2.3. Фотоколориметрия и фотометрия.....	152
2.3.1. Метод градуировочного графика	158
2.3.2. Метод стандартного раствора	160
2.3.3. Метод добавок	163
2.3.4. Метод дифференциальной фотометрии	165
2.3.5. Метод визуальной колориметрии	170
2.3.6. Метод экстракционной фотоколориметрии	171
2.3.7. Фотометрическое титрование	175
2.4. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра	180

2.4.1. Определение содержания вещества при использовании стандартного образца	187
2.4.2. Определение содержания вещества при использовании удельного показателя поглощения	202
2.4.3. Определение содержания вещества методом производной спектрофотометрии	207
2.4.4. Определение содержания веществ в смесях при аддитивности оптических плотностей (метод Фирордта)	209
2.4.5. Определение содержания вещества методом дифференциальной спектрофотометрии	225
2.5. Спектроскопия и спектрометрия в инфракрасной области спектра	229
2.6. Гравиметрия	231
2.7. Хроматография	237
2.7.1. Количественное определение лекарственных веществ методом газожидкостной хроматографии	239
2.7.2. Количественное определение лекарственных веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	242
2.7.3. Количественный анализ в колоночной хроматографии	248
2.7.4. Детекция и количественное определение лекарственных веществ методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии	251
2.8. Потенциометрия	253
2.8.1. Прямая потенциометрия (ионометрия)	255
2.8.2. Непрямая потенциометрия (потенциометрическое титрование)	260
2.9. Кулонометрия	265

IV курс, 8-й семестр

Глава 3. Фармацевтический количественный анализ экстемпоральных лекарственных форм или магистральных прописей	269
3.1. Общие принципы проведения анализа в условиях аптеки	269
3.2. Титриметрические методы анализа экстемпоральных лекарственных форм	273
3.3. Задачи на совместное титрование	276
3.4. Сочетание титриметрических и инструментальных методов анализа экстемпоральных лекарственных форм	292
3.5. Общий (средний) титр	295
3.6. Подбор индикаторов для фиксации точки конца титрования при анализе экстемпоральных лекарственных форм титриметрическими методами	303
3.6.1. Определение компонентов в смеси слабых органических кислот	306
3.6.2. Определение компонентов в смеси слабых органических оснований	309
3.7. Количественный фармацевтический анализ термолабильных, нестойких и скоропортящихся препаратов	312
Глава 4. Фармацевтический, фармакопейный количественный анализ лекарственного растительного сырья	317
4.1. Количественное определение жирных масел	317
4.2. Количественное определение эфирных масел	320
4.3. Количественное определение простых фенолов	324
4.4. Количественное определение аминокислот	325
4.5. Количественное определение органических кислот	326
4.6. Количественное определение полисахаридов	326
4.7. Количественное определение витаминов	327
4.8. Количественное определение фенилпропаноидов, лигнанов, кумаринов	328
4.9. Количественное определение флавоноидов и дубильных веществ	329
4.10. Количественное определение алкалоидов	339

4.11. Количественное определение лактонов	341
4.12. Количественное определение агликонов гликозидов	344
V курс, 9-й семестр	
Глава 5. Фармацевтический количественный анализ готовых лекарственных форм или стандартных прописей	349
5.1. Анализ таблетированных, капсулированных и дражированных лекарственных форм	349
5.1.1. Титриметрические методы анализа	349
5.1.2. Спектрофотометрические методы анализа	350
5.1.3. Хроматографические методы анализа	358
5.2. Анализ мягких лекарственных форм	362
5.2.1. Титриметрические методы анализа	362
5.2.2. Спектрофотометрические методы анализа	363
5.3. Анализ инъекционных и инфузионных лекарственных форм	364
5.3.1. Титриметрические методы анализа	364
5.3.2. Спектрофотометрические методы анализа	364
5.3.3. Рефрактометрические методы анализа	365
5.3.4. Хроматографические методы анализа	365
5.4. Анализ капель	366
5.4.1. Хроматографические методы анализа	366
5.5. Анализ газообразных лекарственных форм (аэрозолей)	367
5.5.1. Спектрофотометрические методы анализа	367
5.6. Анализ пластырей медицинских, салфеток медицинских	371
5.6.1. Спектрофотометрические методы анализа	373
Глава 6. Статистическая обработка материалов количественных определений	373
Глава 7. Задания для самостоятельной подготовки	376
Приложения	394
Библиографический список	436

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

aA	– форма осаждения вещества A
a_A^a	– активность иона вещества A в степени a
a_B^b	– активность иона вещества B в степени b
a_C^c	– активность иона вещества C в степени c
a_D^d	– активность иона вещества D в степени d
bB	– форма осаждения вещества B
cC	– форма осаждения вещества C
dD	– форма осаждения вещества D
CAS	– chemical abstracts service – уникальный номер химического соединения
Hal	– галоген
Ox	– окисленная форма вещества
Red	– восстановленная форма вещества
A.м.	– атомная масса
A.э.	– атомная масса эквивалента
ВФС	– временная фармакопейная статья
ВЭТСХ	– высокоэффективная тонкослойная хроматография
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография
ГФ X	– Государственная фармакопея СССР 10-й выпуск
ГФ XI	– Государственная фармакопея СССР 11-й выпуск
ГФ XII	– Государственная фармакопея РФ 12-й выпуск
ГСО	– Государственный стандартный образец
ЕД	– единицы действия
ИК	– инфракрасная спектроскопия
ЙЧ	– йодное число жирного масла (безразмерная величина)
КАЛ	– контрольно-аналитическая лаборатория
КЧ	– кислотное число жирного масла (безразмерная величина)
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
МЗ	– Минздрав (Министерство здравоохранения РФ)
МЗСР	– Минздравсоцразвития (Министерство здравоохранения и социального развития РФ)
НФ	– неподвижная фаза
НД	– нормативная документация
ОФС	– общая фармакопейная статья
ПФ	– подвижная фаза
ППК	– паспорт письменного контроля
РСО	– рабочий стандартный образец
УЧ	– условные частицы

ФА	– функциональный анализ
ФГ	– функциональная группа
ФС	– фармакопейная статья
ЧО	– число омыления жирного масла (безразмерная величина)
ЭДС	– электродвижущая сила, В
ЭЧ	– эфирное число (безразмерная величина)

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ΔG	– изменение энергии Гиббса, Дж. Чаще в кДж (1000 Дж)
ΔpH	– разность между последующим и предыдущим значениями pH (безразмерная величина)
ΔV	– разность между последующим и предыдущим значениями объемов раствора, мл
$\Delta \mu_i^0$	– разность химических потенциалов, Дж
a	– навеска лекарственного вещества или точная навеска вещества, г или мл
$\Delta a_{\text{ан.весы}}$	– разность между взвешиваниями на аналитических весах, г
a°	– навеска лекарственного вещества, найденная потенциометрическим титрованием, г
a_1	– навеска лекарственной смеси, взятая для отдельного титрования, г или мл
a_2	– навеска лекарственной смеси, взятая для совместного титрования, г или мл
a_i	– аналитический коэффициент (безразмерная величина)
$a_{\text{задан.}}$	– навеска вещества, взятая для приготовления заданного объема титрованного раствора, г
$a_{\text{пред.}}$	– предельно допустимое по фармакопейной статье содержание примеси, %
$a_{\text{станд.}}$	– навеска для приготовления раствора стандартного образца лекарственного вещества, г
$a_{\text{стандарт.}}$	– навеска химически чистого вещества (первичного стандарта), г
$a_{\text{эталон.}}$	– навеска вещества для приготовления эталонного раствора, г
A	– средняя масса капсул, мг или г
$A.m.$	– атомная масса вещества, г/моль
b	– содержание влаги в лекарственном веществе или потеря в массе при высушивании лекарственного вещества, % или масса сухого препарата, г
C	– концентрация исследуемого раствора лекарственного вещества, г, мл, %; или молярная концентрация титрованного раствора, моль/л
$C_{\text{э.титр}}$	– молярная концентрация эквивалента титрованного раствора, моль/л · экв
$C^{\circ}_{\text{станд.}}$	– концентрация стандартного раствора лекарственного вещества, используемая для перевода концентрации из % в г/мл, %
C_0	– молярная концентрация раствора в фиксанале, моль/л
$C_{0.э.}$	– молярная концентрация эквивалента в растворе фиксанала, моль/л · экв или н.
$C_m^{\%}$	– концентрация этанола в процентах по массе, %
$C_v^{\%}$	– концентрация этанола в процентах по объему, %

C_1	– концентрация титрованного раствора, пошедшего на титрование ингредиента лекарственной смеси, титруемого отдельно, или концентрация первого титрованного раствора, моль/л
c_1	– содержание первого лекарственного вещества в многокомпонентной лекарственной форме, рассчитанной по теоретическому объему, г
C_2	– концентрация титрованного раствора, пошедшего на титрование всех или второго ингредиентов лекарственной смеси при совместном титровании или концентрация второго титрованного раствора, моль/л
c_2	– содержание второго лекарственного вещества в многокомпонентной лекарственной форме, рассчитанной по теоретическому объему, г
C_m	– молярная концентрация раствора лекарственного вещества, моль/л
C_{\max}	– максимальное содержание вещества в субстанции, регламентированное фармакопейной статьей, %
C_{\min}	– минимальное содержание вещества в субстанции, регламентированное фармакопейной статьей, %
C_x	– содержание сопутствующих веществ в субстанции или лекарственном растительном сырье, г, мл или %
$C_{\text{анион}}$	– концентрация аниона кислоты в потенциометрическом титровании, моль/л
$C_{\text{иссл.}}$	– концентрация исследуемого раствора лекарственного вещества (в спектрофотометрических и хроматографических методах анализа), г/мл, или моль/л, или %
$C_{\text{иссл.1}}$	– концентрация первого компонента двухкомпонентной смеси при спектрофотометрическом определении, г/мл
$C_{\text{иссл.2}}$	– концентрация второго компонента двухкомпонентной смеси при спектрофотометрическом определении, г/мл
$C_{\text{исх.}}$	– исходная концентрация раствора лекарственного вещества, г/мл или моль/л
$C_{\text{кислоты}}$	– концентрация кислоты для потенциометрического титрования, моль/л
$C_{\text{откл.}}$	– допустимое отклонение концентрации раствора вещества, %
$C_{\text{прим.}}$	– концентрация примеси в лекарственном веществе, %
$C_{\text{прим.доп.}}$	– концентрация допустимого предела содержания примеси в субстанции или лекарственной форме, %
$C_{\text{прим.эт.}}$	– концентрация примеси в эталонном растворе на примесь, %
$C_{\text{срав.}}$	– концентрация вещества в растворе сравнения, моль/л
$C_{\text{станд.}}$	– концентрация стандартного раствора лекарственного вещества, г/мл или %

С _{стандарт.}	– молярная концентрация приготовляемого стандартизированного раствора, моль/л
С _{теор.}	– теоретическая концентрация титрованного раствора, моль/л
С _{титр.}	– молярная концентрация титрованного раствора, моль/л
С _{факт.}	– фактическая концентрация приготовленного концентрированного раствора, %
С.э.	– молярная концентрация эквивалента раствора лекарственного вещества, моль/л · экв
С _{экс.}	– истинная (экспериментальная) концентрация титрованного раствора, моль/л
С _{экстр.}	– концентрация экстракта, мкг/мл или г/мл
С _{эталон.}	– концентрация эталонного раствора, %
d	– цифровое значение четвёртого знака показателя преломления вещества (безразмерная величина)
D	– оптическая плотность раствора лекарственного вещества (безразмерная величина)
D _{иссл.}	– оптическая плотность исследуемого раствора лекарственного вещества (безразмерная величина)
D _{иссл.} ^{λ1}	– оптическая плотность раствора компонента двухкомпонентной смеси при одной длине волны (безразмерная величина)
D _{иссл.} ^{λ2}	– оптическая плотность раствора компонента двухкомпонентной смеси при второй длине волны (безразмерная величина)
D _{иссл.+изв.}	– оптическая плотность исследуемого раствора лекарственного вещества после добавки (безразмерная величина)
D _{иссл.+станд.}	– оптическая плотность исследуемого раствора лекарственного вещества после добавления к нему стандартного раствора данного лекарственного вещества (безразмерная величина)
D ^{``}	– вторая производная оптической плотности при производной спектрофотометрии (безразмерная величина)
D ^{``} _{иссл.}	– значение второй производной оптической плотности исследуемого раствора при производной спектрофотометрии (безразмерная величина)
D ^{``} _{станд.}	– значение второй производной оптической плотности стандартного раствора при производной спектрофотометрии (безразмерная величина)
D _{отн.}	– оптическая плотность относительная исследуемого раствора лекарственного вещества (безразмерная величина)
D _{отн.станд.}	– оптическая плотность относительная стандартного раствора лекарственного вещества (безразмерная величина)
D _{срав.}	– оптическая плотность раствора сравнения лекарственного вещества (безразмерная величина)
D _{станд.}	– оптическая плотность стандартного раствора лекарственного вещества (безразмерная величина)

e	– количество электронов, участвующих в окислительно-восстановительной реакции (безразмерная величина)
E	– ЭДС гальванического элемента, В
E^0	– стандартный электродный потенциал, В
$E_{1\text{см}}^{1\%}$	– удельный показатель поглощения (погашения или экстинкции) раствора вещества, 100 мл/г · см
E_x	– электродный потенциал анализируемого раствора, В
$E_{\text{станд.}}$	– электродный потенциал раствора стандартного образца, В
F	– фактор показателя преломления раствора лекарственного вещества (безразмерная величина)
F_1	– фактор эквивалентности раствора лекарственного вещества, титруемого отдельно (безразмерная величина)
$F_{1\text{в.}}$	– фактор показателя преломления водного раствора лекарственного вещества, растворимого в обоих растворителях (безразмерная величина)
$F_{1\text{сп.}}$	– фактор показателя преломления спиртового раствора исследуемого лекарственного вещества (безразмерная величина)
F_2	– фактор эквивалентности раствора второго лекарственного вещества, титруемого совместно (безразмерная величина)
$F_{2\text{в.}}$	– фактор показателя преломления раствора лекарственного вещества, растворимого только в воде очищенной (безразмерная величина)
$F_{\text{грав.}}$	– гравиметрический фактор пересчета (безразмерная величина)
$F_{\text{разб.}}$	– фактор разбавления (безразмерная величина)
$F_{\text{ф.}}$	– постоянная Фарадея, 96485,33 Кл/моль
$F_{\text{экв.}}$	– фактор эквивалентности (безразмерная величина)
$f_{\text{проп.}}$	– коэффициент пропорциональности (безразмерная величина)
G	– фактор пересчета в дифференциальной фотометрии (безразмерная величина)
H	– чувствительность метода по нижнему пределу содержания, т. е. минимально открываемое значение в содержании примеси, %
h	– высота хроматографического пика, мм
I	– сила тока, А
I_0	– исходящая интенсивность излучения, падающая на слой раствора исследуемого вещества, Вт/м ²
I_t	– интенсивность излучения, проходящего через раствор исследуемого вещества, Вт/м ²
K	– коэффициент перерасчёта в титриметрических методах анализа или поправочный коэффициент при приготовлении титрованного раствора (безразмерная величина)
K_1	– поправочные коэффициенты соответствующих титрованных растворов при совместном титровании двухкомпонентной смеси (безразмерная величина)
K_2	

K_a	– отрицательный десятичный логарифм константы ионизации кислоты (безразмерная величина)
K_b	– отрицательный десятичный логарифм константы ионизации основания (безразмерная величина)
K_i	– коэффициент относительной чувствительности (безразмерная величина)
K_w	– константа ионного произведения воды или константа автопротолиза воды (безразмерная величина)
$K_{\text{пропуск.}}$	– коэффициент пропускания светового потока, %
$K_{\text{стех.}}$	– коэффициент стехеометрический (безразмерная величина)
$K_{\text{экв.}}$	– коэффициент пересчета эквивалента ГСО, г
L	– толщина поглощающего слоя в кювете (расстояние между гранями рабочей кюветы), дм или мм
M	– молярность или молярная концентрация, моль/л
m	– масса вещества, г
$M.м.$	– молярная масса вещества, г/моль
$M.м. \text{ преп.}$	– молярная масса лекарственного вещества (препарата), г/моль
$M.м. \text{ прим.}$	– молярная масса специфической примеси (вещества), г/моль
$M.э.$	– молярная масса эквивалента вещества, г/моль · экв
m_1	– содержание первого ингредиента, который оттитровывается отдельно от всех ингредиентов при совместном титровании, г
m_2	– содержание второго ингредиента, который оттитровывается совместно с предыдущим ингредиентом при совместном титровании, г
$m_{\text{бюкс0}}$	– масса пустого бюкса после высушивания, г
$m_{\text{бюкс1}}$	– масса бюкса с сырьем до высушивания, г
$m_{\text{бюкс2}}$	– масса бюкса с сырьем после высушивания и доведенная до постоянного значения, г
$m_{\text{в-ва.}}$	– масса лекарственного вещества, определенная химическим путем для рефрактометрии, г
$m_{\text{иссл.}}$	– масса лекарственного вещества в исследуемом образце, г
$m_{\text{пак1}}$	– масса пакетика до высушивания, г
$m_{\text{пак2}}$	– масса пакетика после высушивания, г
$m_{\text{пик.0}}$	– масса пустого пикнометра, г
$m_{\text{пик.1}}$	– масса пикнометра с водой очищенной, г
$m_{\text{пик.2}}$	– масса пикнометра с испытуемой жидкостью, г
$m_{\text{сух.}}$	– количество сухого вещества, которое следует добавить к раствору, г
$m_{\text{тигль0}}$	– масса пустого тигля после прокаливания, г
$m_{\text{тигль1}}$	– масса тигля с лекарственным веществом до прокаливания, г
$m_{\text{тигль2}}$	– масса тигля с лекарственным веществом после прокаливания и доведенная до постоянного значения, г
n	– показатель преломления раствора (безразмерная величина) или число степеней свободы в вариационной статистике

N	– количество вещества, моль
N _{экв.}	– количество эквивалентов растворённого вещества, моль · экв
n ₀	– показатель преломления чистого растворителя (безразмерная величина)
n _{min}	– минимальное значение показателя преломления раствора лекарственного вещества (безразмерная величина)
n _{max}	– максимальное значение показателя преломления раствора лекарственного вещества (безразмерная величина)
n _{зар.}	– заряд иона металла (безразмерная величина)
P	– масса или объём экстемпоральной лекарственной формы, или порошка субстанции лекарственного вещества, или средняя масса одной таблетки, порошка в капсуле, одного драже или суппозитория, г или мл
pH	– отрицательный десятичный логарифм от активности протонов (безразмерная величина)
pK _a	– константа ионизации кислоты (безразмерная величина)
pK _b	– константа ионизации основания (безразмерная величина)
pX	– отрицательный десятичный логарифм от концентрации иона (безразмерная величина)
g _i	– информационный коэффициент (безразмерная величина)
R	– универсальная молярная газовая постоянная 8,314 Дж/моль · К
Rf	– коэффициент удерживания (безразмерная величина)
S	– площадь, мм ² или см ²
S _X	– стандартное отклонение (безразмерная величина)
S _{\bar{X}}	– ошибка среднего значения (безразмерная величина)
S ^{``} _{станд.}	– средняя площадь пика внутреннего стандарта раствора РСО определяемого вещества, мм ²
S [^] _{станд.}	– средняя площадь пика определяемого вещества, мм ²
S _{иссл.}	– площадь пика на хроматограмме исследуемого раствора лекарственного вещества, мм ²
S _{станд.}	– площадь пика на хроматограмме раствора рабочего стандартного образца лекарственного вещества, мм ²
t	– температура, °С; или время, с
T	– титр по определяемому веществу, г/мл
T ₂	– титр по второму компоненту лекарственной смеси при совместном титровании, г/мл
T _{абс.}	– абсолютная температура, К
T _{б.в.}	– титр по определяемому (безводному) лекарственному веществу, г/мл
T _{комп.}	– титр по одному из компонентов лекарственной смеси, г/мл
T _{реакт.}	– титр реактива К. Фишера, г/мл
T _{ср.}	– средний (общий) титр, г/мл

$T_{\text{теор.}}$	– теоретический титр титрованного раствора, г/мл
$T_{\text{у.ф.}}$	– титр по устойчивой форме лекарственного вещества, г/мл
$T_{\text{экс.}}$	– истинный (экспериментальный) титр титрованного раствора, г/мл
$T_{\text{эл.}}$	– титр по одному из химических элементов лекарственного вещества, г/мл
V	– объем раствора титранта, пошедшего на титрование лекарственного вещества, мл
V_0	– объем мерной колбы, на которую рассчитана точная навеска вещества в фиксаляе, мл
V_1	– объем титрованного раствора, израсходованного на раздельное титрование одного из ингредиентов лекарственной смеси, или объем титрованного раствора, прибавленного в избытке к лекарственной смеси, мл
$V_{1\text{аликв.}}$	– объем первого разведения при пробоподготовке, мл
$V_{1\text{станд.}}$	– объем первого разведения раствора стандартного образца лекарственного вещества, мл
V_2	– объем титрованного раствора, пошедшего на суммарное титрование обоих ингредиентов лекарственной смеси, или объем второго титрованного раствора, израсходованного на титрование избытка первого титрованного раствора, мл
$V_{2\text{аликв.}}$	– объем второго разведения при пробоподготовке, мл
$V_{3\text{аликв.}}$	– объем третьего разведения при пробоподготовке, мл
$V_{4\text{аликв.}}$	– объем четвертого разведения при пробоподготовке, мл
$V_{2\text{станд.}}$	– объем второго разведения раствора стандартного образца лекарственного вещества, мл
V_{max}	– максимальный объем раствора титранта, который может пойти на титрование субстанции с максимальным содержанием вещества в субстанции, регламентированным фармакопейной статьей, мл
V_{min}	– минимальный объем раствора титранта, который может пойти на титрование субстанции с минимальным содержанием вещества в субстанции, регламентированным фармакопейной статьей, мл
$V_{\text{аликв.станд.}}$	– объем аликвоты для приготовления раствора стандартного образца лекарственного вещества, мл
$V_{\text{воды}}$	– объем воды, отсчитанный по градуированной пробирке приемника, или объем воды очищенной, необходимой для разбавления изготовленного раствора, мл
$V_{\text{втор. стандарт.}}$	– объем раствора вторичного стандарта, пошедший на титрование стандартизируемого раствора, мл
$V_{\text{градуир.}}$	– объем колбы для приготовления раствора с целью снятия значения оптической плотности при построении градуировочного графика, мл
$V_{\text{задан.}}$	– заданный объем титрованного раствора, мл

$V_{\text{изгот.}}$	– объем изготовленного концентрированного раствора, мл
$V_{\text{иссл.}}$	– объем исследуемого раствора лекарственного вещества после разбавления в мерной колбе, мл
$V_{\text{исх.}}$	– объем исходного раствора лекарственного вещества, мл
$V_{\text{колбы}}$	– объем мерной колбы для разведения раствора лекарственного вещества, мл
$V_{\text{колбы1}}$	– объем первой мерной колбы при однократном разведении раствора лекарственного вещества, мл
$V_{\text{колбы 2}}$	– объем второй мерной колбы при однократном разведении раствора лекарственного вещества, мл
$V_{\text{колбы3}}$	– объем третьей мерной колбы при двукратном разведении раствора лекарственного вещества, мл
$V_{\text{контр.}}$	– объем раствора титранта, пошедшего на титрование лекарственного вещества в контрольном (холостом) опыте, мл
$V_{\text{лек. формы}}$	– объем лекарственной формы, мл
$V_{\text{общ.}}$	– общий объем раствора титранта, пошедший на титрование всех ингредиентов лекарственной формы, с которыми титрант взаимодействует, мл
$V_{\text{пип.}}$	– объем пипетки для забора аликвоты жидкой лекарственной формы при однократном разведении раствора лекарственного вещества, мл
$V_{\text{пип2.}}$	– объем второй пипетки для забора аликвоты жидкой лекарственной формы при двукратном разведении раствора лекарственного вещества, мл
$V_{\text{р-ра}}$	– объем раствора вещества, мл или л
$V_{\text{раств-я}}$	– объем растворителя, мл или л
$V_{\text{реакт.}}$	– объем реактива К. Фишера, пошедший на титрование раствора лекарственного вещества в основном опыте, мл
$V_{\text{реф.}}$	– объем чистого растворителя, взятый для приготовления раствора лекарственного вещества для рефрактометрии, мл
$V_{\text{станд.}}$	– объем стандартного раствора лекарственного вещества (раствора с известной концентрацией), мл
$V_{\text{стандарт.}}$	– объем стандартного раствора вещества, пошедшего на титрование первичного стандарта, мл
$V_{\text{теор.}}$	– объем теоретический, который может пойти на титрование раствора лекарственного вещества, или объем стандартизуемого титрованного раствора, мл
$V_{\text{титр.}}$	– объем титрованного раствора (при приготовлении растворов), мл
$V_{\text{экстр.}}$	– объем экстракта суммарный, мл
$V_{\text{эф. масла}}$	– объем эфирного масла по градуированной пробирке приемника, мл
W	– ширина хроматографического пика, мин
X	– показатель поглощения раствора, концентрация которого равна 1

\bar{X}	– среднее арифметическое (в абсолютной величине или в %)
X_1	– концентрация вещества, растворимого в спиртовом растворе, %
x_i	– варианта (в абсолютной величине или в %)
Z	– кратность разведения исходного раствора при приготовлении из него анализируемого раствора (безразмерная величина)
α	– угол вращения плоскости поляризованного света раствором лекарственного вещества, град.
$[\alpha]$	– удельный угол вращения поляризованного света раствором лекарственного вещества, град.
γ_i	– коэффициент активности иона, г/ион
ΔX	– полуширина доверительного интервала величины (безразмерная величина)
ε	– молярный коэффициент поглощения (погашения или экстинкции) раствора вещества, л/моль · см
$\varepsilon_1^{\lambda 1}$	– молярный коэффициент поглощения (погашения или экстинкции) раствора первого компонента двухкомпонентной смеси при одной длине волны, л/моль · см
$\varepsilon_1^{\lambda 2}$	– молярный коэффициент поглощения (погашения или экстинкции) раствора первого компонента двухкомпонентной смеси при второй длине волны, л/моль · см
$\varepsilon_2^{\lambda 1}$	– молярный коэффициент поглощения (погашения или экстинкции) раствора второго компонента двухкомпонентной смеси при одной длине волны, л/моль · см
$\varepsilon_2^{\lambda 2}$	– молярный коэффициент поглощения (погашения или экстинкции) раствора второго компонента двухкомпонентной смеси при второй длине волны, л/моль · см
$\varepsilon_{взв.}$	– относительная погрешность во взвешивании в методе, %
ρ	– плотность раствора лекарственного вещества или плотность собственно жидкого лекарственного вещества, г/мл
ρ_0	– плотность раствора сравнения лекарственного вещества, г/мл
$\rho_{б.в. C_2H_5OH}$	– плотность этанола безводного, г/мл
$\rho_{в.-с.р.-ра}$	– плотность водно-спиртового раствора, г/мл
σ	– среднеквадратическое отклонение (безразмерная величина)
ϕ	– крутизна электродной функции, В или мВ
χ	– молекулярный коэффициент поглощения (погашения) раствора, 0,01 л/г · см
ω	– массовая доля вещества, %
$n.$	– нормальная концентрация (нормальность), моль/л · экв
Φ	– световой поток, падающий на оптическую среду
$\Phi_{прош.}$	– световой поток, прошедший через оптическую среду

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшей задачей фармацевтического и фармакопейного анализов является квалифицированное заключение о надлежащем качестве лекарственной субстанции, экстемпоральной, готовой лекарственной формы, а также лекарственного растительного или животного сырья, как качественно, так и количественно по содержанию активных, сопутствующих веществ, а также измерение других числовых характеристик (содержание влаги после высушивания, золы после прокаливания, плотности растворов и др.).

Испытания на подлинность, доброкачественность, количественное определение, а также другие числовые характеристики указанных объектов подразделяются на два вида: субъективные (органолептические) и объективные (реакции подлинности и количественного определения). Настоящее учебное пособие содержит примеры решения ситуационных задач количественного определения лекарственных веществ в субстанциях, экстемпоральных, готовых лекарственных формах и других веществ и их показателей, устанавливающих качество лекарственных препаратов, а также в лекарственном растительном сырье (ЛРС).

В учебном пособии материал изложен в логической последовательности сообразно этапам изучения фармацевтической химии на III–V курсах фармацевтического факультета Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) и содержит всеобъемлющий анализ и представление ситуационных задач количественного определения в области фармацевтического анализа. Пособие по примерам решения ситуационных задач имеет сквозную нумерацию.

Сборник задач по количественному определению составлен и подготовлен сотрудником кафедры фармации и фармакологии Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск), доцентом, кандидатом медицинских наук, врачом, провизором А. Е. Сухановым.

Глава 1 содержит примеры задач по количественному анализу фармацевтических субстанций; глава 2 – по анализу экстемпоральных лекарственных форм, приготовленных по рецепту врача или требованию лечебно-профилактического учреждения на базе производственной аптеки или аптеки стационара, нестойких и скоропортящихся препаратов, анализу ЛРС; глава 3 – по анализу готовых лекарственных форм, выпускаемых химико-фармацевтической промышленностью, в соответствии с фармакопейными статьями предприятий и частными фармакопейными статьями Государственной фармакопеи (ГФ).

В сборнике приводятся примеры объектов и методик количественного анализа, описанные в ГФ СССР X (1968 г.), ГФ СССР XI, часть 1 и 2 (1987 и 1989 гг.) и ГФ РФ XII, часть 1 и 2 (2007 и 2010 гг.), ГФ РФ XIII, часть 1, 2 и 3 (2015 г.). В приложениях пособия изложен справочный материал из ГФ, Минздрава (МЗ) РФ и Минздравсоцразвития (МЗСР) РФ, а также материал монографий, учебных пособий, сборников научных трудов известных крупных специалистов в области фармацевтического анализа и фитохимии.

В процессе обучения студент должен выработать и закрепить следующие компетенции в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом 3+ поколения (табл. 1).

Таблица 1

**Формируемые компетенции студентов
фармацевтического факультета СГМУ при решении задач
по количественному определению лекарственных веществ
в лекарственных формах и лекарственном растительном сырье**

Коды формируемых компетенций	Компетенции
ОПК-№2	Общепрофессиональные компетенции
5	Способность и готовность анализировать результаты собственной деятельности для предотвращения профессиональных ошибок
ПК-№2	Профессиональные компетенции
1	Способность к обеспечению контроля качества лекарственных средств в условиях фармацевтических организаций
2	Способность к проведению экспертиз, предусмотренных при государственной регистрации лекарственных препаратов
8	Готовность к своевременному выявлению фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных лекарственных средств
10	Способность к проведению экспертизы лекарственных средств с помощью химических, биологических, физико-химических и иных методов
11	Способность к участию в экспертизах, предусмотренных при государственной регистрации лекарственных препаратов
12	Способность к проведению контроля качества лекарственных средств в условиях фармацевтических организаций

В результате изучения дисциплины «Фармацевтическая химия» с позиции **количественного анализа** студент должен **знать**:

1. Основное содержание, объекты и области исследования фармацевтической химии, номенклатуру и классификации лекарственных средств.
2. Общие принципы оценки качества фармацевтических субстанций, экстемпоральных и готовых лекарственных форм, лекарственного растительного и животного сырья.
3. Химические методы, лежащие в основе количественного анализа лекарственных средств; уравнения химических реакций, происходящих при кислотно-основном, окислительно-восстановительном, осадительном, комплексно-нометрическом титровании, потенциометрическом титровании.
4. Принципы, положенные в основу физико-химических методов анализа лекарственных средств и биологически активных веществ растительных и животных организмов.
5. Анализ готовых и индивидуальных (экстемпоральных) лекарственных форм, а также растительного и животного сырья в соответствии с принципами и методами фармацевтического и фармакопейного анализов.
6. Оборудование и реактивы для проведения химического анализа лекарственных веществ в лекарственных формах и фармацевтических субстанциях, а также в лекарственном растительном и животном сырье.

7. Требования к реактивам для проведения испытаний на чистоту, подлинность и количественное определение.

8. Оборудование и реактивы для проведения физико-химического анализа лекарственных веществ инструментальными методами, принципиальную схему рефрактометра, поляриметра, фотоколориметра, спектрофотометра, газожидкостного хроматографа, высокоэффективного жидкостного хроматографа, капиллярного электрофореза, системы для проведения тонкослойной хроматографии.

9. Структуру нормативных документов, регламентирующих качество лекарственных средств индивидуального изготовления (Приказы Минздрава и Минздравсоцразвития РФ), особенности структуры фармакопейной статьи на фармацевтические субстанции и готовые лекарственные формы, лекарственное растительное и животное сырьё (фармакопейные статьи, общие фармакопейные статьи, фармакопейные статьи предприятия, временные фармакопейные статьи).

10. Физико-химические константы лекарственных веществ, способы определения температуры плавления, разложения, кипения, замерзания, угла вращения, оптической плотности, поглощаемости, удельного показателя поглощения и молярного показателя поглощения (коэффициентов экстинкции).

11. Понятие «валидации», валидационные характеристики методик качественного, количественного анализов, определения специфических и неспецифических примесей, остаточных растворителей.

12. Структуру рецептурно-производственного отдела производственной аптеки, кабинета провизора-аналитика.

13. Структуру региональной контрольно-аналитической лаборатории субъекта РФ.

14. Принципы работы газожидкостного, высокоэффективного жидкостного хроматографов, прибора капиллярного электрофореза, методики определения тонкослойной хроматографии.

В результате изучения дисциплины «Фармацевтическая химия» с позиции **количественного анализа** студент должен **уметь**:

1. Составлять план анализа фармацевтических субстанций, лекарственных средств, лекарственного растительного и животного сырья в соответствии с их формой по нормативным документам и оценивать их качество по полученным результатам.

2. Готовить реактивы, эталонные, титрованные и испытательные растворы (рабочие стандартные образцы), проводить их контроль качества в соответствии со сроками годности.

3. Определять общие показатели качества лекарственных веществ: растворимость, температуру плавления и разложения, плотность, кислотность и щёлочность, прозрачность, мутность, цветность, золу (общую, сульфатную и нерастворимую в 10%-ном растворе кислоты хлористоводородной), потерю в массе при высушивании, при прокаливании.

4. Использовать различные виды хроматографии (тонкослойной, газожидкостной, высокоэффективной жидкостной, высокоэффективной тонкослой-

ной) в анализе лекарственных веществ и биологически активных соединений, интерпретировать её результаты.

5. Устанавливать количественное содержание лекарственных веществ в фармацевтических субстанциях и лекарственных формах титриметрическими методами (прямой, заместительный, обратный методы) с расчётом молярной массы эквивалента, титра по определяемому веществу, титра среднего, и концентрации (содержания), в том числе и при совместном титровании при количественном определении веществ экстемпоральной лекарственной формы.

6. Устанавливать количественное содержание лекарственных веществ в субстанциях и лекарственных формах физико-химическими методами с умением рассчитывать пропускаемость, снимать показатели оптической плотности, площади и высоты хроматографического пика, интерпретировать время удерживания веществ, а также коэффициента R_f .

7. Проводить испытания на чистоту лекарственных веществ и устанавливать пределы содержания примесей химическими и физико-химическими методами.

8. Выполнять анализ и контроль качества лекарственных средств аптечного (индивидуального) изготовления в соответствии с действующими требованиями Минздрава и Минздравсоцразвития РФ.

9. Отвешивать анализируемые лекарственные вещества на аптечных (тарирных) и аналитических весах.

10. Отмеривать растворы пипетками, бюретками, цилиндрами, палочками, стаканчиками.

11. Осуществлять все виды контроля качества лекарственных средств в соответствии с нормативной документацией.

12. Соблюдать правила охраны труда и техники безопасности в химической лаборатории и кабинете провизора-аналитика.

13. Пользоваться учебно-методической и справочной литературой.

14. Заполнять протоколы анализа, проводить необходимые расчёты и делать заключения по результатам исследований.

В результате изучения дисциплины «Фармацевтическая химия» с позиции **количественного анализа** студент должен **уметь следующее:**

1. Организация, обеспечение и проведение контроля качества лекарственных средств в условиях производственной аптеки и фармацевтического предприятия, контрольно-аналитической лаборатории.

2. Организация работы аналитической лаборатории.

3. Определение способов отбора проб для входного контроля лекарственных средств в соответствии с требованиями ОСТ 91500.05.001-00.

4. Использование нормативной, справочной и научной литературы для решения профессиональных задач.

5. Интерпретация и оценка результатов анализа лекарственных средств, лекарственных форм.

6. Определение показателей качества отдельных лекарственных форм: таблеток, мазей, растворов для инъекций, глазных капель и т. д.

7. Проведение декларирования качества лекарственных средств.

8. Работать с научной литературой, анализировать информацию, вести поиск новой информации, превращать полученные знания в средство для решения профессиональных задач (выделять основные положения, следствия из них и предложения).

9. Постановка научных задач и их экспериментальная реализация.

10. Взвешивать на ручных весах.

11. Отвешивать навеску на аналитических весах.

12. Растворять навеску в различных растворителях.

13. Доводить бюкс и высушиваемую навеску лекарственного вещества, лекарственного растительного и животного сырья до значения постоянной массы.

14. Готовить эталонные растворы согласно требованиям ГФ X, XI, XII РФ, Международной, Европейской, Американской фармакопей.

15. Определять среднюю массу таблеток и получать порошок растёртых таблеток.

16. Выполнять титрование и рассчитывать содержание методами кислотно-основного, окислительно-восстановительного, осадительного, комплексонометрического титрований.

17. Определять оптическую плотность с помощью фотоэлектроколориметра, спектрофотометра в видимой и УФ областях спектра и проводить расчёты по содержанию лекарственного вещества данными физико-химическими методами исследования.

18. Определять показатель преломления с помощью рефрактометра и проводить расчёты по содержанию лекарственного вещества, а также фактор показателя преломления для серии растворов вещества с повышением концентрации для установления подлинности.

19. Определять угол вращения плоскости поляризованного света с целью проведения расчётов по содержанию лекарственного вещества методом поляриметрии, а также удельный угол вращения с целью идентификации вещества этим физико-химическим методом.

20. Рассчитать массовую долю лекарственного вещества в процентах и делать заключение о его соответствии требованиям фармакопейной статьи по разделу «Количественное определение» с учётом пределов содержания, допускаемых в фармакопейных статьях и ГФ X, XI, XII РФ.

21. Пользоваться нормативной документацией (Фармакопея, фармакопейная статья, фармакопейная статья предприятия, временная фармакопейная статья и нормативная документация Минздрава РФ и Минздравсоцразвития РФ).

22. Определять специфические примеси с помощью химических, физических и физико-химических методов (оптические, хроматографические).

23. Пользоваться справочной литературой для проведения анализа экстенпоральной рецептуры и внутриаптечной заготовки.

24. Выполнять приёмочный контроль лекарственных субстанций, лекарственного растительного и животного сырья, реактивов, индикаторов, фиксаналов, титрованных растворов в производственных аптеках и контрольно-аналитических лабораториях.

25. Выполнять органолептический контроль экстермпоральной рецептуры, требований лечебно-профилактических учреждений и внутриаптечной заготовки (обязательный компонент).

26. Выполнять физический контроль: развеску порошков на дозы, определение общего объёма или общей массы лекарственной формы.

27. Выполнять полный химический контроль экстермпоральной рецептуры, требований лечебно-профилактических учреждений и внутриаптечной заготовки.

28. Выполнять письменный контроль экстермпоральной рецептуры, требований лечебно-профилактических учреждений и внутриаптечной заготовки (обязательный компонент).

29. Выполнять контроль при отпуске экстермпоральной рецептуры, требований лечебно-профилактических учреждений и внутриаптечной заготовки (обязательный компонент).

30. Давать оценку качества аптечной продукции в соответствии с требованиями Приказов Минздрава РФ, Минздравсоцразвития РФ.

31. Интерпретировать результаты анализа лекарственных средств для оценки их качества.

Глава 1. ОБЩИЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Формируемые общепрофессиональные и профессиональные компетенции: ОПК-5, ПК-1, ПК-2, ПК-8, ПК-10, ПК-11, ПК-12.

К общим методам анализа, устанавливающим качество фармацевтических субстанций и ЛРС, относятся:

1. Определение летучих веществ и воды (ГФ X, ГФ XI, ГФ XII).
2. Определение золы, потери в массе при прокаливании, остатка после прокаливания (ГФ X, ГФ XI, ГФ XII).
3. Определение азота в азотсодержащих органических лекарственных веществах методом Кьельдаля (ГФ X, ГФ XI, ГФ XII).
4. Титрованные растворы. Установка титра. Стандартизация титрованных растворов.
5. Определение допустимого предела примесей при приготовлении эталонных растворов.

1.1. Определение летучих веществ и воды

Фармацевтические субстанции и ЛРС, согласно фармакопейным статьям (ФС) и временным фармакопейным статьям (ВФС) регламентируются также по содержанию летучих веществ и воды. Для этого во всех трёх фармакопеях имеются указания на общие фармакопейные статьи (ОФС) – «Потеря в массе при высушивании» и «Влага» (ГФ X, ГФ XI, ГФ XII).

Под «влажностью» понимается гигроскопическая и кристаллизационная вода, содержащаяся в анализируемом объекте. Наличие летучих веществ (например, эфирных масел, органических растворителей, спиртов, альдегидов и др.), воды указывает на степень очистки лекарственных субстанций от исходных веществ синтеза, на степень влажности ЛРС и говорит о качестве данных объектов. Летучие вещества и влага оказывают прямое влияние на содержание активных веществ, тем самым влияя на точность дозирования, а в случае ЛРС являются индикатором процесса порчи.

В ГФ X, XI, XII приведены три способа определения содержания влаги:

1. Метод высушивания.
2. Метод дистилляции.
3. Метод титрования реактивом К. Фишера.

Метод высушивания. Применяется для термически стойких веществ, которые не улетучиваются и не разрушаются при высокой температуре. Метод прост в постановке и универсален для большинства термостабильных объектов. Недостатком метода является невозможность порознь идентифицировать и количественно определить летучие вещества и воду, длительность метода.

Содержание летучих веществ и воды в термолабильных субстанциях (подвержены окислению, разложению, выделению газообразных продуктов

распада) определяют данным методом в атмосфере инертного газа, в вакууме, при пониженном давлении в присутствии водоотнимающих средств.

Точную навеску вещества помещают в предварительно высушенный и взвешенный бюкс и сушат до постоянной массы (условия высушивания, температура и навеска приводятся в соответствующих частных статьях). Обычно температурный режим варьирует в пределах от 55°C до 200°C. Если высушивание проводилось при нагревании, открытый бюкс вместе с крышкой помещают в эксикатор (сосуд с крышкой, на дне которого налито водопоглощающее вещество – концентрированная кислота серная) для охлаждения на 50 мин, затем закрывают крышкой и взвешивают. Первое взвешивание проводят после сушки в течение 2 ч (если в частной статье не указано иное время). Последующие взвешивания проводят после каждого часа дальнейшего высушивания. Потерю массы вещества при высушивании рассчитывают в процентах по формуле

$$C_x = \frac{(m_{\text{бюкс1}} - m_{\text{бюкс2}}) \times 100\%}{m_{\text{бюкс1}} - m_{\text{бюкс0}}} \quad (1.1)$$

Пример 1

Оцените анализируемый образец кальция лактата по показателю «Потеря в массе при высушивании» (согласно требованиям ФС должна быть не менее 20,0% и не более 30,0%), если после высушивания до постоянной массы при 120°C масса бюкса с навеской вещества равна 18,34574 г. Масса пустого бюкса 17,92358 г, бюкса с навеской кальция лактата до высушивания – 18,43282 г. Поясните причину возможного заниженного содержания воды в кальция лактате.

$$C_x = \frac{(m_{\text{бюкс1}} - m_{\text{бюкс2}}) \times 100\%}{m_{\text{бюкс1}} - m_{\text{бюкс0}}}$$

$$\begin{aligned} C_x &= [(m_{\text{бюкс1}} - m_{\text{бюкс2}}) \times 100\%] / (m_{\text{бюкс1}} - m_{\text{бюкс0}}) = \\ &= [(18,43282 \text{ г} - 18,34574 \text{ г}) \times 100\%] / (18,43282 \text{ г} - 17,92358 \text{ г}) = \\ &= 0,087 \text{ г} \times 100\% / 0,51 \text{ г} = 17,06\%. \end{aligned}$$

Вывод: субстанция кальция лактат по содержанию влаги не соответствует требованию нормативной документации (НД), так как содержание влаги в 17,06% менее 20%. Заниженное содержание влаги в кальция лактате является причиной выветривания кристаллизационной влаги из препарата.

Метод дистилляции. Данный метод применяется для количественного определения воды в объектах, являющихся при обычных условиях жидкостями (нафталанская нефть, березовый деготь, эфирные масла и др.).

Определение проводят в приборе (ГОСТ 1594-69), состоящем из стеклянной круглодонной колбы вместимостью от 250 до 500 мл, приемника, представляющего собой градуированную пробирку вместимостью 10 мл, и холодильника. В колбу отвешивают указанное в статье количество вещества (от 10 до 20 г), прибавляют 100 мл толуола или ксилола, несколько кусочков пемзы или пористой пластинки. Колбу нагревают на электроплитке или песчаной бане до кипения. Кипячение ведут так, чтобы конденсирующийся растворитель не скапливался в холодильнике, а спокойно стекал навстречу поднимающимся парам жидкости со скоростью от 2 до 4 капель в секунду.

Содержание влаги в анализируемом образце рассчитываем по формуле

$$C_x = \frac{V_{\text{воды}} \times 100\%}{a} \quad (1.2)$$

Пример 2

Для определения влаги в нефти нафталанской рафинированной методом дистилляции взята навеска массой 20,5481 г. Объем воды в градуированной пробирке приемника – 0,10 мл. Соответствует ли влажность анализируемого образца требованиям ФС (не более 0,5%)?

$$C_x = \frac{V_{\text{воды}} \times 100\%}{a}$$

$$C_x = (V_{\text{воды}} \times 100\%) / a = (0,10 \text{ мл} \times 100\%) / 20,5481 \text{ г} = 0,4866\% \approx 0,49\%.$$

Вывод: поскольку по данным ФС содержание влаги в исследуемом веществе не должно превышать 0,5%, нефть нафталанская соответствует требованиям ФС.

Пример 3

Соответствует ли влажность дегтя березового требованиям ФС (не более 0,5%), если при определении ее методом дистилляции использована навеска анализируемого образца массой 10,5042 г, объем воды в градуированной пробирке приемника – 0,05 мл?

$$C_x = \frac{V_{\text{воды}} \times 100\%}{a}$$

$$C_x = (V_{\text{воды}} \times 100\%) / a = (0,05 \text{ мл} \times 100\%) / 10,5042 \text{ г} = 0,48\%.$$

Вывод: влажность дёгтя березового по содержанию влаги соответствует требованиям ФС, так как содержание составляет 0,48% (не более 0,5%).

При использовании метода дистилляции для количественного определения эфирного масла в ЛРС, его содержание рассчитывают в объёмно-весовых процентах в пересчёте на абсолютно сухое вещество.

$$C_x = \frac{V_{\text{эф.масла}} \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)} \quad (1.3)$$

Пример 4

Рассчитайте содержание эфирного масла в анализируемом образце листьев шалфея, если объём эфирного масла в градуированной части приёмника при использовании навески сырья массой 20,1036 г составил 0,175 мл, а потеря в массе при высушивании составила 14%.

$$C_x = \frac{V_{\text{эф.масла}} \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)}$$

$$\begin{aligned} C_x &= [V_{\text{эф. масла}} \times 100\% \times 100\%] / a \times (100\% - b\%) = \\ &= [0,175 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%] / 20,1036 \text{ г} \times (100\% - 14\%) = \\ &= 1,012\% \approx 1\%. \end{aligned}$$

Вывод: содержание эфирного масла в анализируемом образце листьев шалфея составляет 1%.

Пример 5

При определении эфирного масла в плодах фенхеля на анализ взята навеска сырья массой 10,15 г. Объем эфирного масла в градуированной части приемника аппарата Гинзберга составил 0,295 мл. Потеря в массе при высушивании анализируемого лекарственного сырья 12,3%. Соответствует ли анализируемый образец плодов фенхеля требованиям ФС по содержанию эфирного масла (не менее 3,0% в пересчете на сухое сырье)?

$$C_x = \frac{V_{\text{эф.масла}} \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)}$$

$$C_x = [V_{\text{эф. масла}} \times 100\% \times 100\%] / a \times (100\% - b\%) = 0,295 \text{ мл} \times 100\% \times 100\% / 10,15 \text{ г} \times (100\% - 12,3\%) = 3,31\%$$

Вывод: содержание эфирного масла в плодах фенхеля составляет 3,31% (должно быть не менее 3,0%), что соответствует требованиям ФС.

Пример 6

При использовании навески листьев шалфея массой 18,35 г объем эфирного масла в градуированной части аппарата Клевенджерера составил 0,125 мл. Оцените качество листьев шалфея по показателю «Эфирное масло» (должно быть согласно ФС не менее 0,8% в пересчете на сухое вещество), если влажность анализируемого сырья 14,0%.

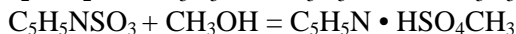
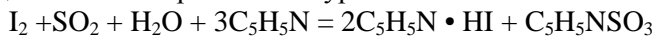
$$C_x = \frac{V_{\text{эф.масла}} \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)}$$

$$C_x = [V_{\text{эф. масла}} \times 100\% \times 100\%] / a \times (100\% - b\%) = [0,125 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%] / 18,35 \text{ г} \times (100\% - 14\%) = 0,79\%$$

Вывод: содержание эфирного масла в листьях шалфея составляет 0,79% (должно быть не менее 0,8%), что не соответствует требованиям ФС по показателю «Эфирное масло».

Метод титрования реактивом К. Фишера. Титрование реактивом К. Фишера используют для определения воды в органических и неорганических веществах, подвергающихся гидролизу под воздействием повышенной температуры.

Реактив К. Фишера представляет собой раствор двуокиси серы, йода и пиридина в метиловом спирте. Взаимодействие этого реактива с водой протекает в две стадии стехиометрически по уравнениям



Предварительно рассчитывают титр реактива К. Фишера по формуле

$$T_{\text{реакт.}} = \frac{a}{V_{\text{реакт.}} - V_{\text{контр.}}} \quad (1.4)$$

Содержание воды в процентах вычисляют по формуле

$$C_x = \frac{(V_{\text{реакт.}} - V_{\text{контр.}}) \times T_{\text{реакт.}} \times 100\%}{a} \quad (1.5)$$

Пример 7

При определении воды в этилморфина гидрохлориде по методу К. Фишера на титрование навески массой 0,5012 г израсходовано 11,8 мл реактива. Рассчитайте содержание воды в анализируемом образце, если при установке титра реактива К. Фишера на титрование точной навески воды массой 0,04085 г пошло 10,4 мл указанного реактива, на титрование контрольного опыта – 0,2 мл. Соответствует ли содержание воды в этилморфина гидрохлориде требованиям ФС (не более 9,5%)?

$$T_{\text{реакт.}} = \frac{a}{V_{\text{реакт.}} - V_{\text{контр.}}}$$

$$T_{\text{реакт.}} = a / (V_{\text{реакт.}} - V_{\text{контр.}}) = 0,04085 \text{ г} / (10,4 \text{ мл} - 0,2 \text{ мл}) = 0,004005 \text{ г/мл.}$$

$$C_x = \frac{(V_{\text{реакт.}} - V_{\text{контр.}}) \times T_{\text{реакт.}} \times 100\%}{a}$$

$$C_x = [(V_{\text{реакт.}} - V_{\text{контр.}}) \times T_{\text{реакт.}} \times 100\%] / a = [(11,8 \text{ мл} - 0,2 \text{ мл}) \times 0,004005 \text{ г/мл} \times 100\%] / 0,5012 \text{ г} = 9,269\% \approx 9,3\%.$$

Вывод: в образце этилморфина гидрохлорида содержание воды составляет 9,3%, что не превышает регламентируемого (9,5%). Анализируемый образец соответствует требованиям ФС.

Пример 8

При определении воды по методу К. Фишера на титрование навески бенфотиамина массой 0,05078 г пошло 1,45 мл реактива, контрольного опыта – 0,4 мл. При установке титра реактива К. Фишера на титрование навески воды массой 0,04214 г пошло 10,8 мл указанного реактива, контрольного опыта – 0,4 мл. Соответствует ли анализируемый образец бенфотиамина требованиям ФС по показателю «Вода» (не более 9,0%)?

$$T_{\text{реакт.}} = \frac{a}{V_{\text{реакт.}} - V_{\text{контр.}}}$$

$$T_{\text{реакт.}} = a / (V_{\text{реакт.}} - V_{\text{контр.}}) = 0,04214 \text{ г} / (10,8 \text{ мл} - 0,4 \text{ мл}) = 0,01 \text{ г/мл.}$$

$$C_x = \frac{(V_{\text{реакт.}} - V_{\text{контр.}}) \times T_{\text{реакт.}} \times 100\%}{a}$$

$$C_x = (V_{\text{реакт.}} - V_{\text{контр.}}) \times T_{\text{реакт.}} \times 100\% / a = [(1,45 \text{ мл} - 0,4 \text{ мл}) \times 0,01 \text{ г/мл} \times 100\%] / 0,05078 \text{ г} = 19,70\%.$$

Вывод: в образце бенфотиамина содержание воды составляет 19,70%, что превышает регламентированное значение (9,0%). Анализируемый образец не соответствует требованиям ФС.

1.2. Определение золы, потери в массе при прокаливании, остатка после прокаливании

В фармакопейном анализе золой называют остаток неорганических веществ, который получается в результате сжигания лекарственных веществ или ЛРС и последующего прокаливании до постоянной массы.

Величина зольного остатка позволяет судить о загрязненности примесями, дающими при сжигании минеральный (зольный) остаток. Определение ос-

новано на том, что некоторые анализируемые объекты не содержат элементов, способных давать зольный остаток. Другие содержат в своей структуре элементы, способные минерализоваться (озоляться). Такие объекты сгорают, оставляя минеральный остаток, имеющий более или менее определенное значение. Отклонения в величине зольного остатка по сравнению с естественной зольностью указывают на загрязненность анализируемого объекта минерализующимися примесями. Причиной может быть недостаточная очистка лекарственного вещества в процессе получения, несвоевременный сбор лекарственного растительного сырья, нарушение условий сушки, хранения, наличие подмесов и др. Поэтому в частных фармакопейных статьях и нормативной документации приводятся предельные значения зольного остатка. Согласно ГФ СССР X, XI, ГФ РФ XIII издания определяют следующие виды золы:

1. Общая зола.
2. Сульфатная зола.
3. Зола, нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной (ОФС.1.5.3.0005.15).

Однако в ГФ XII издания из ОФС была убрана зола, нерастворимая в кислоте хлористоводородной, и осталось только описание методик определения:

1. Общей золы (ОФС 42-0055-07).
2. Сульфатной золы (ОФС 42-0056-07).

Общая зола. Содержание общей золы позволяет судить о минеральном остатке, связанном с наличием неорганических веществ в растительном объекте, а также с содержанием в нем примесей, попавших в сырье при сборе и сушке. При определении в лекарственных формах, например в таблетках, общая зола отражает содержание талька, аэросила или двуоксида титана, используемых в качестве наполнителей и вспомогательных веществ. Количество общей золы зависит от специфики исследуемого сырья, фазы вегетации, времени и способа сбора, условий сушки. Наиболее часто в состав общей золы входят K, Na, Mg, Ca, Fe, C, Si, P, S, Cl в виде солей или оксидов, реже и в меньших количествах – Al, Cu, Mn и др.

Методика определения общей золы. Около 1 г испытуемого вещества или 3–5 г измельченного лекарственного растительного сырья (точная навеска) помещают в предварительно прокаленный и точно взвешенный фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель, равномерно распределяя вещество по дну тигля. Затем тигель осторожно нагревают, давая сначала веществу сгореть или улетучиться при возможно более низкой температуре. Сжигание оставшихся частиц угля проводят также при возможно более низкой температуре; после того как уголь сгорит почти полностью, увеличивают пламя. При неполном сгорании частиц угля остаток охлаждают, смачивают водой или насыщенным раствором аммония нитрата, выпаривают на водяной бане и остаток прокаливают. В случае необходимости такую операцию повторяют несколько раз.

Прокаливание проводят в муфельной печи при температуре около 600°C до постоянной массы, избегая появления пламени, сплавления золы и спекания ее со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

Расчет содержания золы (остатка после прокаливания) в процентах проводят по формуле

$$C_x = \frac{(m_{\text{тигль1}} - m_{\text{тигль0}}) \times 100\%}{a} \quad (1.6)$$

Также есть формула для расчёта без навески лекарственного вещества или ЛРС с учётом содержания влаги:

$$C_x = \frac{(m_{\text{тигль2}} - m_{\text{тигль0}}) \times 100\% \times 100\%}{(m_{\text{тигль1}} - m_{\text{тигль0}}) \times (100\% - b\%)} \quad (1.7)$$

Содержание золы в лекарственных веществах (%) в пересчете на сухую массу и в ЛРС (%) в пересчете на абсолютно сухую массу рассчитывают по формуле:

$$C_x = \frac{(m_{\text{тигль2}} - m_{\text{тигль0}}) \times 100\% \times 100\%}{(m_{\text{тигль1}} - m_{\text{тигль0}}) \times (100\% - b\%)} = \frac{(m_{\text{тигль2}} - m_{\text{тигль0}}) \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)} \quad (1.8)$$

Пример 9

При определении общей золы в корне женьшеня масса пустого тигля 13,8576 г, масса тигля с навеской – 16,7382 г. Масса тигля после озоления и прокаливания до постоянного значения – 13,9686 г. Соответствует ли корень женьшеня требованиям ФС по показателю «Зола общая» (не более 5%), если влажность анализируемого сырья – 12,5%?

$$C_x = \frac{(m_{\text{тигль2}} - m_{\text{тигль0}}) \times 100\% \times 100\%}{(m_{\text{тигль1}} - m_{\text{тигль0}}) \times (100\% - b\%)}$$

$$\begin{aligned} C_x &= [(m_{\text{тигль2}} - m_{\text{тигль0}}) \times 100\% \times 100\%] / (m_{\text{тигль1}} - m_{\text{тигль0}}) \times (100\% - b\%) = \\ &= [(13,9686 \text{ г} - 13,8576 \text{ г}) \times 100\% \times 100\%] / (16,7382 \text{ г} - 13,8576 \text{ г}) \times \\ &\quad \times (100\% - 12,5\%) = 4,404\% \approx 4,4\% \end{aligned}$$

Вывод: содержание общей золы в корне женьшеня соответствует ФС, так как не превышает нормативных значений в 5%.

Сульфатная зола. Определение сульфатной золы выявляет загрязненность органических лекарственных веществ катионами металлов (Fe, Cu, Zn, Pb, Mn, As, Cr и др.). Предварительная минерализация повышает чувствительность обнаружения примесей катионов за счет относительного увеличения содержания примеси в единице массы. В зависимости от условий прокаливания одни и те же вещества могут образовывать различные по химическому составу остатки. Так, соли органических кислот превращаются в карбонаты или оксиды. Галогениды, в частности хлориды, могут частично улетучиваться. Оксиды некоторых металлов в присутствии органических соединений могут восстанавливаться до свободных элементов. Одновременно при минерализации разрушаются возможные связи катионов примесей с анализируемым соединением, возникшие вследствие соле- и комплексообразования, так как они часто образуют гораздо более прочные связи, чем с реактивами, применяемыми для обнаружения примесей.

Органические лекарственные вещества минерализуют с помощью концентрированной серной кислоты, которая переводит примеси металлов в ионногенное состояние. Кроме того, соли серной кислоты (сульфаты) значительно

менее летучи, чем соли других кислот, и отличаются высокой термической стойкостью.

Для ряда лекарственных веществ регламентируется не только общее содержание катионов металлов (сульфатная зола), но и тяжелых металлов в ней. Это вызвано необходимостью дифференцировать содержание солей железа и других тяжелых металлов, так как в целом ряде лекарственных веществ допускается содержание примеси железа в значительно больших количествах, чем солей других тяжелых металлов. Соли других тяжелых металлов в присутствии солей железа определяют с помощью сульфида натрия в кислой среде. Следует отметить, что озоление в присутствии концентрированной серной кислоты проводят и перед определением тяжелых металлов в настойках.

Точную навеску испытуемого вещества (около 1 г, если нет других указаний в частной фармакопейной статье) помещают в предварительно прокаленный и точно взвешенный фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель, смачивают 1 мл кислоты серной концентрированной и осторожно (избегая сильного вспенивания вещества) нагревают на пламени или песчаной бане до удаления паров серной кислоты. Продолжают нагревание при более высокой температуре до исчезновения темных частиц. Затем тигель помещают в муфельную печь и прокаливают при температуре около 600°C до постоянной массы, избегая появления пламени, сплавления золы и спекания ее со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

В случае трудного сгорания прибавление кислоты серной концентрированной и прокаливание повторяют.

$$C_x = \frac{(m_{\text{тигель2}} - m_{\text{тигель0}}) \times 100\%}{(m_{\text{тигель1}} - m_{\text{тигель0}})} \quad (1.9)$$

Пример 10

При определении сульфатной золы в субстанции фтивазида масса пустого тигля составила 11,2874 г, масса тигля с навеской – 11,8432 г. Рассчитайте содержание сульфатной золы во фтивазиде, если масса тигля с золой после прокаливания до постоянного значения 11,2879 г. Соответствует ли фтивазид требованиям ФС по показателю «Сульфатная зола» (не более 0,1%)?

$$C_x = \frac{(m_{\text{тигель2}} - m_{\text{тигель0}}) \times 100\%}{(m_{\text{тигель1}} - m_{\text{тигель0}})}$$

$$C_x = [(m_{\text{тигель2}} - m_{\text{тигель0}}) \times 100\%] / (m_{\text{тигель1}} - m_{\text{тигель0}}) = \\ = [(11,2879 \text{ г} - 11,2874 \text{ г}) \times 100\%] / (11,8432 \text{ г} - 11,2874 \text{ г}) = 0,089\% \approx 0,09\%.$$

Вывод: содержание сульфатной золы после сжигания субстанции фтивазида составляет 0,09%. Следовательно, субстанция фтивазида по показателю «Сульфатная зола» соответствует требованию НД.

Зола, нерастворимая в растворе кислоты хлористоводородной 10%. Это, как правило, кремния оксид, который образовался из минеральных веществ, как свойственных производящему растению, так и попавших в ЛРС из окружающей среды (пыль), а в готовых лекарственных формах (чаще таблетки) это аэросил и тальк. Навеску ЛРС сжигают («озоляют»), после чего обрабатывают 10% раствором кислоты хлористоводородной при нагревании на водяной бане.

Жидкость фильтруют через беззольный фильтр. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают, далее аналогично методике определения золы общей.

Пример 11

Для определения общей золы и золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, взята навеска травы зверобоя массой 5,0234 г. Масса тигля – 9,2068 г. Масса тигля после сжигания травы и прокаливания до постоянного значения – 9,5986 г. Масса тигля после обработки 10% раствором хлористоводородной кислоты, сжигания и прокаливания до постоянного значения – 9,2522 г. Соответствует ли трава зверобоя требованиям ФС по показателям «Зола общая» и «Зола, нерастворимая в 10% растворе хлористоводородной кислоты» (соответственно не более 8,0% и не более 1,0%)?

Расчет содержания общей золы (остатка после прокаливания) (X) в процентах проводят по формуле

$$C_x = \frac{(m_{\text{тигель1}} - m_{\text{тигель0}}) \times 100\%}{a}$$

$$C_x = (m_{\text{тигель1}} - m_{\text{тигель0}}) \times 100\% / a = [(9,5986 \text{ г} - 9,2068 \text{ г}) \times 100\%] / 5,0234 \text{ г} = 7,79\%.$$

Расчет содержания золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной, в процентах проводят по формуле

$$C_x = \frac{(m_{\text{тигель2}} - m_{\text{тигель0}}) \times 100\%}{a}$$

$$C_x = (m_{\text{тигель2}} - m_{\text{тигель0}}) \times 100\% / a = [(9,2522 \text{ г} - 9,2068 \text{ г}) \times 100\%] / 5,0234 \text{ г} = 0,9\%.$$

Вывод: трава зверобоя по показателям «Общая зола» и «Зола, нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной» соответствует требованиям ФС.

Потеря в массе при прокаливании. Прокаливание проводят в муфельной печи при температуре около 600°C до постоянной массы, избегая появления пламени, сплавления золы и спекания ее со стенками тигля. По окончании прокаливания тигель охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

Расчет содержания золы (остатка после прокаливания) в процентах проводят по формуле

$$C_x = \frac{(m_{\text{тигель2}} - m_{\text{тигель0}}) \times 100\%}{(m_{\text{тигель1}} - m_{\text{тигель0}})} \quad (1.10)$$

Пример 12

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

$$C_x = \frac{(m_{\text{тигель2}} - m_{\text{тигель0}}) \times 100\%}{(m_{\text{тигель1}} - m_{\text{тигель0}})}$$

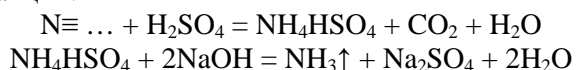
$$C_x = [(m_{\text{тигль2}} - m_{\text{тигль0}}) \times 100\%] / (m_{\text{тигль1}} - m_{\text{тигль0}}) = \\ = [(28,2242 \text{ г} - 27,6976 \text{ г}) \times 100\%] / (28,7684 \text{ г} - 27,6976 \text{ г}) = 49,21\%.$$

Вывод: субстанция магния сульфата по величине «Потери в массе при прокаливании» соответствует требованию ФС.

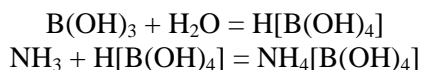
1.3. Определение азота в азотсодержащих органических лекарственных веществах методом Кьельдаля

Метод быстрого измерения пропорций азота в органическом соединении, названный в честь датского химика Йохана Кьельдаля (1849–1900). В выборочной партии азот при нагревании органического вещества с концентрированной кислотой серной в присутствии катализатора переходит в сульфат аммония. После добавления натрия гидроксида вся смесь кипит, высвобождая аммиак. Он растворяется в кислоте (например, в кислоте борной), и аммиак, а значит и азот, определяется в дальнейшем титровании.

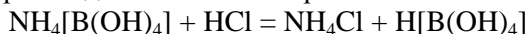
Химизм реакций:



Борная кислота с водой образует тетрагидроксидат, который и взаимодействует с аммиаком.



Собранный отгон, содержащий весь образовавшийся аммиак в виде тетрагидроксидата аммония, титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты. Индикатор метода – метиловый оранжевый.



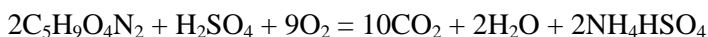
М.э. = М.м. / n, где n – число атомов азота в молекуле вещества.

Пример 13

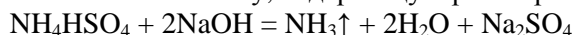
Приведите уравнения реакций, используемых для количественного определения кислоты глутаминовой (М.м. = 147,13 г/моль) методом Кьельдаля. Укажите молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу. Рассчитайте содержание общего азота (А.м. = 14,0 г/моль) в кислоте глутаминовой (не менее 9,4% и не более 9,55%), если на титрование навески массой 0,1012 г затрачено 6,7 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты (K = 1,02). Соответствует ли кислота глутаминовая требованиям ГФ по этому показателю?

Данный метод проходит в несколько стадий. На примере кислоты глутаминовой (молекула указана в виде брутто-формулы – $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_2$).

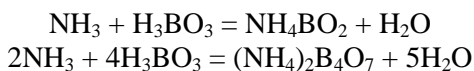
1. Минерализация образца нагреванием с концентрированной серной кислотой:



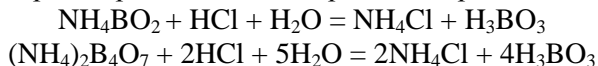
затем на гидросульфат аммония воздействуют гидроксидом натрия, и выделившийся аммиак отгоняют в колбу, содержащую раствор борной кислоты.



2. Реакция выделяющегося аммиака с борной кислотой с образованием солей борной кислоты – метаборной, тетраборат аммония:

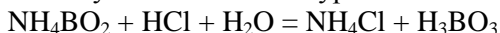


3. Собранный отгон в виде солей аммония борной кислоты оттитровывают 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной:



Упрощённый метод Кьельдаля исключает этап «мокрой» минерализации раствором концентрированной серной кислоты при нагревании. Вместо раствора серной кислоты используют 30% раствор натрия гидроксида.

Для расчётов используют из 4-го этапа уравнение № 1.



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

М.э. (кислоты глютаминовой) = $1 \times \text{М.м. (кислоты глютаминовой)} = 147,13 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C}{1000} \quad (1.11)$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C / 1000 = 147,13 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,014713 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a} \quad (1.12)$$

$$C = V \times K \times T \times 100\% / a =$$

$$= 6,7 \text{ мл} \times 1,02 \times 0,014713 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,1012 \text{ г} = 99,36\%.$$

Составляем пропорцию мольного отношения кислоты глютаминовой и молекулярного азота к их концентрации. Выражаем из пропорции концентрацию молекулярного азота.

$$[\text{М.м. (кислоты глютаминовой)} / C (\text{кислоты глютаминовой})] =$$

$$= [\text{М.м. (N}_2) / C (\text{N}_2)]$$

$$C (\text{N}_2) = C (\text{кислоты}) \times \text{М.м. (N}_2) / \text{М.м. (кислоты)} =$$

$$= 99,36\% \times 28 \text{ г/моль} / 147,13 \text{ г/моль} = 18,908\% \approx 18,91\%.$$

Рассчитываем концентрацию атомарного азота, зная, что молекула азота состоит из 2 атомов азота: $18,91 / 2 = 9,455\% \approx 9,46\%$.

Вывод: кислота глютаминовая соответствует требованиям ФС, так как содержание общего азота по методу Кьельдаля составляет 9,46%, а по нормативной документации содержание общего азота должно быть не менее 9,4% и не более 9,55%.

1.4. Титрованные растворы. Установка титра.

Стандартизация титрованных растворов

Титрованные (рабочие, стандартные) растворы – это растворы с точно известной их концентрацией, приготовленные в соответствии с НД, предназначенные для количественного (титриметрического, объёмного метода) определения химическим способом содержания вещества, в том числе и лекарственного, в субстанциях, экстемпоральных, готовых лекарственных формах и в ЛРС.

В соответствии с международным соглашением в ГФ X, XI и XII, а также в международных фармакопеях в качестве основной единицы количества вещества принят моль. Моль (N) – это такое количество вещества (атомов, молекул, ионов), сколько содержится в 12 г изотопа углерода ¹²C.

Следовательно, содержание вещества в титрованных растворах выражено молярной концентрацией вещества, или молярности (моль/л), или в молярной концентрации эквивалента вещества (моль/л•экв).

$$C = \frac{N}{V_{p-pa}} \quad (1.13)$$

$$C.э. = \frac{N_{эв.}}{V_{p-pa}} \quad (1.14)$$

Концентрация титрованного раствора (титранта) обычно выражается его молярностью, титром или титром по определяемому веществу.

Молярность (M) – это выраженное в молях количество растворенного вещества, содержащееся в одном литре раствора (размерность – моль/л). Молярность вычисляется как отношение количества растворенного вещества к объему раствора.

$$C = \frac{N}{V_{p-pa}}$$

Титр (T) – это выраженная в миллиграммах или граммах масса растворенного вещества, содержащаяся в одном миллилитре раствора. Титр вычисляют как отношение массы растворенного вещества к объему раствора (размерность – мг/мл или г/мл). Титр титранта по определяемому веществу – это выраженная в миллиграммах или граммах масса определяемого вещества, эквивалентная одному миллилитру данного титранта.

$$T = \frac{m}{V_{p-pa}} \quad (1.15)$$

Титр по определяемому веществу вычисляют, исходя из молярности или титра титранта с учетом стехиометрических коэффициентов уравнения химической реакции, протекающей при титровании, и молярных масс реагирующих веществ (размерность – мг/мл или г/мл).

Концентрацию раствора выражают также числом грамм-эквивалентов вещества в одном литре раствора. Такие растворы называются нормальными и обозначаются символом «н».

Грамм-эквивалентом называется число граммов вещества, равное его эквиваленту.

Эквивалент вещества – это такое количество вещества, которое реагирует с 1 г водорода или вытесняет такое же количество водорода из его соединений. Таким образом, эквивалентом называют реальную или условную частицу вещества, которая в данной реакции реагирует с одним атомом или ионом водорода, или одним электроном. Фактор эквивалентности – число, обозначающее, какая доля реальной частицы вещества эквивалентна одному иону водорода в данной

кислотно-основной реакции или одному электрону в данной окислительно-восстановительной реакции.

$$f_{\text{экв.}} = \frac{C}{C_{\text{э.}}} \quad (1.16)$$

Следовательно, через эквивалент вещества можно дать определение фактор эквивалентности – это число, показывающее, какая доля вещества реально эквивалентна одному атому водорода или гидроксид-аниона в кислотно-основной реакции или одному электрону в окислительно-восстановительной реакции.

Величина эквивалентной массы определяется, исходя из химической формулы вещества и его принадлежности к тому или иному классу химических соединений. Следовательно, эквивалент данного вещества может изменяться в различных реакциях; величина его зависит от конкретной реакции, в которой вещество участвует.

Для приготовления титрованного раствора применяют химически чистые вещества, устойчивые при хранении (установочные вещества). Точную навеску такого вещества количественно переносят в мерную колбу, растворяют в воде, доводят водой до метки и тщательно перемешивают.

Если вещество нельзя получить в достаточно чистом виде или его концентрация изменяется при хранении раствора, то готовят раствор приближительной концентрации. После этого устанавливают титр полученного раствора по стандартному раствору или точной навеске другого химически чистого вещества, устойчивого при хранении.

Взаимосвязи между показателями выражений концентрации растворов. Любой раствор состоит из растворённого вещества и растворителя. Растворы, которые содержат малое количество растворённого вещества, несоизмеримое с количеством растворителя (в фармацевтической практике – концентрация раствора лекарственного вещества, которая значительно меньше концентрированных растворов, в качестве внутриаптечной заготовки для бюреточной установки), называются разбавленными.

Молярная концентрация растворённого вещества – отношение количества растворённого вещества к объёму его раствора (моль/л):

$$C = \frac{N}{V_{p-pa}}$$

Единица измерения – моль/л. Молярная концентрация обозначается иногда буквой «М», которую ставят после числа. Если в 1 л раствора содержится 1 моль растворённого вещества, то молярная концентрация этого раствора равна 1 моль/л, или называется одномолярным, и обозначается 1М.

Так как количество растворённого вещества равно

$$N = \frac{m}{M_{\text{м.}}} \quad (1.17)$$

В данном случае молярная концентрация равна

$$C_m = \frac{m}{M_{\text{м.}} \times V_{p-pa}} \quad (1.18)$$

Молярная концентрация эквивалента растворённого вещества – отношение количества эквивалента вещества к объёму раствора:

$$C_{\text{э.}} = \frac{N_{\text{экв.}}}{V_{\text{р-ра}}}$$

Единица измерения молярной концентрации эквивалента – моль/л. Однако следует в расчётах применять единицу измерения моль/л•экв, чтобы не запутаться между двумя видами молярных концентраций. Молярная концентрация эквивалента иногда обозначается буквой «н.», которую ставят после числа, с указанием в скобках фактора эквивалентности. Например: $C(\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4) = 1$ моль/л, или $C(\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4) = 1\text{M}$ или $1\text{M}(\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4)$, или 1 н. раствор H_2SO_4 ($F_{\text{экв.}} = \frac{1}{2}$).

Так как количество эквивалентов растворённого вещества можно рассчитать по формуле

$$N_{\text{экв.}} = \frac{m}{M_{\text{э.}}} \quad (1.19)$$

Молярная концентрация эквивалента растворённого вещества будет рассчитываться по формуле

$$C_{\text{э.}} = \frac{m}{M_{\text{э.}} \times V_{\text{р-ра}}} \quad (1.20)$$

Между молярной концентрацией и молярной концентрацией эквивалента существует взаимосвязь:

$$C_{\text{э.}} = \frac{C}{F_{\text{экв.}}} \quad (1.21)$$

$$C = C_{\text{э.}} \times F_{\text{экв.}} \quad (1.22)$$

Молярные массы эквивалентов сложных веществ можно рассматривать по формулам:

$$M_{\text{э.}} (\text{кислоты}) = F_{\text{экв.}} (\text{кислоты}) \times M_{\text{м.}} (\text{кислоты}) \quad (1.23)$$

$$F_{\text{экв.}} (\text{кислоты}) = 1 / \text{основность кислоты} \quad (1.24)$$

Например, $M_{\text{э.}} (\text{H}_2\text{SO}_4) = \frac{1}{2} \times M_{\text{м.}} (\text{H}_2\text{SO}_4) = \frac{1}{2} \times 98 \text{ г/моль} = 49 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$M_{\text{э.}} (\text{основания}) = F_{\text{экв.}} (\text{основания}) \times M_{\text{м.}} (\text{основания}) \quad (1.25)$$

$$F_{\text{экв.}} (\text{основания}) = 1 / \text{кислотность основания} \quad (1.26)$$

Например, $M_{\text{э.}} (\text{Ca(OH)}_2) = \frac{1}{2} \times M_{\text{м.}} (\text{Ca(OH)}_2) = \frac{1}{2} \times 74 \text{ г/моль} = 37 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$M_{\text{э.}} (\text{соли}) = F_{\text{экв.}} (\text{соли}) \times M_{\text{м.}} (\text{соли}) \quad (1.27)$$

$$F_{\text{экв.}} (\text{соли}) = 1 / (\text{число атомов металла} \times \text{валентность металла}) \quad (1.28)$$

Например, $M_{\text{э.}} (\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3) = [1 / (2 \times 3)] \times M_{\text{м.}} (\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3) = 1/6 \times 342 \text{ г/моль} = 57 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

Титр раствора – масса растворённого вещества в 1 мл раствора:

$$T = \frac{m}{V_{\text{р-ра}}}$$

Связь между титром раствора, молярной концентрацией и молярной концентрацией эквивалента можно представить формулами

$$C = \frac{T \times 1000}{M.м.} \quad (1.29)$$

$$C.э. = \frac{T \times 1000}{M.э.} \quad (1.30)$$

Установка титра

Установка титра может проводиться несколькими методами:

- Метод отдельных навесок.
- Метод пипетирования.

Метод отдельных навесок

Пример 14.

Установка титра 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по натрия хлориду в присутствии индикатора калия хромата. На титрование натрия хлорида пошло 20 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата. Для титрования берут 3–5 навесок натрия хлорида и каждую навеску взвешивают на аналитических весах. Приготовленный раствор серебра нитрата заливают в бюретку, предварительно промытую этим же раствором. К навеске натрия хлорида, находящейся в конической колбе и растворённой в 25 мл воды очищенной, прибавляют 2 мл раствора калия хромата и при энергичном взбалтывании титруют раствором серебра нитрата, пока не появится красное не исчезающее окрашивание. М.м. натрия хлорида = 58,44 г/моль. М.м. серебра нитрата = 231,88 г/моль.

Для того чтобы на титрование пошло не более 25 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, необходимо взять определённую навеску натрия хлорида.

$$a = \frac{M.м. \times C.э. \times V_{\text{задан.}}}{1000} \quad (1.31)$$

$$a = M.м. \times C.э. \times V_{\text{задан.}} / 1000 = 58,44 \text{ г/моль} \times 0,1 \text{ моль/л} \times 20 \text{ мл} / 1000 = 0,11688 \text{ г.}$$

Концентрацию титрованного раствора серебра нитрата можно высчитать по формуле

$$C.э. = \frac{a \times 1000}{M.м. \times V_{\text{задан.}}} \quad (1.32)$$

$$C.э. = (a \times 1000) / (M.м. \times V_{\text{задан.}}) = (0,11688 \text{ г} \times 1000) / (58,44 \text{ г/моль} \times 20 \text{ мл}) = 0,1 \text{ моль/л.}$$

Титр 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по натрия хлориду рассчитывают по формуле

$$T = \frac{C.э. \times M.м.}{1000} = \frac{a \times M.м.(AgNO_3)}{M.м.(NaCl) \times V_{\text{задан.}}} \quad (1.33)$$

$$T = [a \times M.м. (AgNO_3)] / [M.м. (NaCl) \times V_{\text{задан.}}] = [0,11688 \text{ г} \times 231,88 \text{ г/моль}] / [58,44 \text{ г/моль} \times 20 \text{ мл}] = 0,02319 \text{ г/мл.}$$

Вывод: титр 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по натрия хлориду составляет 0,02319 г/мл.

Метод пипетирования

Пример 15

Рассчитать титр раствора серебра нитрата и молярную концентрацию эквивалента раствора серебра нитрата методом пипетирования. На титрование раствора натрия хлорида потрачено 5 мл 0,05 моль/л раствора серебра нитрата. М.м. натрия хлорида 58,44 г/моль. М.м. серебра нитрата = 231,88 г/моль.

Для приготовления 0,1 моль/л раствора натрия хлорида объёмом 100 мл рассчитывают навеску соли. Навеску натрия хлорида взвешивают на аналитических весах и осторожно через воронку переносят в мерную колбу, смывают порошок натрия хлорида водой очищенной и растворяют навеску в небольшом количестве воды очищенной. После растворения навески раствор доводят водой очищенной до метки 100 мл, закрывают колбу пробкой и тщательно перемешивают раствор.

Рассчитывают навеску порошка натрия хлорида:

$$a = \frac{M.м. \times C.э. \times V_{\text{задан.}}}{1000} \quad (1.34)$$

$$a = M.м. \times C.э. \times V_{\text{задан.}} / 1000 = 58,44 \text{ г/моль} \times 0,1 \text{ моль/л} \times 100 \text{ мл} / 1000 = 0,5844 \text{ г.}$$

Рассчитывают титр натрия хлорида:

$$T = \frac{a}{V_{\text{колбы}}} \quad (1.35)$$

$$T = a / V_{\text{колбы}} = 0,5844 \text{ г} / 100 \text{ мл} = 0,005844 \text{ г/мл.}$$

Рассчитывают молярную массу эквивалента натрия хлорида:

$$C.э. = \frac{a \times 1000}{M.м. \times V_{\text{колбы}}} \quad (1.36)$$

$$C.э. = (a \times 1000) / (M.м. \times V_{\text{колбы}}) = (0,5844 \text{ г} \times 1000) / (58,44 \text{ г/моль} \times 100 \text{ мл}) = 0,1 \text{ моль/л.}$$

Для титрования отбирают из мерной колбы 2 мл раствора натрия хлорида, переносят раствор в коническую колбу для титрования вместимостью 250 мл, разбавляют водой очищенной до 10 мл, добавляют 2–5 капель раствора индикатора калия хромата (каждый раз одинаковое количество). Раствор титруют приблизительно 0,05 моль/л раствором серебра нитрата. Титрование продолжают до тех пор, пока не появится жёлто-розовое исчезающее окрашивание. Концентрацию раствора серебра нитрата и титр раствора серебра нитрата рассчитывают по формуле

$$C.э.(AgNO_3) = \frac{C.э.(NaCl) \times V(NaCl)}{V(AgNO_3)} \quad (1.37)$$

$$C.э.(AgNO_3) = C.э.(NaCl) \times V(NaCl) / V(AgNO_3) = 0,1 \text{ моль/л} \times 2 \text{ мл} / 5 \text{ мл} = 0,04 \text{ моль/л.}$$

Рассчитывают титр раствора серебра нитрата по раствору натрия хлорида:

$$T = \frac{C.э. \times M.м.}{1000}$$

$$T = C.э. \times M.м. / 1000 = 0,04 \text{ моль/л} \times 231,88 \text{ г/моль} / 1000 = 0,00928 \text{ г/мл.}$$

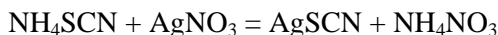
Вывод: титр раствора серебра нитрата составляет 0,00928 г/мл; молярная концентрация эквивалента раствора серебра нитрата составляет 0,04 моль/л.

Пример 16

Раствор 0,1 моль/л (0,1 н) аммония тиоцианата (роданида). 7,612 г аммония тиоцианата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000 мл. М.м. (NH₄SCN) = 76,12 г/моль. Рассчитайте титр 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по аммония роданиду.

Установка титра. К 20,0 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата прибавляют 25 мл воды, 2 мл 2 М раствора кислоты азотной, 2 мл 10% раствора железа аммония сульфата и титруют приготовленным раствором аммония тиоцианата до появления красновато-желтого окрашивания.

Химизм реакции:



$$T = \frac{Mэ \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 76,12 \text{ г/моль} \times 0,1 \text{ моль/л} / 1000 = 0,007612 \text{ г/мл.}$$

$$0,007612 \text{ г} = 7,612 \text{ мг.}$$

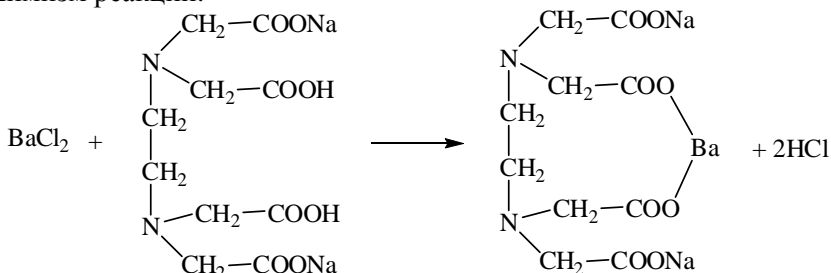
Вывод: 1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 7,612 мг NH₄SCN.

Пример 17

Раствор 0,05 моль/л (0,1 н) бария хлорида и магния хлорида. 12,2 г бария хлорида растворяют в воде очищенной и доводят объем раствора водой очищенной до 1000 мл. А.м. (бария) = 137,3 г/моль. Эквивалентный объем магния хлорида составляет 9,92 мл.

Установка титра. К 10,0 мл приготовленного раствора бария хлорида прибавляют 60 мл воды очищенной, 3 мл раствора аммиака концентрированного, от 0,5 до 1 мг фталеинового пурпурного и титруют 0,05 моль/л раствором натрия эдетата. Когда окраска раствора начнет ослабевать, прибавляют 50 мл спирта 96% и продолжают титрование до исчезновения синевато-фиолетового окрашивания.

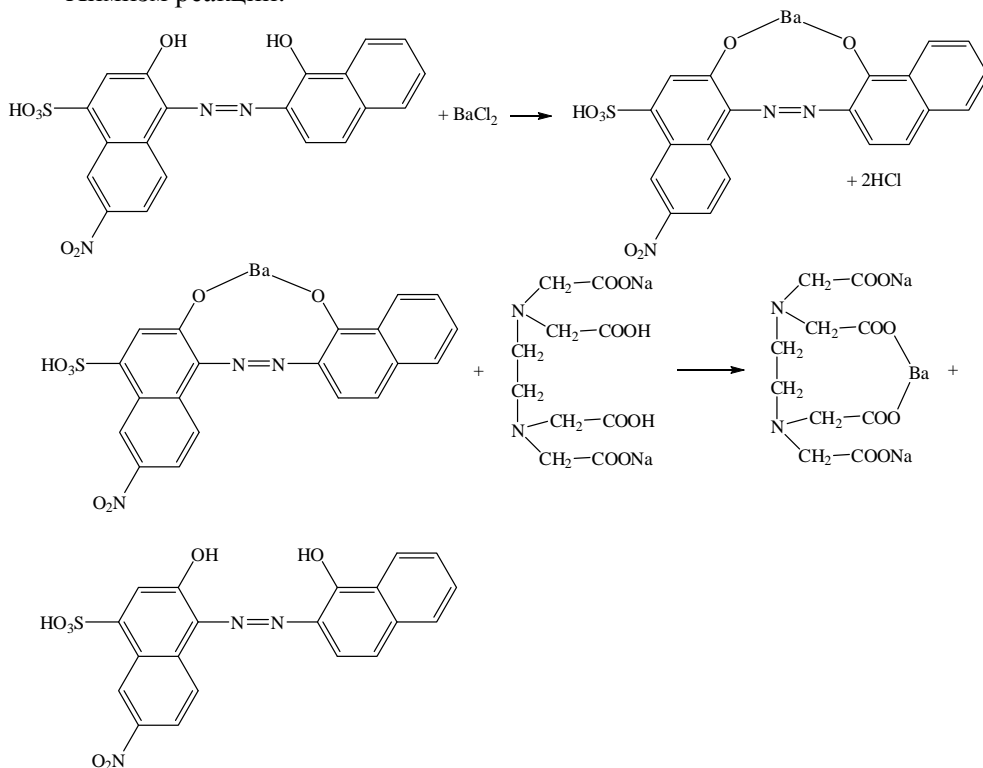
Химизм реакции:



Установка титра (2). К 10 мл приготовленного раствора бария хлорида прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 20,0 мл 0,05 моль/л раствора

натрия эдетата и 50 мг тритурации кислотного хром черного специального (эриохром черный Т). Избыток натрия эдетата титруют 0,1 н. раствором магния сульфата до фиолетового окрашивания.

Химизм реакции:



К рассчитывают по формуле

$$K = \frac{V_1 \times K_1 - V_2 \times K_2}{V_{\text{колбы}}}$$

V_1 и V_2 – объемы титрованных растворов натрия эдетата и магния сульфата;

K_1 и K_2 – коэффициенты поправки указанных растворов соответственно;

$V_{\text{колбы}}$ – объем приготовленного раствора, использованный в определении.

Прямое определение солей бария титрованием трилоном Б с индикатором эриохром черный Т в щелочной среде не используется. Это связано с малой выразительностью перехода окраски индикатора в точки эквивалентности. Для исправления такого положения дел применяется способ обратного титрования, при котором в анализируемый раствор с солью бария добавляется избыток трилона Б. Затем избыток трилона Б оттитровывается стандартным раствором магния (например, хлорида магния). В результате этой процедуры переход окраски анализируемого раствора становится отчетливым. Это связано с тем, что в растворе переход окраски раствора определяет изменение концентрации ионов магния.

К 10 мл приготовленного раствора бария хлорида прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора (рН = 10); 20,0 мл ($\approx 0,05$ моль/л) раствора трилона Б и на шпатель эриохром черный Т. Избыток трилона Б титруют 0,05 моль/л раствором хлорида магния до смены окраски раствора с синей на красную.

Молярная концентрация трилона Б рассчитывается следующим образом:

$$C_{\text{титр.}} = \frac{C_1 \times V_1 + C_2 \times V_2}{V_{\text{титр.}}}$$

$$C_{\text{титр.}} = (C_1 \times V_1 + C_2 \times V_2) / V_{\text{титр.}} = \\ = (0,05 \text{ моль/л} \times 10 \text{ мл} + 0,05 \text{ моль/л} \times 9,92 \text{ мл}) / 20 \text{ мл} = 0,04980 \text{ г/мл.}$$

Рассчитывают титр трилона Б по раствору бария хлорида.

$$T = \frac{A.M. \times C_{\text{титр.}}}{1000} \quad (1.38)$$

$$T = A.M. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 137,3 \text{ г/моль} \times 0,04980 \text{ г/мл} / 1000 = 0,00684 \text{ г/мл.} \\ 0,00684 \text{ г/мл} = 6,84 \text{ мг/мл.}$$

Вывод: 1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 6,84 мг $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Стандартизацию титрованных растворов проводят в соответствии с ГФ XII. Если титрованный раствор используют в количественном анализе, в котором конечную точку титрования определяют электрометрическим методом (например, методом амперометрии или потенциометрии), раствор стандартизуют тем же методом.

Различие в выражениях концентрации титрованных растворов связано с зависимостью молярной массы эквивалента раствора титранта от фактора эквивалентности в методах кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования, где

М.м. – молярная масса вещества (г/моль);

М.э. – молярная масса эквивалента вещества (г/моль•экв);

$F_{\text{экв.}}$ – фактор эквивалентности;

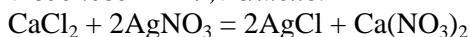
$M.э. = F_{\text{экв.}} \times M.м.$

Если $F_{\text{экв.}} = 1$, то молярная масса вещества равна молярной массе эквивалента вещества ($M.э. = M.м.$), то титрованный раствор, содержащий 1 моль вещества в 1 л раствора, называется молярным (М или моль/л).

Если $F_{\text{экв.}} = 1 / n$ (n – число эквивалентности вещества в данной химической реакции), тогда $M.э. = M.м. / n$, то титрованный раствор, содержащий 1 моль эквивалента вещества в 1 л раствора, называется нормальным (н. или моль/л•экв). Если в основе титриметрического метода количественного определения лежит окислительно-восстановительная реакция, то фактор эквивалентности будет равен количеству отданных или принятых электронов.

Пример 18

Рассчитайте молярную массу эквивалента и титр по определяемому веществу для кальция хлорида методом прямой аргентометрии с использованием в качестве раствора титранта 0,05 моль/л раствора серебра нитрата. М.м. кальция хлорида 6-водного = 219,0 г/моль.



$$K(\text{CaCl}_2) = 1, K(\text{AgNO}_3) = 2.$$

$$K_{\text{стех.}} = 1:2 = \frac{1}{2}.$$

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1:2 = \frac{1}{2}.$$

$$\text{М.э.} = F_{\text{экв.}} \times \text{М.м.} = \frac{1}{2} \times 219,0 \text{ г/моль} = 109,5 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 109,5 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,05 \text{ моль/л} / 1000 = 0,005475 \text{ г/мл.}$$

Вывод: М.э. кальция хлорида = 109,5 г/моль•экв, T = 0,005475 г/мл.

Под условной частицей (УЧ) в ГФ X, XI и XII подразумевается доля иона, атома или молекулы, ответственная за передачу одного электрона в окислительно-восстановительных реакциях или передачи одного протона в кислотно-основных реакциях. УЧ – это и есть эквивалент (экв).

Молярная, или молярность (М), и нормальная (н) концентрации титрованного раствора взаимосвязаны между собой следующей зависимостью:

$$C(X) = M(X) = N(X) \times F_{\text{экв.}}(X) \quad (1.39)$$

Иными словами, обычная концентрация вещества, это и есть молярная концентрация вещества, равная количеству вещества (N), растворённого в 1 л раствора при условии, что фактор эквивалентности равен 1.

Пример 19

Рассчитайте молярную концентрацию эквивалента кислоты серной по определяемому веществу при условии, что молярная концентрация равна 0,1 моль/л.

C = 1 моль/л (М). Из справочного материала (ГФ XI, выпуск 2, с. 61 «Титрованные растворы») находим, что с данной концентрацией раствора титранта (кислоты серной) приготовлен из УЧ = $\frac{1}{2}$.

Cн. = 1 моль/л / 2 = 0,5 моль/л•экв (н) по определяемому веществу.

Вывод: молярная концентрация эквивалента кислоты серной составляет 0,5 моль/л•экв (н).

При взаимодействии в кислотно-основных реакциях с веществами основного характера кислота серная ведёт себя как двухосновная кислота (отдаёт два протона) и, следовательно, молярная концентрация эквивалента будет равна половине молярной концентрации.

Наряду с молярной концентрацией и молярной концентрацией эквивалента (нормальность) раствора существует ещё один показатель концентрации раствора – титр. Титр – масса растворённого вещества в г, содержащаяся в 1 мл титрованного раствора.

$$T = \frac{a_{\text{задан.}}}{V_{\text{задан.}}} \quad (1.40)$$

Титрованные растворы (рабочие растворы), применяемые в фармацевтическом анализе согласно ГФ X, XI и XII, приготавливаются тремя способами:

1. По точной навеске соответствующего химически чистого вещества.
2. По навеске вещества, позволяющей приготовить раствор приблизительно требуемой концентрации, желательнее большей, а затем доводят концентрацию до требуемой путём добавления необходимого количества воды.

3. По разбавлению фиксала (стандарт-титр) – концентрированный титрованный раствор вещества, запаянный в специальную ампулу.

Донышко ампулы разбивается специальным бойком, прилагаемым к упаковке, и через широкогорлую воронку выливается в сосуд, где и доводится водой до метки, обычно до 1 л. Навеску вещества, необходимую для приготовления заданного объёма титрованного раствора, рассчитывают в зависимости от способа выражения концентрации титрованного раствора.

Если концентрация раствора выражается в молярной массе вещества, то формула будет следующая:

$$a_{\text{задан.}} = \frac{C_{\text{титр.}} \times M_{\text{м.}} \times V_{\text{задан.}}}{1000} \quad (1.41)$$

где

1000 – множитель, позволяющий перевести литры в миллилитры. Остальные обозначения смотри выше.

Первым способом приготавливаются титрованные растворы стойких химических веществ, концентрация растворов которых не меняется длительное время (например, калия дихромат, калия йодат и др.). Вторым способом приготавливаются титрованные растворы с неустойчивой концентрацией после приготовления (например, калия перманганат, аммония роданид и др.). Самый простой, быстрый способ приготовления титрованных растворов – это использование фиксалов.

Титрованные растворы можно готовить с использованием фиксалов (стандарт-титров). Стандарт-титры представляют собой точные навески реактивов или точные объёмы концентрированных растворов реактивов, расфасованные в маркированные ампулы из стекла или полиэтилена. Стандарт-титры предназначены для приготовления титрованных растворов 0,1 н. концентрации. Содержимое ампулы количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 дм³ (1000 мл) или 0,5 дм³ (500 мл) в зависимости от наименования стандарт-титра, растворяют, добавляют, если нужно, вспомогательные реактивы, доводят водой очищенной до метки и перемешивают.

Пример 20

Рассчитайте навеску натрия тиосульфата 5-водного (М.м. = 158,11 г/моль) для приготовления 3 л 0,01 моль/л титрованного раствора.

$$a_{\text{задан.}} = \frac{C_{\text{титр.}} \times M_{\text{м.}} \times V_{\text{задан.}}}{1000}$$

$$a_{\text{задан.}} (\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}) = C_{\text{титр.}} (\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}) \times M_{\text{м.}} (\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}) \times V_{\text{задан.}} / 1000 = 0,01 \text{ моль/л} \times 158,11 \text{ г/моль} \times 3000 \text{ мл} / 1000 = 4,74 \text{ г.}$$

Вывод: навеска натрия тиосульфата пятиводного составляет 4,74 г.

Если концентрация титрованного раствора выражена молярной массой эквивалента, то навеску рассчитывают по формуле

$$a_{\text{задан.}} = \frac{C_{\text{титр.}} \times M_{\text{э.}} \times V_{\text{задан.}}}{1000}$$

Пример 21

Рассчитайте навеску калия бромата (М.м. = 167,00 г/моль) для приготовления 2 л титрованного раствора с концентрацией 0,05 моль/л, $УЧ(KBrO_3) = 1/6$.

$$М.э.(KBrO_3) = 1/6 \times М.м.(KBrO_3) = 167,00 \text{ г/моль} / 6 = 27,83 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$a_{\text{задан.}} = \frac{C_{\text{титр.}} \times М.э. \times V_{\text{задан.}}}{1000}$$

$$a_{\text{задан.}}(KBrO_3) = C_{\text{титр.}}(KBrO_3) \times М.э.(KBrO_3) \times V_{\text{задан.}} / 1000 = 0,05 \text{ моль/л} \cdot \text{экв} \times 27,83 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 2000 \text{ мл} / 1000 = 2,78 \text{ г.}$$

Вывод: навеска калия бромата составляет 2,78 г.

Навеску вещества также можно рассчитать по величине титра. Величину титра можно найти в ГФ XI. Используется формула

$$a_{\text{задан.}} = T \times V_{\text{задан.}} \quad (1.42)$$

Пример 22

Рассчитайте навеску серебра нитрата для приготовления 4,5 л титрованного раствора с концентрацией 0,1 моль/л, если 1 мл этого раствора по ГФ XI должен содержать 0,008495 г серебра нитрата.

$$a_{\text{задан.}} = T \times V_{\text{задан.}} = 0,008495 \text{ г/мл} \times 4500 \text{ мл} = 38,23 \text{ г.}$$

Вывод: навеска серебра нитрата составляет 38,23 г.

Если готовится титрованный раствор из концентрированного раствора, у которого известна концентрация и плотность из НД, то формулы расчёта навески вещества будут иметь следующий вид:

1. Приготовление по массе, г.

$$a_{\text{задан.}} = \frac{C_{\text{титр.}} \times М.м. \times V_{\text{задан.}} \times 100\%}{1000 \times \omega\%} = \frac{С.э. \times М.э. \times V_{\text{задан.}} \times 100\%}{1000 \times \omega\%} = \frac{T \times V_{\text{задан.}} \times 100\%}{\omega\%} \quad (1.43)$$

где

ω – массовая доля вещества в исходном растворе, используемом для приготовления титрованного раствора, %;

100% – для сокращения процентов, в которых выражена массовая доля.

Остальные обозначения смотри выше.

2. Приготовление по объёму, мл.

$$a_{\text{задан.}} = \frac{C_{\text{титр.}} \times М.м. \times V_{\text{задан.}} \times 100\%}{1000 \times \omega\% \times \rho} = \frac{С.э. \times М.э. \times V_{\text{задан.}} \times 100\%}{1000 \times \omega\% \times \rho} = \frac{T \times V_{\text{задан.}} \times 100\%}{\omega\% \times \rho} \quad (1.44)$$

Пример 23

Рассчитайте навеску в г и мл двумя способами концентрированной кислоты хлористоводородной (М.м. = 36,46 г/моль) для приготовления 2,5 л 0,02 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, если концентрированная кислота хлористоводородная содержит 36,5% хлороводорода.

$$a_{\text{задан.}} = \frac{C_{\text{титр.}} \times М.м. \times V_{\text{задан.}} \times 100\%}{1000 \times \omega\%}$$

$$a_{\text{задан.}} = C_{\text{титр.}} \times \text{М.м.} \times V_{\text{задан.}} \times 100\% / 1000 \times \omega\% = 0,02 \text{ моль/л} \times 36,46 \text{ г/моль} \times \\ \times 2500 \text{ мл} \times 100\% / 1000 \times 36,5\% = 4,99 \text{ г.}$$

Можно также рассчитать необходимый объём указанного концентрированного раствора, зная плотность данного концентрированного раствора. Плотность кислоты хлористоводородной концентрированной с содержанием 36,5% хлороводорода составляет 1,174–1,188 г/мл.

$$a_{\text{задан.}} = \frac{C_{\text{титр.}} \times \text{М.м.} \times V_{\text{задан.}} \times 100\%}{1000 \times \omega\% \times \rho} \quad (1.45)$$

$$a_{\text{задан.}} = C_{\text{титр.}} \times \text{М.м.} \times V_{\text{задан.}} \times 100\% / 1000 \times \omega\% \times \rho = 0,02 \text{ моль/л} \times 36,46 \text{ г/моль} \times \\ \times 2500 \text{ мл} \times 100\% / 1000 \times 36,5\% \times 1,188 \text{ г/мл} = 4,204 \text{ мл} \approx 4,2 \text{ мл.}$$

Вывод: навеска концентрированной серной кислоты для приготовления составляет 4,99 г, с учётом плотности – 4,2 мл.

Из фиксаналов (стандарт-титров) можно приготовить титрованные растворы различной концентрации, используя мерные колбы различной номинальной вместимости, а не только той концентрации, которая указана на этикетке стандарт-титра. Например, если на этикетке фиксанала указано, что раствор используется для приготовления 0,1 моль/л раствора, при этом надо довести объём до 1000 мл в мерной колбе на 1000 мл. Но можно из фиксанала 0,1 моль/л приготовить титрованный раствор с концентрацией в 2 раза меньшей – 0,05 моль/л. Для этого надо взять мерную колбу вместимостью 2000 мл и довести объём соответственно до 2000 мл и т. д.

При использовании мерных колб вместимостью больше, чем 1000 мл, титрованные растворы будут меньшей концентрации, при использовании менее 1000 мл – большей концентрации.

Формулы расчётов при использовании мерных колб номинальной вместимостью более 1000 мл:

$$C_{\text{титр.}} = \frac{M_{\text{.м.}} \times V_0}{V_{\text{колбы}}} \quad (1.46)$$

В случае если фиксанал приготовлен с использованием раствора, приготовленного из условных частиц вещества, то используется формула

$$C_{\text{э.}} = \frac{M_{\text{.э.}} \times V_0}{V_{\text{колбы}}} \text{ или } C_{\text{э.}} = \frac{C_{0.\text{э.}} \times V_{\text{колбы}}}{V_0} \quad (1.47)$$

Формулы расчётов при использовании мерных колб номинальной вместимостью менее 1000 мл:

$$C = \frac{M_{\text{.м.}} \times V_{\text{колбы}}}{V_0} \text{ или } C = \frac{C_0 \times V_{\text{колбы}}}{V_0} \quad (1.48)$$

В случае если фиксанал приготовлен с использованием раствора, приготовленного из условных частиц вещества, то используется формула

$$C_{\text{э.}} = \frac{M_{\text{.э.}} \times V_{\text{колбы}}}{V_0} \quad (1.49)$$

Пример 24

Рассчитайте вместимость мерной колбы для приготовления 1 н. раствора кислоты серной из фиксанала, содержащего 0,1 моль/л•экв серной кислоты.

$$C_{\text{э.}} = \frac{M_{\text{э.}} \times V_{\text{колбы}}}{V_0}$$

Выражаем из формулы V_0 .

$$V_0 = \frac{M_{\text{э.}} \times V_{\text{колбы}}}{C_{\text{э.}}}$$

$$V_0 (\text{H}_2\text{SO}_4) = M_{\text{э.}} \times V_{\text{колбы}} / C_{\text{э.}} = 0,1 \text{ н.} \times 1000 \text{ мл} / 1 \text{ н.} = 100 \text{ мл.}$$

Вывод: для приготовления 1 н. титрованного раствора кислоты серной из указанной концентрации следует взять мерную колбу с номинальным объёмом 100 мл.

Пример 25

Рассчитайте концентрацию титрованного раствора, если навеску из фиксанала, равную 0,1 моль/л натрия тиосульфата, растворили в мерной колбе вместимостью 3000 мл.

$$C = \frac{C_{0.\text{э.}} \times V_{\text{колбы}}}{V_0}$$

$$C = C_{0.\text{э.}} \times V_{\text{колбы}} / V_0 = 0,1 \text{ моль/л} \times 1000 \text{ мл} / 3000 \text{ мл} = 0,033 \text{ моль/л.}$$

Вывод: полученная концентрация титрованного раствора натрия тиосульфата составила 0,033 моль/л.

Стандартизация титрованного раствора

После приготовления титрованного раствора необходимо его стандартизировать. Стандартизация титрованного раствора – это установление его точной концентрации, необходимой при объёмных количественных методах анализа. Для стандартизации используют первичные стандарты.

Требования к первичным стандартам:

1. Должны иметь состав установленной химической формулы.
2. Не должны изменяться при длительном хранении качественно и количественно.
3. Должны обладать большой молекулярной массой, чтобы при взвешивании была минимальная погрешность.

Также для стандартизации можно использовать вторичные стандарты – это титрованные растворы с установленной концентрацией, которые способны взаимодействовать со стандартизируемыми веществами.

Например, для стандартизации титрованных растворов кислоты хлористоводородной используется первичный стандарт натрия гидроксида (ГФХ, XI, XII). В то же время можно использовать и титрованный раствор натрия гидроксида.

Концентрация титрованных растворов не должна отличаться от указанной более чем на 10%. Молярность титрованных растворов определяют с точностью до 0,2%.

Растворы более разведенные, чем описанные ниже, получают разведением последних водой, свободной от углерода диоксида. Поправочные коэффициенты полученных растворов такие же, как у исходных растворов. Исключение составляют титрованные растворы для окислительно-восстановительного титрования, которые после разбавления нуждаются в повторной установке титра. Растворы с молярностью ниже 0,1 моль/л готовят непосредственно перед использованием.

В описании каждого титрованного раствора указывается теоретическое содержание химически чистого вещества в миллиграммах в 1 мл раствора.

Титрованные растворы хранят при комнатной температуре, защищая их, при необходимости, от воздействия углерода диоксида, влаги воздуха и от прямых солнечных лучей.

Для расчёта концентрации титрованного раствора используют 2 метода:

1. По навеске химически чистого вещества (первичный стандарт).
2. По титрованному раствору известной концентрации (вторичный стандарт).

При расчёте концентрации стандартизируемого титрованного раствора используют формулу (при использовании первичного стандарта)

$$C.э. = n. = \frac{a_{\text{стандарт.}} \times 1000}{M.э. \times V_{\text{стандарт.}}}$$

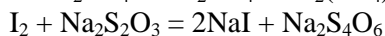
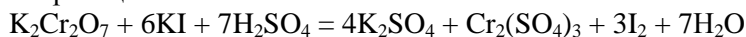
где

1000 – множитель, переводящий литры в миллилитры. Остальные обозначения смотри выше.

Пример 26

Рассчитайте концентрацию титрованного раствора натрия тиосульфата, если на титрование 0,1546 г калия дихромата (М.м. = 294,18 г/моль) израсходовано 29,5 мл раствора титранта.

Химизм реакций



$$F_{\text{экв.}}(K_2Cr_2O_7) = 1/6.$$

$$M.э. (K_2Cr_2O_7) = 1/6 \times M.м. (K_2Cr_2O_7) = 294,18 \text{ г/моль} / 6 = 49,03 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$C.э. = n. = \frac{a_{\text{стандарт.}} \times 1000}{M.э. \times V_{\text{стандарт.}}} \quad (1.50)$$

$$C.э.(Na_2S_2O_3) = a_{\text{стандарт.}} \times 1000 / M.э. \times V_{\text{стандарт.}} = 0,1546 \text{ г} \times 1000 / 49,03 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 29,5 \text{ мл} = 0,1068 \approx 0,107 \text{ моль/л.}$$

По второму способу (при использовании вторичного стандарта) расчёт концентрации стандартизируемого титрованного раствора производится по формуле

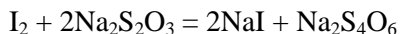
$$C_{\text{стандарт.}} = M = \frac{C_{\text{титр.}} \times V_{\text{втор.станд.}}}{V_{\text{стандарт.}}} \quad (1.51)$$

Объём стандартизируемого раствора, взятый на анализ по стандартизации, обычно составляет 20–25 мл.

Пример 27

Рассчитайте концентрацию раствора йода (ГФ XI, с. 69), если на титрование йода объёмом раствора 25 мл израсходовано 23,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата.

Химизм реакции:



$$C_{\text{стандарт.}} = M = \frac{C_{\text{титр.}} \times V_{\text{втор.станд.}}}{V_{\text{стандарт.}}}$$

$$C_{\text{стандарт.}}(\text{I}_2) = C_{\text{титр.}} \times V_{\text{втор.станд.}} / V_{\text{стандарт.}} = 0,1 \text{ моль/л} \times 23,5 \text{ мл} / 25 \text{ мл} = 0,094 \text{ моль/л.}$$

Вывод: рассчитанная концентрация раствора йода составляет 0,094 моль/л.

На основании рассчитанной концентрации рассчитывают поправочный коэффициент (К) приготовленного титрованного раствора.

Поправочный коэффициент – коэффициент, показывающий отношение истинной (экспериментально установленной) концентрации к теоретической концентрации приготовленного титрованного раствора или его истинные и теоретические титры.

$$K = \frac{C_{\text{экс.}}}{C_{\text{теор.}}} = \frac{T_{\text{экс.}}}{T_{\text{теор.}}} \quad (1.52)$$

При определении поправочного коэффициента проводят не менее трёх параллельных титрований. Если результаты титрования отличаются друг от друга не более, чем в 0,05 мл, берут среднее арифметическое от трёх параллельных титрований. Если отличия будут более 0,05 мл, то проводят дальнейшие испытания, и титрования проводят до тех пор, пока результаты не сойдутся.

Относительная погрешность определения поправочного коэффициента не должна превышать $\pm 0,1\%$. Для этого следует титровать не менее 25–30 мл раствора ($0,025\% \times 100 \text{ мл} / 25 \text{ мл} = 0,1\%$) и пользоваться мерными колбами и пипетками, предварительно проверенными на точность калибровки (поверенные колбы и пипетки).

Высокая точность приготовления титрованных растворов является необходимым условием высокой точности титриметрического способа количественного определения лекарственного вещества.

Поправочный коэффициент, согласно ГФ X, XI, должен быть в интервале от 0,98 до 1,02. В случае если значение поправочного коэффициента составляет менее 0,98, следует укрепить раствор, а в случае более 1,02 – разбавить раствор.

В случае разбавления титрованного раствора из рассчитанной величины поправочного коэффициента вычитают единицу и полученную разность умножают на объём приготовленного титрованного раствора (в мл). Результат умножения соответствует количеству соответствующего растворителя в мл, которое нужно прибавить к приготовленному титрованному раствору для доведения поправочного коэффициента до нужного значения.

Пример 28

Поправочный коэффициент 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, приготовленного в объёме 1000 мл, равен 1,2. Как довести значение коэффициента до нормы?

Так как поправочный коэффициент больше 1,0, то титрованный раствор следует разбавить.

$$V = (1,2 \text{ мл} - 1,0 \text{ мл}) \times 1000 \text{ мл} = 200 \text{ мл}.$$

Вывод: для приведения поправочного коэффициента раствора титранта с концентрацией 0,1 моль/л $K = 1,2$ к норме, следует добавить к 1000 мл ещё 200 мл воды очищенной.

Для укрепления титрованного раствора с поправочным коэффициентом меньше 1,0, из единицы вычитают значение коэффициента и полученную разность умножают на массу навески исходного вещества, взятую для приготовления необходимого объёма титрованного раствора.

Пример 29

Для приготовления 3000 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($M.м. = 40 \text{ г/моль}$) была отвешена навеска массой 12,0 г. Коэффициент K раствора = 0,95. Как довести значение поправочного коэффициента к норме?

Для приготовления указанного раствора понадобилось 12,0 г кристаллического натрия гидроксида.

$$C_{\text{титр.}} = \frac{a_{\text{задан.}}}{M.м. \times V_{\text{задан.}}} \quad (1.53)$$

Выражаем массу навески вещества:

$$\begin{aligned} a_{\text{задан.}} &= C_{\text{титр.}} \times M.м. \times V_{\text{задан.}} \\ a_{\text{задан.}} &= 0,1 \text{ моль/л} \times 40 \text{ г/моль} \times 3 \text{ л} = 12,0 \text{ г}. \\ a &= (1,0 \text{ мл} - 0,95 \text{ мл}) \times 12,0 \text{ г} = 0,6 \text{ г}. \end{aligned}$$

Вывод: чтобы довести поправочный коэффициент указанного раствора к норме, следует в 3000 мл 0,1 моль/л раствора растворить 0,6 г (точная навеска) кристаллического натрия гидроксида.

После проведения мероприятий по доведению поправочного коэффициента к норме вновь проводят трёхкратное определение поправочного коэффициента. Если раствор содержит нормальное значение K , то он готов к употреблению.

При титриметрическом определении количественного содержания лекарственного вещества растворы титрантов могут быть приготовлены из реальных или условных частиц (ГФ XI, с. 61, выпуск 2). Если титрованный раствор приготовлен из условных частиц, то напротив названия титрованного раствора указывается индекс УЧ с его значением. Например, титрованный 0,1 моль/л раствор калия перманганата (ГФ XI, с. 71, выпуск 2) имеет $УЧ = \frac{1}{5}$. Значение УЧ – условные частицы, помогает рассчитать молярную массу эквивалента ($M.э.$) определяемого вещества.

Существует 2 способа расчёта $M.э.$ титруемого (количественно определяемого) вещества:

1. Если раствор титранта приготовлен из реальных частиц.
 2. Если раствор титранта приготовлен из условных частиц (УЧ).
- Молярная масса эквивалента вещества рассчитывается по формуле

$$M_{\text{э.}} = F_{\text{эв.}} \times M_{\text{м.}}$$

В свою очередь фактор эквивалентности титрованного раствора рассчитывается по формуле

$$F_{\text{эв.}} = K_{\text{стех.}} \times УЧ \quad (1.54)$$

где

УЧ – условные частицы, если не указано иное в статье «Титрованные растворы» (ГФ XI, с. 61, выпуск 2). Остальные обозначения смотри выше.

Если титрованный раствор приготовлен из реальных частиц, то формула расчёта будет:

$$F_{\text{эв.}} = K_{\text{стех.}} \quad (1.55)$$

Титр в первом случае будет рассчитываться по формуле

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

где

1000 – множитель, переводящий литры в миллилитры. Остальные обозначения смотри выше.

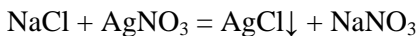
Титр во втором случае будет рассчитываться:

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times УЧ \times C_{\text{титр.}}}{1000} \quad (1.56)$$

Пример 30

Рассчитайте титр 0,05 моль/л раствора серебра нитрата по определяемому веществу натрия хлориду. М.м. = 58,44 г/моль.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц (ГФ XI, с. 74, выпуск 2).

$$F_{\text{эв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

$$M_{\text{э.}} (\text{NaCl}) = 1 \times M_{\text{м.}} (\text{NaCl}) = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{эв.}$$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

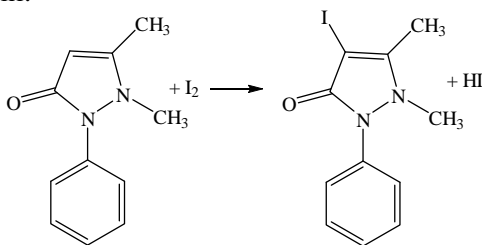
$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{эв.} \times 0,05 \text{ моль/л} / 1000 = 0,002922 \text{ г/мл.}$$

Вывод: титр 0,05 моль/л раствора серебра нитрата по натрия хлориду составил 0,002922 г/мл.

Пример 31

Приведите уравнение реакции, происходящее при количественном определении антипирина (М.м. = 188,23 г/моль) методом йодиметрии. Рассчитайте титр 0,1 моль/л раствора йода по антипирину.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1=1$. Раствор титранта (раствор йода) приготовлен из условных частиц УЧ = $\frac{1}{2}$ (ГФ XI, с. 68, выпуск 2).

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times \text{УЧ} = 1 \times \frac{1}{2} = \frac{1}{2}.$$

$$\begin{aligned} \text{М.э. (антипирина)} &= \frac{1}{2} \times \text{М.м. (антипирина)} = 188,23 \text{ г/моль} / 2 = \\ &= 94,115 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \end{aligned}$$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 94,115 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,0094115 \text{ г/мл.}$$

Вывод: титр раствора йода 0,1 моль/л по антипирину составляет 0,0094115 г/мл.

Иногда приходится определять титр по веществу природного происхождения, содержащего определённое количество влаги, при этом в условии задачи требуется найти содержание вещества в пересчёте на сухое вещество.

Поступают двумя способами:

1. Предварительно находят молярную массу безводного (сухого) вещества за вычетом молярной массы воды, и полученное значение подставляют в формулу расчёта титра.

Формула расчёта:

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

2. Вычитают молярную массу воды из молярной массы эквивалента по формуле подсчёта титра.

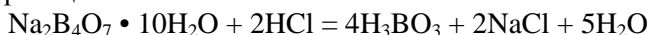
Формула расчёта:

$$T = \frac{\left[M_{\text{э.}} - \frac{n \times M_{\text{м.}}(H_2O)}{F_{\text{экв.}}} \right] \times C_{\text{титр.}}}{1000} \quad (1.57)$$

Пример 32

Приведите уравнение реакции, происходящее при количественном определении натрия тетрабората десятиводного (М.м. = 381,25 г/моль) методом ацидиметрии. Рассчитайте титр 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной по натрию тетраборату безводному.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:2 = \frac{1}{2}$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = \frac{1}{2}.$$

1-й способ:

$$M.м. (Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O) = 381,25 \text{ г/моль.}$$

$$M.м. (H_2O) = 18,01 \text{ г/моль.}$$

Рассчитываем молярную массу натрия тетрабората безводного:

$$M.м. (Na_2B_4O_7) = M.м. (Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O) - 10 \times M.м. (H_2O) = 381,25 \text{ г/моль} - 10 \times 18,01 \text{ г/моль} = 201,15 \text{ г/моль.}$$

$$M.э. (Na_2B_4O_7) = \frac{1}{2} \times M.м. (Na_2B_4O_7) = \frac{1}{2} \times 201,15 \text{ г/моль} = 100,575 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 100,575 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,0100575 \text{ г/мл.}$$

2-й способ:

$$M.э. (Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O) = \frac{1}{2} \times M.м. (Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O) = \frac{1}{2} \times 381,25 \text{ г/моль} = 190,625 \text{ г/моль} \cdot \text{экв}$$

$$T = \frac{\left[M.э. - \frac{n \times M.м. (H_2O)}{F_{\text{экв.}}} \right] \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = [190,625 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} - (10 \times 18,01 \text{ г/моль} / 2)] \times 0,1 \text{ моль/л} / 1000 = 0,0100575 \text{ г/мл.}$$

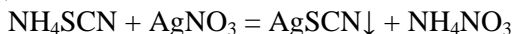
Вывод: титр кислоты хлористоводородной 0,1 моль/л по натрию тетраборату безводному составил 0,0100575 г/мл.

Пример 33

Рассчитайте навеску для приготовления 1000 мл титрованного раствора аммония тиоцианата с концентрацией 0,1 моль/л. Сколько мл раствора серебра нитрата с концентрацией 0,1 моль/л с $K = 1,0000$ необходимо взять для установки поправочного коэффициента к молярности (K) раствора аммония тиоцианата, чтобы на титрование израсходовалось 20,00 мл титранта? $M.м.$ аммония тиоцианата = 76,12 г/моль. $M.м.$ серебра нитрата = 169,87 г/моль.

Реакция между аммония тиоцианатом и серебра нитратом является ионно-обменной.

Химизм реакции:



Рассчитаем навеску аммония тиоцианата:

$$a_{\text{задан.}} = C_{\text{титр.}} \times M.м. \times V_{\text{задан.}}$$

$$a_{\text{задан.}} (NH_4SCN) = C_{\text{титр.}} (NH_4SCN) \times M.м. (NH_4SCN) \times V_{\text{задан.}} (NH_4SCN) = 0,1 \text{ моль/л} \times 76,12 \text{ г/моль} \times 1 \text{ л} = 7,612 \text{ г.}$$

Вывод: навеска аммония тиоцианата для приготовления 1000 мл титрованного раствора аммония тиоцианата с концентрацией 0,1 моль/л составляет 7,612 г.

Так как заряды всех катионов и анионов равны единице, то можно сделать вывод о том, что молярные концентрации реагентов будут равны нормальным. Тогда закон эквивалентов можно записать в следующем виде:

$$C_{\text{титр.}} (NH_4SCN) \times V (NH_4SCN) = C_{\text{титр.}} (AgNO_3) \times V (AgNO_3)$$

Рассчитаем объём раствора серебра нитрата 0,1 моль/л, который необходим для установления поправочного коэффициента и молярности раствора аммония тиоцианата:

$$V(\text{AgNO}_3) = C_{\text{титр.}}(\text{NH}_4\text{SCN}) \times V(\text{NH}_4\text{SCN}) / C_{\text{титр.}}(\text{AgNO}_3) = 0,1 \text{ моль/л} \times 20 \text{ мл} / 0,1 \text{ моль/л} = 20 \text{ мл.}$$

Вывод: навеска аммония тиоцианата составляет 7,612 г; объём раствора серебра нитрата составляет 20 мл.

Пример 34

Приготовлено 2 л титрованного раствора кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,1 моль/л, $K = 0,9625$. Как исправить раствор? Титрованный раствор готовили из 37% раствора кислоты хлористоводородной (плотность 1,17 г/л). М.м. хлороводорода = 36,46 г/моль.

Рассчитаем количество молей хлористоводородной кислоты в 2 л 0,1 моль/л раствора, учитывая поправочный коэффициент:

$$N(\text{HCl}) = C_{\text{титр.}}(\text{HCl}) \times K \times V(\text{HCl}) = 0,1 \text{ моль/л} \times 0,9625 \times 2 \text{ л} = 0,1925 \text{ моль.}$$

Исправить раствор означает то, что надо сделать так, чтобы поправочный коэффициент был равен $K = 1$. В нашем случае

$$N(\text{HCl}) = C_{\text{титр.}}(\text{HCl}) \times K \times V(\text{HCl}) = 0,1 \text{ моль/л} \times 1 \times 2 \text{ л} = 0,2 \text{ моль.}$$

В исправленном растворе должно быть 0,2 моль. Таким образом, нам надо добавить в раствор $0,2 \text{ моль} - 0,1925 \text{ моль} = 0,0075 \text{ моль}$.

Рассчитаем молярную концентрацию 37% кислоты:

$$C_{\text{титр.}} = \frac{\omega \times 10 \times \rho}{M.м.} \quad (1.58)$$

Коэффициент «10» переводит проценты в граммы на килограмм раствора. 37%-ный раствор означает, что в 100 г раствора содержится 37 г растворенного вещества. В килограмме содержится в 10 раз больше растворенного вещества – 370 г.

$$C_{\text{титр.}} = \omega \times 10 \times \rho / M.м. = 37\% \times 10 \times 1,17 \text{ г/л} / 36,46 \text{ г/моль} = 11,87 \text{ моль/л.}$$

Рассчитывают объём кислоты хлористоводородной, который необходимо добавить для исправления раствора; 1000 – коэффициент, переводящий литры в миллилитры:

$$V = N \times 1000 / C_{\text{титр.}} = 0,0075 \text{ моль} \times 1000 / 11,87 \text{ моль/л} = 0,63 \text{ мл.} \quad (1.59)$$

В расчетах мы не учли то обстоятельство, что при добавлении концентрированной кислоты меняется объём титрованного раствора, но вычисленный объём концентрированной кислоты настолько мал, что его можно не учитывать.

Вывод: для исправления коэффициента K необходимо прилить 0,63 мл раствора кислоты хлористоводородной.

Пример 35

Какого объёма мерную колбу необходимо взять, чтобы из фиксанала, содержащего 0,1 моль/л ($\text{УЧ} = \frac{1}{6} K_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) калия дихромата, приготовить 0,02 моль/л ($\text{УЧ} = \frac{1}{6} K_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) раствор?

По условию задачи необходимо приготовить более разбавленный раствор, чем это предполагает стандартная методика приготовления раствора из фиксанала, которая подразумевает разбавление раствора фиксанала в мерной

колбе объёмом 1000 мл (1 л), как требует стандартная методика приготовления титрованного раствора на данный объём.

Приготавливаемый раствор в 5 раз слабее исходного раствора: $0,1 \text{ М} / 0,02 \text{ М} = 5$. Следовательно, объём мерной колбы должен быть в 5 раз большим, чем 1000 мл, т. е. 5000 мл (5 л).

Вывод: для приготовления титрованного раствора калия дихромата с концентрацией 0,02 моль/л из фиксанала с концентрацией 0,1 моль/л, необходимо развести фиксанал с концентрацией 0,1 моль/л не в мерной колбе объёмом 1000 мл, а в мерной колбе объёмом 5000 мл.

Пример 36

Рассчитайте объём мерной колбы, при использовании которой можно приготовить 1 моль/л раствора натрия тиосульфата из фиксанала, содержащего 0,1 моль/л указанного вещества.

По условию задачи необходимо приготовить более концентрированный титрованный раствор натрия тиосульфата, чем это предполагает стандартная методика приготовления раствора из фиксанала, который следует развести в мерной колбе объёмом 1000 мл (1 л), как требует стандартная методика приготовления титрованного раствора на данный объём.

Требуется приготовить раствор в 10 раз более концентрированный, так как из фиксанала с концентрацией 0,1 моль/л приготавливается раствор более крепкий – с концентрацией 1 моль/л: $1 \text{ М} / 0,1 \text{ М} = 10$. Из этого следует, что объём колбы должен быть в 10 раз меньше, т. е. 100 мл.

Вывод: для приготовления 1 моль/л титрованного раствора натрия тиосульфата из фиксанала раствора натрия тиосульфата с концентрацией 0,1 моль/л следует раствор фиксанала 0,1 моль/л развести в мерной колбе на 100 мл.

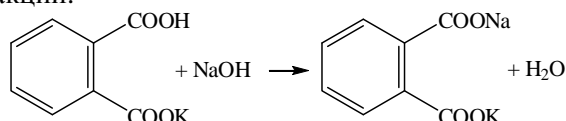
Пример 37

При стандартизации 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($M_{\text{м.}} = 40 \text{ г/моль}$) на титрование 0,49846 г калия гидрофталата пошло 23,7 мл приготовленного раствора. Укажите химизм реакции. Рассчитайте поправочный коэффициент (K). При необходимости приведите расчёт доведения K до нормы, если для приготовления 2 л указанного титрованного раствора использована навеска натрия гидроксида массой 32 г.

Гидрофталат калия является солью фталевой кислоты, у которой лишь протон одной карбоксильной группы замещён на катион калия. В связи с этим титрование гидрофталата калия сводится к замещению иона водорода второй карбоксильной группы.

Стандартизация титрованного раствора – это процедура установления его точной концентрации.

Химизм реакции:



Рассчитываем количество вещества калия гидрофталата, участвующего в стандартизации 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида:

N (натрия гидрофталата) = $m / M.m. = 0,49846 \text{ г} / 204,22 \text{ г/моль} = 0,00244 \text{ моль}$.

По закону эквивалентов с 1 моль калия гидрофталата взаимодействует 1 моль натрия гидроксида, т. е. 0,00244 моль калия гидрофталата взаимодействует с 0,00244 моль натрия гидроксида (количество вещества натрия гидроксида, вступившего в реакцию с натрия гидрофталатом при стандартизации раствора натрия гидроксида).

Рассчитываем действительную концентрацию 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. 23,7 мл = 0,0237 л:

$$C_{\text{стандарт.}} = \frac{m}{M.m. \times V} \text{ или } C_{\text{стандарт.}} = \frac{N}{V_{\text{задан.}}} \quad (1.60)$$

$$C_{\text{стандарт.}} = N / V_{\text{задан.}} = 0,00244 \text{ моль} / 0,0237 \text{ л} = 0,103 \text{ моль/л.}$$

Поправочный коэффициент будет равен:

$$K = \frac{C_{\text{экс.}}}{C_{\text{теор.}}} \quad (1.61)$$

$$K = C_{\text{экс.}} / C_{\text{теор.}} = 0,103 \text{ моль/л} / 0,1 \text{ моль/л} = 1,03.$$

Рассчитаем молярную концентрацию раствора натрия гидроксида, приготовленного из навески массой 32 г и объёмом 2 л.

$$C_{\text{стандарт.}} = \frac{a_{\text{задан.}}}{M.m. \times V_{\text{задан.}}}$$

$$C_{\text{стандарт.}} = a_{\text{задан.}} / (M.m. \times V_{\text{задан.}}) = 32 \text{ г} / (40 \text{ г/моль} \times 2 \text{ л}) = 0,4 \text{ моль/л.}$$

По условию задачи необходимо простандартизировать 0,1 моль/л титрованного раствора натрия гидроксида. Поправочный коэффициент больше нормативного значения, предъявляемого к титрованным растворам; должен быть в пределах 0,98–1,02. На практике $K = 1,03$. Следовательно, титрованный раствор с концентрацией 0,1 моль/л натрия гидроксида следует приготовить заново.

Приготовленный 0,4 моль/л раствор натрия гидроксида следует разбавить в 4 раза для приготовления 0,1 моль/л раствора: $0,4 \text{ М} / 0,1 \text{ М} = 4$. Берём пипеткой Мора 25 мл 0,4 моль/л раствора натрия гидроксида и доводим в мерной колбе объёмом 100 мл водой очищенной до 100 мл.

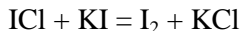
Вывод: $K = 1,03$. Необходимо приготовить 0,1000 моль/л раствор натрия гидроксида. Для этого надо разбавить 0,4 моль/л раствор в 4 раза: берем пипеткой Мора 25 мл 0,4 моль/л раствора, помещаем его в мерную колбу на 100 мл и разбавляем водой до метки.

Пример 38

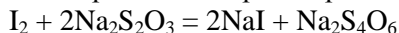
При стандартизации раствора йодмонохлорида 0,1 моль/л ($УЧ = \frac{1}{2} ICl$) на титрование 25 мл приготовленного раствора израсходовано 24 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата ($K = 1,00$). Приведите уравнение происходящих реакций. Рассчитайте молярную концентрацию и поправочный коэффициент приготовленного раствора.

На первом этапе к йодмоноклориду добавляют в избытке раствор калия йодида. В результате этой реакции выделяется йод.

Химизм реакций:



Выделившийся йод оттитровывается раствором натрия тиосульфата:



Раствор йодмоноклорида приготовлен из условных частиц = 1/2. По второй химической реакции $K_{\text{стех.}} = 1/2$. Следовательно, $M.э. (\text{ICl}) = M.э. (\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/2$, количество вступивших молей эквивалентов для йодмоноклорида и натрия тиосульфата равно.

Рассчитываем концентрацию раствора йодмоноклорида, исходя из закона эквивалентов:

$$\frac{C_{\text{теор.}}}{C_{\text{экс.}}} = \frac{V_{\text{теор.}}}{V_{\text{экс.}}} \quad (1.62)$$

Выражаем концентрацию экспериментального раствора, т. е. концентрацию раствора йодмоноклорида на практике:

$$C_{\text{экс.}} = C_{\text{теор.}} \times V_{\text{экс.}} / V_{\text{теор.}} = 0,1 \text{ моль/л} \times 24 \text{ мл} / 25 \text{ мл} = 0,096 \text{ моль/л.}$$

Поправочный коэффициент будет равен:

$$K = \frac{C_{\text{экс.}}}{C_{\text{теор.}}}$$

$$K = C_{\text{экс.}} / C_{\text{теор.}} = 0,096 \text{ моль/л} / 0,1 \text{ моль/л} = 0,96.$$

Вывод: $C_{\text{экс.}} = 0,096 \text{ моль/л}$; $K = 0,96$.

Для расчёта молярной концентрации титрованного раствора с учётом массовой доли вещества и плотности раствора вещества используется формула:

$$C_{\text{титр.}} = \frac{\omega \times \rho \times 10}{M_{\text{.м.}}} \quad (1.63)$$

Пример 39

Рассчитайте навеску в мл для приготовления 500 мл титрованного раствора кислоты хлорной с концентрацией 0,1 моль/л из 57% раствора (плотность 1,54 г/мл). $M_{\text{.м.}}$ кислоты хлорной = 100,46 г/моль.

Рассчитывают концентрацию раствора кислоты хлорной по формуле

$$C = \frac{\omega \times \rho \times 10}{M_{\text{.м.}}}$$

$$C = \omega \times \rho \times 10 / M_{\text{.м.}} = 57\% \times 1,54 \text{ г/мл} \times 10 / 100,46 \text{ г/моль} = 8,738 \text{ г/моль.}$$

500 мл = 0,5 л. Для приготовления 500 мл 0,1 моль/л титрованного раствора в мерной колбе должно находиться:

$$0,5 \text{ л} \times 0,1 \text{ моль/л} = 0,05 \text{ моль кислоты хлорной.}$$

Рассчитываем объём 57% раствора кислоты хлорной, необходимой для разбавления в мерной колбе на 500 мл:

$$V_{\text{теор.}} = \frac{N}{M_{\text{.м.}}} \quad (1.64)$$

$$V_{\text{теор.}} = N / M_{\text{.м.}} = 0,05 \text{ моль} / 8,738 \text{ г/моль} = 0,00572 \text{ л} = 5,72 \text{ мл.}$$

Вывод: 5,72 мл 57% раствора кислоты хлорной надо поместить в мерную колбу на 500 мл и довести объем раствора водой до метки.

Пример 40

Рассчитайте навеску для приготовления 500 мл титрованного раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л. Какую навеску калия гидрофталата для установки K необходимо взять, чтобы на титрование израсходовалось 20,00 мл титранта? М.м. натрия гидроксида = 40,00 г/моль. М.м. калия гидрофталата = 204,23 г/моль.

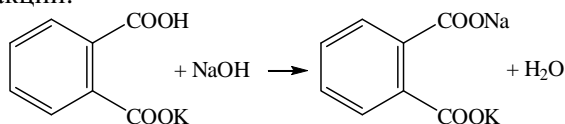
Рассчитывают навеску натрия гидроксида для приготовления 500 мл титрованного раствора с концентрацией 0,1 моль/л. 500 мл = 0,5 л.

$$a = C_{\text{титр.}} \times V_{\text{задан.}} \times M_{\text{м.}} \quad (1.65)$$

$$a = C_{\text{титр.}} \times V_{\text{задан.}} \times M_{\text{м.}} = 0,1 \text{ моль/л} \times 0,5 \text{ л} \times 40 \text{ г/моль} = 2 \text{ г.}$$

Стандартизация титрованного раствора – это процедура установления его точной концентрации.

Химизм реакции:



$$20 \text{ мл} = 0,02 \text{ л.}$$

$$N = C_{\text{титр.}} \times V$$

$$N(\text{NaOH}) = C_{\text{титр.}}(\text{NaOH}) \times V(\text{NaOH}) = 0,1 \text{ моль/л} \times 0,02 \text{ л} = 0,002 \text{ моль.}$$

По закону эквивалентов:

$$N(\text{калия гидрофталат}) = N(\text{NaOH}) = 0,002 \text{ моль.}$$

Рассчитываем массу навески калия гидрофталата:

$$a = N \times M_{\text{м.}} = 0,002 \text{ моль} \times 204,23 \text{ г/моль} = 0,4085 \text{ г.}$$

Вывод: для приготовления 0,1 моль/л в объеме 500 мл титрованного раствора натрия гидроксида необходимо взять 2 г натрия гидроксида. Для стандартизации указанного титрованного раствора необходимо взять 0,4085 г калия гидрофталата.

Пример 41

Рассчитайте навеску калия перманганата (М.м. = 158,03 г/моль) для приготовления 2 л титрованного 0,1 моль/л раствора ($УЧ = \frac{1}{5} \text{ KMnO}_4$) раствора. Как довести значение K до нормы, если поправочный коэффициент приготовленного раствора калия перманганата оказался равным 1,06?

Рассчитывают навеску калия перманганата для приготовления 0,1 моль/л раствора калия перманганата в объеме 2 л:

$$a = C_{\text{титр.}} \times V_{\text{задан.}} \times M_{\text{м.}}$$

Но так как раствор калия перманганата приготовлен из условных частей $= \frac{1}{5}$, то концентрацию титрованного раствора надо разделить на 5, чтобы получить нормальную концентрацию титрованного раствора: 0,1 моль/л / 5 = 0,02 моль/л•экв.

$$a = C_{\text{э.}} \times V_{\text{задан.}} \times M_{\text{м.}} = 0,02 \text{ моль/л} \cdot \text{экв} \times 2 \text{ л} \times 158,03 \text{ г/моль} = 6,32 \text{ г.}$$

Если поправочный коэффициент равен 1,06, то для того, чтобы он стал равным единице, надо разбавить раствор в 1,06 раза. Это значит, что надо увеличить объем раствора в 1,06 раза.

Для начальных 2 л объем раствора должен быть доведен до: $2000 \text{ мл} \times 1,06 = 2120 \text{ мл}$. Иными словами, к 2 л приготовленного раствора надо добавить $2120 \text{ мл} - 2000 \text{ мл} = 120 \text{ мл}$ воды очищенной.

Вывод: навеска калия перманганата для приготовления титрованного раствора заданной концентрации = 6,32 г. Поправочный коэффициент доводится следующим образом: рассчитанный объем добавленной воды очищенной составляет 120 мл. Иными словами, к 2 л приготовленного раствора надо добавить 120 мл воды очищенной, поправочный коэффициент будет доведен до 1,000.

Укрепление и разбавление титрованных растворов.

При отклонении поправочного коэффициента K титрованных растворов более 1,02 или менее 0,98 титрованный раствор необходимо разбавить или укрепить соответственно.

Разбавление титрованного раствора проводят по формуле

$$V_{\text{раств-я}} = (K - 1) \times V_{\text{исх.}} \quad (1.66)$$

С целью укрепления титрованного раствора используется формула:

$$a = (1 - K) \times a_{\text{задан.}} \quad (1.67)$$

Пример 42

Рассчитать молярность, при необходимости разбавить или укрепить 0,1 моль/л раствора калия бромата, если на установление титра по ГФ XI на 25 мл приготовленного раствора израсходовано: 27,2 мл, 27,2 мл, 27,3 мл 0,1 моль/л раствор натрия тиосульфата. Было приготовлено 2000 л 0,1 моль/л раствора калия бромата, потрачено на анализ 100 мл. Для приготовления 1000 мл 0,1 моль/л раствора калия бромата требуется 2,80 г кристаллического калия бромата.

Рассчитываем средний объем 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата:

$$V = V_1 + V_2 + V_3 / 3 = 27,2 \text{ мл} + 27,2 \text{ мл} + 27,3 \text{ мл} / 3 = 27,23 \text{ мл}.$$

Рассчитывают молярную концентрацию раствора калия бромата:

$$C_{\text{экс.}} = \frac{V \times C_{\text{титр.}}}{V_{\text{исх.}}} \quad (1.68)$$

$$C_{\text{экс.}} (\text{KBrO}_3) = V \times C_{\text{титр.}} / V_{\text{исх.}} = 27,23 \text{ мл} \times 0,1 \text{ моль/л} / 25 \text{ мл} = 0,10892 \text{ моль/л}.$$

Рассчитывают поправочный коэффициент, исходя из теоретической и фактической концентрации приготовляемого титрованного раствора:

$$K = \frac{C_{\text{экс.}}}{C_{\text{теор.}}}$$

$$K = C_{\text{экс.}} / C_{\text{теор.}} = 0,10892 \text{ моль/л} / 0,1 \text{ моль/л} = 1,0892.$$

$1,0892 > 1,02$, следовательно, приготовляемый титрованный раствор необходимо разбавить водой очищенной.

$$V_{\text{раств-я}} = (K - 1) \times V_{\text{исх.}} \quad (1.69)$$

$$V_{\text{раств-я}} = (K - 1) \times V_{\text{исх.}} = (1,0892 - 1) \times 2000 \text{ мл} = 178,4 \text{ мл}.$$

Рассчитанный объём составляет 178,4 мл воды очищенной, а необходимо приготовить только 2000 мл титрованного раствора, следовательно, необходимо пересчитать добавляемый объём воды очищенной. Потрачено на анализ 100 мл, следовательно, осталось для приготовления 2000 мл – 100 мл = 1900 мл приготовленного титрованного раствора:

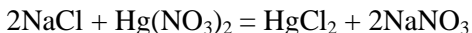
$$\begin{aligned} 2000 \text{ мл} - 178,4 \text{ мл} \\ 1900 \text{ мл} - X \text{ мл. } X = 169,48 \text{ мл.} \end{aligned}$$

Вывод: для разбавления приготовленного титрованного раствора калия бромата с концентрацией 0,1 моль/л и приведения коэффициента К к норме, необходимо прилить к оставшимся после анализа 1900 мл 169,48 мл воды очищенной.

Пример 43

Рассчитать молярность, при необходимости укрепить или разбавить титрованный 0,1 моль/л раствор ртути нитрата, если на установление титра по ГФ XI на 0,1508 г натрия хлорида израсходовано 26,60 мл раствора ртути нитрата, на 0,1523 г – 25,8 мл, на 0,1515 г – 26,28 мл. Было приготовлено 1000 мл 0,1 моль/л раствора ртути нитрата, израсходовано на анализ 50 мл раствора титранта. Для приготовления 1000 мл 0,1 моль/л раствора ртути нитрата израсходовано 17,2 г кристаллической ртути нитрата. М.м. (NaCl) = 58,44 г/моль.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 2:1 = 2$. Раствор титранта приготовлен из условных частиц = $\frac{1}{2}$.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times \text{УЧ} = 2 \times \frac{1}{2} = 1.$$

$$\text{М.э.} = \text{М.м.} (\text{NaCl}) = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

Рассчитывают для трёх навесок натрия хлорида молярные концентрации раствора ртути нитрата:

$$C_{\text{э.}} = n. = \frac{a_{\text{стандарт.}} \times 1000}{M_{\text{э.}} \times V_{\text{стандарт.}}}$$

$$C_{\text{э.}} (1) = (a_{\text{стандарт.}} \times 1000) / (M_{\text{э.}} \times V_{\text{стандарт.}}) = (0,1508 \text{ г} \times 1000) / (58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 26,60 \text{ мл}) = 0,0965 \text{ моль/л} \cdot \text{экв.}$$

$$C_{\text{э.}} (2) = (a_{\text{стандарт.}} \times 1000) / (M_{\text{э.}} \times V_{\text{стандарт.}}) = (0,1523 \text{ г} \times 1000) / (58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 25,80 \text{ мл}) = 0,1010 \text{ моль/л} \cdot \text{экв.}$$

$$C_{\text{э.}} (3) = (a_{\text{стандарт.}} \times 1000) / (M_{\text{э.}} \times V_{\text{стандарт.}}) = (0,1515 \text{ г} \times 1000) / (58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 26,28 \text{ мл}) = 0,0986 \text{ моль/л} \cdot \text{экв.}$$

Средняя молярная концентрация эквивалента по натрия хлориду составляет:

$$C_{\text{э.}} = 0,0965 \text{ моль/л} \cdot \text{экв} + 0,1010 \text{ моль/л} \cdot \text{экв} + 0,0986 \text{ моль/л} \cdot \text{экв} / 3 = 0,0987 \text{ моль/л} \cdot \text{экв.}$$

Рассчитывают поправочный коэффициент, исходя из теоретической и фактической концентрации приготовляемого титрованного раствора:

$$K = \frac{C_{\text{экс.}}}{C_{\text{теор.}}}$$

$$K = C_{\text{экс.}} / C_{\text{теор.}} = 0,0987 \text{ моль/л} / 0,1 \text{ моль/л} = 0,987.$$

$$1,02 > 0,987 > 0,98.$$

Вывод: укреплять или разбавлять титрованный 0,1 моль/л раствор ртути нитрата нет необходимости.

1.5. Ориентировочный (теоретический) объём раствора титранта

Иногда при отсутствии данных об объёме раствора титранта, пошедшего на титрование экстенпоральной лекарственной формы, и невозможности количественного подсчёта на практике рассчитывают ориентировочный объём титранта, который может пойти на титрование определённого объёма или массы лекарственной формы.

Формула расчёта ориентировочного объёма раствора титранта:

$$V_{\text{теор.}} = \frac{a \times C_{\text{титр.}}}{T \times P} \quad (1.70)$$

Пример 44

Лекарственная форма состава:

Новокаина 1,0

Анестезина 0,15

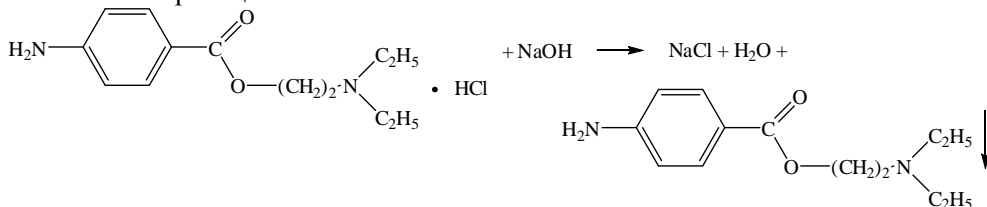
Смешай, чтобы получился порошок.

Выдай. Обозначь. По 1 порошку внутрь.

На анализ взято 0,05 г лекарственной формы. Рассчитайте ориентировочный объём титранта (0,1 моль/л раствора натрия гидроксида), который может пойти на раздельное титрование новокаина гидрохлорида. М.м. (новокаина гидрохлорида) = 272,77 г/моль.

Новокаина гидрохлорид определяют методом прямой алкалиметрии по связанной хлористоводородной кислоте. Титрант метода – 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. Оба компонента (новокаин и анестезин) определяют методом нитритометрии для количественного определения второго компонента – анестезина.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

$$\text{М.э. (новокаина гидрохлорид)} = 1 \times \text{М.м. (новокаина гидрохлорид)} = 272,77 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 272,77 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,027277 \text{ г/мл.}$$

На анализ берут 0,05 г порошка. Рассчитываем содержание новокаина гидрохлорида во взятой навеске.

Суммарная масса порошка: $P = 1 \text{ г} + 0,15 \text{ г} = 1,15 \text{ г}$.

$0,05 \text{ г} - X \text{ г}$. $X = 0,05 \text{ г} \times 1 \text{ г} / 1,15 \text{ г} = 0,04 \text{ г}$.

Расчёт ориентировочного объёма раствора титранта:

$$V_{\text{теор.}} = \frac{a \times C_{\text{титр.}}}{T \times P} ; C_{\text{титр.}} = a_1$$

$V_{\text{теор.}} = (a \times a_1) / (T \times P) = (0,05 \text{ г} \times 0,04 \text{ г}) / (0,027277 \text{ г/мл} \times 1,15 \text{ г}) = 0,06 \text{ мл}$.

Вывод: ориентировочный объём раствора титранта, который может пойти на титрование новокаина гидрохлорида, в навеске лекарственной формы массой 0,05 г составляет 0,06 мл.

1.6. Определение допустимого предела примесей при приготовлении эталонных растворов

Данную группу задач используют в подсчётах на методики приготовления эталонных растворов катионов и анионов.

Задачи можно разделить на 2 группы:

1. Задачи по расчёту навесок при приготовлении эталонных растворов и концентрации открываемых ионов в эталонных растворах.
2. Задачи по расчёту предельно допустимого содержания примеси в препарате.

В ГФ XI (с. 165, выпуск 1), ГФ XII (с. 118, выпуск 1) в общей фармакопейной статье «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» даны методики проведения испытания на чистоту и примеси в лекарственных субстанциях, препаратах, а также способы приготовления эталонных растворов веществ.

Пример 45

Эталонный раствор Б на хлорид-ион содержит в 1 мл 0,002 мг хлорид-иона. Рассчитайте навеску натрия хлорида, необходимую для приготовления 1000 мл эталонного раствора А (раствор Б готовится разведением 5,0 мл раствора А в мерной колбе вместимостью 1000 мл).

В 1 мл эталонного раствора Б содержится 0,002 мг хлорид-иона.

В 1000 мл – а мг.

$$a = 1000 \text{ мл} \times 0,002 \text{ мг} / 1 \text{ мл} = 2 \text{ мг} = 0,002 \text{ г}$$

Следовательно, в 5 мл эталонного раствора А необходимые для приготовления 1000 мл эталонного раствора Б должен содержать 0,002 г хлорид-иона:

В 5,0 мл – 0,002 г.

В 1000 мл – а г.

$$a = 0,002 \text{ г} \times 1000 \text{ мл} / 5 \text{ мл} = 0,4 \text{ г}$$

Таким образом, навеска натрия хлорида, взятая для приготовления 1000 мл эталонного раствора на хлорид-ион, должна содержать 0,4 г хлорид-иона.

М.м. (NaCl) = 58,44 г/моль, из них доля хлорид-иона – 35,5 г/моль. Составляем пропорцию:

в 58,44 г/моль (NaCl) – 35,5 г/моль (Cl⁻).

а г – 0,4 г (NaCl).

$$a_{\text{эталон.}} = 58,44 \text{ г/моль} \times 0,4 \text{ г} / 35,5 \text{ г/моль} = 0,658 \text{ г.}$$

Вывод: для приготовления 1000 мл эталонного раствора А на хлорид-ионы необходимо взять 0,658 г прокаленного натрия хлорида.

Пример 46

Для приготовления 1000 мл эталонного раствора А на хлорид-ионы берут 0,658 г натрия хлорида прокаленного. Рассчитайте содержание хлорид-ионов в 1 мл эталонного раствора Б.

Для приготовления 1000 мл эталонного раствора Б берут 5,0 мл раствора А.

В 1000 мл раствора А содержится 0,658 г NaCl.

В 5 мл – а г.

$$a = 5 \text{ мл} \times 0,658 \text{ г} / 1000 \text{ мл} = 0,00329 \text{ г.}$$

Следовательно, в 1000 мл эталонного раствора Б содержится 0,00329 г натрия хлорида, а в 1 мл эталонного раствора – а г.

$$a = 1 \text{ мл} \times 0,00329 \text{ г} / 1000 \text{ мл} = 0,00000329 \text{ г натрия хлорида.}$$

Или 0,00329 мг натрия хлорида содержится в 1 мл эталонного раствора Б.

М.м. (NaCl) = 58,44 г/моль, из них доля хлорид-иона – 35,5 г/моль. Составляем пропорцию:

в 58,44 г/моль – 35,5 г/моль.

0,00329 мг – $a_{\text{эталон.}}$ мг.

$$a_{\text{эталон.}} = 0,00329 \text{ мг} \times 35,5 \text{ г/моль} / 58,44 \text{ г/моль} = 0,00199 \text{ мг.}$$

В процентном выражении: 0,00199 мг / 100 мл = 0,0000199% (количество г вещества в 100 мл раствора).

Вывод: 1,0 мл эталонного раствора Б содержит 0,00199 мг хлорид-иона.

Для расчёта предельно допустимого содержания примеси в препарате используют формулу А. Я. Фиалкова:

$$a_{\text{пред.}} = \frac{C_{\text{эталон.}}}{C \times 1000} \quad (1.71)$$

Пример 47

Рассчитайте предельно допустимое содержание хлоридов в препарате «натрия бензоат», если, согласно статье ГФ, испытания на них проводят следующим образом: 0,15 г препарата растворяют в 14 мл воды, прибавляют 1 мл разведённой кислоты азотной и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытания на хлориды. Эталонный раствор на хлориды содержит 0,002 мг хлорид-иона в 1 мл.

Вначале рассчитываем концентрацию анализируемого вещества в эталонном растворе (количество вещества в 100 мл раствора).

0,15 г препарата в 15 мл раствора (14 мл воды + 1 мл кислоты азотной разведённой):

0,15 г – 15 мл.

X% – 100 мл.

$$X = 0,15 \times 100 / 15 = 1\%.$$

Эталонный раствор: 1 мл содержит 0,002 мг или 0,000002 г хлорид-иона.

В 100 мл – X г.

1 мл – 0,000002 г.

100 мл – X%.

$$X = 100 \text{ мл} \times 0,000002 \text{ г} / 1 \text{ мл} = 0,0002\%.$$

Подставляем данные в формулу А. Я. Фиалкова:

$$a_{\text{пред.}} = \frac{C_{\text{эталон.}}}{C \times 1000}$$

$$a_{\text{пред.}} = 0,0002\% / (1\% \times 1000) = 0,0000002\% = 2,0 \cdot 10^{-7}\%.$$

Вывод: предельно допустимое содержание хлорид-ионов в натрия бензоате составляет $2,0 \times 10^{-7}\%$.

Пример 48

Рассчитайте навеску для приготовления 250 мл эталонного раствора аммоний-иона. 0,002 мг иона аммония в 1 мл раствора дают по реакции с реагентом ясное желтое окрашивание. М.м. соли = 53,49 г/моль. М.м. аммоний-иона = 18,03 г/моль.

Рассчитаем концентрацию соли в качественной реакции:

$$C(\text{соль}) = \frac{M_{\text{м.}}(\text{соль})}{M_{\text{м.}}(\text{NH}_4^+)} \times C(\text{NH}_4^+) \quad (1.72)$$

$$\begin{aligned} C(\text{соль}) &= (M_{\text{м.}}(\text{соль}) / M_{\text{м.}}(\text{NH}_4^+)) \times C(\text{NH}_4^+) = \\ &= (53,49 \text{ г/моль} / 18,03 \text{ г/моль}) \times 0,002 \text{ мг} = 0,0059 \text{ г/л} \approx 0,006 \text{ г/л}. \end{aligned}$$

Для приготовления стандартного раствора обычно используются более высокие концентрации. В связи с этим приготовим 250 мл раствора с концентрацией в 100 раз больше:

$$C(\text{соль}) = 0,006 \text{ г/л} \times 100 = 0,6 \text{ г/л}.$$

Навеска для приготовления такого раствора будет равна:

$$a(\text{соль}) = 0,6 \text{ г/л} \times 0,25 \text{ л} = 0,15 \text{ г}.$$

Вывод: для приготовления эталонного раствора аммоний-иона требуется взять 0,15 г соли аммония.

1.7. Контроль чистоты фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм

Одним из важнейших показателей качества фармацевтических субстанций, готовых лекарственных форм является отсутствие недопустимых примесей, лимитированное содержание (допустимые пределы) примесей, специфических и неспецифических примесей.

Начиная с ГФ X СССР существует ОФС «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей», в которой описаны требования к проведению данного испытания, общие замечания к проведению качественных реакций, состав и приготовление эталонных растворов примесей веществ. Данная ОФС почти полностью в неизменённом виде отражена и в ГФ XI СССР, выпуск 1. В ГФ XII РФ, выпуск 1, данная ОФС значительно расширена и носит название «Испыта-

ние на предельное содержание примесей», введён новый тест «Остаточные органические растворители».

Примеси в субстанциях и готовых лекарственных формах заводского производства можно классифицировать следующим образом:

1. По отношению к фармакологической активности: токсичные и нетоксичные.
2. По отношению к внешней среде производственных зон: общие технологические и механические.
3. По отношению к технологии производства: специфические и неспецифические.
4. По способу анализа: с использованием эталона на примесь и без использования эталона.

Общие технологические примеси

В трёх последних выпусках и частях фармакопей СССР и РФ приведены методики анализа на 8 наиболее широко выявляемых примесей, а именно: хлориды, сульфаты, аммоний, кальций, железо, цинк, мышьяк. В ОФС на примеси приведены методики проведения анализа на примеси, а также методики приготовления эталонных растворов на примеси для проведения качественных реакций.

Механические примеси

К механическим примесям относят: пыль, взвешенные в воздухе производственной зоны твёрдые мелкие частицы, ворсинки мягкотканых фильтров и т. п.

Токсичные примеси

К данной группе относят мышьяк, тяжёлые металлы, такие как свинец, цинк и др. При попадании в организм человека вызывают нарушение деятельности некоторых ферментов, как белковых молекул. К токсичным примесям можно также отнести и специфические примеси фармацевтических субстанций, например, пара-аминофенол в субстанции парацетамола или кислота салициловая в субстанции ацетилсалициловой кислоты (аспирина).

Специфические примеси

Специфические примеси – это индивидуальные химические соединения, которые имеют схожую химическую структуру и используются на этапах синтеза фармацевтической субстанции. Данные примеси могут ослаблять основное фармакологическое действие или извращать его, вызывать побочные эффекты. Например, пара-аминофенол, из которого синтезируется пара-ацетаминофенол, или парацетамол.

Примеси по способу анализа

Если для анализа примесей используется эталонный раствор, содержащий данную примесь, то примесь определяется эталонным способом. В противном случае методика анализа является безэталонной.

Нормирование и стандартизация фармацевтических субстанций и лекарственных форм заводского производства проводится по пределу содержания данной примеси. Для выполнения исследования на примесь используют химические

реактивы различной степени чистоты. По степени чистоты химические реактивы подразделяются на следующие виды: технические – техн., чистые – ч., чистые для анализа – ч. д. а., химически чистые – х. ч., особой чистоты – о. с. ч. или государственные стандартные образцы веществ.

Допустимый предел в содержании примесей в субстанции или в готовой лекарственной форме определяет разработчик данной субстанции или лекарственной формы.

Эталонный метод определения примесей

В данном методе раствор испытуемого лекарственного вещества (субстанции) или вытяжки из готовой лекарственной формы, содержащий данную примесь, готовится с таким расчётом, чтобы в нём концентрация примеси была равной концентрации эталонного раствора на данную примесь.

При количественных расчётах содержания примеси используются определённые значения физических величин, регламентированные ОФС «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей»:

1. Процентное содержание примеси в эталонном растворе на примесь, %.
2. Допустимые пределы содержания примеси в субстанции или лекарственной форме, %.
3. Чувствительность метода по нижнему пределу содержания, т. е. минимально открываемое значение в содержании примеси, %.
4. Навеска вещества-примеси, взятая для приготовления эталонного раствора примеси, г.
5. Кратность разведения исходного раствора при приготовлении из него анализируемого раствора.
6. Объём эталонного раствора на примесь, мл.

Концентрация примеси в эталонном растворе примеси не должна быть меньше чувствительности аналитического метода, открывающую эту примесь. Величина $V_{\text{прим.}}$ должна быть не ниже 10 мл, так как по ГФ X, XI, XII испытания на примеси рекомендовано проводить в пробирках с 10 мл раствора эталона и анализируемого раствора. Данный объём может быть получен либо непосредственным приливанием в пробирку данного объёма, либо разведением до 10 мл меньших объёмов жидкости. Как правило, объёмы эталонного и анализируемого растворов не превышают 100 мл каждый.

В соответствии с ГФ объём пробы для разведения не должен быть меньше 1 мл и должен лежать в диапазоне от 1 мл до 10 мл.

Нижний предел навески субстанции, в которой определяют количественно примесь, для приготовления анализируемого раствора составляет 0,1 г.

В ходе испытания на допустимый предел содержания примеси количественное содержание примеси не должно выходить за максимально возможный предел содержания примеси по НД.

$$m = \frac{a \times C_{\text{прим.дон.}}}{100\%} \quad (1.73)$$

Пример 49

Рассчитать массу примеси в субстанции артикаина гидрохлорида – ацетамидоартикаина (А артикаина), если верхний допустимый предел содержания примеси в субстанции составляет – не более 0,2%. Масса субстанции вещества-примеси, взятая для приготовления эталонного раствора данной примеси, составляет 0,05 г.

Используется формула

$$m = \frac{a \times C_{\text{прим.доп.}}}{100\%}$$

$$m = a \times C_{\text{прим.доп.}} / 100\% = 0,05 \text{ г} \times 0,2\% / 100\% = 0,0001 \text{ г.}$$

Вывод: масса примеси – А артикаина в субстанции артикаина гидрохлорида составляет 0,0001 г.

Концентрация примеси в субстанции рассчитывается по формуле

$$C_{\text{прим.}} = \frac{m \times 100\%}{V_{\text{прим.}}} \quad (1.74)$$

Пример 50

Рассчитать концентрацию примеси – А ацикловира в субстанции ацикловира, если навеска вещества-примеси А ацикловира, взятая для приготовления эталонного раствора примеси, составляет 0,01 г, объём эталонного раствора примеси составляет 10 мл.

Используется формула

$$C_{\text{прим.}} = \frac{m \times 100\%}{V_{\text{прим.}}}$$

$$C_{\text{прим.}} = m \times 100\% / V_{\text{прим.}} = 0,01 \text{ г} \times 100\% / 10 \text{ мл} = 0,1\%.$$

Вывод: концентрация примеси А ацикловира в субстанции ацикловира составляет 0,1%.

При подстановке уравнения расчёта массы примеси в уравнение расчёта концентрации примеси получаем

$$C_{\text{прим.}} = \frac{m \times 100\%}{V_{\text{прим.}}} \text{ и } m = \frac{a \times C_{\text{прим.доп.}}}{100\%} \quad (1.75)$$

Объединив две формулы, получаем соотношение

$$C_{\text{прим.}} = \frac{a \times C_{\text{прим.доп.}} \times 100\%}{V_{\text{прим.}} \times 100\%},$$

сокращаем одинаковые значения, получаем

$$C_{\text{прим.}} = \frac{a \times C_{\text{прим.доп.}}}{V_{\text{прим.}}} \quad (1.76)$$

Включив в равенство переменную – разведение, получаем итоговую формулу расчёта:

$$\frac{C_{\text{прим.}}}{Z} = \frac{a \times C_{\text{прим.доп.}}}{V_{\text{прим.}} \times Z} \quad (1.77)$$

После подстановки в данное уравнение зависимости того, что ожидаемая концентрация примеси в анализируемом растворе должна равняться концентрации примеси в эталонном растворе примеси, получаем

$$C_{\text{прим.доп.}} = \frac{C_{\text{эталон.}} \times V_{\text{прим.}} \times Z}{a} \quad (1.78)$$

Пример 51

Рассчитать предел содержания хлорид-анионов в субстанции, если известно, что 10 мл анализируемого раствора препарата с разведением 1:5 должны выдерживать испытания на хлориды. Учесть, что концентрация эталонного раствора на хлорид-анионы равна 0,0002%.

Используется формула

$$C_{\text{прим.доп.}} = \frac{C_{\text{эталон.}} \times V_{\text{прим.}} \times Z}{a}$$

$$C_{\text{прим.доп.}} = C_{\text{эталон.}} \times V_{\text{прим.}} \times Z / a = (0,0002\% \times 10 \text{ мл} \times 1/10) / 0,1 \text{ г} = 0,002\%.$$

Вывод: максимальное содержание примеси хлоридов в субстанции не должно превышать 0,002%.

Пример 52

Рассчитать предел содержания по ФС ГФ X, с. 139, хлорид-анионов в субстанции висмута нитрата основного, если известно, что анализируемый раствор готовится по методике: 0,4 г субстанции растворяют в 5 мл кислоты азотной и доводят объём раствора водой очищенной до 10 мл. 1 мл этого раствора, разбавленный водой очищенной до 10 мл, должны выдерживать испытания на хлорид-анионы. В субстанции должно быть не более 0,05% примеси.

Используется формула

$$C_{\text{прим.доп.}} = \frac{C_{\text{эталон.}} \times V_{\text{прим.}} \times Z}{a}$$

$$C_{\text{прим.доп.}} = C_{\text{эталон.}} \times V_{\text{прим.}} \times Z / a = [0,05\% \times 10 \text{ мл} \times (10/1)] / 0,4 \text{ г} = 12,5\%.$$

Вывод: содержание хлорид-анионов в субстанции висмута нитрата основного составляет 12,5%, что не соответствует требованию ФС.

Пример 53

Рассчитать предел содержания катионов железа в субстанции препарата, если известно, что 30 мл раствора препарата упаривают до 10 мл, не должны содержать железа более в чем 3 мл эталонного раствора, разведённого водой очищенной до 10 мл. В субстанции должно быть не более 0,0003%.

Вначале рассчитывают концентрацию эталонного раствора катиона железа с учётом разведения:

$$C_{\text{эталон.}} = \frac{C_{\text{прим.доп.}} \times V_{\text{пип.}}}{V_{\text{колбы}}}$$

$$C_{\text{эталон.}} = C_{\text{прим.доп.}} \times V_{\text{пип.}} / V_{\text{колбы}} = 0,0003\% \times 3 \text{ мл} / 10 \text{ мл} = 0,00009\%.$$

Используется формула

$$C_{\text{прим.доп.}} = \frac{C_{\text{эталон.}} \times V_{\text{прим.}} \times Z}{a}$$

$$C_{\text{прим.доп.}} = C_{\text{эталон.}} \times V_{\text{прим.}} \times Z / a = 0,00009\% \times 10 \text{ мл} \times 1 / 30 \text{ мл} = 0,00003\%.$$

Вывод: содержание примеси катионов железа в субстанции составляет 0,00003%.

Пример 54

Рассчитать пределы содержания по ФС 115 ГФ X, с. 145, хлорид- и сульфат-анионов в субстанции бутадiona, если известно, что 0,5 г субстанции взбалтывают в течение 1 мин с 25 мл воды очищенной и фильтруют. 10 мл полученного фильтрата должны выдерживать испытания на хлорид-анионы (не более 0,01%). 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытания на сульфат-анионы (не более 0,05% в препарате).

$$Z(\text{Cl}^-) = 10 \text{ мл} / 25 \text{ мл} = 0,4.$$

$$Z(\text{SO}_4^{2-}) = 10 \text{ мл} / 25 \text{ мл} = 0,4.$$

Используется формула:

1. Для хлорид-анионов:

$$C_{\text{прим.доп.}} = \frac{C_{\text{эталон.}} \times V_{\text{прим.}} \times Z}{a}$$

$$C_{\text{прим.доп.}} = C_{\text{эталон.}} \times V_{\text{прим.}} \times Z / a = 0,01\% \times 25 \text{ мл} \times 0,4 / 0,5 \text{ г} = 0,2\%.$$

2. Для сульфат-анионов:

$$C_{\text{прим.доп.}} = C_{\text{эталон.}} \times V_{\text{прим.}} \times Z / a = 0,05\% \times 25 \text{ мл} \times 0,4 / 0,5 \text{ г} = 1\%.$$

Выводы: содержание примеси хлорид-анионов составляет 0,2%, сульфат-анионов – 1%, что не соответствует требованиям ФС.

Некоторые примеси – соли тяжёлых металлов – не растворяются в воде, и поэтому количественно определяются в золе после минерализации субстанции.

Для расчётов используется формула

$$C_{\text{прим.доп.}} = \frac{C_{\text{прим.эт.}} \times 10}{a}, \quad (1.79)$$

и без учёта разведения

$$C_{\text{прим.доп.}} = \frac{C_{\text{прим.эт.}}}{a} \quad (1.80)$$

Пример 55

Рассчитать предел содержания по ФС 119 ГФ X, с. 148, катионов мышьяка в субстанции кальция хлорида, если известно, что 0,5 г субстанции должны выдерживать испытания на мышьяк (не более 0,0001% в препарате).

Используется формула

$$C_{\text{прим.доп.}} = \frac{C_{\text{прим.эт.}} \times 10}{a}$$

$$C_{\text{прим.доп.}} = C_{\text{прим.эт.}} \times 10 / a = 0,0001\% \times 10 / 0,5 \text{ г} = 0,00002\%.$$

Вывод: содержание примеси мышьяка в субстанции кальция хлорида составляет 0,00002%, что соответствует требованию ФС.

Пример 56

Рассчитать предел содержания по ФС 121 ГФ X, с. 151, тяжёлых металлов в золе сульфатной, если известно, что 0,5 г субстанции кальция глюконата растворяют при подогревании в смеси из 2 мл разведённой кислоты хло-

ристоводородной и 8 мл воды очищенной. Полученный раствор должен выдерживать испытание на тяжёлые металлы (не более 0,001% в субстанции).

Используется формула

$$C_{\text{прим.доп.}} = \frac{C_{\text{прим.эт.}} \times 10}{a}$$

$$C_{\text{прим.доп.}} = C_{\text{прим.эт.}} \times 10 / a = 0,001\% \times 10 \text{ мл} / 0,5 \text{ г} = 0,0002\%.$$

Вывод: содержание примеси тяжёлых металлов в субстанции кальция глюконата составляет 0,0002%, что соответствует требованию ФС.

Пример 57

Определить навеску субстанции калия бромида по ФС 360 ГФ Х, с. 380, для проведения испытания на катионы мышьяка, если известно, что значение предела содержания составляет не более 0,0001% в субстанции.

Используется формула

$$a = \frac{C_{\text{прим.эт.}}}{C_{\text{прим.доп.}}} \quad (1.81)$$

$$a = C_{\text{прим.эт.}} / C_{\text{прим.доп.}} = 0,00005\% / 0,0001\% = 0,5 \text{ г}.$$

Вывод: навеска субстанции калия бромида для проведения теста на допустимую примесь – катионы мышьяка – составляет 0,5 г, как и указано в ФС.

Пример 58.

Определить навеску субстанции магния сульфата, высушенного по ФС 385 ГФ Х, с. 430, для проведения испытания на катионы железа, если известно, что значение предела содержания составляет не более 0,003% в субстанции.

$$a = \frac{C_{\text{прим.эт.}} \times 10 \text{ мл}}{C_{\text{прим.доп.}}}$$

$$a = C_{\text{прим.эт.}} \times 10 \text{ мл} / C_{\text{прим.доп.}} = 0,0003\% \times 10 \text{ мл} / 0,003\% = 1 \text{ г}.$$

Вывод: навеска субстанции магния сульфата, высушенного для проведения теста на допустимую примесь – катионы железа, – составляет 1 г, как и указано в ФС.

Безэталонный метод определения примесей

Иногда в частных фармакопейных статьях на конкретную фармацевтическую субстанцию указывается, что содержание, например, хлорид-аниона должно быть не выше определённого процента, а, например, сульфат-анионы вообще не должны определяться. Но это положение совсем не означает, что сульфат-анионы не присутствуют в субстанции лекарственного препарата.

Спектрофотометрический метод

Некоторые технологические вещества-примеси, используемые в процессе синтеза фармацевтической субстанции или являющиеся побочным продуктом синтеза, могут поглощать электромагнитное излучение, как и продукт химического синтеза. Спектрофотометрический метод количественного определения примесей основан на расчётах соотношений значений оптических плотностей лекарственного вещества и его примеси при разных длинах волн. Рассчитанное значение должно входить в нормативный интервал значений.

Пример 59

В препарате «фосфаден» (ФС 42-1960-99) определяют поглощающие примеси. Измеряют оптическую плотность 0,001% раствора препарата в 0,01 моль/л раствора кислоты хлористоводородной в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длинах волн 250, 260 и 280 нм. В качестве раствора сравнения используют 0,01 моль/л раствор кислоты хлористоводородной. Отношение $D_{\text{иссл.}}^{260} / D_{\text{иссл.}}^{250}$ должно быть в области 0,80 до 0,87. Оптические плотности при длинах волн 250 и 260 нм равны 0,506 и 0,430 соответственно. Отношение $D_{\text{иссл.}}^{280} / D_{\text{иссл.}}^{260}$ равно 0,231. Рассчитайте их соотношение и выведите, укладывается ли оно в допустимое количество. Рассчитайте, какая должна быть оптическая плотность при длине волны 280 нм.

Рассчитывают соотношение оптических плотностей при длинах волн: 250 и 260 нм.

$D_{\text{иссл.}}^{260} / D_{\text{иссл.}}^{250} = 0,430 / 0,506 = 0,85$, что укладывается в нормативный интервал соотношений оптических плотностей от 0,80 до 0,87.

Рассчитывают оптическую плотность при длине волны 280 нм:

$$\begin{aligned} D_{\text{иссл.}}^{280} / D_{\text{иссл.}}^{260} &= 0,231. \quad D_{\text{иссл.}}^{260} = 0,430. \\ D_{\text{иссл.}}^{280} \times 0,231 &= 0,430 \times 0,231 = 0,099 \approx 0,100. \end{aligned}$$

Вывод: соотношение оптических плотностей при длинах волн 280 и 260 нм составляет 0,231. Оптическая плотность при длине волны 280 нм равна 0,100.

Пример 60

В препарате «кислота фолиевая» (ВФС 42-2479-95) определяют поглощающие примеси: 0,001% раствора кислоты фолиевой в 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида имеет максимумы поглощения при длинах волн 256, 283 и 365 нм. Соотношение $D_{\text{иссл.}}^{256} / D_{\text{иссл.}}^{365} = 2,8$. Рассчитайте, какая должна быть оптическая плотность при длине волны 256 нм, если при 365 нм равна 0,260.

$$\begin{aligned} D_{\text{иссл.}}^{256} / D_{\text{иссл.}}^{365} &= 2,8. \quad D_{\text{иссл.}}^{365} = 0,260. \\ D_{\text{иссл.}}^{256} / 0,260 &= 2,8. \\ D_{\text{иссл.}}^{256} &= 2,8 \times 0,260 = 0,728. \end{aligned}$$

Вывод: оптическая плотность раствора кислоты фолиевой при длине волны 256 нм равна 0,728.

Пример 61

В препарате «феноксиметилпенициллин» (ФС 42-2579-97) определяют поглощающие примеси по методике: около 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют в 4 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната, разводят водой очищенной в мерной колбе вместимостью 500 мл до метки и определяют оптическую плотность полученного раствора при длинах волн 268 и 274 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. Раствором сравнения служит 4 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната, разведённого водой очищенной до 500 мл в мерной колбе до метки. $D_{\text{иссл.}}^{268} / D_{\text{иссл.}}^{274} = 1,22$. Оптическая плотность раствора при длине волны 268 нм равна 0,645. Рассчитайте оптическую плотность при длине волны 274 нм.

$$\begin{aligned} D_{\text{иссл.}}^{268} / D_{\text{иссл.}}^{274} &= 1,22. \quad D_{\text{иссл.}}^{268} = 0,645. \\ 0,645 / D_{\text{иссл.}}^{274} &= 1,22. \\ D_{\text{иссл.}}^{274} &= 0,645 / 1,22 = 0,529. \end{aligned}$$

Вывод: оптическая плотность раствора феноксиметилпенициллина при длине волны 274 нм составляет 0,529.

Пример 62

В препарате «ретинола ацетат» (ФС 42-3029-94) при оценке чистоты субстанции определяют поглощающие примеси. Измеряют оптическую плотность 0,0003% раствора препарата в абсолютном этаноле или хлороформе при следующих длинах волн: 300; 311,5; 337 и 360 нм. Отношения значений оптической плотности при 300; 311,5; 337 и 360 нм к оптической плотности при 326 нм не должны отличаться более чем на $\pm 0,03$ (см. табл. 2).

Таблица 2

Оптические плотности ретинола ацетата

Длина волны, нм	Оптическая плотность	$D_{\text{иссл.}} / D_{\text{иссл.}}^{326}$
	Результат опыта	Требования ФС
300	0,368	0,573
311,5	0,560	0,875
326	0,640	1,000
337	0,548	0,857
360	0,187	0,292

Рассчитайте отношения оптических плотностей ретинола ацетата, сравнивая их с указанными выше, соответствуют ли они указаниям НД, и сделайте заключение, удовлетворяет ли препарат требованиям ФС 42-3029-94 на поглощающие примеси?

$$D_{\text{иссл.}}^{300} / D_{\text{иссл.}}^{326} = 0,368 / 0,640 = 0,575.$$

$$0,575 - 0,573 = + 0,002.$$

$$D_{\text{иссл.}}^{311,5} / D_{\text{иссл.}}^{326} = 0,560 / 0,640 = 0,875.$$

$$0,875 - 0,875 = 0.$$

$$D_{\text{иссл.}}^{337} / D_{\text{иссл.}}^{326} = 0,548 / 0,640 = 0,856.$$

$$0,856 - 0,857 = - 0,001.$$

$$D_{\text{иссл.}}^{360} / D_{\text{иссл.}}^{326} = 0,187 / 0,640 = 0,292.$$

$$0,292 - 0,292 = 0.$$

Вывод: отношения оптических плотностей препарата «ретинола ацетат» к оптической плотности при длине волны 326 нм составляют: 0,575; 0,875; 0,856 и 0,292. Наибольшее отклонение значений оптических плотностей к оптической плотности при длине волны 326 нм составляет + 0,002. Препарат удовлетворяет требованиям ФС 42-3029-94.

1.8. Алкоголиметрия в фармацевтическом анализе

Фармацевтическая промышленность в качестве наиболее широко используемого растворителя использует этиловый спирт (этанол). Используется спирт этиловый ректифицированный (ректификат).

Этанол – Spiritus aethylicus (C_2H_5OH) представляет собой прозрачную легкоподвижную жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом. Кипит при температуре 78,1°C, летуч, легко воспламеняется (температура вспышки 12,2°C, воспламеняется при температуре 14°C, горит бледно-голубым не коптящим пламенем. Взрывоопасен (опасная концентрация паров этанола в возду-

хе составляет 3,28–18,95%), оказывает физиологическое действие на организм человека, потенцирует действие некоторых лекарств (например, группы психотропных препаратов, усиливая их фармакологический эффект).

Этанол хорошо растворяет многие алкалоиды, гликозиды, эфирные масла, смолы, органические кислоты и другие биологически активные вещества. Этанол хорошо смешивается с водой, глицерином, диэтиловым эфиром, хлороформом и другими растворителями. Официальными являются 95, 90, 70 и 40% растворы этанола (ФС 42-3071-94). Качество этанола ректификата регламентируется ГФ X, XI, XII, ФС 42-3072-94 и ГОСТ 5962-67.

Качество абсолютного или безводного этанола нормируется НД, и при расчётах его принимают за 100%. Для изготовления водно-спиртовых растворов и экстракционных препаратов используют 96,2–96,7% этанол, который разводят водой до требуемой концентрации.

Концентрация (крепость) этилового спирта – процентное содержание безводного (абсолютного) этанола в данном растворе. Концентрация этанола выражается в объёмных процентах ($C_v^{\%}$) и в процентах по массе ($C_m^{\%}$). Если нет специального обозначения, подразумеваются объёмные проценты. Расчёты при определении концентрации этанола выполняют до сотых долей процента (по объёму). Соотношение между объёмными процентами и процентами по массе находят в алкоголиметрической таблице ГФ X (с. 1005–1016), ГФ XI (с. 303–321, выпуск 1), ГФ XII (с. 684–696, выпуск 1), а также ОФС 42-0039-07 «Определение спирта этилового в жидких фармацевтических препаратах» (ГФ XII, с. 49, выпуск 1) или формуле, выведенной на основании зависимости:

$$C_v^{\%} \times \rho_{\text{б.в. C}_2\text{H}_5\text{OH}} = C_m^{\%} \times \rho_{\text{в.-с.р.-ра}} \quad (1.82)$$

Плотность безводного этанола составляет 0,78927 г/мл.

Содержание этанола в водно-спиртовых растворах можно определить:

1. Пикнометрами.
2. Ареометрами (спиртометрами).
3. Рефрактометрией.
4. Газожидкостной хроматографией (ГЖХ).
5. Высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЖХ).
6. По температуре кипения.
7. Методом дистилляции.

Последние два метода используются при определении этанола в фитопрепаратах (настойках, жидких экстрактах-конcentратах).

1.8.1. Определение содержания этанола при помощи пикнометра

Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г, заполняют с помощью маленькой воронки дистиллированной водой немного выше метки, закрывают пробкой и выдерживают в течение 20 мин в термостате при температуре $(20 \pm 0,1)^{\circ}\text{C}$. 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 и вытирают фильтровальной бумагой внутреннюю поверхность горлышка и весь пикнометр снаружи, проверяют положение мениска воды, который должен находиться на уровне метки, оставляют под стеклом аналитических весов в течение 10 мин и взвешивают с той же точностью. Пикнометр освобождают от воды, высушивают, споласкивая 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 ρ (г/см³ или г/мл) при 20°C рассчитывают по формуле

$$\rho = \frac{(m_{\text{пик.2}} - m_{\text{пик.0}}) \times 0,99703}{m_{\text{пик.1}} - m_{\text{пик.0}}} + 0,0012 \quad (1.83)$$

где

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

0,99703 – значение плотности воды при 20°C, г/см³ или г/мл, и с учётом плотности воздуха.

Остальные обозначения смотри выше.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 дана таблица плотностей жидкостей и растворов, наиболее часто используемых в производстве экстенпоральных лекарственных форм (см. приложение 1).

Пример 63

Согласно нормативной документации плотность спирта этилового 70% по объёму должна составлять от 0,883 до 0,886 г/см³. Соответствует ли спирт этиловый 70% этим требованиям, если масса пустого пикнометра оказалась равной 17,6051 г, масса пикнометра с водой очищенной – 42,9256 г, а со спиртом этиловым – 41,0924 г?

Используем формулу

$$\rho = \frac{(m_{\text{пик.2}} - m_{\text{пик.0}}) \times 0,99703}{m_{\text{пик.1}} - m_{\text{пик.0}}} + 0,0012$$

$$\rho (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH } 70\%) = [(41,0924 \text{ г} - 17,6051 \text{ г}) \times 0,99703] / (42,9256 \text{ г} - 17,6051 \text{ г}) + 0,0012 = 0,92604 \text{ г/мл или г/см}^3.$$

Вывод: спирт этиловый 70% не соответствует требованиям НД по показателю плотности.

1.8.2. Рефрактометрическое определение содержания этанола в водно-спиртовых растворах и настояках

В водных растворах наблюдается линейная зависимость показателя преломления от его концентрации, что позволяет использовать рефрактометрический метод количественного определения. Значительное увеличение показателя преломления наблюдается лишь при повышении концентрации этанола до 50–55% (см. приложение 2). В пределах концентрации спирта 50–55% величина

показателя преломления изменяется менее заметно, при концентрациях 75–90% остаётся практически постоянной, а для 90–95% этанола становится отрицательным.

Непосредственно рефрактометрическое определение этанола в водно-спиртовых растворах целесообразно проводить при его концентрациях в пределах 50–55%. Для более концентрированных растворов вначале следует этанол разбавить водой очищенной, а затем проводить рефрактометрию с учётом разведения. На точность рефрактометрического анализа сильно влияет температура помещения, в котором проводится исследование. Если температура отличается от 20°C, необходимо вводить в формулу расчёта поправочный коэффициент.

Пример 64

Проводится анализ 40% этанола. Показатель преломления, определённый при 23°C, составляет 1,3541.

Согласно справочным данным, поправка на 1°C для показателя преломления, близкого к величине полученного, составляет 1,35500, равна $2,4 \times 10^{-4}$ (т. е. $0,00024 \times 3 = 0,00072$).

Поскольку определение проводилось при температуре выше 20°C, поправку следует прибавить к полученной величине показателя преломления, т. е. истинный показатель преломления при 20°C равен $1,3541 + 0,00072 = 1,35482$.

По таблице показателя преломления водно-спиртового раствора определяют соответствующую данному показателю преломления концентрацию этанола. Найденное значение составляет 1,35482, данного значения в таблице нет, но близкому по величине показателю преломления 1,35500 соответствует $1,35500 - 1,35482 = 0,00018$.

Поправка на 1°C этанола равна $4,0 \times 10^{-4}$, следовательно,
 $0,00018 / 0,0004 = 0,45\%$.

Таким образом, истинная концентрация раствора этанола составляет:
 $C = 40\% - 0,45\% = 39,55\%$.

Вывод: концентрация раствора этанола составляет 39,55%.

Пример 65

Показатель преломления водно-спиртового раствора составляет 1,34366 при температуре 18°C. Определите содержание этанола в исследуемом растворе при 20°C.

Определение разности температур: $20 - 18 = 2^\circ\text{C}$. Температурный коэффициент на 1°C равен $1,6 \times 10^{-4}$, или 0,00016, для показателя преломления 1,34390, близкого по величине к имеющемуся по условию задачи (см. приложение 2).

Поправка составляет:

$$0,00016 \times 2 = 0,00032.$$

Приводят показатель преломления к 20°C. Так как исследование проводят при температуре ниже 20°C, то подсчитанную поправку вычитают от величины показателя преломления:

$$1,34366 - 0,00032 = 1,34334.$$

Определяют концентрацию этанола, соответствующую найденному показателю преломления 1,34334 при 20°C. По таблице показателей преломления

водно-спиртовых растворов (см. приложение 2) показатель преломления раствора 1,34390 соответствует концентрации этанола в 20%.

$n_{20^{\circ}\text{C}}$	$C_m^{\%}$
1,34390	20%
1,34334	
0,00056	

Поправка на 1% этанола составляет 6×10^{-4} , или 0,0006. Следовательно,
 $C = 0,00056 / 0,0006 = 0,93\%$.

Истинная концентрация этанола составляет:

$$C = 20\% - 0,93\% = 19,07\%.$$

Вывод: содержание этанола при 20°C составляет 19,07%.

Для рефрактометрического определения концентрации этанола в растворах с концентрацией в пределах 50–55% и выше требуется предварительное разведение водой очищенной в мерной колбе. Измеряют показатель преломления полученного раствора. Далее по таблице определяют соответствующий процент этанола и умножают на коэффициент разведения.

При анализе 70% раствора этанола разбавление производится в соотношении 1:2 (1 мл водно-спиртового раствора + 2 мл воды очищенной), 95% – 1:3 (1 мл водно-спиртового раствора + 3 мл воды очищенной). Исключением являются растворы кислоты салициловой, приготовленные на 70% растворе этанола: их разводят в соотношении 2:1 (2 мл спиртового раствора + 1 мл воды очищенной), так как кислота салициловая плохо растворима в воде. Затем определённое значение концентрации для разведённого раствора необходимо умножить на коэффициент разведения, чтобы определить концентрацию этанола в исходном растворе. Однако надо учитывать явление контракции – при смешивании спирта и воды общий объём водно-спиртового раствора уменьшается. Поэтому используют следующие коэффициенты разведения:

1. При смешивании 1:2 умножают на 2,98.
2. При смешивании 1:3 умножают на 3,93.
3. При смешивании 2:1 умножают на 1,47.

Пример 66

Спирт этиловый 70% – 100 мл. Установите истинную концентрацию этанола в данном растворе.

После разведения в соотношении 1:2 показатель преломления раствора, измеренный при 20°C, равен 1,3461. По рефрактометрической таблице находим, что наиболее близким к значению 1,3461 является значение 1,34635, которое соответствует концентрации этанола в 24%. Поправка на 1% равна 0,00062. Рассчитаем концентрацию этанола в растворе:

$$C = [24\% - (1,34635 - 1,3461)] / 0,00062 = 23,6\%.$$

Умножаем полученное значение на коэффициент разведения:

$$C = 23,6\% \times 2,98 = 70,3\%.$$

Вывод: истинная концентрация этанола в 70% растворе составляет 70,3%.

После проведения процедуры разведения определяют показатель преломления полученного раствора, вычитают величину показателя преломления, приходящуюся на содержание растворённого препарата (или препаратов) в раз-

бавленном растворе, и если необходимо, то вносят в итоговую формулу расчёта поправочный коэффициент на температуру, находят концентрацию спирта в растворе. Для определения концентрации этанола в растворе в лекарственной форме найденное значение умножают на коэффициент разведения.

Количественное определение лекарственных веществ в спиртовых растворах целесообразно проводить объёмно-аналитическим методом, так как рефрактометрическое определение требует для приготовления в качестве контроля раствор этанола точно такой же концентрации, как и в исследуемом растворе, что усложняет анализ.

Данные методики количественного определения этанола в водно-спиртовых растворах рассмотрены и предложены проф. А. П. Арзамасцевым и соавт. (2000 г.).

Пример 67

Анализируется 2% раствор кислоты салициловой при температуре 20°C. В сухой пенициллиновый флакон вносят пипеткой 2 мл 2% раствора кислоты салициловой и 1 мл воды очищенной, перемешивают и определяют показатель преломления полученного раствора ($n = 1,3598$).

Из значения показателя преломления вычитают поправку показателя преломления (см. приложение 3) на содержание кислоты салициловой в разбавленном растворе – 0,00188 (табл. 3) и находят показатель преломления этанола в разбавленном растворе: $1,3598 - 0,00188 = 1,35792$.

Таблица 3

Поправки показателя преломления на содержание кислоты салициловой в разбавленном (2:1) водно-этанольном растворе (в соответствии с приложением 2)

Концентрация кислоты салициловой, весо-объёмный, %	1	2	3	4	5
Поправка показателя преломления	0,00094	0,00188	0,00282	0,00376	0,00469

Далее вычисляют содержание этанола. По таблице показателя преломления водно-спиртового раствора находят по близкому по значению к найденному экспериментально показателю преломления – 1,35700. Этому значению соответствует 45% этанол.

Поправка на 1% этанола равна $4,0 \times 10^{-4}$, или 0,0004. Поправка на разность:

$$1,35792 - 1,35700 = 0,00092.$$

$$0,00092 / 0,0004 = 2,3\% \text{ этанола.}$$

Следовательно, содержание этанола в разбавленном 2:1 виде раствора равно 45%.

$$C = 45\% + 2,3\% = 47,3\%, \text{ а в исходном растворе:}$$

$$C = 47,3\% \times 1,47 = 69,53\%.$$

Вывод: концентрация спирта в исследуемом 2% растворе кислоты салициловой составляет 69,53%.

Пример 68

Для определения концентрации этанола в 3% растворе кислоты салициловой на 70% этаноле (при температуре 23°C) к 2 мл этанола прибавляют 1 мл воды очищенной, перемешивают и определяют показатель преломления полученного раствора ($n = 1,3604$). Найденное путём титрования фактическое содержание кислоты салициловой оказалось равным 2,7%.

Поправка показателя преломления на содержание кислоты салициловой будет равна:

$$0,00094 \times 2,7 = 0,002538.$$

Показатель преломления разбавленного 2:1 этанола при температуре 20°C находят, вычитая поправку на кислоту салициловую, и прибавляют поправку на температуру:

$$0,00026 \times 3 = 0,00078.$$
$$1,3604 - 0,002538 + 0,00078 = 1,35864.$$

По таблице показателя преломления водно-спиртовых растворов находим, что показатель преломления 1,35900 соответствует 50% этанолу. Разделив разность на поправку:

$$1,35900 - 1,35864 = 0,00036 \text{ на поправку, соответствующую } 1\% \text{ этанола.}$$

$0,00036 / 0,0004 = 0,9\%$, получаем величину, которую надо вычесть из концентрации 50% спирта, соответствующей показателю преломления 1,35900, т. е.

$$C = 50\% - 0,9\% = 49,1\%.$$

Умножив на коэффициент разведения, находят содержание этанола в анализируемом растворе:

$$C = 49,1\% \times 1,47 = 72,17\%.$$

Вывод: концентрация спирта в исследуемом 3% растворе кислоты салициловой составляет 72,17%.

Содержание лекарственного вещества, растворимого только в этаноле, можно также определить рефрактометрическим методом. В случае количественного определения компонентов в спиртовом растворе сложного состава, один из них определяется титриметрическим методом, второй – рефрактометрическим методом (А. П. Арзамасцев и соавт., 2000).

Пример 69

Определите содержание ментола в лекарственной форме состава:

Кислоты салициловой 1,5

Ментола 3,0

Спирта этилового 95% до 150 мл.

Содержание кислоты салициловой, найденное титриметрическим методом, равно 1,65 г. Показатель преломления анализируемой смеси 1,3658, показатель преломления 95% этанола равен 1,3634.

Кислоту салициловую определяют алкалиметрически, титруя 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида. Индикатор – фенолфталеин титруют до появления слабо-розового окрашивания.

Ментол определяют рефрактометрическим методом. Расчёт ведут по формуле

$$a = \frac{[n - (n_0 + C_1 \times F_1)] \times V_{\text{раств-я}}}{F_2 \times 100\%} \quad (1.84)$$

где

C_1 – концентрация кислоты салициловой, определённая титриметрическим методом, г/100 мл;

F_1 – фактор показателя преломления спиртового раствора кислоты салициловой для найденной концентрации;

F_2 – фактор показателя преломления спиртового раствора ментола;

$V_{\text{раств-я}}$ – объём 95% этанола, мл, **но не объёма раствора.**

Остальные обозначения смотри выше.

Рассчитаем концентрацию кислоты салициловой в г на 100 мл этанола. Коэффициент увеличения объёма (КУО, см. приложение 4) для кислоты салициловой равен 0,77 мл/г (для спиртового раствора, **не не для водного раствора**), для ментола – 1,10 мл/г. Объём 95% этанола, вытесняемого двумя этими лекарственными веществами, равен:

$0,77 \text{ мл/г} \times 1,65 \text{ г} = 1,27 \text{ мл}$ (по кислоте салициловой);

$1,10 \text{ мл/г} \times 3,0 \text{ г} = 3,3 \text{ мл}$ (по ментолу).

Суммарный объём вытесняемого 95% этанола: $1,27 \text{ мл} + 3,3 \text{ мл} = 4,57 \text{ мл}$.

Следовательно, для получения 150 мл спиртового раствора было израсходовано спирта не 150 мл, а

$$150 \text{ мл} - 4,57 \text{ мл} = 145,43 \text{ мл}.$$

Рассчитываем концентрацию кислоты салициловой и предполагаемую концентрацию ментола:

$$C_{\text{к-ты салициловой}} = (1,65 \text{ г} / 145,43 \text{ мл}) \times 100\% = 1,13\%;$$

$$C_{\text{ментола}} = (3,0 \text{ г} / 145,43 \text{ мл}) \times 100\% = 2,06\%.$$

По рефрактометрической таблице находим, что F_1 для 1,13% спиртового раствора кислоты салициловой равен 0,00159 (по самой близкой концентрации), F_2 для 2,06% спиртового раствора ментола равен 0,001148 (по самой близкой концентрации).

$$\begin{aligned} a &= [n - (n_0 + C_1 \times F_1)] \times V_{\text{растворителя}} / (F_2 \times 100\%) = \\ &= [1,3658 - (1,3634 + 1,13\% \times 0,00159)] \times 145,43 \text{ мл} / (0,001148 \times 100\%) = \\ &= 0,77 \text{ г}. \end{aligned}$$

Вывод: содержание ментола в лекарственной форме составляет 0,77 г.

Удаляют экстрактивные вещества в настойках при помощи адсорбентов (активированный уголь, алюминия оксид) путём взбалтывания раствора в течение нескольких минут, жидкость фильтруют, определяют показатель преломления и по таблице находят содержание этанола в фильтрате, а для определения содержания этанола в настойке учитывают разведение.

Рассчитывают процентное содержание (концентрацию) этанола в настойках проводят по формуле

$$C = 963 \times (n - n_0) + 353 \times (\rho - \rho_0) \quad (1.85)$$

Пример 70

Определите концентрацию этанола в настойке валерианы, если показатель преломления настойки равен 1,4243; 70% этанола при 20°C – 1,3638. Плотность настойки валерианы составляет 0,920 г/мл, плотность 70% этанола – 0,887 г/мл.

$$C = 963 \times (n - n_0) + 353 \times (\rho - \rho_0)$$

$$\begin{aligned} C &= 963 \times (n - n_0) + 353 \times (\rho - \rho_0) = \\ &= 963 \times (1,4243 - 1,3638) + 353 \times (0,920 \text{ г/мл} - 0,887 \text{ г/мл}) = 69,98\%. \end{aligned}$$

Вывод: концентрация этанола в настойке валерианы составляет 69,98%.

III курс, 6-й семестр

1.9. Титриметрические методы анализа фармацевтических субстанций в водных растворах

Формируемые профессиональные компетенции: ПК-1, ПК-8, ПК-10, ПК-12.

При определении концентрации или содержания действующих веществ используют различные формулы подсчёта итогового содержания (табл. 4).

Таблица 4

Формулы для расчёта содержания действующего вещества при титриметрических (объёмных) методах анализа

Тип метода	Формула	Ед. изм.
Прямое титрование	$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a} \quad (2.1)$	%
	$C = \frac{V \times K \times T}{a} \quad (2.2)$	г
Прямое титрование с постановкой контрольного опыта	$C = \frac{(V - V_{\text{контр.}}) \times K \times T \times 100\%}{a} \quad (2.3)$	%
Прямое титрование с учётом потери массы при высушивании	$C = \frac{V \times K \times T \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)} \quad (2.4)$	%
Прямое титрование с использованием метода разведения и потери в массе при высушивании	$C = \frac{V \times K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times (100\% - b\%) \times V_{\text{тит.}}} \quad (2.5)$	%
Прямое титрование с использованием метода разведения и потери в массе при высушивании кристаллогидратов	$C = \frac{V \times K \times T_{\text{б.в.}} \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times (100\% - b\%) \times V_{\text{тит.}}} \quad (2.6)$	%
Прямое титрование с использованием титра одного из компонентов при анализе двойных солей	$C = \frac{V \times K \times T_{\text{комп.}} \times 100\%}{a} \quad (2.7)$	%
Прямое титрование с использованием метода разведения и контрольного опыта с учётом потери в массе при высушивании	$C = \frac{(V_{\text{контр.}} - V) \times K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times V_{\text{тит.}} \times (100\% - b\%)} \quad (2.8)$	%

Тип метода	Формула	Ед. изм.
Прямое титрование с использованием титра по устойчивой форме лекарственного вещества непостоянного состава	$C = \frac{V \times K \times T_{у.ф.} \times 100\%}{a} \quad (2.9)$	%
Прямое титрование с указанием на специфическую примесь в составе лекарственного вещества	$C = \left[\frac{V \times K \times T \times 100\%}{a} \right] - \left[C_{прим.} \times \left(\frac{M_{..м.преп.}}{M_{..м.прим.}} \right) \right] \quad (2.10)$	%
Прямое титрование с использованием метода разведения и с указанием на специфическую примесь в составе лекарственного вещества	$C = \left[\frac{V \times K \times T \times 100\% \times V_{колбы}}{a \times V_{тит.}} \right] - \left[C_{прим.} \times \left(\frac{M_{..м.преп.}}{M_{..м.прим.}} \right) \right] \quad (2.11)$	%
Прямое титрование с указанием потери влаги при высушивании и с указанием на специфическую примесь в составе лекарственного вещества	$C = \left[\frac{V \times K \times T \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)} \right] - \left[C_{прим.} \times \left(\frac{M_{..м.преп.}}{M_{..м.прим.}} \right) \right] \quad (2.12)$	%
Прямое титрование с использованием метода разведения и постановкой контрольного опыта	$C = \frac{(V - V_{контр.}) \times K \times T \times 100\% \times V_{колбы}}{a \times V_{тит.}} \quad (2.13)$	%
Косвенное (заместительное) титрование с использованием метода разведения и потери в массе при высушивании	$C = \frac{V \times K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{колбы}}{a \times (100\% - b\%) \times V_{тит.}} \quad (2.14)$	%
Метод разведения объёмов	$C = \frac{V \times K \times T \times V_{колбы} \times 100\%}{a \times V_{тит.}} \quad (2.15)$	%
	$C = \frac{V \times K \times T \times V_{колбы}}{a \times V_{тит.}} \quad (2.16)$	г
	$C = \frac{(V_1 \times K_1 - V_2 \times K_2) \times T \times 100\% \times V_{колбы}}{a \times V_{тит.}} \quad (2.17)$	%
Обратное титрование	$C = \frac{(V_1 - V_2) \times K \times T \times 100\%}{a} \quad (2.18)$	%
	$C = \frac{(V_1 \times K_1 - V_2 \times K_2) \times T \times 100\%}{a} \quad (2.19)$	%
	$C = \frac{(V_1 - V_2) \times K \times T}{a} \quad (2.20)$	г
	$C = \frac{(V_1 \times K_1 - V_2 \times K_2) \times T}{a} \quad (2.21)$	г

Тип метода	Формула	Ед. изм.
Обратное титрование с использованием метода разведения и контрольного опыта	$C = \frac{(V_{\text{контр.}} \times K_1 - V_2 \times K_2) \times T \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times V_{\text{тит.}}} \quad (2.22)$	%
Обратное титрование с использованием метода разведения	$C = \frac{(V_1 \times K_1 - V_2 \times K_2) \times T \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times V_{\text{тит.}}} \quad (2.23)$	%
Обратное титрование с использованием метода разведения и контрольного опыта с учётом потери в массе при высушивании	$C = \frac{(V_{\text{контр.}} - V) \times K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times V_{\text{тит.}} \times (100\% - b\%)} \quad (2.24)$	%
Обратное титрование с использованием метода разведения, потери в массе при высушивании и контрольного опыта кристаллогидратов	$C = \frac{(V_{\text{к}} \times K_1 - V \times K_2) \times T_{\text{б.в.}} \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times (100\% - b\%) \times V_{\text{тит.}}} \quad (2.25)$	%
Обратное титрование с использованием титра по химическому элементу лекарственного вещества	$C = \frac{V \times K \times T_{\text{эл.}} \times 100\%}{a} \quad (2.26)$	%
Анализ порошка или суппозитория с использованием метода разведения	$C = \frac{V \times K \times T \times V_{\text{колбы}} \times P}{a \times V_{\text{тит.}}} \quad (2.27)$	г
Анализ таблеток в пересчёте на среднюю массу одной таблетки (Р) методом прямого титрования	$C = \frac{V \times K \times T \times P}{a} \quad (2.28)$	г
Анализ таблеток в пересчёте на среднюю массу одной таблетки (Р) с использованием метода разведения	$C = \frac{V \times K \times T \times P \times V_{\text{колбы}}}{a \times V_{\text{тит.}}} \quad (2.29)$	г

ВАЖНО: при прямом титровании с использованием контрольного (холодного) опыта в итоговой формуле расчёта содержания (в % или г) из объёма раствора титранта в основном опыте (V) вычитают объём раствора титранта в контрольном опыте ($V_{\text{контр.}}$); при обратном титровании – из объёма раствора титранта в контрольном опыте вычитают объём раствора титранта в основном опыте.

Прямое титрование

Пример 71

Дайте заключение о качестве натрия гидрокарбоната ($M.м. = 84,01$ г/моль) по количественному определению с учётом требований ГФ Х (должно быть натрия гидрокарбоната в субстанции не менее 99,0%), если при навеске 1,0008 г на титрование израсходовано 23,81 мл 0,5 моль/л раствора кислоты хлористоводородной с $K = 0,9975$.

Определение ацидиметрическим методом.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (NaHCO_3) = $1 \times \text{М.м.} (\text{NaHCO}_3) = 84,01 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 84,01 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,5 \text{ М} / 1000 = 0,04201 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

$$C = V \times K \times T \times 100\% / a = 23,81 \text{ мл} \times 0,9975 \times 0,04201 \text{ г/мл} \times 100\% / 1,0008 \text{ г} = 99,7\%.$$

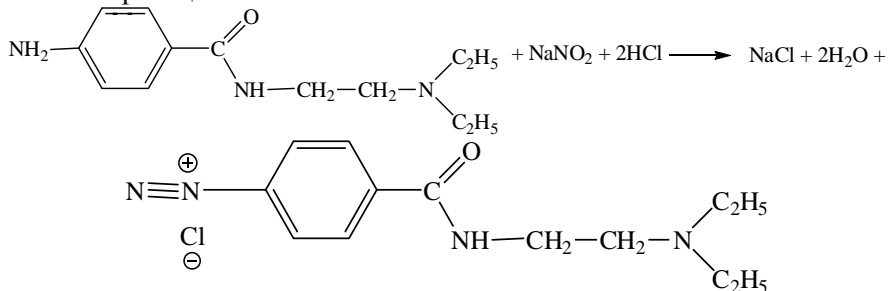
Вывод: содержание натрия гидрокарбоната в субстанции составляет 99,7%, что удовлетворяет требованию НД.

Прямое титрование с постановкой контрольного опыта

Пример 72

Приведите реакцию количественного определения новокаинамида (М.м. = 271,79 г/моль) методом нитритометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте содержание новокаинамида в анализируемом образце субстанции (в %), если на титрование навески массой 0,3104 г пошло 13,1 мл 0,1 моль/л натрия нитрита с $K = 1,02$. На контрольный опыт пошло 2 мл того же титранта.

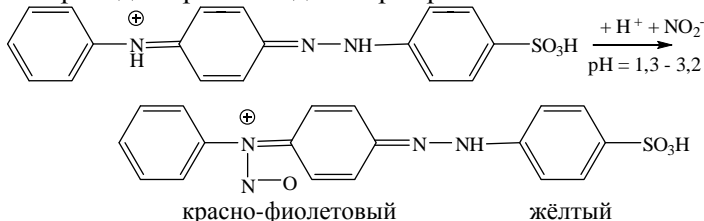
Химизм реакции:



Внутренний индикатор нитритометрии – тропеолин 00.

Внешний индикатор нитритометрии – йодкрахмальная бумага.

Химизм перехода окраски индикатора тропеолина 00



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (новокаиамида) = 1 × М.м. (новокаиамида) = 271,79 г/моль•экв.

$$T = \frac{M.э. \times C_{титр.}}{1000}$$

$T = M.э. \times C_{титр.} / 1000 = 271,79 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,027179 \text{ г/мл.}$

$$C = \frac{(V - V_{контр.}) \times K \times T \times 100\%}{a}$$

$$C = (V - V_{контр.}) \times K \times T \times 100\% / a =$$

$$= (13,1 \text{ мл} - 2 \text{ мл}) \times 1,02 \times 0,027179 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,3104 \text{ г} = 98,00\%.$$

Вывод: содержание новокаиамида в субстанции составляет 98,00%.

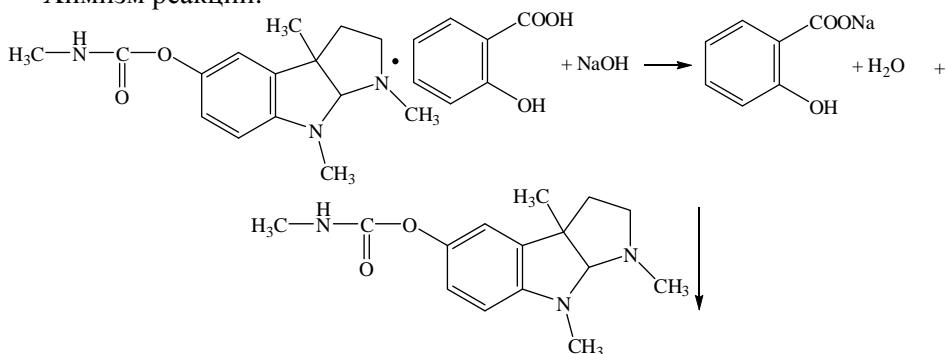
Прямое титрование с учётом потери массы при высушивании

Пример 73

Дайте заключение о качестве физостигмина салицилата (М.м. = 413,50 г/моль) по количественному содержанию с учётом требований ГФ Х (должно быть физостигмина салицилата в субстанции не менее 99,0% в пересчёте на сухое вещество), если при навеске массой 0,3019 г на титрование израсходовалось 7,15 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида с $K = 1,0028$. Потеря в массе при высушивании составляет 1,0%.

Прямое алкалиметрическое титрование по связанной кислоте салициловой.

Химизм реакции:



$K_{стех.} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{экв.} = K_{стех.} = 1.$$

М.э. (физостигмина салицилата) = 1 × М.м. (физостигмина салицилата) = 413,50 г/моль•экв.

$$T = \frac{M.э. \times C_{титр.}}{1000}$$

$T = M.э. \times C_{титр.} / 1000 = 413,50 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,041350 \text{ г/мл.}$

1-й вариант – находим массу влаги и вычитаем её из массы субстанции, содержащей влагу:

масса субстанции, содержащая влагу – 0,3019 г.

0,3019 г – 100%.

X г – 1,0%.

$$X = 0,3019 \text{ г} \times 1\% / 100\% = 0,003019 \text{ г.}$$

Масса сухой субстанции:

$$0,3019 \text{ г} - 0,003019 \text{ г} = 0,298881 \text{ г.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

$$C = V \times K \times T \times 100\% / a =$$

$$= 7,15 \text{ мл} \times 1,0028 \times 0,041350 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,298881 \text{ г} = 99,23\%.$$

2-й вариант – через единую форму расчёта концентрации с учётом потери в массе при высушивании:

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)}$$

$$C = (V \times K \times T \times 100\% \times 100\%) / [a \times (100\% - b\%)] =$$

$$= (7,15 \text{ мл} \times 1,0028 \times 0,041350 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\%) /$$

$$/ [0,3019 \text{ г} \times (100\% - 1\%)] = 99,23\%.$$

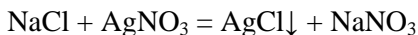
Вывод: содержание физостигмина салицилата в субстанции составляет 99,23%, что по количественному содержанию удовлетворяет требованию НД.

Прямое титрование с использованием метода разведения и потери в массе при высушивании

Пример 74

Дайте заключение о качестве натрия хлорида (М.м. = 58,44 г/моль) по количественному содержанию с учётом требований ГФ Х (должно быть натрия хлорида в субстанции не менее 99,5%), если на титрование 5 мл раствора, полученного в результате растворения навески массой 0,9982 г в воде очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл и доведения до метки, израсходовалось 16,90 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата с K = 1,0024. Потеря в массе при высушивании составляет 0,45%.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

$$\text{М.э. (NaCl)} = 1 \times \text{М.м. (NaCl)} = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,005844 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)}$$

$$C = [V \times K \times T \times 100\% \times 100\%] / [a \times (100\% - b\%)] =$$

$$= [16,90 \text{ мл} \times 1,0024 \times 0,005844 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\%] /$$

$$/ [0,9982 \text{ г} \times (100\% - 0,45\%)] = 99,6\%.$$

Вывод: содержание натрия хлорида в субстанции составляет 99,6%, что по количественному содержанию удовлетворяет требованию НД.

Прямое титрование с использованием метода разведения и потери в массе при высушивании кристаллогидратов

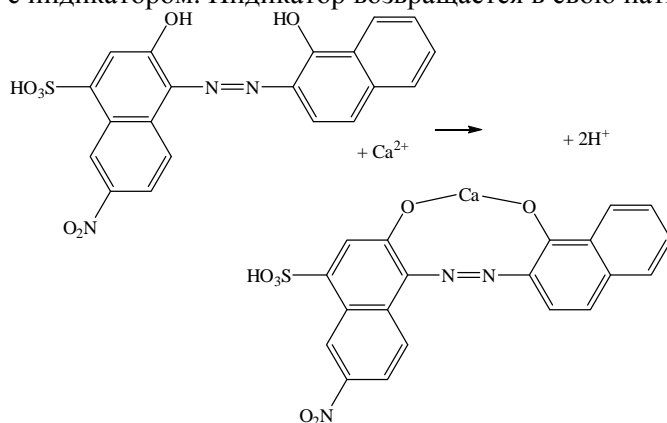
Пример 75

Около 0,8 г (точная навеска) кальция хлорида 6-водного (М.м. = 219,08 г/моль), отвешенные в закрытом бюксе, растворяют в воде, перено-

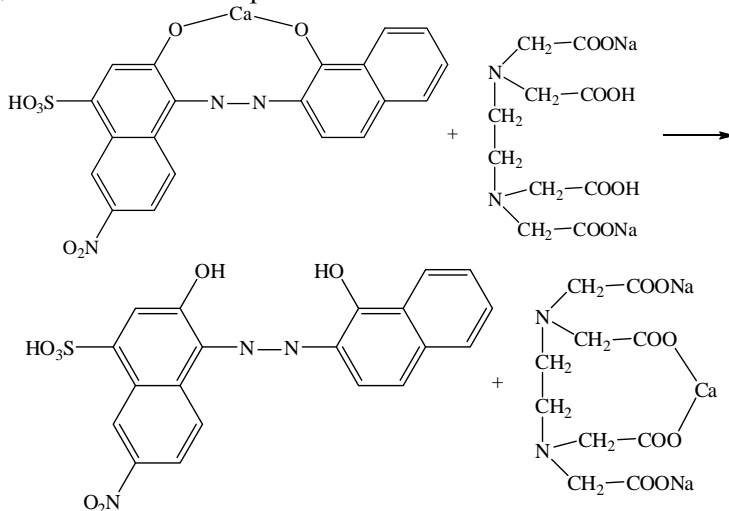
сят в мерную колбу ёмкостью 100 мл, доводят объём раствора до метки и тщательно перемешивают. К 25 мл приготовленного раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси или 7 капель раствора кислотного хрома тёмно-синего или эриохрома чёрного Т специального и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б ($K = 1,002$) до сине-фиолетового окрашивания. На титрование пошло 32,22 мл раствора титранта. Содержание влаги в препарате составляет 10%. Рассчитайте содержание кальция хлорида в анализируемой субстанции в пересчёте на сухое вещество (должно быть не менее 99% и не более 100,5%).

Химизм реакций

Катион кальция вначале образует комплекс с индикатором – эриохром чёрный Т специальный. При титровании трилон Б «забирает» катион кальция из комплекса с индикатором. Индикатор возвращается в свою нативную форму.



При добавлении раствора трилона Б комплекс «металл – индикатор» распадается, цвет изменяется на красный.



Для успешного протекания реакции требуется, чтобы среда имела слабощелочную реакцию. Это достигается добавлением в реакционную систему аммиачного буферного раствора (стимулирует депротонирование трилона Б).

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта (трилона Б) приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

$$\begin{aligned} \text{М.м. (CaCl}_2 \text{ безводного)} &= \text{М.м. (CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O)} - 6 \times \text{М.м. (H}_2\text{O)} = \\ &= 219,08 - 6 \times 18,02 = 110,96 \text{ г/моль.} \end{aligned}$$

$$\text{М.э. (CaCl}_2 \text{ безводного)} = 1 \times \text{М.м. (CaCl}_2 \text{ безводного)} = 110,96 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{M_{\text{э}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T_{\text{б.в.}} = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 110,96 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,005548 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T_{\text{б.в.}} \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times (100\% - b\%) \times V_{\text{пип.}}}$$

$$\begin{aligned} C &= [V \times K \times T_{\text{б.в.}} \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}] / [a \times (100\% - b\%) \times V_{\text{пип.}}] = \\ &= [32,22 \text{ мл} \times 1,002 \times 0,005548 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\% \times 100 \text{ мл}] / \\ &\quad / [0,8 \text{ г} \times (100\% - 10\%) \times 25 \text{ мл}] = 99,51\%. \end{aligned}$$

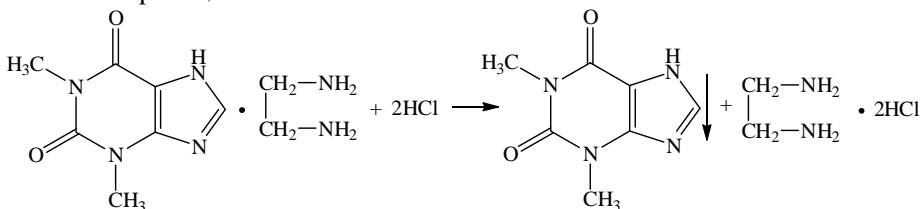
Вывод: содержание кальция хлорида в субстанции в пересчёте на сухое вещество составляет 99,51%, соответствует требованию НД.

Прямое титрование с использованием титра одного из компонентов при анализе двойных солей

Пример 76

Дайте заключение о качестве эуфиллина по количественному содержанию этилендиамина (М.м. = 60,10 г/моль) с учётом требований ГФ Х (этилендиамина в субстанции эуфиллина должно быть от 14,0% до 18,0%), если при навеске 0,3012 г на титрование израсходовалось 16,03 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной с $K = 1,0008$.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:2 = 1/2$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1/2.$$

$$\begin{aligned} \text{М.э. (этилендиамина)} &= 1/2 \times \text{М.м. (этилендиамина)} = 60,10 / 2 = \\ &= 30,05 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \end{aligned}$$

$$T = \frac{M_{\text{э}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T_{\text{комп.}} = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 30,05 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,003005 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T_{\text{комп.}} \times 100\%}{a}$$

$$C = V \times K \times T_{\text{компл.}} \times 100\% / a = 16,03 \text{ мл} \times 1,0008 \times 0,003005 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,3012 \text{ г} = 16,01\%.$$

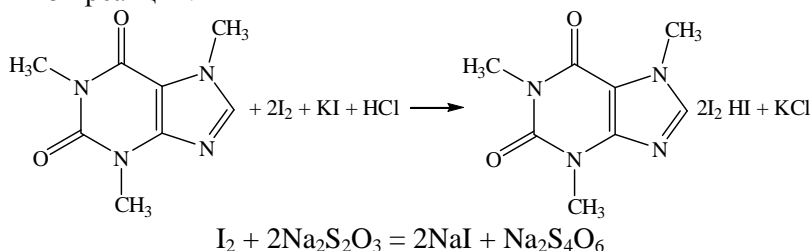
Вывод: содержание эуфиллина по этилендиамину в субстанции составляет 16,01%, что соответствует требованию НД.

Прямое титрование с использованием метода разведения и контрольного опыта с учётом потери в массе при высушивании

Пример 77

Дайте заключение о качестве кофеина натрия бензоата по количественному содержанию кофеина (М.м. кофеина 1-водного = 212,21 г/моль) с учётом требований ГФ Х (должно быть кофеина в субстанции не менее 38,0% и не более 40,0% в пересчёте на сухое вещество), если на титрование 50 мл филтратата, полученного после осаждения кофеина периодида, при навеске 0,3008 г взято 50 мл 0,1 моль/л раствора йода ($VЧ = 1/2$) и разведении раствора в мерной колбе ёмкостью 100 мл до метки на титрование израсходовалось 13,40 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата с $K = 1,0028$. Потеря в массе при высушивании составила 4,5%. На контрольный опыт пошло 24,94 мл титранта.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:2 = 1/2$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

С молекулой кофеина взаимодействует 2 моль йода.

$$K_{\text{стех. сумм.}} = 1/2 \times 1/2 = 1/4.$$

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех. сумм.}} = 1/4.$$

$$\text{М.м. (кофеина безводного)} = \text{М.м. (кофеина 1-водного)} - \text{М.м. (воды)} = 212,21 \text{ г/моль} - 18,02 \text{ г/моль} = 194,19 \text{ г/моль}.$$

$$\text{М.э. (кофеина безводного)} = 1/4 \times \text{М.м. (кофеина безводного)} = 194,19 \text{ г/моль} / 4 = 48,55 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 194,19 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,004855 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{(V_{\text{контр.}} - V) \times K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times V_{\text{тит.}} \times (100\% - b\%)}$$

$$C = [(V_{\text{контр.}} - V) \times K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}] / [a \times V_{\text{тит.}} \times (100\% - 0,4\%)] = [(24,94 \text{ мл} - 13,40 \text{ мл}) \times 1,0028 \times 0,004855 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 100\% \times 100\% \times 100 \text{ мл}] / [0,3008 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times (100\% - 4,5\%)] = 39,1\%.$$

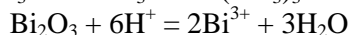
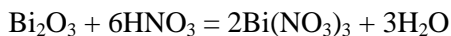
Вывод: содержание в субстанции кофеина натрия бензоата кофеина в пересчёте на сухое вещество соответствует требованию НД.

Прямое титрование с использованием титра по устойчивой форме
лекарственного вещества непостоянного состава

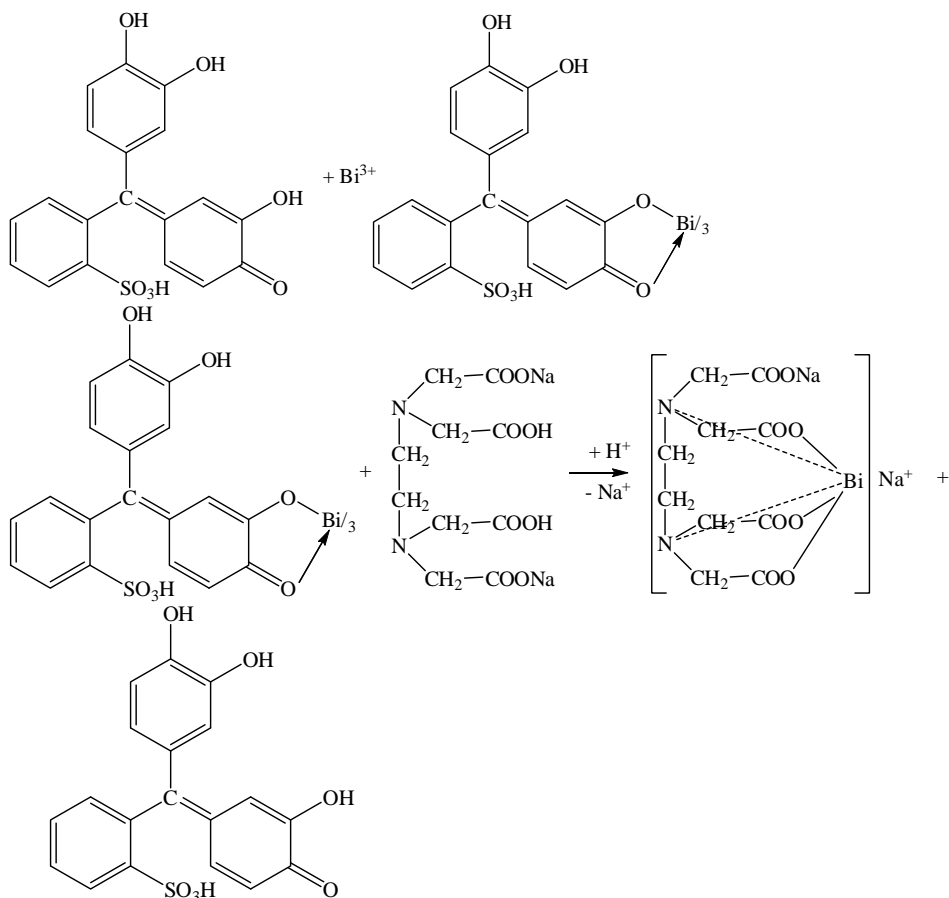
Пример 78

Дайте заключение о качестве висмута нитрата основного по количественному определению с учётом требований ГФ X (должно быть висмута оксида М.м. = 465,96 г/моль в лекарственной субстанции не менее 79,0% и не более 82,0%), если при навеске массой 0,1052 г на титрование израсходовалось 7,04 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б с $K = 1,000$.

Химизм реакций:



Катион висмута вначале образует комплекс с пирокатехиновым фиолетовым, образуя комплекс синей окраски. Затем при титровании трилоном Б, катион висмута переходит в комплекс с трилоном Б, пирокатехиновый фиолетовый восстанавливается в нативной форме, имеющей жёлтую окраску.



$K_{\text{стех.}} = 1:2 = 1/2$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1/2$.

$$\text{М.э. (висмута оксида)} = \frac{1}{2} \times \text{М.м. (висмута оксида)} = 465,96 / 2 = 232,98 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T_{\text{у.ф.}} = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 232,98 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,01165 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T_{\text{у.ф.}} \times 100\%}{a}$$

$$C = V \times K \times T_{\text{у.ф.}} \times 100\% / a = 7,04 \text{ мл} \times 1,000 \times 0,01165 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,1052 \text{ г} = 80,0\%.$$

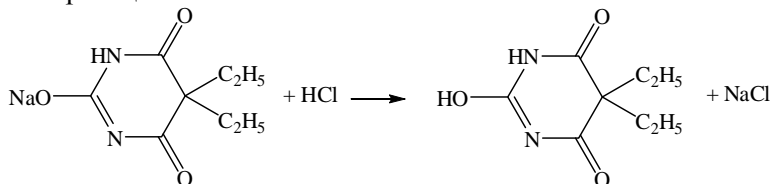
Вывод: субстанция висмута нитрата основного по количественному содержанию висмута оксида соответствует требованию НД.

Прямое титрование с указанием на специфическую примесь
в составе лекарственного вещества

Пример 79

Дайте заключение о качестве барбитала-натрия (М.м. = 206,18 г/моль) по количественному определению с учётом требований ГФ Х (должно быть барбитала-натрия в лекарственной субстанции не менее 98,5%), если при навеске массой 0,4994 г на титрование израсходовалось 24,26 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной с $K = 0,9982$. Содержание свободной щёлочи в пересчёте на натрия гидроксид (М.м. = 40,00 г/моль) в субстанции составляет 0,25%.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

М.э. (натрия барбитала) = $1 \times \text{М.м. (натрия барбитала)} = 206,18 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 206,18 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,020618 \text{ г/мл.}$$

$$C = \left[\frac{V \times K \times T \times 100\%}{a} \right] - \left[C_{\text{прим.}} \times \left(\frac{\text{М.м.}_{\text{преп.}}}{\text{М.м.}_{\text{прим.}}} \right) \right]$$

$$\begin{aligned} C &= [V \times K \times T \times 100\% / a] - [C_{\text{прим.}} \times (\text{М.м.}_{\text{преп.}} / \text{М.м.}_{\text{прим.}})] = \\ &= [24,26 \text{ мл} \times 0,9982 \times 0,020618 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,4994 \text{ г}] - \\ &\quad - [0,25\% \times (206,18 \text{ г/моль} / 40,00 \text{ г/моль})] = 98,7\%. \end{aligned}$$

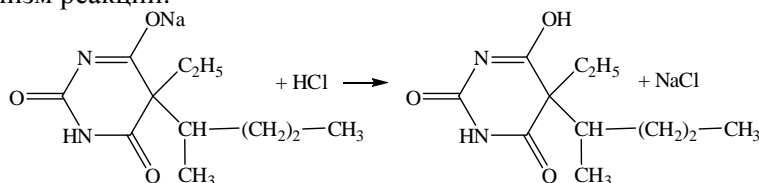
Вывод: субстанция барбитала-натрия по количественному содержанию барбитала-натрия соответствует требованию НД.

Прямое титрование с указанием потери влаги при высушивании
и с указанием на специфическую примесь в составе лекарственного вещества

Пример 80

Дайте заключение о качестве этаминала-натрия (М.м. = 248,26 г/моль) по количественному содержанию с учётом требований ГФ Х (должно быть этаминала-натрия в лекарственной субстанции не менее 99,0% в пересчёте на сухое вещество), если при навеске массой 0,5006 г на титрование израсходовалось 19,50 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной с $K = 1,0038$. Потеря в массе при высушивании составляет 5,0%. Содержание свободной щёлочи в пересчёте по натрию гидроксид (М.м. = 40,00 г/моль) в лекарственном веществе 0,5%.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

$$\begin{aligned} \text{М.э. (этаминала-натрия)} &= 1 \times \text{М.м. (этаминала-натрия)} = \\ &= 248,26 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \end{aligned}$$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 248,26 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,024826 \text{ г/мл.}$$

$$C = \left[\frac{V \times K \times T \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)} \right] - \left[C_{\text{прим.}} \times \left(\frac{\text{М.м.}_{\text{преп.}}}{\text{М.м.}_{\text{прим.}}} \right) \right]$$

$$\begin{aligned} C &= [V \times K \times T \times 100\% \times 100\% / a \times (100\% - b\%)] - [C_{\text{прим.}} \times (\text{М.м.}_{\text{преп.}} / \text{М.м.}_{\text{прим.}})] \\ &= [19,50 \text{ мл} \times 1,0038 \times 0,024826 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\% / 0,5006 \text{ г} \times (100\% - \\ &\quad - 5,0\%)] - [0,5\% \times (248,26 \text{ г/моль} / 40,00 \text{ г/моль})] = 99,08\%. \end{aligned}$$

Вывод: по количественному содержанию действующего вещества субстанция этаминала-натрия соответствует требованию НД.

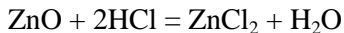
Прямое титрование с использованием метода разведения
и постановкой контрольного опыта

Пример 81

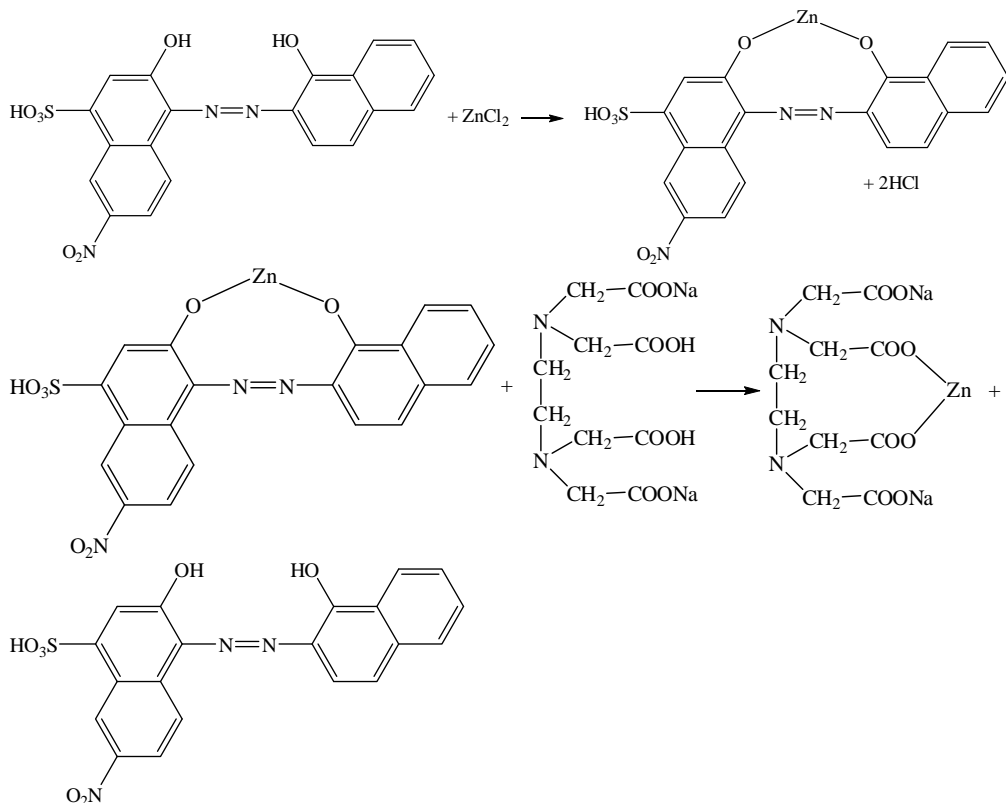
Приведите уравнение реакции количественного определения цинка оксида (М.м. = 81,37 г/моль) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте содержание цинка оксида (в %), если навеску массой 0,7028 г растворили в разведённой кислоте хлористоводородной и довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 200 мл. На титрование аликвоты объёмом 20 мл пошло 17,95 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б с $K = 1,02$. На контрольный опыт пошло 1 мл того же титранта.

Напрямую цинка оксид не взаимодействует с трилоном Б, необходимо перевести в соль – цинка хлорид.

Химизм реакций:



Катион цинка вначале образует комплекс с индикатором – эриохром чёрный Т специальный. При титровании трилон Б «забирает» катион цинка из комплекса с индикатором. Индикатор возвращается в свою нативную форму.



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

М.э. (цинка оксида) = $1 \times \text{М.м. (цинка оксида)} = 81,37 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 81,37 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,0040685 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{(V - V_{\text{контр.}}) \times K \times T \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times V_{\text{титр.}}}$$

$$C = [(V - V_{\text{контр.}}) \times K \times T \times 100\% \times V_{\text{колбы}}] / [a \times V_{\text{титр.}}] = [(17,95 \text{ мл} - 1 \text{ мл}) \times 1,02 \times 0,0040685 \text{ г/мл} \times 100\% \times 200 \text{ мл}] / [0,7028 \text{ г} \times 20 \text{ мл}] = 98,01\%.$$

Вывод: содержание цинка оксида в субстанции составляет 98,01%.

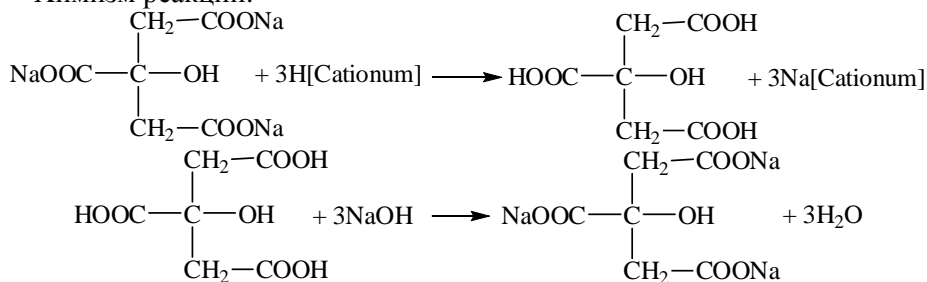
Косвенное (заместительное) титрование с использованием метода
разведения и потери в массе при высушивании

Пример 82

Дайте заключение о качестве натрия цитрата для инъекций (М.м. 5,5-водного = 357,16 г/моль) по количественному содержанию с учётом требований ГФ Х (должно быть натрия цитрата в субстанции не менее 99,0% и не более 101,0% в пересчёте на сухое вещество), если при анализе методом ионообменной хроматографии 10 мл раствора, полученного в результате растворения навески массой 0,9942 г в воде и доведения объёма раствора водой в мерной колбе вместимостью 100 мл до метки, на титрование израсходовалось 16,77 мл 0,05 моль/л раствора натрия гидроксида с $K = 1,0056$. Потеря в массе при высушивании составила 26,5%.

Натрия цитрат для инъекций определяют косвенным алкалиметрическим методом с помощью ионообменной хроматографии. Cationum – катионин, ионообменная смола, поглощает катионы.

Химизм реакций:



$K_{\text{стех.}} = 1:3 = \frac{1}{3}$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = \frac{1}{3}.$$

М.м. (натрия цитрата безводного) = М.м. (натрия цитрата 5,5-водного) – 5,5 × М.м. (воды) = 357,16 г/моль – 5,5 × 18,02 г/моль = 258,05 г/моль.

М.э. (натрия цитрата безводного) = $\frac{1}{3} \times$ М.м. (натрия цитрата безводного) = $\frac{1}{3} \times 258,05$ г/моль = 86,02 г/моль•экв.

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 86,02 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,004301 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times (100\% - b\%) \times V_{\text{титр.}}}$$

$$\begin{aligned}
 C &= [V \times K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}] / [a \times (100\% - b\%) \times V_{\text{титр.}}] = \\
 &= [16,77 \text{ мл} \times 1,0056 \times 0,004301 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\% \times 100 \text{ мл}] / \\
 &\quad / [0,9942 \text{ г} \times (100\% - 26,5\%) \times 10 \text{ мл}] = 99,30\%.
 \end{aligned}$$

Вывод: натрия цитрат для инъекций по количественному содержанию удовлетворяет требованиям НД.

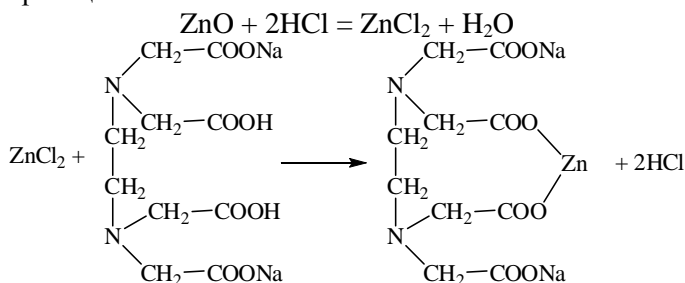
Метод разведения объёмов

Пример 83

Дайте заключение о качестве цинка оксида (М.м. = 81,37 г/моль) по количественному определению с учётом требований ГФ Х (должно быть цинка оксида в субстанции не менее 99,0%), если на титрование 10 мл раствора, полученного в результате растворения навески массой 0,7012 г в разведённой кислоте хлористоводородной и разведения водой очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл до метки, израсходовано 17,20 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б с $K = 1,000$.

Определение комплексометрическим методом.

Химизм реакций:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

$$\text{М.э. (ZnO)} = 1 \times \text{М.м. (ZnO)} = 81,37 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 81,37 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,00407 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%}{a \times V_{\text{тит.}}}$$

$$C = [V \times K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%] / [a \times V_{\text{тит.}}] = [17,20 \text{ мл} \times 1,000 \times 0,00407 \text{ г/мл} \times 100 \text{ мл} \times 100\%] / [0,7012 \text{ г} \times 10 \text{ мл}] = 99,8\%.$$

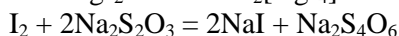
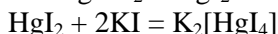
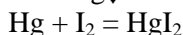
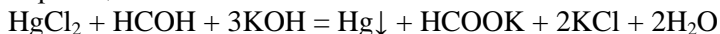
Вывод: содержание цинка оксида в субстанции составляет 99,8%, что соответствует требованию НД.

Обратное титрование

Пример 84

Дайте заключение о качестве сулемы (М.м. = 271,50 г/моль) по количественному содержанию с учётом требований ГФ Х (должно быть сулемы в субстанции не менее 99,5%), если на навеску массой 0,1942 г взято 25 мл 0,1 моль/л раствора йода ($\text{УЧ} = 1/2$) с $K = 0,9928$ и на титрование израсходовалось 10,54 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата с $K = 1,0048$.

Химизм реакций:



$K_{\text{стех.}} = 1:2 = \frac{1}{2}$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = \frac{1}{2}.$$

М.э. (HgCl_2) = $\frac{1}{2} \times \text{М.м.} (\text{HgCl}_2) = 271,50 \text{ г/моль} / 2 = 135,75 \text{ г/моль} \cdot \text{экв}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 135,75 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,013575 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{(V_1 \times K_1 - V_2 \times K_2) \times T \times 100\%}{a}$$

$$C = (V_1 \times K_1 - V_2 \times K_2) \times T \times 100\% / a = (25 \text{ мл} \times 0,9928 - 10,54 \text{ мл} \times 1,0048) \times 0,013575 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,1942 \text{ г} = 99,5\%.$$

Вывод: содержание ртути дихлорида (сулемы) в субстанции составляет 99,5%, что соответствует требованию НД.

Обратное титрование с использованием метода разведения и контрольного опыта

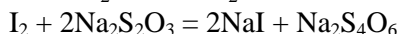
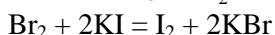
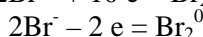
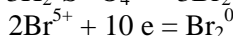
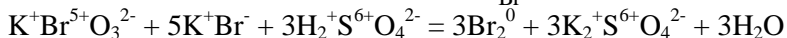
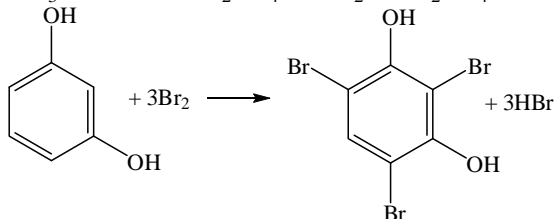
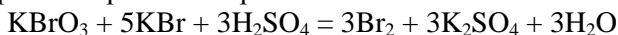
Пример 85

Приведите уравнения химических реакций для количественного определения резорцина (М.м. = 110,11 г/моль) методом обратной броматометрии, молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования.

Оцените качество резорцина по показателю «Количественное содержание», если точную навеску массой 0,30395 г растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. К 20,0 мл полученного раствора добавили 40,0 мл 0,1 моль/л ($\text{УЧ} = \frac{1}{6} \text{ KBrO}_3$) раствора калия бромата ($K = 1,00$), на титрование избытка которого пошло 6,7 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата ($K = 1,01$). На титрование контрольного опыта пошло 39,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата.

Химизм реакций:

Метод обратной броматометрии



$K_{\text{стех.}} = 1:3 = \frac{1}{3}$ (по реакции бромирования резорцина).

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times \frac{1}{2}$ (количество отданных электронов).

Или в реакцию вступают 6 эквивалентов брома по реакции бромирования.

$$F_{\text{экв.}} = \frac{1}{6}.$$

Или расчёт: в реакцию бромирования вступают 6 эквивалентов брома.

$$\text{М.э. (резорцина)} = \frac{1}{6} \times \text{М.м. (резорцина)} = \frac{1}{6} \times 110,11 \text{ г/моль} = 18,35 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 18,35 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,001835 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{(V_{\text{контр.}} \times K_1 - V_2 \times K_2) \times T \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C = [(V_{\text{контр.}} \times K_1 - V_2 \times K_2) \times T \times 100\% \times V_{\text{колбы}}] / [a \times V_{\text{пип.}}] = \\ = [(39,5 \text{ мл} \times 1 - 6,7 \text{ мл} \times 1,01) \times 0,001835 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100 \text{ мл}] / \\ / [0,30395 \text{ г} \times 20 \text{ мл}] = 98,81\%.$$

Вывод: по количественному содержанию резорцина в субстанции не соответствует требованию НД, так как должно быть не менее 99% и не более 100,5%.

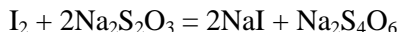
Обратное титрование с использованием метода разведения

Пример 86

Дайте заключение о качестве раствора формальдегида (М.м. = 30,03 г/моль) по количественному определению с учётом требований ГФ Х (должно быть формальдегида в растворе от 36,5% до 37,5%), если на определение 5 мл раствора, приготовленного в результате разведения навески массой 1,0025 г в мерной колбе вместимостью 100 мл до метки взято 20 мл 0,1 моль/л раствора йода (УЧ = 1/2) с $K = 0,9974$ и на титрование израсходовалось 7,63 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата с $K = 1,0021$.

Формальдегид определяют обратным йодометрическим методом.

Химизм реакций:



$K_{\text{стех.}} = 1:2 = 1/2$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1/2.$$

$$\text{М.э. (формальдегида)} = 1/2 \times \text{М.м. (формальдегида)} = 1/2 \times 30,03 \text{ г/моль} = 15,015 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 15,015 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,0015015 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{(V_1 \times K_1 - V_2 \times K_2) \times T \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C = [(V_1 \times K_1 - V_2 \times K_2) \times T \times 100\% \times V_{\text{колбы}}] / [a \times V_{\text{пип.}}] = [(20,0 \text{ мл} \times 0,9974 - \\ - 7,63 \text{ мл} \times 1,0021) \times 0,0015015 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100 \text{ мл}] / [1,0025 \text{ г} \times 5 \text{ мл}] = \\ = 36,9\%.$$

Вывод: раствор формальдегида по количественному содержанию удовлетворяет требованию НД.

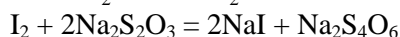
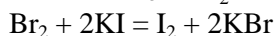
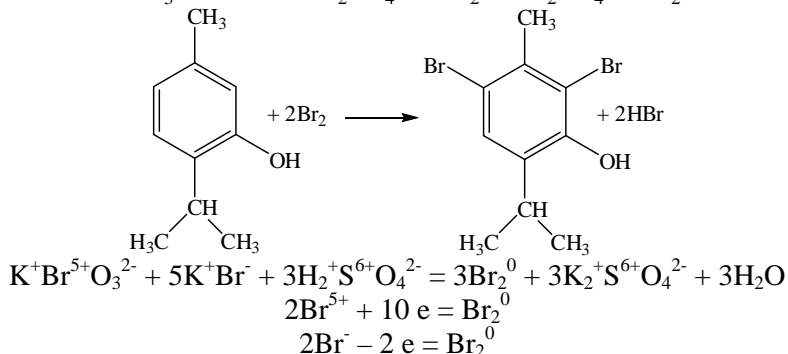
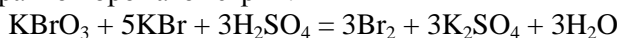
Обратное титрование с использованием метода разведения
и контрольного опыта с учётом потери в массе при высушивании

Пример 87

Дайте заключение о качестве тимола (М.м. = 150,22 г/моль) по количественному содержанию с учётом требований ГФ Х (должно быть тимола в лекарственной субстанции не менее 99,0%), если навеску массой около 0,5 г (точная навеска) растворяют в 5 мл раствора натрия гидроксида, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора до метки. Берут 20 мл раствора аликвоты, добавляют 2 г калия бромата, 0,1 н. раствор бромата калия, 2 мл кислоты хлористоводородной и 2 мл хлороформа. После 30-минутного стояния в склянке из тёмного стекла к ней быстро прибавляют калия йодид и выделившийся йод оттитровывают 0,1 н. раствором натрия тиосульфата, которого пошло 51,01 мл с $K = 1,01$. На контрольный опыт пошло 25 мл того же титранта. Содержание влаги в препарате – 0,1%.

Химизм реакции:

Метод обратной броматометрии.



$K_{\text{стех.}} = 1:2 = 1/2$ (по реакции бромирования тимола).

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times 1/2$ (количество отданных электронов).

$$F_{\text{экв.}} = 1/4.$$

$$\text{М.э. (timoла)} = 1/4 \times \text{М.м. (timoла)} = 150,22 / 4 = 37,56 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 37,56 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,003756 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{(V - V_{\text{контр.}}) \times K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times V_{\text{тит.}} \times (100\% - b\%)}$$

$$C = [(V - V_{\text{контр.}}) \times K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}] / [a \times V_{\text{тит.}} \times (100\% - b\%)] = [(51,01 \text{ мл} - 25 \text{ мл}) \times 1,01 \times 0,003756 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\% \times 100 \text{ мл}] / [0,5 \text{ г} \times 20 \text{ мл} \times (100\% - 0,1\%)] = 98,77\%.$$

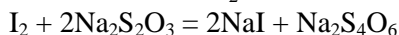
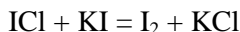
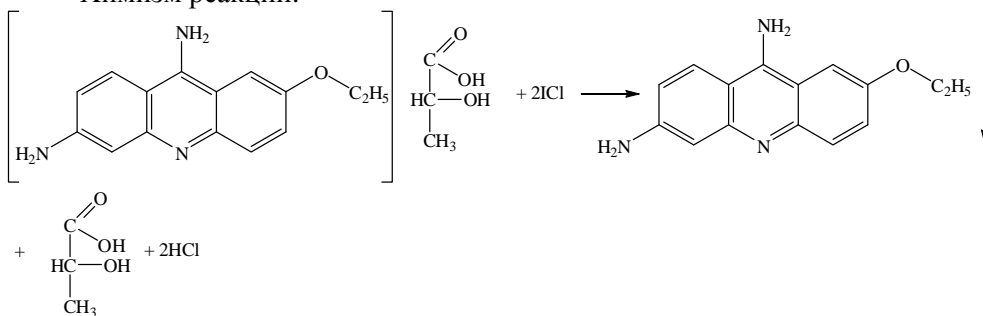
Вывод: субстанция тимола по количественному содержанию тимола не соответствует требованию НД.

Обратное титрование с использованием метода разведения, потери в массе при высушивании и контрольного опыта кристаллогидратов

Пример 88

Приведите уравнения реакций количественного определения этакридина лактата одноводного (М.м. = 361,40 г/моль) методом йодхлорметрии. Укажите индикатор и переход его окраски в точке конца титрования. Рассчитайте содержание этакридина лактата в пересчёте на сухое вещество (в %), если к навеске массой 0,2065 г после растворения в мерной колбе вместимостью 250 мл добавлено 50 мл 0,1 моль/л (УЧ = 1/2) раствора йодмонохлорида с $K = 1,01$ и доведения водой до метки. На титрование избытка йодмонохлорида в аликвоте объёмом 100 мл в основном опыте пошло 10,2 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата с $K = 1,02$, в контрольном опыте – 19,8 мл. Потеря в массе при высушивании составила 5,0%.

Химизм реакций:



Индикатор – крахмал. В точке эквивалентности синяя окраска обесцвечивается.

$K_{\text{стех.}} = 1:2 = 1/2$ (по реакции с натрия тиосульфатом). Раствор титранта приготовлен из условных частиц УЧ = 1/2.

$$F_{\text{эkv.}} = K_{\text{стех.}} \times \text{УЧ} = 1/2 \times 1/2 = 1/4.$$

М.м. (этакридина лактата безводного) = М.м. (этакридина лактата

1-водного) – М.м. (H_2O) = 361,40 – 18,02 = 343,38 г/моль.

М.э. (этакридина лактата безводного) = $1/4 \times \text{М.м. (этакридина лактата безводного)}$ = $1/4 \times 343,38 \text{ г/моль} = 85,85 \text{ г/моль} \cdot \text{эkv.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T_{\text{б.в.}} = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 85,85 \text{ г/моль} \cdot \text{эkv.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,008585 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{(V_{\text{контр.}} \times K_1 - V \times K_2) \times T_{\text{б.в.}} \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}}{a \times (100\% - b\%) \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C = [(V_{\text{контр.}} \times K_1 - V \times K_2) \times T_{\text{б.в.}} \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}] / [a \times (100\% - b\%) \times V_{\text{пип.}}] = [(19,8 \text{ мл} \times 1 - 10,2 \text{ мл} \times 1,02) \times 0,008585 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\% \times 250 \text{ мл}] / [0,2065 \text{ г} \times (100\% - 5\%) \times 100 \text{ мл}] = 102,8\%.$$

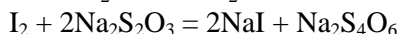
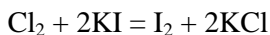
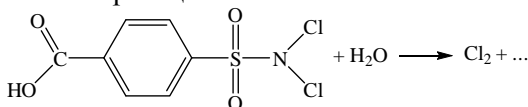
Вывод: содержание этакридина лактата в пересчёте на сухое вещество составляет 102,8%.

Обратное титрование с использованием титра по химическому элементу лекарственного вещества

Пример 89

Дайте заключение о качестве пантоцида по количественному определению с учётом требований ГФ Х (должно быть активного хлора с А.м. = 35,46 г/моль в лекарственном средстве не менее 50,0%), если при навеске массой 0,1992 г на титрование израсходовалось 28,15 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата с $K = 1,0028$.

Химизм реакций:



$K_{\text{стех.}} = 1:2 = \frac{1}{2}$ (по реакции с натрия тиосульфатом). Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = \frac{1}{2}.$$

$$M_{\text{э.}} (\text{хлора}) = \frac{1}{2} \times M_{\text{м.}} (\text{хлора}) = A_{\text{м.}} (\text{хлора}) = 35,46 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

Титр рассчитывается по атому хлора в препарате

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 35,46 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,003546 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T_{\text{эл.}} \times 100\%}{a}$$

$$C = V \times K \times T_{\text{эл.}} \times 100\% / a = 28,15 \text{ мл} \times 1,0028 \times 0,003546 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,1992 \text{ г} = 50,3\%.$$

Вывод: по содержанию активного хлора субстанция пантоцида соответствует требованию НД.

Анализ порошков, суппозиторий с использованием метода разведения, анализ таблеток с использованием методов прямого титрования и метода разведения – см. соответствующую главу (фармацевтический анализ экстемпоральных лекарственных форм и готовых лекарственных форм).

1.10. Неводное титрование в фармацевтическом анализе

В данном разделе рассматриваются вопросы кислотно-основного титрования в неводных средах. Применяется данный метод в следующих случаях:

1. Лекарственные вещества в водных растворах проявляют свойства очень слабых кислот или слабых оснований и не титруются водным кислотно-основным методом.

2. Если в водном растворе присутствует смесь кислот или оснований и константы кислотности кислот или константы основности оснований имеют менее 4 единиц разницы, то совместно не титруются.

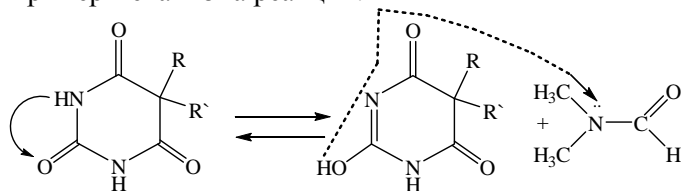
3. Сильные кислоты (или сильные основания), как лекарственные вещества, совместно присутствуют в одном растворе и раздельно не титруются.

4. Если лекарственные препараты плохо растворимы или практически нерастворимы в воде, то титрование таких веществ в водных растворах невозможно.

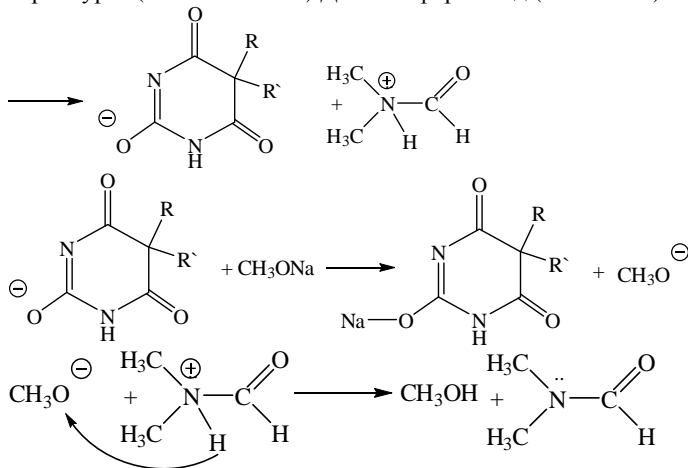
В зависимости от вида неводного растворителя выделяют 2 типа:

1. Титрование слабой кислоты сильным основанием в среде протофильного растворителя, например, диметилформамида. Титрант метода – растворы натрия метилата, натрия гидроксида, реже – калия гидроксида. В качестве слабой органической кислоты выступают следующие лекарственные препараты: производные барбитуровой кислоты (барбитураты) – фенобарбитал, барбитал, натрия этаминал и др., фенольные соединения (фенол, тимол, тамоксифен), сульфаниламидные препараты – этазол, сульфадиметоксин, сульфадимезин и др.

Пример механизма реакций:

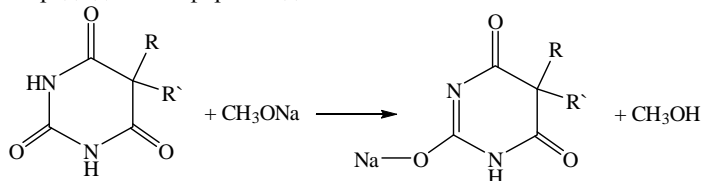


Барбитурат (слабая кислота) Диметилформамид (основание)



Суммарное уравнение

В среде диметилформамида



барбитурат натрия метилат

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1.$

М.э. = М.м.

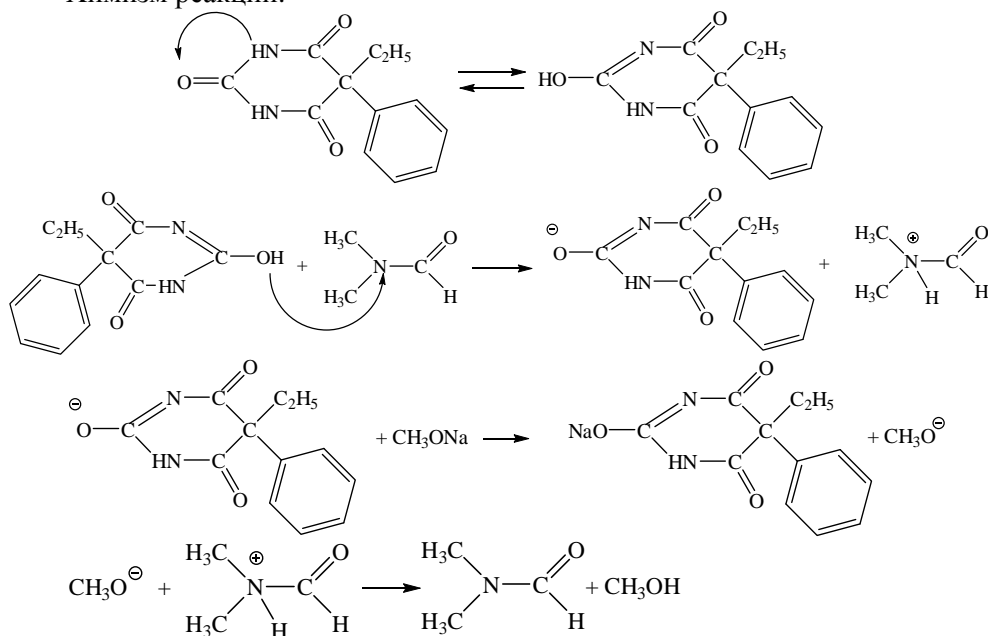
Пример 90

Поясните использование кислотно-основного титрования в неводных растворителях для количественного определения фенобарбитала. Приведите уравнения реакций титрования фенобарбитала (М.м. = 232,24 г/моль) в среде диметилформамида, индикатор, фактор эквивалентности. Рассчитайте молярную массу эквивалента фенобарбитала, титр по определяемому веществу, содержание фенобарбитала в анализируемом образце, если на титрование навески массой 0,2012 г пошло 8,5 мл 0,1 моль/л раствора метилата натрия ($K = 1,02$). Соответствует ли содержание фенобарбитала требованиям ФС (99,0% – 101,0%)?

Кислотно-основное титрование в неводных растворителях применяется в случае малого растворения определяемого вещества в воде или практически нерастворимого вещества в воде, а также в случае слабых кислотных или основных свойств для усиления этих свойств.

В случае фенобарбитала: фенобарбитал является слабой органической кислотой, и для усиления кислотных свойств фенобарбитала и лучшего связывания данного титруемого вещества с молекулой титранта необходимо усилить его кислотные свойства. Для этого фенобарбитал, как слабую органическую кислоту, растворяют в среде протофильного растворителя, например, в среде ДМФА (диметилформамида). Титрование ведут в слабощелочной среде для усиления и стимулирования миграции протона с атома азота на атом кислорода карбонильной группы с образованием енольного гидроксила как кислотного центра молекулы фенобарбитала.

Химизм реакций:



Индикатор метода – бромтимоловый синий.

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

М.э. (фенобарбитал) = $1 \times \text{М.м. (фенобарбитал)} = 232,24 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 232,24 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,023224 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

$$C = V \times K \times T \times 100\% / a = 8,5 \text{ мл} \times 1,02 \times 0,023224 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,2012 \text{ г} = 100,075\% \approx 100,08\%.$$

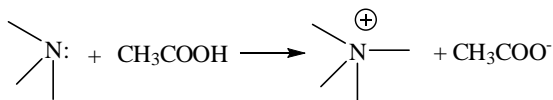
Вывод: содержание фенобарбитала в субстанции соответствует требованию НД.

2. Титрование слабого основания сильной кислотой в среде протогенного растворителя, например, в среде ледяной кислоты уксусной или уксусного ангидрида.

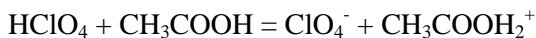
Титрование в среде ледяной уксусной кислоты

При титровании раствора слабого основания в безводной уксусной кислоте раствором хлорной кислоты ацетат-ионы, обуславливающие в безводной уксусной кислоте щелочность раствора, нейтрализуются ионами ацетония, обуславливающими в том же растворителе кислотность раствора.

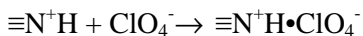
Механизм реакций:



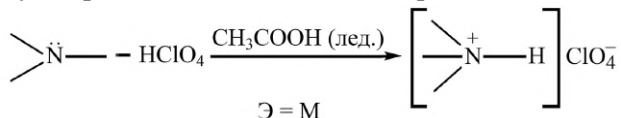
основание кислота сопряжённая кислота сопряжённое основание



перхлорат-ион ион ацетония

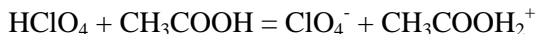
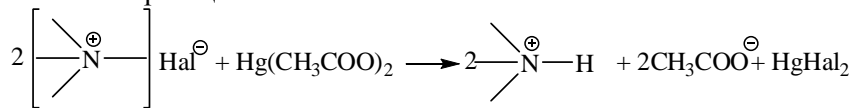


Суммарная запись неводного титрования:



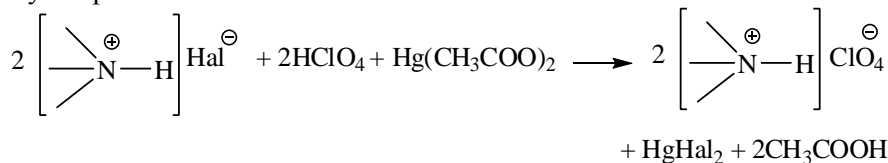
Соли галогеноводородных кислот определяют в присутствии ацетата ртути (II) для связывания галогеноводородных кислот, которые легко ионизируются и вновь вступают в реакцию солеобразования, что приводит к заниженным результатам. Ацетат ртути (II) связывает гидрогалогениды в малодиссоциирующие или нерастворимые соединения.

Механизм реакций:



ацетат-анион ион ацетония

Суммарная запись:



М.э. = М.м.

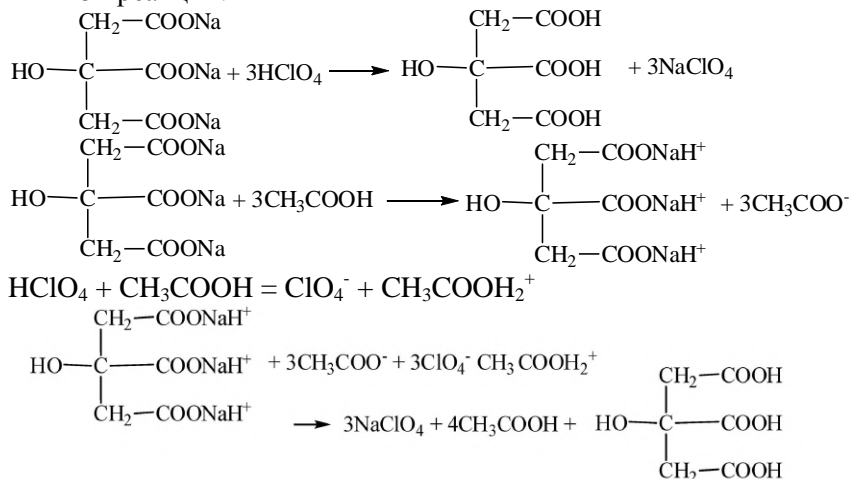
Данным методом количественно определяют слабые основания (алкалоиды и азотсодержащие органические соединения основного характера, например, новокаин, анестезин, новокаинамид и др.).

Пример 91

Приведите уравнения химических реакций для количественного определения натрия цитрата для инъекций (М.м. $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 5,5 \text{H}_2\text{O} = 357,16 \text{ г/моль}$; М.м. $\text{H}_2\text{O} = 18,01 \text{ г/моль}$) методом ацидиметрии в среде ледяной уксусной кислоты. Укажите название и формулу индикатора, переход окраски в точке конца титрования. Поясните необходимость контрольного опыта на индикатор.

Оцените качество образца натрия цитрата для инъекций по показателю «Количественное содержание» (должно быть 99,0–101,0% в пересчете на сухое вещество), если на титрование навески массой 0,20038 г пошло 18,0 мл 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты ($K = 0,98$). Потеря в массе при высушивании анализируемого образца 25,0%.

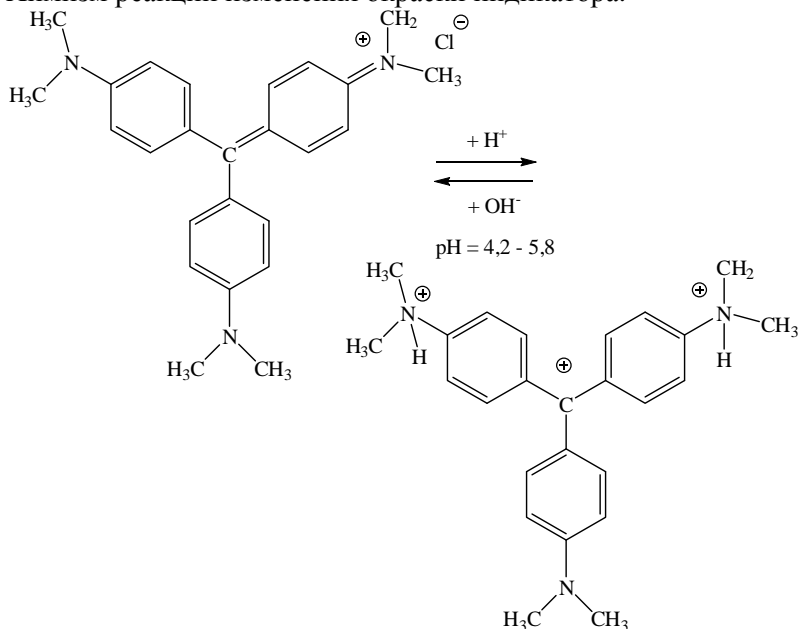
Химизм реакций:



Индикатор – кристаллический фиолетовый.

Кристаллический фиолетовый (кристаллвиолет).

Химизм реакции изменения окраски индикатора:



фиолетовый зелёный

Контрольный опыт на индикатор необходимо проводить для установления объёма титранта, пошедшего на реакцию с индикатором.

$K_{\text{стех.}} = 1:3 = \frac{1}{3}$. Раствор титранта изготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = \frac{1}{3}$.

М.м. (натрия цитрата 5,5-водного) = 357,16 г/моль

М.м. (натрия цитрата безводного) = $357,16 - 5,5 \times 18,01 = 258,1$ г/моль.

М.э. (натрия цитрата безводного) = $\frac{1}{3} \times \text{М.м. (натрия цитрата безводного)} = 258,1 / 3 = 86,035$ г/моль•экв.

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 86,035 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,0086035 \text{ г/мл.}$$

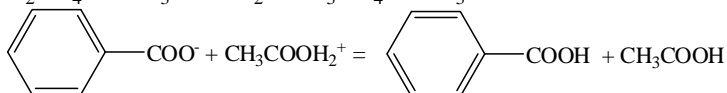
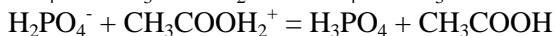
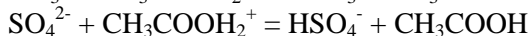
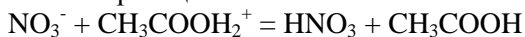
$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)}$$

$$\begin{aligned}
 C &= [V \times K \times T \times 100\% \times 100\%] / [a \times (100\% - b\%)] = \\
 &= [18 \text{ мл} \times 0,98 \times 0,0086035 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\%] / [0,20038 \text{ г} \times (100\% - 25\%)] = \\
 &= 100,98\%.
 \end{aligned}$$

Вывод: по количественному содержанию натрия цитрат для инъекций соответствует требованию НД.

Соли слабых оснований (нитраты, сульфаты, фосфаты, бензоаты) также титруют в безводной уксусной кислоте раствором хлорной кислоты, поскольку нитрат-, сульфат-, дигидрофосфат-, бензоат-ионы ведут себя как основания по отношению к иону ацетония и могут принимать протоны.

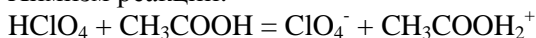
Химизм реакций:



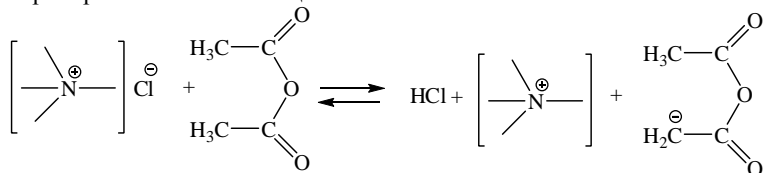
Титрование в среде уксусного ангидрида.

При титровании гидрогалогенидов не требуется прибавления ацетата ртути (II). В среде ангидрида очень слабые основания с рК более 12 (кофеин, теобромин, никотинамид) значительно увеличивают свою силу. Азотсодержащие слабые основания протонируются растворителем, в то время как уксусный ангидрид превращается в анион, который взаимодействует с ионом ацетония.

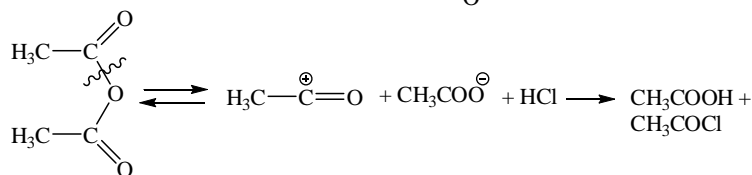
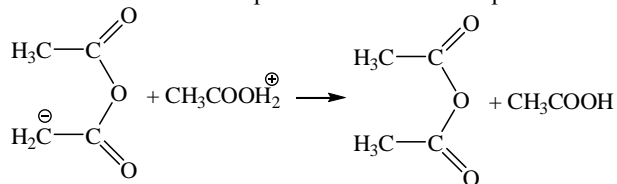
Химизм реакций:



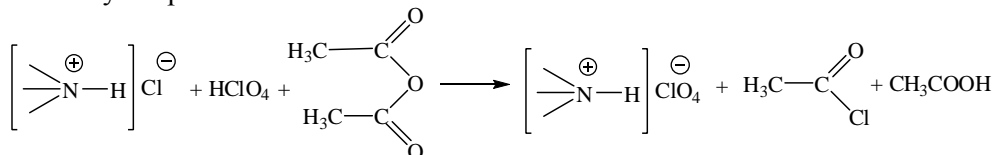
перхлорат-анион катион ацетония



основание кислота сопряжённая кислота сопряжённое основание



Суммарная запись:



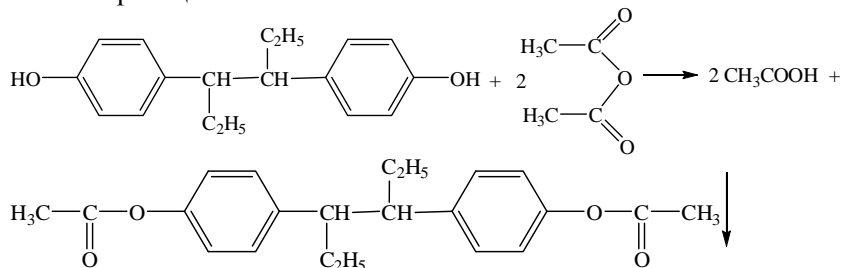
В других случаях при использовании неводного растворителя – уксусного ангидрида в присутствии безводного пиридина титрантом метода является раствор натрия гидроксида, который взаимодействует с выделившейся кислотой уксусной после проведения реакции ацетилирования определяемого вещества уксусным ангидридом.

Пример 92

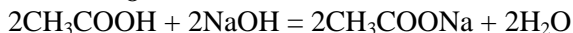
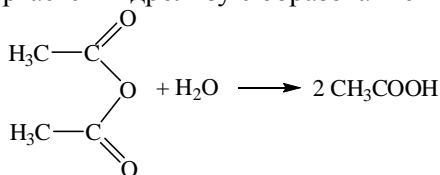
Дайте заключение о качестве синэстрола (М.м. = 270,37 г/моль) по количественному содержанию с учётом требований ГФ Х (должно быть синэстрола в субстанции не менее 98,5%), если на навеску 0,4988 г для ацетилирования взято 5 мл раствора уксусного ангидрида в безводном пиридине, а на титрование избытка уксусного ангидрида и выделившейся кислоты уксусной израсходовано 17,60 мл 0,5 моль/л раствора натрия гидроксид с $K = 1,0013$. На контрольный опыт пошло 24,88 мл раствора титранта.

Метод косвенного неводного алкалиметрического определения синэстрола.

Химизм реакций



После реакции ацетилирования непрореагировавший уксусный ангидрид подвергается гидролизу с образованием уксусной кислоты:



$K_{\text{стех.}} = 2:2 = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

Но взаимодействует 1 моль синэстрола с 2 моль уксусного ангидрида.

Следовательно,

$$F_{\text{экв.}} = 1:2 = 1/2.$$

$$\begin{aligned}
 \text{М.э. (синэстрола)} &= 1/2 \times \text{М.м. (синэстрола)} = 1/2 \times 270,37 \text{ г/моль} = \\
 &= 135,185 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}
 \end{aligned}$$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 135,185 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,5 \text{ М} / 1000 = 0,06759 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{(V_{\text{контр.}} \times K_1 - V \times K_2) \times T \times 100\%}{a} \quad (2.30)$$

$$\begin{aligned}
 C &= (V_{\text{контр.}} \times K_1 - V \times K_2) \times T \times 100\% / a = \\
 &= (24,88 \text{ мл} \times 1 - 17,60 \text{ мл} \times 1,0013) \times 0,06759 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,4988 \text{ г} = 98,38\%.
 \end{aligned}$$

Вывод: субстанция синэстрола по количественному содержанию синэстрола не соответствует требованию НД, так как содержание ниже нормативного – должно быть не менее 98,5%.

Кроме того, анализ субстанций лекарственных веществ может слагаться не только из подсчёта количественного содержания (в % или г) активного ве-

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор церия сульфата приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

М.э. (токоферола ацетата) = $1 \times \text{М.м.} = 472,8 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 472,8 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,01 \text{ М} / 1000 = 0,004728 \text{ г/мл.}$$

Рассчитываем содержания токоферола во взятой аликвоте:

50 мл – 0,12 г

20 мл – X г. $X = 20 \text{ мл} \times 0,12 \text{ г} / 50 \text{ мл} = 0,048 \text{ г.}$

$$V = \frac{a}{T} \quad (2.31)$$

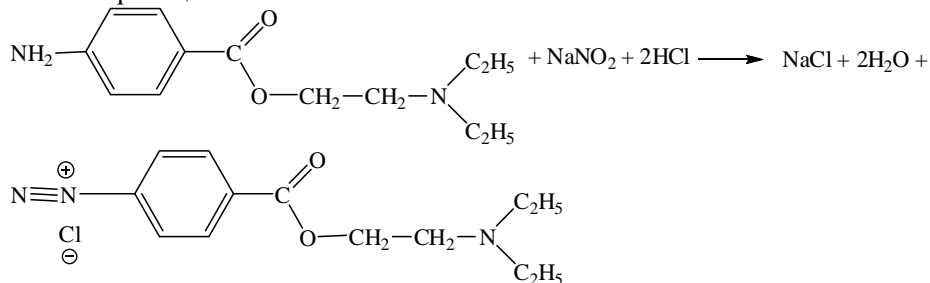
$$V = a / T = 0,048 \text{ г} / 0,004728 \text{ г/мл} = 10,15 \text{ мл.}$$

Вывод: объём 0,01 М раствора церия сульфата составляет 10,15 мл.

Пример 94

Сделайте предварительный расчёт объёма 0,1 моль/л раствора натрия нитрита, который должен израсходоваться при количественном определении прокаина гидрохлорида по методике ФС 42-2709-98: около 0,3 г (точная навеска) растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведённой и далее поступают, как указано в статье «Нитритометрия» ГФ XI: добавляют воды очищенной до объёма 80 мл, 1 г калия бромид и при постоянном перемешивании титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита, добавляя его сначала со скоростью 2 мл в минуту, а в конце титрования по 0,05 мл в минуту. Индикатор нейтральный красный или тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим. М.м. прокаина гидрохлорида = 272,78 г/моль.

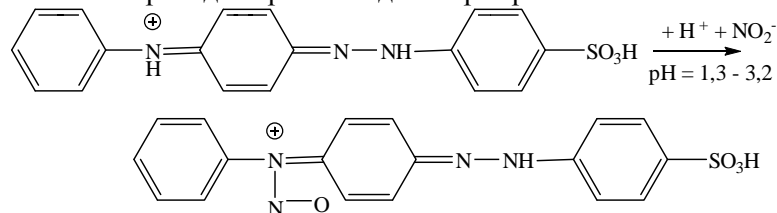
Химизм реакции:



Внутренний индикатор нитритометрии – тропеолин 00.

Внешний индикатор нитритометрии – йодкрахмальная бумага.

Химизм перехода окраски индикатора тропеолина 00:



красно-фиолетовый жёлтый

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

М.э. (новокаина) = $1 \times \text{М.м. (новокаина)} = 272,78 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 272,78 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,027278 \text{ г/мл.}$$

$$V = \frac{a}{T}$$

$$V = a / T = 0,3 \text{ г} / 0,027278 \text{ г/мл} = 10,99 \text{ мл.}$$

Вывод: для титрования указанной навески новокаина потребуется 10,99 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита.

1.12. Расчёт интервалов объёмов раствора титранта, затраченного на титрование лимитированного содержания действующего вещества в субстанции

В других типах заданий требуется рассчитать интервал объёма титранта, затраченного на титрование лимитированного содержания действующего вещества в навеске (обеспечение качества лекарственного вещества до расчёта концентрации вещества, табл. 5).

Таблица 5

Формулы для расчёта интервалов объёмов титранта, затраченного на титрование лимитированного содержания действующего вещества

Тип метода	Формула
Прямое и косвенное (заместительное) титрование	$V_{\min} = \frac{a \times C_{\min}}{K \times T \times 100\%} \quad (2.32)$
	$V_{\max} = \frac{a \times C_{\max}}{K \times T \times 100\%} \quad (2.33)$
Прямое титрование с постановкой контрольного опыта и с учётом потери в массе при высушивании	$V_{\min} = \left(\frac{a \times C_{\min} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \right) + V_{\text{контр.}} \quad (2.34)$
	$V_{\max} = \left(\frac{a \times C_{\max} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \right) + V_{\text{контр.}} \quad (2.35)$
Прямое титрование с постановкой контрольного опыта	$V_{\min} = \left(\frac{a \times C_{\min}}{K \times T \times 100\%} \right) + V_{\text{контр.}} \quad (2.36)$
	$V_{\max} = \left(\frac{a \times C_{\max}}{K \times T \times 100\%} \right) + V_{\text{контр.}} \quad (2.37)$
Прямое титрование с учётом потери массы при высушивании	$V_{\min} = \frac{a \times C_{\min} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \quad (2.38)$
	$V_{\max} = \frac{a \times C_{\max} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \quad (2.39)$

Тип метода	Формула
Прямое титрование с использованием метода разведения и потери в массе при высушивании	$V_{\min} = \frac{a \times C_{\min} \times (100\% - b\%) \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}} \quad (2.40)$ $V_{\max} = \frac{a \times C_{\max} \times (100\% - b\%) \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}} \quad (2.41)$
Прямое титрование с использованием метода разведения и потери в массе при высушивании кристаллогидратов	$V_{\min} = \frac{a_{\text{б.в.}} \times C_{\min} \times (100\% - b\%) \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}} \quad (2.42)$ $V_{\max} = \frac{a_{\text{б.в.}} \times C_{\max} \times (100\% - b\%) \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times 100\% \times 100\% \times V_{\text{колбы}}} \quad (2.43)$
Прямое титрование с использованием титра одного из компонентов при анализе двойных солей	$V_{\min} = \frac{a \times C_{\min}}{K \times T_{\text{комп.}} \times 100\%} \quad (2.44)$ $V_{\max} = \frac{a \times C_{\max}}{K \times T_{\text{комп.}} \times 100\%} \quad (2.45)$
Прямое титрование с использованием титра по химическому элементу лекарственного вещества	$V_{\min} = \frac{a \times C_{\min}}{K \times T_{\text{эл.}} \times 100\%} \quad (2.46)$ $V_{\max} = \frac{a \times C_{\max}}{K \times T_{\text{эл.}} \times 100\%} \quad (2.47)$
Прямое титрование с использованием титра по устойчивой форме лекарственного вещества непостоянного состава	$V_{\min} = \frac{a \times C_{\min}}{K \times T_{\text{у.ф.}} \times 100\%} \quad (2.48)$ $V_{\max} = \frac{a \times C_{\max}}{K \times T_{\text{у.ф.}} \times 100\%} \quad (2.49)$
Прямое титрование с указанием на специфическую примесь в составе лекарственного вещества	$V_{\min} = \left[\frac{a \times C_{\min}}{K \times T \times 100\%} \right] - \left[\frac{a \times C_{\text{прим.}} \times M_{\text{м.преп.}}}{K \times T \times M_{\text{м.прим.}}} \right] \quad (2.50)$ $V_{\max} = \left[\frac{a \times C_{\max}}{K \times T \times 100\%} \right] - \left[\frac{a \times C_{\text{прим.}} \times M_{\text{м.преп.}}}{K \times T \times M_{\text{м.прим.}}} \right] \quad (2.51)$
Прямое титрование с использованием метода разведения и с указанием на специфическую примесь в составе лекарственного вещества	$V_{\min} = \left[\frac{a \times C_{\min} \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times 100\% \times V_{\text{колбы}}} \right] - \left[\frac{a \times C_{\text{прим.}} \times M_{\text{м.преп.}}}{K \times T \times M_{\text{м.прим.}}} \right] \quad (2.52)$ $V_{\max} = \left[\frac{a \times C_{\max} \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times 100\% \times V_{\text{колбы}}} \right] - \left[\frac{a \times C_{\text{прим.}} \times M_{\text{м.преп.}}}{K \times T \times M_{\text{м.прим.}}} \right] \quad (2.53)$

Тип метода	Формула
Прямое титрование с указанием потери влаги при высушивании и с указанием на специфическую примесь в составе лекарственного вещества	$V_{\min} = \left[\frac{a \times C_{\min} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \right] - \left[\frac{a \times C_{\text{прим.}} \times M_{\text{.м.прим.}}}{K \times T \times M_{\text{.м.прим.}}} \right] \quad (2.54)$ $V_{\max} = \left[\frac{a \times C_{\max} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \right] - \left[\frac{a \times C_{\text{прим.}} \times M_{\text{.м.прим.}}}{K \times T \times M_{\text{.м.прим.}}} \right] \quad (2.55)$
Прямое титрование с использованием метода разведения и постановкой контрольного опыта	$V_{\min} = V_{\text{контр.}} - \left(\frac{a \times C_{\min} \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%} \right) \quad (2.56)$ $V_{\max} = V_{\text{контр.}} - \left(\frac{a \times C_{\max} \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%} \right) \quad (2.57)$
Прямое титрование с указанием на потерю в массе при высушивании и постановкой контрольного опыта	$V_{\min} = V_{\text{контр.}} - \left(\frac{a \times C_{\min} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \right) \quad (2.58)$ $V_{\max} = V_{\text{контр.}} - \left(\frac{a \times C_{\max} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \right) \quad (2.59)$
Метод разведения объёмов	$V_{\min} = \frac{a \times C_{\min} \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%} \quad (2.60)$ $V_{\max} = \frac{a \times C_{\max} \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%} \quad (2.61)$
Обратное титрование с использованием метода разведения	$V_{\min} = \frac{a \times V_{\text{нуп.}} \times C_{\min}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%} \quad (2.62)$ $V_{\max} = \frac{a \times V_{\text{нуп.}} \times C_{\max}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%} \quad (2.63)$
Обратное титрование с указанием на потерю в массе при высушивании, с использованием метода разведения и постановкой контрольного опыта	$V_{\min} = V_{\text{контр.}} - \left(\frac{a \times C_{\min} \times (100\% - b\%) \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%} \right) \quad (2.64)$ $V_{\max} = V_{\text{контр.}} - \left(\frac{a \times C_{\max} \times (100\% - b\%) \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%} \right) \quad (2.65)$
Обратное титрование с использованием метода разведения и контрольного опыта	$V_{\min} = \left[\frac{V_{\text{контр.}} \times K_1}{K_2} \right] - \left[\frac{a \times V_{\text{нуп.}} \times C_{\min}}{K_2 \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%} \right] \quad (2.66)$ $V_{\max} = \left[\frac{V_{\text{контр.}} \times K_1}{K_2} \right] - \left[\frac{a \times V_{\text{нуп.}} \times C_{\max}}{K_2 \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%} \right] \quad (2.67)$

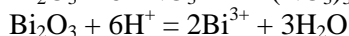
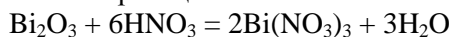
Тип метода	Формула
Обратное титрование с использованием контрольного опыта	$V_{\min} = \left[\frac{V_{\text{контр.}} \times K_1}{K_2} \right] - \left[\frac{a \times C_{\min}}{K_2 \times T \times 100\%} \right] \quad (2.68)$
	$V_{\max} = \left[\frac{V_{\text{контр.}} \times K_1}{K_2} \right] - \left[\frac{a \times C_{\max}}{K_2 \times T \times 100\%} \right] \quad (2.69)$

Прямое титрование

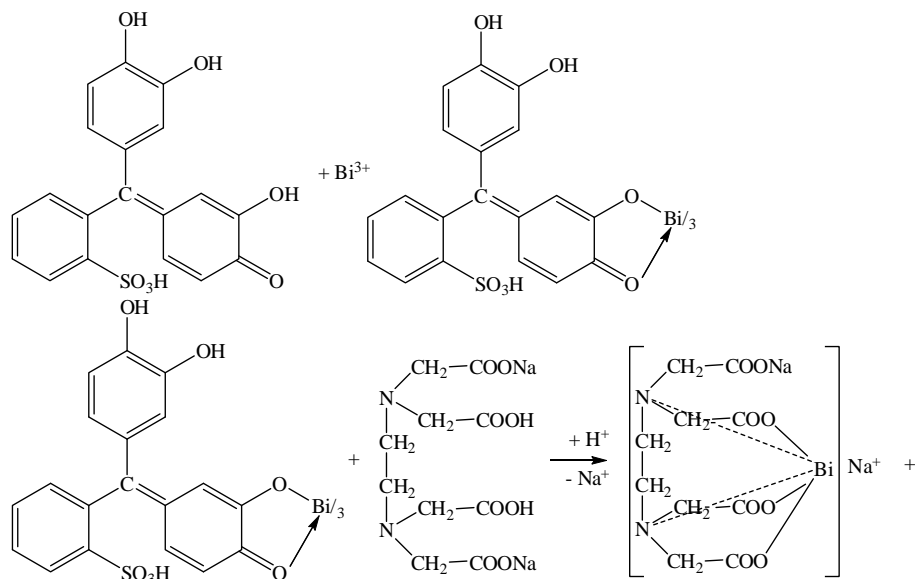
Пример 95

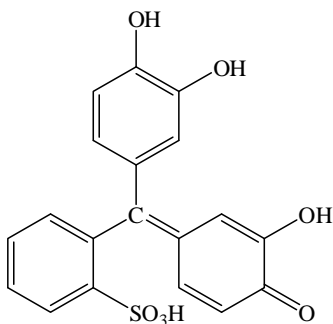
Рассчитайте интервал объёмов 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 1,000$), который будет обеспечивать качество навески висмута нитрата основного массой 0,1215 г, если содержание висмута оксида в нём составляет от 79,0% до 82,0%.

Химизм реакций:



Катион висмута вначале образует комплекс с пирокатехиновым фиолетовым, образуя комплекс синей окраски. Затем при титровании трилоном Б, катион висмута переходит в комплекс с трилоном Б, пирокатехиновый фиолетовый восстанавливается в нативной форме, имеющей жёлтую окраску.





$K_{\text{стех.}} = 1:2 = \frac{1}{2}$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = \frac{1}{2}$.

М.э. (висмута оксида) = $\frac{1}{2} \times \text{М.м. (висмута оксида)} = 465,96 / 2 = 232,98 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T_{\text{у.ф.}} = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 232,98 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,01165 \text{ г/мл.}$$

$$V_{\text{min}} = \frac{a \times C_{\text{min}}}{K \times T \times 100\%}$$

$$V_{\text{min}} = [a \times C_{\text{min}}] / [K \times T \times 100\%] = [0,1215 \text{ г} \times 79\%] / [1,000 \times 0,01165 \text{ г/мл} \times 100\%] = 8,24 \text{ мл.}$$

$$V_{\text{max}} = \frac{a \times C_{\text{max}}}{K \times T \times 100\%}$$

$$V_{\text{max}} = [a \times C_{\text{max}}] / [K \times T \times 100\%] = [0,1215 \text{ г} \times 82\%] / [1,000 \times 0,01165 \text{ г/мл} \times 100\%] = 8,55 \text{ мл.}$$

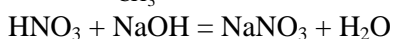
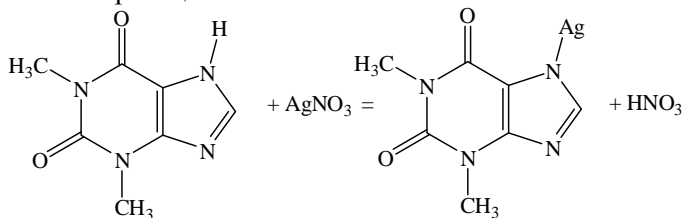
Вывод: интервал объёмов 0,05 моль/л раствора трилона Б составляет от 8,24 мл до 8,55 мл, который будет обеспечивать качество субстанции висмута нитрата основного по содержанию висмута оксида.

Косвенное (заместительное) титрование

Пример 96

Рассчитайте интервал объёмов 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 0,9976$), который будет обеспечивать качество эуфиллина в навеске 0,4002 г по количественному содержанию теофиллина (М.м. теофиллина 1-водного = 198,18 г/моль) с учётом требований ГФ Х (должно быть теофиллина в высушенном лекарственном веществе 80,0–85%).

Химизм реакций:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

Находим молярную массу безводного теофиллина:

М.м. (теофиллина безводного) = М.м. (теофиллина 1-водного) – М.м. (воды) = 198,18 – 18,01 = 180,17 г/моль.

М.э. (теофиллина безводного) = 1 × М.м. (теофиллина безводного) = 180,17 г/моль•экв.

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 180,17 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,018017 \text{ г/мл.}$$

$$V_{\text{min}} = \frac{a \times C_{\text{min}}}{K \times T \times 100\%}$$

$$V_{\text{min}} = [a \times C_{\text{min}}] / [K \times T \times 100\%] = [0,4002 \text{ г} \times 80\%] / [0,01802 \text{ г/мл} \times 0,9976 \times 100\%] = 17,81 \text{ мл.}$$

$$V_{\text{max}} = \frac{a \times C_{\text{max}}}{K \times T \times 100\%}$$

$$V_{\text{max}} = [a \times C_{\text{max}}] / [K \times T \times 100\%] = [0,4002 \text{ г} \times 85\%] / [0,01802 \text{ г/мл} \times 0,9976 \times 100\%] = 18,92 \text{ мл.}$$

Вывод: интервал объёмов 0,1 н. раствора натрия гидроксида составляет от 17,81 мл до 18,92 мл, который будет обеспечивать качество субстанции эуфиллина.

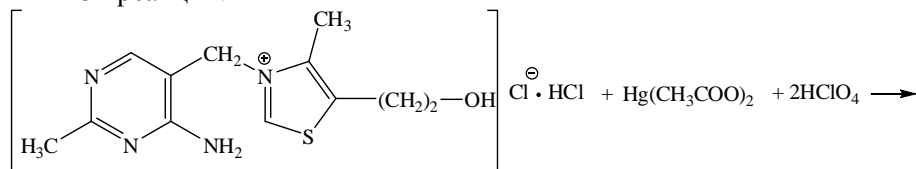
Прямое титрование с постановкой контрольного опыта и с учётом потери в массе при высушивании

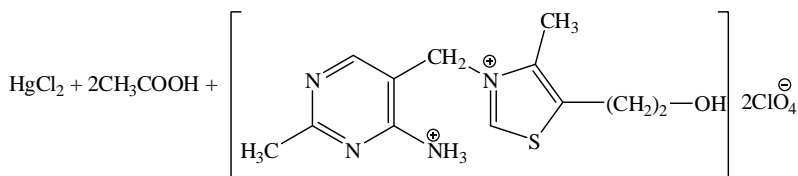
Пример 97

Рассчитайте интервал объёмов 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной с $K = 0,9991$, который будет обеспечивать качество тиамина хлорида (М.м. = 337,27 г/моль) по количественному определению при навеске массой 0,1008 г с учётом требований ГФ Х (должно быть тиамина хлорида с лекарственной субстанции не менее 98,0% в пересчёте на сухое вещество). На контрольный опыт пошло 0,12 мл раствора титранта. Потеря в массе при высушивании составляет 4,5%.

Субстанцию тиамина хлорида количественно определяют методом неводного титрования в среде протогенного растворителя – кислоты ледяной уксусной. Для связывания хлорид-аниона в реакционную смесь добавляют ртути ацетат. Титрант метода – раствор кислоты хлорной.

Химизм реакции:





$K_{\text{стех.}} = 1:2 = 1/2$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1/2$.

М.э. (тиамина хлорида) = $1/2 \times \text{М.м. (тиамина хлорида)} = 1/2 \times 337,27 \text{ г/моль} = 168,64 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 168,64 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,016864 \text{ г/мл.}$$

$$V_{\min} = \left(\frac{a \times C_{\min} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \right) + V_{\text{контр.}}$$

$$V_{\min} = [a \times C_{\min} \times (100\% - b\%) / (K \times T \times 100\% \times 100\%)] + V_{\text{контр.}} =$$

$$= [0,1008 \text{ г} \times 98\% \times (100\% - 4,5\%) / (0,9991 \times 0,016864 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\%)] +$$

$$+ 0,12 \text{ мл} = 5,72 \text{ мл.}$$

$$V_{\max} = \left(\frac{a \times C_{\max} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \right) + V_{\text{контр.}}$$

$$V_{\max} = [a \times C_{\max} \times (100\% - b\%) / (K \times T \times 100\% \times 100\%)] + V_{\text{контр.}} =$$

$$= [0,1008 \text{ г} \times 100,5\% \times (100\% - 4,5\%) / (0,9991 \times 0,016864 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\%)] +$$

$$+ 0,12 \text{ мл} = 5,86 \text{ мл.}$$

Вывод: интервал объёмов 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной составляет от 5,72 мл до 5,86 мл, который будет обеспечивать качество субстанции тиамина хлорида.

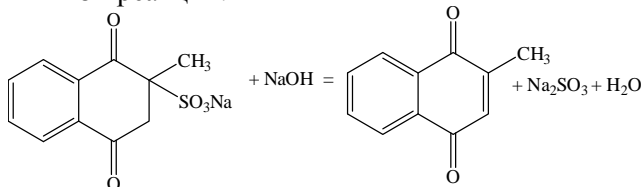
Прямое титрование с постановкой контрольного опыта

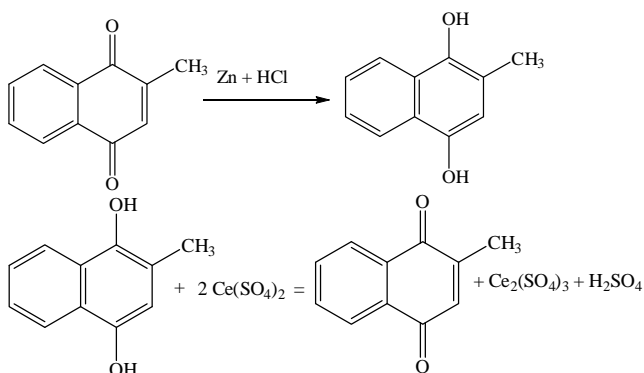
Пример 98

Рассчитайте интервал объёмов 0,1 моль/л раствора церия (IV) сульфата ($K = 0,9982$), который будет обеспечивать качество викасола (М.м. викасола 3-водного = 330,29 г/моль) при количественном определении навески массой 0,3008 г с учётом требований ГФ 10 (должно быть викасола 3-водного в лекарственном средстве не менее 95,0%). На контрольный опыт пошло 0,15 мл титранта.

Викасол определяется цериметрическим методом.

Химизм реакций:





$K_{\text{стех.}} = 1:2 = \frac{1}{2}$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = \frac{1}{2}$.

М.э. (викасола) = $\frac{1}{2} \times \text{М.м. (викасола)} = \frac{1}{2} \times 330,29 \text{ г/моль} = 165,15 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 165,15 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,016515 \text{ г/мл.}$$

$$V_{\text{min}} = \left(\frac{a \times C_{\text{min}}}{K \times T \times 100\%} \right) + V_{\text{контр.}}$$

$$\begin{aligned} V_{\text{min}} &= [(a \times C_{\text{min}}) / (K \times T \times 100\%)] + V_{\text{контр.}} = \\ &= [(0,3008 \text{ г} \times 95,0\%) / (0,01652 \text{ г/мл} \times 0,9982 \times 100\%)] + 0,15 \text{ мл} = \\ &= 17,33 \text{ мл} + 0,15 \text{ мл} = 17,48 \text{ мл.} \end{aligned}$$

$$V_{\text{max}} = \left(\frac{a \times C_{\text{max}}}{K \times T \times 100\%} \right) + V_{\text{контр.}}$$

$$\begin{aligned} V_{\text{max}} &= [(a \times C_{\text{max}}) / (K \times T \times 100\%)] + V_{\text{контр.}} = \\ &= [(0,3008 \text{ г} \times 100,5\%) / (0,01652 \text{ г/мл} \times 0,9982 \times 100\%)] + 0,15 \text{ мл} = \\ &= 18,33 \text{ мл} + 0,15 \text{ мл} = 18,48 \text{ мл.} \end{aligned}$$

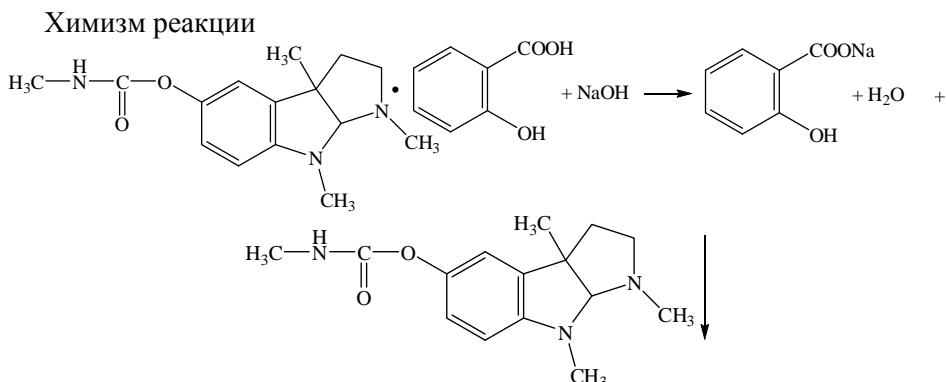
Вывод: интервал объёма 0,1 моль/л раствора $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ от 17,48 мл до 18,48 мл.

Прямое титрование с учётом потери в массе при высушивании

Пример 99

Рассчитайте интервал объёмов 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 1,0028$), который будет обеспечивать качество субстанции физостигмина салицилата (М.м. = 413,50 г/моль) по количественному содержанию с учётом требований ГФ Х (должно быть физостигмина салицилата в субстанции не менее 99,0% и не более 100,5% в пересчёте на сухое вещество). Масса навески субстанции физостигмина салицилата 0,3019 г. Потеря в массе при высушивании составляет 1,0%.

Прямое алкалиметрическое титрование по связанной кислоте салициловой.



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (физостигмина салицилата) = $1 \times \text{М.м. (физостигмина салицилата)} = 413,50 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 413,50 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,041350 \text{ г/мл.}$$

$$V_{\text{min}} = \frac{a \times C_{\text{min}} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%}$$

$$V_{\text{min}} = [a \times C_{\text{min}} \times (100\% - b\%)] / [K \times T \times 100\% \times 100\%] = [0,3019 \text{ г} \times 99\% \times (100\% - 1\%)] / [1,0028 \times 0,041350 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\%] = 7,14 \text{ мл.}$$

$$V_{\text{max}} = \frac{a \times C_{\text{max}} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%}$$

$$V_{\text{max}} = [a \times C_{\text{max}} \times (100\% - b\%)] / [K \times T \times 100\% \times 100\%] = [0,3019 \text{ г} \times 100,5\% \times (100\% - 1\%)] / [1,0028 \times 0,041350 \text{ г/мл} \times 100\% \times 100\%] = 7,24 \text{ мл.}$$

Вывод: интервал объёмов 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида составляет от 7,14 мл до 7,24 мл, который будет обеспечивать качество субстанции физостигмина салицилата.

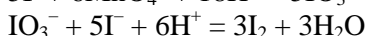
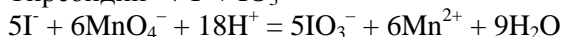
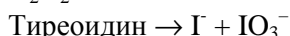
Прямое титрование с использованием титра по химическому элементу лекарственного вещества

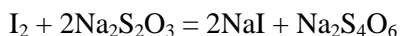
Пример 100

Рассчитайте интервал объёмов 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата с $K = 1,000$, который будет обеспечивать качество тиреоидина по количественному определению при навеске 0,5005 г с учётом требований ГФ Х (должно быть йода в лекарственном средстве от 0,17% до 0,23%). А.м. йода = 126,90 г/моль.

Тиреоидин определяют методом окислительной минерализации йодометрическим методом.

Химизм реакций:





$$F_{\text{экв.}} = 1/6.$$

$$\text{М.э. (йода)} = 1/6 \times \text{А.м. (йода)} = 1/6 \times 126,90 \text{ г/моль} = 21,15 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 21,15 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,01 \text{ М} / 1000 = 0,0002115 \text{ г/мл.}$$

$$V_{\text{min}} = \frac{a \times C_{\text{min}}}{K \times T_{\text{эл.}} \times 100\%}$$

$$V_{\text{min}} = [a \times C_{\text{min}}] / [K \times T_{\text{эл.}} \times 100\%] =$$

$$= [0,5005 \text{ г} \times 0,17\%] / [1,000 \times 0,0002115 \text{ г/мл} \times 100\%] = 4,02 \text{ мл.}$$

$$V_{\text{max}} = \frac{a \times C_{\text{max}}}{K \times T_{\text{эл.}} \times 100\%}$$

$$V_{\text{max}} = [a \times C_{\text{max}}] / [K \times T_{\text{эл.}} \times 100\%] =$$

$$= [0,5005 \text{ г} \times 0,23\%] / [1,000 \times 0,0002115 \text{ г/мл} \times 100\%] = 5,44 \text{ мл.}$$

Вывод: интервал объёмов 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата составляет от 4,02 мл до 5,44 мл, который будет обеспечивать качество субстанции тиреоидина по содержанию атомарного йода.

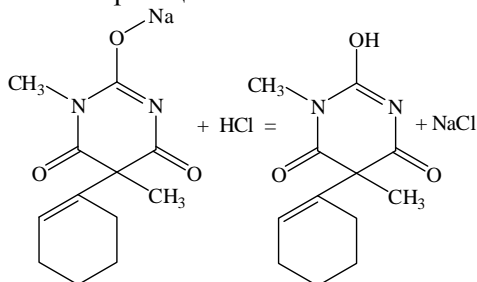
Прямое титрование с указанием потери влаги при высушивании и с указанием на специфическую примесь в составе лекарственного вещества

Пример 101

Рассчитайте интервал объёмов 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной с $K = 1,0012$, который будет обеспечивать качество гексенала (М.м. = 258,25 г/моль) по количественному определению в навеске 0,4982 г с учётом требований ГФ Х (должно быть гексенала в лекарственном средстве не менее 98,0%). Потеря в массе при высушивании составила 1,0%. Содержание свободной щёлочи в лекарственном средстве в пересчёте на натрия гидроксид (М.м. = 40,00 г/моль) составляет 0,25%.

Гексенал определяют ацидиметрическим методом.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

$\text{М.э. (гексенала)} = 1 \times \text{М.м. (гексенала)} = 258,25 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 258,25 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,025825 \text{ г/мл.}$$

$$V_{\min} = \left[\frac{a \times C_{\min} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \right] - \left[\frac{a \times C_{\text{прим.}} \times M.м._{\text{преп.}}}{K \times T \times M.м._{\text{прим.}}} \right]$$

$$V_{\min} = [a \times C_{\min} \times (100\% - b) / (K \times T \times 100\% \times 100\%)] + \\ + [a \times C_{\text{прим.}} \times M.м._{\text{преп.}} / (K \times T \times M.м._{\text{прим.}})] = \\ [0,4982 \text{ г} \times 98,0\% \times (100\% - 1\%) / (0,02583 \text{ г/мл} \times 1,0012 \times 100\% \times 100\%)] + \\ + [(0,4982 \text{ г} \times 0,25 \text{ г} \times 258,25 \text{ г/моль}) / \\ / (0,02583 \text{ г/моль} \times 1,0012 \times 100\% \times 40 \text{ г/моль})] = 18,69 \text{ мл} + 0,31 \text{ мл} = 19,00 \text{ мл.}$$

$$V_{\max} = \left[\frac{a \times C_{\max} \times (100\% - b\%)}{K \times T \times 100\% \times 100\%} \right] - \left[\frac{a \times C_{\text{прим.}} \times M.м._{\text{преп.}}}{K \times T \times M.м._{\text{прим.}}} \right]$$

$$V_{\max} = [a \times C_{\max} \times (100\% - b) / (K \times T \times 100\% \times 100\%)] + \\ + [a \times C_{\text{прим.}} \times M.м._{\text{преп.}} / (K \times T \times M.м._{\text{прим.}})] = [0,4982 \text{ г} \times 100,5\% \times (100\% - 1\%) / \\ / (0,02583 \text{ г/мл} \times 1,0012 \times 100\% \times 100\%)] + [(0,4982 \text{ г} \times 0,25 \text{ г} \times 258,25 \text{ г/моль}) / \\ / (0,02583 \text{ г/моль} \times 1,0012 \times 100\% \times 40 \text{ г/моль})] = 19,17 \text{ мл} + 0,31 \text{ мл} = 19,48 \text{ мл.}$$

Вывод: интервал объёма 0,1 моль/л раствора HCl 19,00 мл до 19,48 мл.

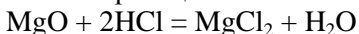
Метод разведения объёмов

Пример 102

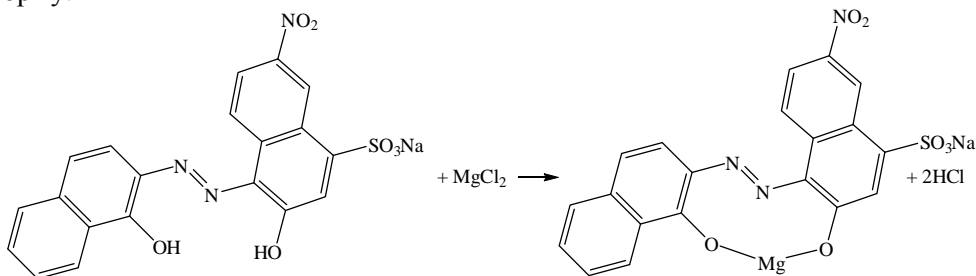
Установите с помощью предварительных расчётов интервал объёмов 0,05 моль/л раствора трилона Б, который будет обеспечивать качество магния оксида по количественному содержанию согласно методике ГФ Х: 0,5002 г вещества растворяют в 40 мл 1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной в мерной колбе ёмкостью 250 мл и доводят объём водой очищенной до метки. К 25 мл полученного раствора прибавляют 20 мл воды очищенной, 10 мл аммиачного буферного раствора и титруют при энергичном помешивании 0,05 моль/л раствором трилона Б с $K = 1,0015$ до синего окрашивания (индикатор – кислотный хром чёрный специальный). Содержание магния оксида в субстанции должно быть не менее 95,0% и не более 100,5%. М.м. магния оксида = 40,31 г/моль.

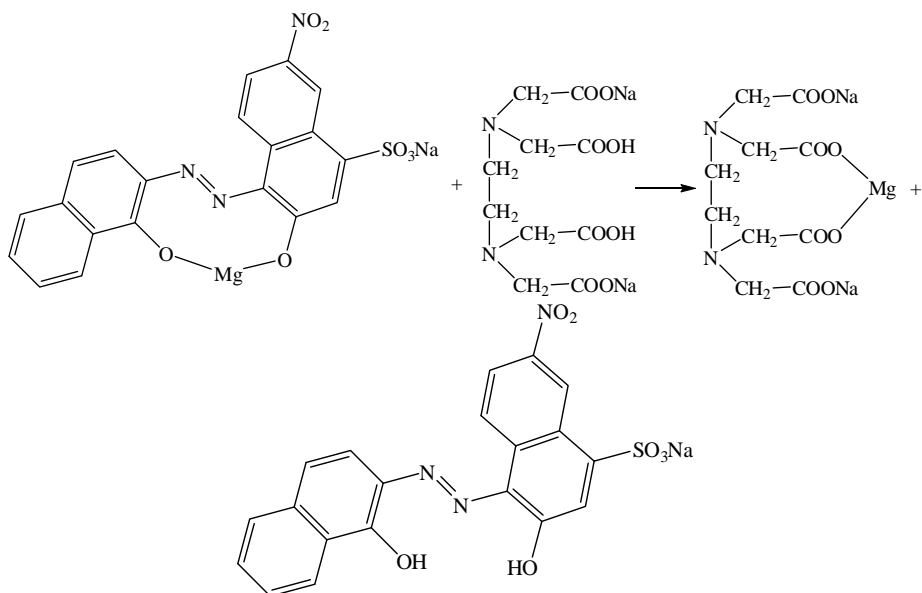
Напрямую магния оксид не взаимодействует с трилоном Б, необходимо перевести в соль – магния хлорид.

Химизм реакций:



Катион магния вначале образует комплекс с индикатором – кислотным хромом чёрным специальным. При титровании трилон Б «забирает» катион магния из комплекса с индикатором. Индикатор возвращается в свою нативную форму.





$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (магния оксида) = $1 \times \text{М.м. (магния оксида)} = 40,31 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 40,31 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,0020155 \text{ г/мл.}$$

$$V_{\text{min}} = \frac{a \times C_{\text{min}} \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%}$$

$$V_{\text{min}} = [a \times C_{\text{min}} \times V_{\text{пип.}}] / [K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%] =$$

$$= [0,5002 \text{ г} \times 95,0\% \times 25 \text{ мл}] / [1,0015 \times 0,0020155 \text{ г/мл} \times 250 \text{ мл} \times 100\%] = 23,54 \text{ мл.}$$

$$V_{\text{max}} = \frac{a \times C_{\text{max}} \times V_{\text{нуп.}}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%}$$

$$V_{\text{max}} = [a \times C_{\text{max}} \times V_{\text{пип.}}] / [K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%] =$$

$$= [0,5002 \text{ г} \times 100,5\% \times 25 \text{ мл}] / [1,0015 \times 0,0020155 \text{ г/мл} \times 250 \text{ мл} \times 100\%] = 24,90 \text{ мл.}$$

Вывод: интервал объёмов 0,05 моль/л раствора трилона Б от 23,54 мл до 24,90 мл, который будет обеспечивать качество субстанции трилона Б.

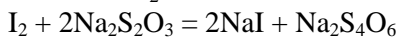
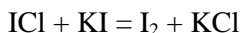
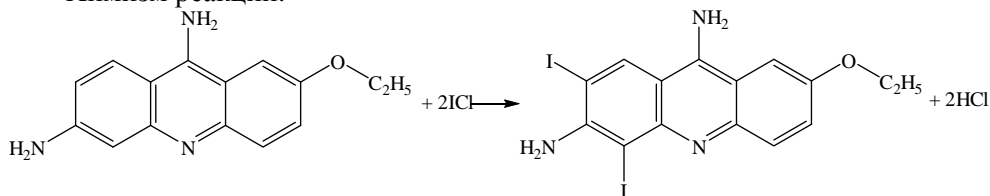
Обратное титрование с указанием на потерю в массе при высушивании, с использованием метода разведения и постановкой контрольного опыта

Пример 103

Рассчитайте интервал объёмов 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата с $K = 1,0014$, который будет обеспечивать качество этакридина лактата (М.м. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1-водного = 361,40 г/моль) по количественному определению с учётом требований ГФ Х (должно быть этакридина лактата в лекарственной субстанции не менее 99,0% и не более 100,5% в пересчёте на сухое вещество), при титровании 100 мл фильтрата, полученного растворением навески массой 0,2003 г в воде очищенной в мерной колбе вместимостью 200 мл, осаждением

этакридина лактата в виде дийодпроизводного 50 мл 0,1 моль/л раствора йод-моноклорида с $УЧ = 1/2$, доведением водой очищенной до метки и фильтрованием. Потеря в массе при высушивании составляет 5,3%. На контрольный опыт пошло 25,10 мл того же титранта.

Химизм реакций:



Находим молярную массу этакридина безводного:

М.м. (этакридина безводного) = М.м. (этакридина одноводного) – М.м. (H_2O) = 361,40 – 18,02 = 343,38 г/моль.

$K_{\text{стех.}} = 1:2 = 1/2$ (по реакции с натрия тиосульфатом);

$K_{\text{стех.}} = 1:2 = 1/2$ (по реакции с йодмоноклоридом);

$K_{\text{стех. суммарн.}} = 1/2 \times 1/2 = 1/4$.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех. суммарн.}} = 1/4$.

М.э. (этакридина безводного) = $1/4 \times \text{М.м. (этакридина безводного)} = 343,38 / 4 = 85,85 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 85,85 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,008585 \text{ г/мл.}$$

$$V_{\min} = V_{\text{контр.}} - \left(\frac{a \times C_{\min} \times (100\% - b\%) \times V_{\text{пип.}}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%} \right)$$

$$V_{\min} = V_{\text{контр.}} - [a \times C_{\min} \times (100\% - b\%) \times V_{\text{пип.}} / (K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%)] = 25,10 \text{ мл} - [0,2003 \text{ г} \times 99\% \times (100\% - 5,3\%) \times 100 \text{ мл} / (1,0014 \times 0,008585 \text{ г/мл} \times 200 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%)] = 14,18 \text{ мл.}$$

$$V_{\max} = V_{\text{контр.}} - \left(\frac{a \times C_{\max} \times (100\% - b\%) \times V_{\text{пип.}}}{K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%} \right)$$

$$V_{\max} = V_{\text{контр.}} - [a \times C_{\max} \times (100\% - b\%) \times V_{\text{пип.}} / (K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%)] =$$

$$= 25,10 \text{ мл} - [0,2003 \text{ г} \times 100,5\% \times (100\% - 5,3\%) \times 100 \text{ мл} / (1,0014 \times 0,008585 \text{ г/мл} \times 200 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%)] = 14,01 \text{ мл.}$$

Вывод: интервал объёмов 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата от 14,01 мл до 14,18 мл, который будет обеспечивать качество субстанции этакридина безводного.

Обратное титрование с использованием контрольного опыта

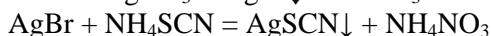
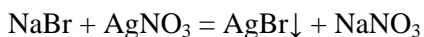
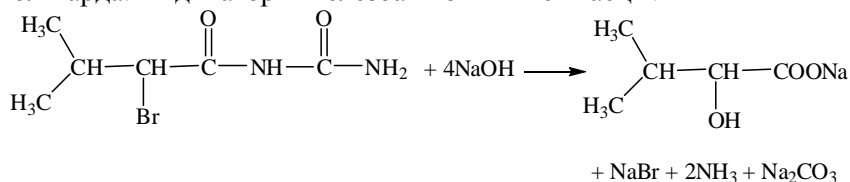
Пример 104

Рассчитайте интервал объёма 0,1 моль/л раствора аммония роданида с $K = 1,0048$, который будет обеспечивать качество бромизовала (М.м. =

= 223,08 г/моль) по количественному определению при навеске массой 0,2982 г с учётом требований ГФ Х (должно быть бромизовала в субстанции не менее 97,5%), если на анализ взято 25 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата с $K = 1,000$. На контрольный опыт пошло 24,92 мл титранта.

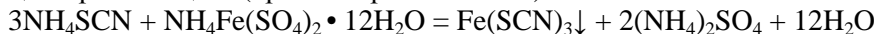
Химизм реакций:

Определение проводят обратным аргентометрическим методом – методом Фольгарда. Индикатор – железоаммонийные квасцы.



Осадок серебра роданида белого цвета.

Следующая капля 0,1 моль/л раствора титранта – аммония роданида является избыточной, и молекулы раствора титранта взаимодействуют с молекулами индикатора, с железоаммонийными квасцами, образуя железа роданид (III), имеющий красный цвет (красная кровяная соль):



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта (аммония роданида) приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

$$\text{М.э. (бромизовала)} = 1 \times \text{М.м. (бромизовала)} = 223,08 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 223,08 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,022308 \text{ г/мл.}$$

$$V_{\min} = \left[\frac{V_{\text{контр.}} \times K_1}{K_2} \right] - \left[\frac{a \times C_{\min}}{K_2 \times T \times 100\%} \right]$$

$$\begin{aligned} V_{\min} &= [V_{\text{контр.}} \times K_1 / K_2] - [a \times C_{\min} / K_2 \times T \times 100\%] = \\ &= [24,92 \text{ мл} \times 1,000 / 1,0048] - \\ &- [0,2982 \text{ г} \times 97,5\% / 1,0048 \times 0,022308 \text{ г/мл} \times 100\%] = 11,83 \text{ мл.} \end{aligned}$$

$$V_{\max} = \left[\frac{V_{\text{контр.}} \times K_1}{K_2} \right] - \left[\frac{a \times C_{\max}}{K_2 \times T \times 100\%} \right]$$

$$\begin{aligned} V_{\max} &= [V_{\text{контр.}} \times K_1 / K_2] - [a \times C_{\max} / K_2 \times T \times 100\%] = \\ &= [24,92 \text{ мл} \times 1,000 / 1,0048] - \\ &- [0,2982 \text{ г} \times 100,5\% / 1,0048 \times 0,022308 \text{ г/мл} \times 100\%] = 11,43 \text{ мл.} \end{aligned}$$

Вывод: интервал объёмов 0,1 моль/л раствора аммония роданида от 11,83 мл до 11,43 мл, который будет обеспечивать качество субстанции бромизовала.

Глава 2. ОБЩИЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Формируемые общепрофессиональные и профессиональные компетенции: ОПК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-8, ПК-10, ПК-11, ПК-12.

Современный этап развития фармацевтической химии тесно связан с развитием физико-химических методик анализа. Физико-химические или инструментальные методы анализа основаны на измерении с помощью приборов (инструментов) физических параметров анализируемой системы, которые возникают или изменяются в ходе выполнения аналитической реакции.

Бурное развитие физико-химических методов анализа было вызвано тем, что классические методы химического анализа (гравиметрия, титриметрия) уже не могли удовлетворять многочисленные запросы химической, фармацевтической и других отраслей промышленности, требовавших повышения чувствительности методов до 10^{-8} – $10^{-9}\%$, их селективности и экспрессности, что позволило бы управлять технологическими процессами по данным химического анализа, а также выполнять их в автоматическом режиме и дистанционно.

Ряд современных физико-химических методов анализа позволяют одновременно в одной и той же пробе выполнять как качественный, так и количественный анализ компонентов. Точность анализа современных физико-химических методов сопоставима с точностью классических методов, а в некоторых, например в кулонометрии, потенциометрии, она существенно выше.

К недостаткам некоторых физико-химических методов следует отнести дороговизну используемых приборов, необходимость применения эталонов лекарственных веществ с особой степенью чистоты. Поэтому классические методы анализа по-прежнему не потеряли своего значения и применяются там, где нет ограничений в скорости выполнения анализа и требуется высокая его точность при высоком содержании анализируемого компонента. Иногда (но не всегда!) воспроизводимость результатов оказывается хуже, чем при использовании классических химических методов количественного анализа – таких, как гравиметрия и титриметрия. Погрешность определений с использованием физических и физико-химических методов анализа часто составляет около 5% (а в ряде случаев – до 20%), в то время как в классическом химическом анализе (гравиметрия, титриметрия) они обычно не превышают 0,1–0,5%. Сложность применяемой аппаратуры, ее высокая стоимость.

Классификация физических и физико-химических методов анализа

Эта классификация основана на учете измеряемых физических и физико-химических свойств вещества или изучаемой системы.

1. Оптические методы основаны на измерении оптических свойств веществ.
2. Хроматографические методы основаны на использовании способности различных веществ к избирательной сорбции.

3. Электрохимические методы основаны на измерении электрохимических свойств системы.

4. Радиометрические методы основаны на измерении радиоактивных свойств веществ.

5. Термические методы основаны на измерении тепловых эффектов соответствующих процессов.

6. Масс-спектрометрические методы основаны на изучении ионизированных фрагментов («осколков») веществ.

Применяются также другие методы анализа (ультразвуковые, магнитохимические, пикнометрические и др.).

Классификация физико-химических (инструментальных) методик анализа

В основу классификации физико-химических методов анализа положена природа измеряемого физического параметра анализируемой системы, величина которого является функцией количества вещества. В соответствии с этим все физико-химические методы делятся на три большие группы:

1. Оптические и спектральные.
2. Хроматографические.
3. Электрохимические.

Оптические и спектральные методы анализа основаны на измерении параметров, характеризующих эффекты взаимодействия электромагнитного излучения с веществами: интенсивности излучения возбужденных атомов, поглощения монохроматического излучения, показателя преломления света, угла вращения плоскости поляризованного луча света и др.

Хроматографические методы анализа основаны на способности веществ в зависимости от молекулярной массы распределяться между подвижной и неподвижной фазами в хроматографической колонке.

Электрохимические методы анализа основаны на измерении электрических параметров: силы тока, напряжения, равновесных электродных потенциалов, электрической проводимости, количества электричества, величины которых пропорциональны содержанию вещества в анализируемом объекте.

Классификация оптических методов анализа

Оптические методы анализа классифицируют различным образом, а именно:

1. По изучаемым объектам: атомный и молекулярный спектральный анализ.
2. По характеру взаимодействия электромагнитного излучения с веществом.

Различают следующие методы.

Атомно-абсорбционный анализ. В основе метода лежит измерение поглощения монохроматического излучения атомами определяемого вещества в газовой фазе после атомизации вещества. *Эмиссионный спектральный анализ.* В основе метода лежит измерение интенсивности света, излучаемого веществом (чаще всего – атомами или ионами) при его энергетическом возбуждении, например в плазме электрического разряда. *Пламенная фотометрия.* Метод основан на использовании газового пламени в качестве источника энергетиче-

ского возбуждения излучения. *Молекулярный абсорбционный анализ*. В основе метода лежит измерение светопоглощения молекулами или ионами изучаемого вещества. Наиболее распространен. *Люминесцентный анализ*. В основе метода лежит измерение интенсивности излучения люминесценции, т. е. испускания излучения веществом под воздействием различных видов возбуждения. *Спектральный анализ с использованием эффекта комбинационного рассеяния света (раман-эффекта)*: основан на измерении интенсивности излучения при явлении комбинационного рассеяния света. *Нефелометрический анализ*: основан на измерении рассеивания света частицами света дисперсной системы. *Турбидиметрический анализ*: основан на измерении ослабления интенсивности излучения при его прохождении через дисперсную среду. *Рефрактометрический анализ*: основан на измерении показателей светопреломления веществ. *Интерферометрический анализ*: основан на изучении явления интерференции света. *Поляриметрический анализ*: основан на измерении величины оптического вращения – угла вращения плоскости поляризации света оптически активными веществами.

В аналитике используются и некоторые другие оптические методы анализа: спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения и многократно нарушенного внутреннего отражения; *фотоэлектронная спектроскопия*; *рентгеноэлектронная спектроскопия*; *гамма-резонансная спектроскопия (эффект Мессбауэра)*; *электронный парамагнитный резонанс*; *ядерный магнитный резонанс* и т. д.

3. По области используемого электромагнитного спектра различают следующие методы.

Спектроскопия (спектрофотометрия) в УФ области спектра, т. е. в ближней ультрафиолетовой области – в интервале длин волн 200–400 нм и в видимой области – в интервале длин волн 400–760 нм. Инфракрасная спектроскопия, изучающая участок электромагнитного спектра в интервале 0,76–1000 мкм. Реже в аналитике используются: рентгеновская спектроскопия; микроволновая спектроскопия.

4. По природе энергетических переходов различают следующие спектры.

Электронные спектры возникают при изменении энергии электронных состояний частиц. Колебательные спектры. Охватывают ИК область и спектры комбинационного рассеяния света. Возникают при изменении энергии колебательных состояний частиц. Вращательные спектры. Охватывают дальнюю ИК и микроволновую область электромагнитного излучения. Возникают при изменении энергии вращательных состояний молекул.

Все эти параметры являются функцией концентрации вещества в анализируемом объекте.

Хроматографические методы – это методы разделения однородных многокомпонентных смесей на отдельные компоненты сорбционными методами в динамических условиях. В этих условиях компоненты распределяются между двумя несмешивающимися фазами: подвижной и неподвижной. Распределение компонентов основано на различии их коэффициентов распределения между подвижной и неподвижной фазами, что приводит к различным скоростям пере-

носа этих компонентов из неподвижной в подвижную фазу. После разделения количественное содержание каждого из компонентов может быть определено различными методами анализа: классическими или инструментальными.

2.1. Рефрактометрия

Рефрактометрия – метод анализа, основанный на явлении преломления света при прохождении из одной среды в другую. Преломление света, т. е. изменение его первоначального направления, обусловлено различной скоростью распространения света в различных средах.

Величина показателя преломления зависит от природы вещества, длины волны света, температуры, при которой проводится измерение концентрации вещества в растворе. Измерение показателя преломления проводится при длине волны света 589,3 нм (линия D спектра натрия). Обязательным условием определения показателя преломления является соблюдение температурного режима (см. приложение 5). Обычно определение выполняется при $20 \pm 0,3^\circ\text{C}$. При повышении температуры величина показателя преломления уменьшается, при понижении – увеличивается. Поправку рассчитывают по следующей формуле:

$$n_1 = n_{20} + (20 - t) \times 0,0002 \quad (3.1)$$

Показатель преломления, измеренный при 20°C и длине волны света $D = 589,3$ нм, обозначается индексом n_D^{20} .

Рефрактометрия в фармацевтическом анализе широко используется для количественного определения веществ в растворе, особенно в практике внутри-аптечного контроля.

Примечание. При концентрации вещества менее 3–4% не рекомендуется использовать метод рефрактометрии.

Зависимость показателя преломления от концентрации вещества в процентах выражается формулами:

1. Для расчёта показателя преломления раствора известной концентрации (безразмерная величина):

$$n = n_0 + C \times F \quad (3.2)$$

2. Для расчёта концентрации раствора используют формулу (в %)

$$C = \frac{n - n_0}{F} \quad (3.3)$$

3. Для расчёта концентрации раствора используют формулу (в г/мл)

$$C = \frac{n - n_0}{F \times 100\%} \quad (3.4)$$

4. Для расчёта концентрации раствора с учётом содержания влаги в субстанции (в %)

$$C = \frac{(n - n_0) \times 100\%}{F \times (100\% - b\%)} \quad (3.5)$$

Пример 105

Дайте оценку качества раствора сульфацила-натрия 20% (глазные капли) по количественному содержанию, если показатель преломления раствора равен 1,3422. Измерения проводили при 20°C, $F = 0,00193$.

Для расчёта используют формулу

$$C = \frac{n - n_0}{F}$$

Показатель преломления воды очищенной (n_0) = 1,333 (при 20°C).

$C = (1,3422 - 1,333) / 0,00193 = 4,77\%$.

Вывод: содержание активного вещества сульфацила-натрия не соответствует требованию НД, так как истинная концентрация раствора составляет 4,77%.

Пример 106

Дайте оценку качества раствора глюкозы 5% для инъекций по количественному содержанию, если при рефрактометрическом определении показатель преломления при температуре 20°C составил 1,3402, показатель преломления воды очищенной = 1,333, фактор показателя преломления глюкозы безводной 0,00142. Содержание глюкозы в 1 мл 5% раствора, согласно ФС 42-3102-99 должен быть 0,0485–0,0515 г.

Для расчёта используют формулу

$$C = \frac{n - n_0}{F}$$

$C = (n - n_0) / F = (1,3402 - 1,333) / 0,00142 = 5,07\%$.

Для приготовления 5% раствора 100 мл потребуется:

$5\% \times 100 \text{ мл} / 100\% = 5 \text{ г}$.

5 г – 100 мл.

X г – 1 мл.

$X = 1 \text{ мл} \times 5 \text{ г} / 100 \text{ мл} = 0,05 \text{ г}$.

Аналогичные расчёты для 5,07% раствора глюкозы

Для приготовления 5,07% раствора 100 мл потребуется:

$5,07\% \times 100 \text{ мл} / 100\% = 5,07 \text{ г}$.

5,07 г – 100 мл.

X г – 1 мл.

$X = 1 \text{ мл} \times 5,07 \text{ г} / 100 \text{ мл} = 0,0507 \text{ г}$.

Вывод: 5% раствор глюкозы приготовлен удовлетворительно, так как содержание в 1 мл раствора глюкозы в пересчёте на сухое вещество составляет 0,0507 г, что соответствует отклонению в диапазоне от 0,0485 г до 0,0515 г.

Пример 107

Растворы глюкозы для инъекций, согласно НД, количественно определяют методом рефрактометрии. Рассчитывают содержание лекарственного вещества в г/мл раствора. Приведите общую формулу расчета и сделайте заключение

ние о качестве изготовления 5% раствора глюкозы, если n раствора – 1,3403, n воды очищенной – 1,3330, F глюкозы безводной – 0,00142, а содержание глюкозы в 1 мл должно быть от 0,0485 до 0,0515. Анализ проводили при 20°C.

$$C = \frac{n - n_0}{F}$$

$$C = (n - n_0) / F = (1,3403 - 1,333) / 0,00142 = 5,14\%.$$

Для приготовления 5% раствора 100 мл потребуется:

$$5\% \times 100 \text{ мл} / 100\% = 5 \text{ г.}$$

$$5 \text{ г} - 100 \text{ мл.}$$

$$X \text{ г} - 1 \text{ мл.}$$

$$X = 1 \text{ мл} \times 5 \text{ г} / 100 \text{ мл} = 0,05 \text{ г.}$$

Аналогичные расчёты для 5,14% раствора глюкозы

Для приготовления 5,14% раствора 100 мл потребуется:

$$5,14\% \times 100 \text{ мл} / 100\% = 5,14 \text{ г.}$$

$$5,14 \text{ г} - 100 \text{ мл.}$$

$$X \text{ г} - 1 \text{ мл.}$$

$$X = 1 \text{ мл} \times 5,14 \text{ г} / 100 \text{ мл} = 0,0514 \text{ г.}$$

Вывод: 5% раствор глюкозы приготовлен удовлетворительно, так как содержание в 1 мл раствора глюкозы в пересчёте на сухое вещество составляет 0,0514 г, что соответствует отклонению в диапазоне от 0,0485 г до 0,0515 г.

Показатель преломления раствора складывается из показателя преломления растворителя и показателей преломления растворённых веществ (см. приложение 6). Для растворов, содержащих два или более веществ, формула будет иметь следующий вид:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots$$

Фактор показателя преломления (F) – это величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации на каждый процент. Значение факторов показателей преломления устанавливают экспериментально для каждого вещества и каждого процента концентрации. У некоторых веществ (калия иодид, магния сульфат, глюкоза безводная) величина фактора постоянная и не зависит от концентрации раствора. Факторы большинства веществ в растворах разных концентраций несколько отличаются друг от друга, а также отличаются, если взять в качестве растворителя 95% этанол (см. приложение 7 и 8).

Значения показателей преломления и факторов для различных концентраций растворов лекарственных веществ приведены в рефрактометрических таблицах, которые имеются в руководстве по внутриаптечному контролю. Использование таблиц значительно упрощает расчёты. При рефрактометрических определениях также проводят расчёт фактора показателя преломления. Измеряют показатели преломления растворов вещества 4–5 точных концентраций. Для каждой концентрации рассчитывают значение фактора показателя преломления по формуле

$$F = \frac{n - n_0}{C} \quad (3.6)$$

Пример 108

Для определения фактора прироста показателя преломления (F) раствора глюкозы безводной приготовлены растворы с концентрациями: 1%, 3%, 5%, 10%. Показатели преломления растворов соответственно равны 1,3344; 1,3373; 1,3401; 1,3472. Рассчитайте фактор. Исследование проводили при 20°C.

Для расчёта фактора показателя преломления берут крайние значения из серии определения концентраций растворов и соответствующие им показатели преломления.

$$F = \frac{n - n_0}{C_1 - C_2} \quad (3.7)$$

$$F = (1,3472 - 1,3344) / (10\% - 1\%) = 0,00142.$$

Вывод: фактор глюкозы безводной составляет 0,00142.

В случае если необходимо рассчитать факторы показателей преломления водных растворов некоторых лекарственных веществ с массо-объёмной концентрацией, то используют иные формулы (см. приложение 9).

Если лекарственная субстанция содержит связанную влагу, то её следует учитывать при определении концентрации вещества. Используется формула с учётом содержания влаги:

$$C = \frac{(n - n_0) \times 100\%}{F \times (100\% - b\%)} \quad (3.8)$$

Пример 109

Рассчитайте количественное содержание глюкозы в растворе ($v\%$), если измеренный показатель преломления при $t = 20^\circ\text{C}$ составил 1,3470. Показатель преломления воды очищенной при той же температуре составляет 1,333. Содержание влаги в субстанции глюкозы водной 10%. Фактор показателя преломления раствора глюкозы моногидрата 10% = 0,00128.

Используют формулу

$$C = \frac{(n - n_0) \times 100\%}{F \times (100\% - b\%)}$$

$$C = [(n - n_0) \times 100\%] / [F \times (100\% - b\%)] = \\ = [(1,3470 - 1,333) \times 100\%] / [0,00128 \times (100\% - 10\%)] = 12,52\%.$$

Вывод: концентрация раствора глюкозы водной составляет 12,52%.

Следующий тип задач количественного рефрактометрического определения лекарственных веществ в растворе содержит алгоритм расчёта по рефрактометрическим таблицам.

В таблице даны показатели преломления растворов с точностью до третьего знака и соответствующие им концентрации веществ. Так как рефрактометры позволяют определить показатель преломления с точностью до четвертого знака, то в этом случае концентрацию, соответствующую показателю преломления, взятому с четвертым знаком, определяют интерполированием. Для этого с помощью рефрактометрических таблиц определяют ближайшие показатели преломления n_1 и n_2 и соответствующие им концентрации C_1 и C_2 , с учётом количества единиц четвертого знака.

При этом если цифровое значение четвёртого знака после запятой показателя преломления вещества в интервале от 0 до 4, то используют формулу

$$C = C_1 + \frac{(C_2 - C_1) \times d}{10} \quad (3.9)$$

Если значение четвёртого знака после запятой показателя преломления вещества в интервале от 5 до 9, то используется формула

$$C = C_2 - \frac{(C_2 - C_1) \times d}{10} \quad (3.10)$$

где

C_1 – наименьшая концентрация по ближайшему показателю преломления;

C_2 – наивысшая концентрация по ближайшему показателю преломления;

d – цифровое значение четвёртого знака показателя преломления вещества.

Пример 110

Используя рефрактометрические таблицы и метод интерполяции, рассчитайте концентрацию раствора калия хлорида (измерения проводили при $t = 20^\circ\text{C}$), если показатель преломления раствора составил 1,3441. Ближайшие значения концентрации вещества относительно показателям преломления растворов для данного вещества составляют: 1,3440 соответствует 8,64%; 1,3450 соответствует 9,44%.

Четвёртый знак после запятой показателя преломления раствора калия хлорида = 1 (1,3441). Следовательно, используем формулу

$$C = C_1 + \frac{(C_2 - C_1) \times d}{10}$$

$$C = [C_1 + (C_2 - C_1) \times d] / 10 = [8,64\% + (9,44\% - 8,64\%) \times 1] / 10 = 8,72\%.$$

Вывод: концентрация раствора калия хлорида при данном значении показателя преломления раствора составляет 8,72%.

Пример 111

Используя рефрактометрические таблицы и метод интерполяции, рассчитайте количественное содержание магния сульфата семиводного в растворе, если показатель преломления составил 1,3419. Измерения проводили при температуре 20°C .

Находим ближайшие концентрации раствора магния сульфата по соседним величинам показателя преломления раствора магния сульфата: ближайшие показатели преломления 1,3410 – 8,55%; 1,3420 – 9,65%.

Четвёртый знак после запятой показателя преломления раствора магния сульфата семиводного = 9 (1,3419). Следовательно, используем формулу

$$C = C_2 - \frac{(C_2 - C_1) \times d}{10}$$

$$C = [C_2 - (C_2 - C_1) \times d] / 10 = [9,65\% - (9,65\% - 8,55\%) \times 9] / 10 = 8,66\%.$$

Вывод: концентрация раствора магния сульфата семиводного при данном значении показателя преломления раствора составляет 8,66%.

Пример 112

Рассчитайте содержание натрия бромида, если показатель преломления раствора натрия бромида 1,3437. Температурой окружающего воздуха можно пренебречь.

По рефрактометрической таблице для натрия бромида с показателем преломления 1,3437 нет показателя концентрации. Ближайшими показателями преломления с уточнёнными концентрациями являются: 1,3430 – 7,54% и 1,3440 – 8,32%. Из значения показателя преломления раствора вычитают значение низшего соседнего показателя преломления: $1,3437 - 1,3430 = 0,0007$.

$$1,3430 - 7,54\%$$

$$1,3440 - 8,32\%$$

$$0,0010 - 0,78\%$$

$$0,0007 - C$$

$$C = 0,0007 \times 0,78\% / 0,0010 = 0,54\%.$$

К наименьшей концентрации прибавляют полученную концентрацию:

$$7,54\% + 0,54\% = 8,08\%.$$

Или из наибольшей концентрации вычитают полученную концентрацию:

$$1,3440 - 1,3437 = 0,0003.$$

$$C = 0,0003 \times 0,78\% / 0,0010 = 0,23\%.$$

$$8,32\% - 0,23\% = 8,09\%.$$

Вывод: концентрация раствора натрия бромид составляет 8,08–8,09%.

Пример 113

Рассчитайте уточняющую концентрацию раствора уротропина при 20°C, если фактор показателя преломления 1% раствора уротропина = 0,00167, а фактор для 20% раствора уротропина = 0,00170. Показатель преломления раствора уротропина составляет 1,3668. Температурой воздуха можно пренебречь.

Рассчитывают концентрацию для 1% раствора уротропина:

$$C = \frac{n - n_0}{F}$$

$$C = (n - n_0) / F = (1,3668 - 1,333) / 0,00167 = 20,24\%. \text{ Для 1\% раствора.}$$

$$C = (n - n_0) / F = (1,3668 - 1,333) / 0,00170 = 19,90\%. \text{ Для 20\% раствора.}$$

Вывод: истинная концентрация раствора уротропина составляет 19,90%.

Пример 114

Рассчитайте концентрацию раствора натрия бензоата при температуре 18°C, если показатель преломления раствора составляет 1,3490, показатель преломления воды очищенной равен 1,333.

Рассчитываем показатель преломления раствора натрия бензоата с учётом поправки на температуру:

$$n = n_{20} + (20 - t^\circ) \times 0,0002 = 1,3490 + (20 - 18) \times 0,0002 = 1,3494.$$

По рефрактометрической таблице для натрия бензоата с показателем преломления 1,3494 нет показателя концентрации. Ближайшими показателями преломления с уточнёнными концентрациями являются: 1,3490 – 7,95% и 1,3500 – 8,45%. Из значения показателя преломления раствора вычитают значение низшего соседнего показателя преломления: $1,3494 - 1,3490 = 0,0004$.

1,3490 – 7,95%

1,3500 – 8,45%

0,0010 – 0,50%

0,0004 – C%

$C = 0,0004 \times 0,50\% / 0,0010 = 0,2\%$.

Из наибольшей концентрации вычитают полученный результат: 8,45% – 0,2% = 8,25%.

Вывод: концентрация раствора натрия салицилата составляет 8,25%.

Следующий тип ситуационных задач рефрактометрического определения – это нахождение интервала показателей преломления раствора вещества с учётом допустимого показателя отклонения концентрации раствора данного вещества. При этом используют формулу

$$C_{1,2} = C \pm \frac{C \times C_{\text{откл.}}}{100\%} \quad (3.11)$$

Пример 115

Рассчитайте интервал допустимых значений показателя преломления водного раствора глюкозы безводной для 40% раствора глюкозы безводной. Допустимое отклонение $\pm 1\%$. F глюкозы безводной = 0,00142.

$$C_1 = C + \frac{C \times C_{\text{откл.}}}{100\%}$$

$$C_1 = [C + (C \times C_{\text{откл.}})] / 100\% = [40\% + (40\% \times 1\%)] / 100\% = 40,4\%.$$

$$C_2 = C - \frac{C \times C_{\text{откл.}}}{100\%}$$

$$C_2 = [C - (C \times C_{\text{откл.}})] / 100\% = [40\% - (40\% \times 1\%)] / 100\% = 39,6\%.$$

Рассчитываем значения показателей преломления для каждой концентрации раствора по формуле

$$n = n_0 + C \times F \quad (3.12)$$

$$n_1 = n_0 + (C_1 \times F) = 1,333 + (40,4\% \times 0,00142) = 1,3904.$$

$$n_2 = n_0 + (C_2 \times F) = 1,333 + (39,6\% \times 0,00142) = 1,3892.$$

Вывод: интервал допустимых значений показателей преломления для 40% раствора глюкозы безводной составляет от 1,3892 до 1,3904.

2.1.1. Анализ концентрированных растворов

Концентрированные растворы – это рабочие растворы лекарственных веществ определённой, более высокой концентрации, чем эти растворы прописываются в рецептах.

Применение концентрированных растворов облегчает работу фармацевта, увеличивает производительность труда, способствует повышению качества жидких лекарственных форм и ускоряет их отпуск населению. Номенклатура концентрированных растворов определяется спецификой экстенпоральной рецептуры и объемом работы аптек. Примерный перечень концентрированных растворов и их сроки годности приведены в инструкциях по контролю качества лекарств. Концентрированные растворы хранят в соответствии с физико-химическими свойствами веществ, входящих в их состав, в хорошо закрывающихся

штангласах, в защищённом от солнечных лучей месте, при температуре не выше 20°C или при температуре холодильника (3–5°C). На штанглас прикрепляют этикетку с указанием названия и концентрации раствора, номера серии, даты приготовления и номера анализа. Приготавливают растворы по мере необходимости с учетом объема работы и срока их годности. Изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, налёта является признаком непригодности растворов.

Концентрированные растворы приготавливают в асептических условиях на свежеперегретой воде, используя мерную посуду (мерные колбы, цилиндры).

При приготовлении концентрированных растворов следует избегать концентраций, близких к насыщенным, так как при понижении температуры раствора возможна кристаллизация растворённого вещества.

Приготовленные растворы фильтруют и подвергают полному химическому анализу (подлинность, количественное содержание вещества, примеси).

Отклонения, допускаемые в концентратах (приказ Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015, см. приложение 10):

1. При содержании лекарственного вещества до 20% – не более $\pm 2\%$ от обозначенного процента.

2. При содержании лекарственного вещества свыше 20% – не более $\pm 1\%$ от обозначенного процента.

Формулы расчета для исправления концентрации растворов, изготовленных массо-объемным способом.

Разбавление растворов:

$$V_{\text{воды}} = \frac{V_{\text{изгот.}} \times (C_{\text{факт.}} - C)}{C} \quad (3.13)$$

Пример 116

Следовало приготовить 1000 мл 20% раствора глюкозы безводной. Анализ показал, что фактическая концентрация раствора равна 22%. Определяем, сколько необходимо взять воды очищенной для разбавления приготовленного раствора.

$$V_{\text{воды}} = \frac{V_{\text{изгот.}} \times (C_{\text{факт.}} - C)}{C}$$

$$V_{\text{воды}} = [V_{\text{изгот.}} \times (C_{\text{факт.}} - C)] / C = [1000 \text{ мл} \times (22\% - 20\%)] / 20\% = 100 \text{ мл.}$$

Вывод: для приготовления из 1000 мл 22% раствора глюкозы безводной 20% раствора глюкозы безводной необходимо разбавить исходный раствор 100 мл воды очищенной.

Пример 117

Раствор магния сульфата 25% – 2 л (концентрат). Сделайте заключение о качестве концентрата, если его показатель преломления = 1,3561, показатель преломления воды очищенной = 1,333, фактор показателя преломления магния сульфата = 0,00089 (для 25% раствора).

Рассчитывают истинную концентрацию раствора магния сульфата:

$$C = \frac{n - n_0}{F}$$

$$C = (n - n_0) / F = (1,3561 - 1,333) / 0,00089 = 25,96\%.$$

Подсчитывают относительную ошибку процентного содержания магния сульфата в растворе:

$$25\% - 100\%.$$

$$(25,96\% - 25\%) - X\%. X = + 3,84\%.$$

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015, отклонения, допустимые в концентратах при содержании лекарственного вещества свыше 20%, – не более $\pm 1\%$ от обозначенного процента. Поэтому концентрат изготовлен неудовлетворительно, требует разбавления.

Требуется разбавить раствор, т. е. прилить необходимый объем воды очищенной к 25,39% магния сульфата 2 л, чтобы получить 25%.

$$V_{\text{воды}} = \frac{V_{\text{изгот.}} \times (C_{\text{факт.}} - C)}{C}$$

$$V_{\text{воды}} = [V_{\text{изгот.}} \times (C_{\text{факт.}} - C)] / C = [2000 \text{ мл} \times (25,96\% - 25\%)] / 25\% = 76,8 \text{ мл воды}.$$

Вывод: истинная концентрация раствора магния сульфата составляет 25,96%, что не удовлетворяет требованию приказа Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 по количественному содержанию веществ в концентрированных растворах (превышение $\pm 1\%$). Требуется разбавить раствор магния сульфата 76,8 мл воды очищенной для приведения концентрации к 25%.

Укрепление растворов:

$$m_{\text{сух.}} = \frac{V_{\text{изгот.}} \times (C - C_{\text{факт.}})}{100\% \times \rho_{20} - C} \quad (3.14)$$

Пример 118

Следовало приготовить 1000 мл 20% раствора глюкозы безводной. Фактически приготовлен 19% раствор глюкозы безводной. Определить, сколько необходимо взять безводной глюкозы для повышения концентрации раствора.

$$m_{\text{сух.}} = \frac{V_{\text{изгот.}} \times (C - C_{\text{факт.}})}{100\% \times \rho_{20} - C}$$

$$m_{\text{сух.}} = [V_{\text{изгот.}} \times (C - C_{\text{факт.}})] / [100\% \times \rho - C] = [1000 \text{ мл} \times (20\% - 19\%)] / [100\% \times 1,068 \text{ г/мл} - 20\%] = 11,52 \text{ г}.$$

Вывод: для получения 20% раствора глюкозы безводной из 19% раствора глюкозы безводной объемом 1000 мл необходимо добавить 11,52 г глюкозы безводной.

Пример 119

Раствор кофеина-бензоата натрия 10% – 5 л (концентрат). Сделайте заключение о качестве концентрата, если его показатель преломления равен 1,3518, показатель преломления воды очищенной равен 1,3330, фактор показателя преломления кофеина-бензоата натрия равен 0,00198 (для 10% раствора).

Рассчитывают истинную концентрацию раствора кофеина-натрия бензоата:

$$C = \frac{n - n_0}{F}$$

$$C = (n - n_0) / F = (1,3518 - 1,3335) / 0,00189 = 9,68\%.$$

Подсчитывают относительную ошибку процентного содержания кофеина-натрия бензоата в растворе:

$$10\% - 100\%.$$

$$(9,68\% - 10\%) - X\%. X = -3,2\%.$$

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015, отклонения, допустимые в концентратах при содержании лекарственного вещества до 20%, – не более $\pm 2\%$ от обозначенного процента. Поэтому концентрат изготовлен неудовлетворительно, требует укрепления раствора кофеина-натрия бензоата.

Требуется укрепить раствор, т. е. прибавить необходимую навеску кристаллического кофеина-натрия бензоата к 9,68% раствора кофеина-натрия бензоата 5 л, чтобы получить 10%.

$$m_{\text{сух.}} = \frac{V_{\text{изгот.}} \times (C - C_{\text{факт.}})}{100\% \times \rho_{20} - C}$$

Плотность 10% раствора кофеина-бензоата натрия составляет 1,0341 г/л (находят по таблицам расчетов для приготовления концентрированных растворов).

$$\begin{aligned} m_{\text{сух.}} &= [V_{\text{изгот.}} \times (C - C_{\text{факт.}})] / [100\% \times \rho - C] = \\ &= [5000 \text{ мл} \times (10\% - 9,68\%)] / [100\% \times 1,0341 \text{ г/л} - 10\%] = 27,3 \text{ г.} \end{aligned}$$

Вывод: истинная концентрация раствора кофеина-натрия бензоата составляет 9,68%, что не удовлетворяет требованию приказа Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 по количественному содержанию веществ в концентрированных растворах (превышение $\pm 2\%$). Требуется укрепить раствор кофеина-натрия бензоата 27,3 г кристаллическим кофеина-натрия бензоатом для приведения концентрации до 10%.

Концентрированные растворы после их разбавления или укрепления анализируют повторно.

Рефрактометрический анализ порошковых лекарственных смесей проводят следующим образом: определяют массу порошка и растворяют его в определенном количестве растворителя с таким расчетом, чтобы концентрация определяемого вещества была не ниже 3%, и определяют показатель преломления раствора. Содержание другого (других) компонента определяют химическим методом.

2.1.2. Анализ двухкомпонентных порошков

Основан на различной растворимости ингредиентов в воде и органических растворителях (этанол и др.). При количественном определении вещества рефрактометрическим способом в расчёт итоговой формулы подставляется значение концентрации вещества, которая даёт также «свой» показатель преломления, и влияет на суммарный показатель преломления всей лекарственной смеси (увеличивает его), включая и показатель преломления растворителя.

При этом концентрация вещества в итоговой формуле подсчёта количественного содержания второго компонента, определённого титриметрическим методом, рассчитывается по формуле

$$C = \frac{m_{\text{в-ва}} \times a \times 100\%}{P \times V_{\text{реф.}}} \quad (3.15)$$

где

$m_{\text{в-ва}}$ – масса вещества, определённая химическим путём, г. Остальные обозначения смотри выше.

В зависимости от растворимости ингредиентов порошка возможны следующие случаи:

1. Один ингредиент растворим в воде, другой – в этаноле.
2. Оба ингредиента растворимы в воде, один из них растворим в этаноле.
3. Оба ингредиента растворимы в этаноле, один из них растворим в воде.

Рассмотрим каждый из этих вариантов.

Один ингредиент растворим в воде очищенной,
другой – в этаноле

Для рефрактометрического определения готовят водное и спиртовое извлечение из навесок порошка. В каждом растворе будет находиться один ингредиент. Содержание вещества, растворимого в воде, рассчитывают по формуле

$$C = \frac{(n_1 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_1 \times a \times 100\%} \quad (3.16)$$

где

F_1 – фактор показателя преломления водного раствора вещества, растворимого в воде. Остальные обозначения смотри выше.

Содержание вещества, растворимого в этаноле, рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{(n_2 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_2 \times a \times 100\%} \quad (3.17)$$

где

F_2 – фактор показателя преломления спиртового раствора вещества, растворимого в этаноле. Остальные обозначения смотри выше.

Пример 120

Рассчитайте содержание ингредиентов лекарственной формы состава:

Бромкамфоры 0,3

Глюкозы 0,5,

если показатель преломления спиртового раствора, полученного обработкой навески порошка массой 0,25 г 2 мл 95% этанола, равен 1,3687, водного извлечения, полученного последующей обработкой 2 мл воды очищенной той же навески, равен 1,3441. Показатель преломления 95% этанола – 1,3634, воды очищенной = 1,333. Факторы показателя преломления

спиртового раствора бромкамфоры – 0,001070, водного раствора глюкозы безводной – 0,00142. Измерения производили при 20°C.

В состав данной лекарственной формы входят ингредиенты, отличающиеся между собой растворимостью: бромкамфора очень мало растворима в воде, легко – в спирте; глюкоза трудно растворима в спирте, но очень легко растворима в воде. Поэтому раствор, полученный обработкой навески порошка спиртом, содержит бромкамфору, а водой – глюкозу.

Суммарная масса порошка $P = 0,3 \text{ г} + 0,5 \text{ г} = 0,8 \text{ г}$.

Следовательно, можно рассчитать содержание бромкамфоры и глюкозы порознь по формулам.

Содержание глюкозы:

$$C = \frac{(n_1 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_1 \times a \times 100\%}$$

$$m_1 = [(n_1 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}] / [F_1 \times a \times 100\%] = \\ = [(1,3441 - 1,333) \times 0,8 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] / [0,00142 \times 0,25 \text{ г} \times 100\%] = 0,50028 \text{ г} \approx 0,5 \text{ г}.$$

2 мл – количество воды очищенной или 95% этанола, необходимое для приготовления раствора (мл) для рефрактометрического определения.

Содержание бромкамфоры:

$$C = \frac{(n_2 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_2 \times a \times 100\%}$$

$$m_2 = [(n_2 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}] / [F_2 \times a \times 100\%] = \\ = [(1,3687 - 1,3634) \times 0,8 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] / [0,001070 \times 0,25 \text{ г} \times 100\%] = 0,238 \text{ г} \approx 0,24 \text{ г}.$$

Вывод: содержание активных компонентов данной лекарственной формы составляет: глюкоза = 0,5 г, бромкамфора = 0,24 г.

Оба ингредиента растворимы в воде очищенной,

один из них – в этаноле

Для рефрактометрического определения готовят водный раствор навески порошка и спиртовое извлечение из такой же навески. В водном растворе будут находиться оба ингредиента, в спиртовом – один. Измеряют показатели преломления растворов и растворителей и рассчитывают содержание ингредиентов. Содержание вещества, растворимого в воде и спирте, рассчитывают по формулам: растворимого в этаноле:

$$C = \frac{(n_1 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_{1\text{cn}} \times a \times 100\%} \quad (3.18)$$

где

$F_{1\text{cn}}$ – фактор показателя преломления спиртового раствора определяемого вещества. Остальные обозначения смотри выше.

Содержание вещества, растворимого только в воде, рассчитывают по формуле

$$C = \frac{[n_2 - (n_0 + C_1 \times F_{1B})] \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_{2B} \times a \times 100\%} \quad (3.19)$$

где

C – масса вещества, г;

C_1 – концентрация вещества, растворимого в обоих растворителях, в водном растворе, %;

$F_{1В}$ – фактор показателя преломления водного раствора вещества, растворимого в обоих растворителях;

$F_{2В}$ – фактор показателя преломления водного раствора определяемого вещества, растворимого только в воде очищенной. Остальные обозначения смотри выше.

Пример 121

Лекарственная форма состава:

Натрия гидрокарбоната

Натрия салицилата по 0,2.

Показатель преломления раствора 0,2 г порошка в 2 мл воды очищенной равен 1,3500. Показатель преломления раствора, полученного в результате перемешивания 0,3 г порошка с 2 мл 96% этанола и фильтрования равен 1,3790. Показатель преломления воды очищенной равен 1,333, показатель преломления спирта этилового 96% равен 1,3640, фактор показателя преломления для 5% раствора натрия гидрокарбоната составляет 0,00125; фактор показателя преломления для 5% раствора натрия салицилата равен 0,00206, фактор показателя преломления для спиртового раствора натрия салицилата составляет 0,00184. Измерения производили при 20°C. Сделайте заключение о качестве препарата по количественному содержанию ингредиентов в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 г.

Натрия салицилат растворим в воде очищенной и спирте, натрия гидрокарбонат растворим только в воде очищенной.

Суммарная масса порошка $P = 0,2 \text{ г} + 0,2 \text{ г} = 0,40 \text{ г}$.

Расчёт вначале проводят для вещества, растворимого в обоих растворителях, – для натрия салицилата:

$$C = \frac{(n_1 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_{1\text{сн}} \times a \times 100\%}$$

$$C = [(n_1 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}] / [F_{1\text{сн}} \times a \times 100\%] = \\ = [(1,3790 - 1,3640) \times 0,4 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] / [0,00184 \times 0,3 \text{ г} \times 100\%] = 0,217 \text{ г}.$$

Рассчитывают относительную ошибку в содержании натрия салицилата:
 $0,2 \text{ г} - 100\%$.

$(0,217 \text{ г} - 0,2 \text{ г}) - X\%$. $X = + 8,5\%$.

Норма допустимого отклонения по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 составляет $\pm 10\%$ (для 0,2 г).

Расчёт производят для вещества, растворимого в воде очищенной, – для натрия гидрокарбоната. Концентрацию вещества, растворимого в обоих растворителях (C_1), рассчитывают на основании ранее найденного содержания (C_2), – для натрия салицилата – 0,217 г:

$$C_1 = \frac{m_{\text{в-ва}} \times a \times 100\%}{P \times V_{\text{реф.}}}$$

$$C_1 = [m_{\text{в-ва}} \times a \times 100\%] / [P \times V_{\text{реф.}}] = \\ = [0,2 \text{ г} \times 0,217 \text{ г} \times 100\%] / [0,4 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] = 5,425\%.$$

Содержание вещества, растворимого только в воде очищенной (натрия гидрокарбонат), рассчитывают по формуле

$$C = \frac{[n_2 - (n_0 + C_1 \times F_{1B})] \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_{2B} \times a \times 100\%} \\ C = \frac{[n_2 - (n_0 + C_1 \times F_{1B})] \times P \times V_{\text{реф.}}}{[F_{2B} \times a \times 100\%]} = \\ = \frac{[1,3500 - (1,333 + 5,425\% \times 0,00206)] \times 0,4 \text{ г} \times 2 \text{ мл}}{[0,00125 \times 0,2 \text{ г} \times 100\%]} = 0,186 \text{ г}.$$

Рассчитывают относительную ошибку в содержании натрия гидрокарбоната:

$$0,2 \text{ г} - 100\%.$$

$$(0,186 \text{ г} - 0,2 \text{ г}) - X\%. X = -7\%.$$

Норма допустимого отклонения по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 составляет $\pm 10\%$ (для 0,2 г).

Вывод: данная экстемпоральная лекарственная форма по количественному содержанию обоих ингредиентов соответствует требованию НД: натрия гидрокарбонат = 0,186 г, натрия салицилат = 0,217 г.

Оба ингредиента растворимы в этаноле,

один из них – в воде очищенной

Для рефрактометрического определения готовят спиртовой раствор навески порошка и водное извлечение из той же навески. В спиртовом растворе будут находиться оба ингредиента, в водном – один. Измеряют показатели преломления растворов и растворителей и рассчитывают содержание ингредиентов.

Содержание вещества, растворимого в воде и в этаноле, рассчитывают по формуле

$$C_1 = \frac{(n_1 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_{1e} \times a \times 100\%} \quad (3.20)$$

где

C_1 – масса вещества, растворимого в обоих растворителях, г;

F_{1B} – фактор показателя преломления вещества, растворимого в воде очищенной. Остальные обозначения смотри выше.

Содержание вещества, растворимого только в этаноле, рассчитывают по формуле

$$C_2 = \frac{[n_2 - (n_0 + X_1 \times F_{1cn})] \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_{2cn} \times a \times 100\%} \quad (3.21)$$

где

$V_{\text{реф.}}$ – количество 96% этанола, используемое для приготовления раствора для рефрактометрического определения, мл;

C_2 – масса вещества, растворимого только в 96% этаноле, г;

F_{1cn} – фактор показателя преломления спиртового раствора вещества, растворимого в обоих растворителях;

$F_{2сп}$ – фактор показателя преломления спиртового раствора определяемого вещества;

X_1 – концентрация вещества, растворимого в спиртовом растворе, %.

Остальные обозначения смотри выше.

Пример 122

Лекарственная форма состава:

Бромкамфоры 0,25

Натрия салицилата 0,3

Показатель преломления раствора 0,2 г порошка в 2 мл 96% этанола = 1,3795. Показатель преломления раствора, полученного в результате перемешивания 0,25 г порошка с 2 мл воды очищенной и фильтрования = 1,3483. Показатель преломления воды очищенной равен 1,333, показатель преломления спирта этилового 96% равен 1,3640, фактор показателя преломления для 7% раствора натрия салицилата в воде очищенной составляет 0,00205, фактор показателя преломления натрия салицилата в 96% этаноле равен 0,00184; фактор показателя преломления бромкамфоры в 96% этаноле равен 0,00115. Сделайте заключение о качестве препарата. Измерения производили при 20°C.

Натрия салицилат растворим в воде очищенной и спирте, бромкамфора растворима только в этаноле.

Суммарная масса порошка: $P = 0,25 \text{ г} + 0,3 \text{ г} = 0,55 \text{ г}$.

Вначале рассчитывают содержание компонента, растворимого в обоих растворителях, – натрия салицилат.

$$C_1 = \frac{(n_1 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_{1в} \times a \times 100\%}$$

$$C_1 = [(n_1 - n_0) \times P \times V_{\text{реф.}}] / [F_{1в} \times a \times 100\%] = \\ = [(1,3483 - 1,333) \times 0,55 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] / [0,00205 \times 0,25 \text{ г} \times 100\%] = 0,328 \text{ г}.$$

Рассчитывают относительную ошибку в содержании натрия салицилата:
 $0,3 \text{ г} - 100\%$.

$(0,328 \text{ г} - 0,3 \text{ г}) - X\%$. $X = + 9,33\%$.

Норма допустимого отклонения по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 составляет $\pm 8\%$ (для 0,3 г).

Второй этап – рассчитывают содержания компонента, растворимого только в спирте, – бромкамфоры.

Концентрацию натрия салицилата в процентах в спиртовом растворе (C_1) находят по формуле

$$X_1 = \frac{C_1 \times a \times 100\%}{P \times V_{\text{реф.}}}$$

$$X_1 = [C_1 \times a \times 100\%] / [P \times V_{\text{реф.}}] = [0,328 \text{ г} \times 0,2 \text{ г} \times 100\%] / [0,55 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] = 5,96\%.$$

$$C_2 = \frac{[n_2 - (n_0 + X_1 \times F_{1сп})] \times P \times V_{\text{реф.}}}{F_{2сп} \times a \times 100\%}$$

$$C_2 = [(n_2 - (n_0 + X_1 \times F_{1\text{сн}})] \times P \times V_{\text{реф.}}] / [F_{2\text{сн}} \times a \times 100\%] = \\ = [(1,3795 - (1,3640 + 0,00184 \times 5,96\%)] \times 0,55 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] / \\ / [0,00115 \times 0,2 \text{ г} \times 100\%] = 0,217 \text{ г}.$$

Рассчитывают относительную ошибку в содержании бромкамфоры:
 $0,25 \text{ г} - 100\%$.

$(0,217 \text{ г} - 0,25 \text{ г}) - X\%$. $X = -13,2\%$.

Норма допустимого отклонения по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 составляет $\pm 8\%$.

Вывод: данная экстемпоральная лекарственная форма по количественному содержанию обоих ингредиентов не соответствует требованию НД: бромкамфора = 0,217 г, натрия салицилат = 0,328 г.

Примечание: если оба ингредиента достаточно хорошо растворяются в используемом растворителе, то используется дифференциальный метод рефрактометрии. Для этого готовят три раствора одинаковой концентрации (лекарственной формы и каждого компонента, входящего в её состав – концентрации C_1 , C_2 , C_3 , которые равны между собой). Измеряют показатели преломления растворов анализируемой лекарственной смеси (n) и каждого компонента (n_1 , n_2 и ... n_m). Содержание компонентов в данном случае рассчитывают по формуле

$$m_1 = \frac{(n - n_2) \times P}{(n_1 - n_2)} \quad (3.22)$$

где

m_1 – масса вещества (первого компонента), г;

n – показатель преломления раствора анализируемой смеси;

n_1 – показатель преломления вещества (первого компонента);

n_2 – показатель преломления второго компонента (глюкозы).

Остальные обозначения смотри выше.

Содержание второго компонента (m_2) рассчитывается:

$$m_2 = P - m_1 \quad (3.23)$$

Пример 123

Рассчитайте содержание ингредиентов в лекарственной форме состава:

Метионина,

Глюкозы по 0,25 г,

если показатель преломления раствора анализируемой смеси, приготовленный растворением в 2,0 мл воды очищенной навески порошка массой 0,1 г, равен 1,3410, а показатели преломления растворов метионина и глюкозы такой же концентрации соответственно 1,3420 и 1,3400. Измерения производили при 20°C.

Суммарная масса порошка: $P = 0,25 \text{ г} + 0,25 \text{ г} = 0,5 \text{ г}$.

Содержание метионина (m_1) в пересчете на массу порошка по прописи (P) равно:

$$m = \frac{(n - n_2) \times P}{(n_1 - n_2)} \quad (3.24)$$

$$m_1 = [(n - n_2) \times P] / (n_1 - n_2) = \\ = [(1,3410 - 1,3400) \times 0,5 \text{ г}] / (1,3420 - 1,3400) = 0,25 \text{ г.}$$

Содержание глюкозы (m_2) рассчитывают по разнице между массой порошка по прописи и найденным содержанием метионина.

$$m_2 = P - m_1 = 0,5 \text{ г} - 0,25 \text{ г} = 0,25 \text{ г.}$$

Вывод: содержание компонентов (метионина и глюкозы) по 0,25 г.

Определяют показатель преломления жидкого лекарственного препарата или раствора навески порошка, затем титриметрическими методами определяют содержание всех ингредиентов, кроме одного, наиболее трудно поддающегося химическому анализу.

2.1.3. Анализ, основанный на сочетании титриметрии и рефрактометрии

Анализ базируется на сочетании рефрактометрии с титриметрическими методами. Этот вариант предполагает приготовление раствора анализируемого порошка в массо-объемной концентрации, определение показателя преломления полученного раствора и использованного растворителя. Затем определяют каким-либо титриметрическим методом один или более компонентов, отдавая предпочтение самому простейшему, позволяющему определить их в присутствии других компонентов без разделения смеси.

Содержание компонента (-ов) определяется по формуле

$$m_1 = \frac{V_1 \times K \times T \times P}{a_1} \quad (3.25)$$

где

a_1 – масса порошка, взятая на титрование (точная навеска), г;

m_1 – масса компонента, определяемого титриметрическим методом, г;

T – титр раствора титранта по определяемому веществу, г/мл;

V_1 – объем раствора титранта, пошедший на титрование, мл.

Остальные обозначения смотри выше.

Содержание ингредиента, определяемого рефрактометрическим методом, рассчитывают по формуле, г:

$$C = \frac{[n - (n_0 + C_1 \times F_1 + C_2 \times F_2 + \dots + C_n \times F_n)] \times P \times V_{\text{реф.}}}{F \times a \times 100\%} \quad (3.26)$$

где

a – масса навески порошка, взятая для рефрактометрии, г;

C_1, C_2, C_n – концентрации веществ, определяемые химическими методами, %;

F_1, F_2, F_n – факторы показателей преломления веществ, определяемых химическими методами. Остальные обозначения смотри выше. Объем воды очищенной для растворения лекарственной формы – чаще 2 мл.

При этом концентрация вещества, определяемого титриметрическим методом, рассчитывается по формуле

$$C = \frac{m_{\text{г-ва}} \times a \times 100\%}{P \times V_{\text{реф.}}}$$

где

$m_{в-ва}$ – масса вещества, определённая химическим путём, г. Остальные обозначения смотри выше.

Пример 124

Рассчитайте содержание глюкозы безводной в лекарственной форме состава:

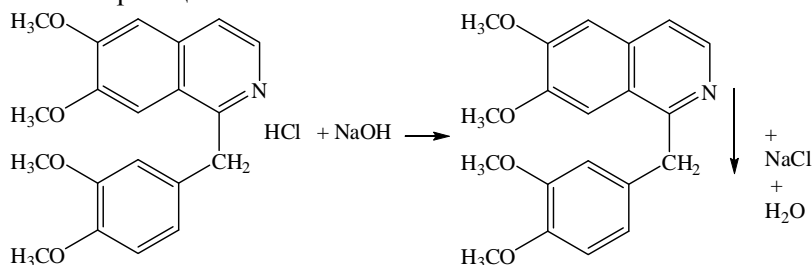
Папаверина гидрохлорида 0,02

Глюкозы 0,2,

если показатель преломления водного раствора, содержащего 0,1 г порошка в 2,0 мл раствора, равен 1,3408, воды очищенной равен 1,333. Фактор показателя преломления папаверина гидрохлорида равен 0,00244, фактор показателя преломления глюкозы безводной равен 0,00142. На титрование папаверина гидрохлорида (М.м. = 375,86 г/моль) в навеске порошка массой 0,05 г израсходовано 0,7 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 0,98$). Измерения производили при 20°C. Оцените качество приготовления лекарственной формы согласно приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015.

Рассчитываем содержание папаверина гидрохлорида методом прямой алкалиметрии по связанной кислоте хлористоводородной.

Химизм реакции:



$K_{стех.} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{экв.} = K_{стех.} = 1$.

М.э. (папаверина гидрохлорида) = 1 × М.м. (папаверина гидрохлорида) = = 375,86 г/моль•экв.

$$T = \frac{M.э. \times C_{титр.}}{1000}$$

$$T = M.э. \times C_{титр.} / 1000 = 375,86 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,02 \text{ М} / 1000 = 0,0075172 \text{ г/мл.}$$

Суммарная масса порошка: $P = 0,2 \text{ г} + 0,02 \text{ г} = 0,22 \text{ г}$.

$$C = \frac{V \times K \times T \times P}{a}$$

$$C = V \times K \times T \times P / a = 0,7 \text{ мл} \times 0,98 \times 0,0075172 \text{ г/мл} \times 0,22 \text{ г} / 0,05 \text{ г} = 0,023 \text{ г.}$$

Рассчитаем отклонение по массе в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015:

0,02 г – 100%.

(0,023 г – 0,02 г) – X%. X = +15%.

Прописанная масса 0,02 г соответствует отклонению $\pm 20\%$ по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015.

Определение содержания глюкозы.

Рассчитываем концентрацию папаверина гидрохлорида (C_1) в приготовленном для рефрактометрии растворе:

$$C = \frac{m_{в-ва} \times a \times 100\%}{P \times V_{реф.}}$$

$$C_1 = [m_{в-ва1} \times a_2 \times 100\%] / [P \times V_{реф.}] = [0,023 \text{ г} \times 0,1 \text{ г} \times 100\%] / [0,22 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] = 0,52\%.$$

Содержание глюкозы в пересчёте на массу порошка по прописи:

$$C = \frac{[n - (n_0 + C_1 \times F_1)] \times P \times V_{реф.}}{F \times a \times 100\%}$$

$$\begin{aligned} C_2 &= [(n - (n_0 + C_1 \times F_1)) \times P \times V_{реф.}] / [F_2 \times a_2 \times 100\%] = \\ &= [(1,3408 - (1,333 + 0,00244 \times 0,52\%)) \times 0,22 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] / \\ &\quad / [0,00142 \times 0,1 \text{ г} \times 100\%] = 0,2 \text{ г}. \end{aligned}$$

Вывод: по содержанию папаверина гидрохлорида и глюкозы данная лекарственная форма приготовлена удовлетворительно: папаверина гидрохлорид = 0,023 г, глюкоза = 0,2 г.

Для жидких лекарственных форм определяют показатель преломления жидкого лекарственного препарата, затем титриметрическими методами определяют содержание всех ингредиентов, кроме одного, наиболее трудно поддающегося химическому анализу, содержание которого находят по формуле:

1. Расчёт концентрации в %:

$$C = \frac{[n - (n_0 + C_1 \times F_1 + C_2 \times F_2 + \dots + C_n \times F_n)]}{F} \quad (3.27)$$

2. Расчёт концентрации в мл:

$$C = \frac{[n - (n_0 + C_1 \times F_1 + C_2 \times F_2 + \dots + C_n \times F_n)] \times V_{лек.формы}}{F \times 100\%} \quad (3.28)$$

где

C_1, C_2, C_n – концентрация вещества (%), найденная титриметрическими методами;

F_1, F_2, F_n – факторы показателей преломления растворов веществ, определяемых титриметрическими методами.

Остальные обозначения смотри выше.

Пример 125

Рассчитайте содержание ингредиентов лекарственной формы состава:

Кислоты аскорбиновой 0,1

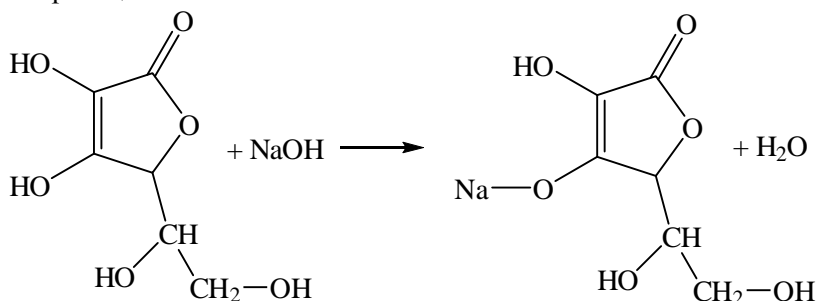
Глюкозы 0,5,

если на титрование кислоты аскорбиновой в навеске массой 0,05 г (a_1) ($M.m. = 176,13 \text{ г/моль}$) израсходовано 4,25 мл 0,01 моль/л раствора натрия

гидроксида ($K = 1,01$), а показатель преломления раствора, полученного растворением в 2,0 мл воды очищенной навески массой 0,3 г (a_2) = 1,3544. Фактор показателя преломления раствора кислоты аскорбиновой (F_1) = 0,00160; фактор показателя преломления безводной глюкозы (F_2) = 0,00142. Показатель преломления воды очищенной равен 1,333. Измерения производили при 20°C.

По результатам титрования необходимо рассчитать содержание кислоты аскорбиновой (m_1) в пересчете на массу порошка по прописи (P).

Химизм реакции:



Фактор эквивалентности кислоты аскорбиновой в методе нейтрализации равен 1. Титр натрия гидроксида по кислоте аскорбиновой:

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта (NaOH) приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (кислоты аскорбиновой) = $1 \times \text{М.м. (кислоты аскорбиновой)} = 176,13 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 176,13 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,01 \text{ М} / 1000 = 0,0017613 \text{ г/мл.}$$

Суммарная масса лекарственной формы: $P = 0,1 \text{ г} + 0,5 \text{ г} = 0,6 \text{ г.}$

$$C = \frac{V \times K \times T \times P}{a}$$

Масса (m) и концентрация (C) имеют одинаковое значение.

$$m_1 = V_1 \times K \times T \times P / a_1 = 4,25 \text{ мл} \times 1,01 \times 0,0017613 \text{ г/мл} \times 0,6 \text{ г} / 0,05 \text{ г} = 0,0907 \text{ г} \approx 0,091 \text{ г.}$$

Рассчитываем концентрацию кислоты аскорбиновой (C_1) в приготовленном для рефрактометрии растворе:

$$C = \frac{m_{\text{в-ва}} \times a \times 100\%}{P \times V_{\text{реф.}}}$$

$$C_1 = [m_{\text{в-ва}1} \times a_2 \times 100\%] / [P \times V_{\text{реф.}}] = [0,091 \text{ г} \times 0,3 \text{ г} \times 100\%] / [0,6 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] = 2,275\%.$$

Содержание глюкозы (m_2) в пересчёте на массу порошка по прописи:

$$C = \frac{[n - (n_0 + C_1 \times F_1)] \times P \times V_{\text{реф.}}}{F \times a \times 100\%}$$

Масса (m) и концентрация (C) имеют одинаковое значение.

$$m_2 = [(n - (n_0 + C_1 \times F_1)) \times P \times V_{\text{реф.}}] / [F_2 \times a_2 \times 100\%] = \\ = [(1,3544 - (1,333 + 0,00160 \times 2,275\%)) \times 0,6 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] / \\ / [0,00142 \times 0,3 \text{ г} \times 100\%] = 0,50028 \text{ г} \approx 0,5 \text{ г}.$$

Вывод: содержание компонентов данной лекарственной формы составляет кислота аскорбиновая = 0,091 г, глюкоза = 0,5 г.

Пример 126

Рассчитайте интервал показателей преломления, обеспечивающий качество 5% раствора глюкозы для инъекций, если показатель преломления воды очищенной равен 1,3335, содержание глюкозы безводной в 1 мл раствора по ФС должно быть от 0,0485 до 0,0515 г, фактор показателя преломления глюкозы безводной = 0,00142. Анализ проводили при 20°C.

Формула расчёта интервала показателя преломления раствора:

$$n = n_0 + F \times C \times 100$$

$$n_{\text{min}} = n_0 + (F \times C_1 \times 100)$$

$$n_{\text{max}} = n_0 + (F \times C_2 \times 100)$$

$$n_{\text{min}} = n_0 + (F \times C_1 \times 100) = 1,3335 + (0,00142 \times 0,0485 \text{ г} \times 100) = 1,3404;$$

$$n_{\text{max}} = n_0 + (F \times C_1 \times 100) = 1,3335 + (0,00142 \times 0,0515 \text{ г} \times 100) = 1,3408.$$

Вывод: интервал показателя преломления 5% раствора глюкозы безводной, обеспечивающей его качество, составляет от 1,3404 до 1,3408.

Если рефрактометрически анализируемый препарат содержит связанную влагу, то содержание влаги учитывается при подсчёте в итоговом уравнении.

Пример 127

Лекарственная форма состава:

Кислоты аскорбиновой 0,05

Глюкозы 0,25.

Рассчитайте содержание глюкозы в препарате, если для рефрактометрии взято 0,15 г порошка, порошок растворили в 2 мл воды очищенной и измерили у приготовленного раствора величину показателя преломления. Показатель преломления раствора = 1,3429, показатель преломления воды очищенной = 1,333. Содержание кислоты аскорбиновой, найденное йодометрическим методом, составляет 0,0535 г; фактор показателя преломления 1% раствора кислоты аскорбиновой = 0,00160; фактор показателя преломления глюкозы безводной равен 0,00142 (для всех концентраций). Содержание влаги в глюкозе составляет 9,5%. Измерения производили при 20°C.

Вначале находят концентрацию кислоты аскорбиновой в приготовленном для рефрактометрии растворе:

$$C = \frac{m_{\text{в-ва}} \times a \times 100\%}{P \times V_{\text{реф.}}}$$

Суммарная масса порошка: $P = 0,05 + 0,25 = 0,3 \text{ г}.$

$$C_1 = [m_1 \times a_2 \times 100\%] / [P \times V_{\text{реф.}}] = \\ = [0,0535 \text{ г} \times 0,15 \text{ г} \times 100\%] / [0,3 \text{ г} \times 2 \text{ мл}] = 1,3375\%.$$

Составляют пропорцию – расчёт содержания кислоты аскорбиновой во взятой навеске:

0,0535 г – 0,3 г.

X г – 0,15 г. X = 0,02675 г.

0,02675 г содержится в 2 мл.

X г в 100 мл. X = 1,3375 г в 100 мл или 1,3375%.

$$C = \frac{[(n - (n_0 + C_1 \times F_1)) \times P \times V_{\text{реф.}} \times 100\%]}{[F \times a \times 100\% \times (100\% - b\%)]} =$$
$$= \frac{[(1,3429 - (1,333 + 1,3375\% \times 0,00160)) \times 0,3 \text{ г} \times 2 \text{ мл} \times 100\%]}{[0,00142 \times 0,15 \text{ г} \times 100\% \times (100\% - 9,5\%)]} = 0,242 \text{ г.}$$

Рассчитывают относительную ошибку в содержании глюкозы:

0,25 г – 100%.

(0,242 г – 0,25 г) – X%. X = – 3,2%.

Норма допустимого отклонения по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 составляет ±8%.

Вывод: данная лекарственная форма по количественному содержанию глюкозы с учётом влаги приготовлена удовлетворительно и соответствует требованию НД.

Пример 128

Рассчитайте содержание глюкозы в лекарственной форме состава:

Нистатина 50 000 ЕД

Глюкозы 0,2,

если 0,1 г порошка встряхивали с водой очищенной и довели объём до 2 мл. Показатель преломления раствора после фильтрования равен 1,3395, показатель преломления воды очищенной равен 1,333. Фактор показателя преломления раствора глюкозы безводной равен 0,00142. 1 ЕД нистатина содержит 0,000351 мг нистатина.

Нистатин мало растворим в воде, глюкоза – хорошо растворима. Поэтому для отделения нистатина от глюкозы используется растворитель – вода очищенная. Показатель преломления водного раствора будет складываться из показателя преломления глюкозы и воды очищенной.

Для расчёта содержания глюкозы надо ЕД нистатина перевести в граммы и полученную массу нистатина прибавить к массе глюкозы для получения общей массы порошка (Р). В знаменатель вводится коэффициент 1000 для того, чтобы миллиграммы перевести в граммы.

m (нистатина) = 50 000 ЕД × 0,000351 мг / 1000 = 0,01755 г.

Суммарная масса порошка Р = 0,2 г + 0,01755 г = 0,21755 г ≈ 0,218 г.

$$X = \frac{(n - n_0) \times V_{\text{реф.}} \times P}{F \times a \times 100}$$

$$X = \frac{[(n - n_0) \times V_{\text{реф.}} \times P]}{[F \times a \times 100]} =$$
$$= \frac{[(1,3395 - 1,333) \times 2 \text{ мл} \times 0,218 \text{ г}]}{[0,00142 \times 0,1 \text{ г} \times 100]} = 0,199 \text{ г} \approx 0,2 \text{ г.}$$

Вывод: содержание глюкозы в лекарственной форме составляет 0,2 г.

Пример 129

Микстура состава:

Кальция хлорида 5,0

Калия йодида 2,0

Калия бромида 3,0

Воды очищенной до 100 мл.

Содержание кальция хлорида определено комплексонометрически и равно 5,1 г, калия йодида – меркурометрически и равно 2,0 г. Рассчитайте содержание калия бромида рефрактометрическим методом, если показатель преломления раствора $n = 1,3453$, показатель преломления воды очищенной $n_0 = 1,333$ при 20°C . Фактор показателя преломления калия йодида = 0,00130, фактор показателя преломления калия бромида = 0,00120.

Используется формула

$$C = \frac{[n - (n_0 + C_1 \times F_1 + C_2 \times F_2)] \times V_{\text{лек. формы}}}{F \times 100\%}$$

Кальция хлорид является кристаллогидратом 6-водным, его F определяется по формуле (см. приложение 9)

$$F = 0,00118 - 2,0 \times 10^{-6} \times C = 0,00118 - 2,0 \times 10^{-6} \times 5,1 \text{ г} = 0,0011698 \approx 0,00117.$$

Общий объем лекарственной формы (микстуры) 100 мл. Рассчитываем концентрацию каждого компонента, определённого химическими методами, в общем объеме раствора микстуры:

$$C_1 = (5,1 \text{ г} / 100 \text{ мл}) \times 100\% = 5,1\% - \text{концентрация кальция хлорида.}$$

$$C_2 = (2,0 \text{ г} / 100 \text{ мл}) \times 100\% = 2\% - \text{концентрация калия йодида.}$$

$$C = \frac{[n - (n_0 + C_1 \times F_1 + C_2 \times F_2)] \times V_{\text{лек. формы}}}{[F \times 100\%]} = \frac{[1,3453 - (1,333 + 5,1\% \times 0,00117 + 2\% \times 0,00130)] \times 100 \text{ мл}}{[0,00120 \times 100\%]} = 3,1 \text{ г.}$$

Вывод: содержание калия бромида в лекарственной форме составляет 3,1 г.

2.2. Поляриметрия

Свет является поляризованным, если световые волны распространяются направленно, т. е. только в определённой плоскости. Естественных источников поляризованного света не существует, так как любой источник света испускает неполяризованные лучи. Поляризованный свет получают в приборах поляриметрах.

Оптическое вращение – способность вещества вращать плоскость поляризации при прохождении через него поляризованного света.

В зависимости от природы оптически активного вещества вращение плоскости поляризации может иметь различные направление и величину. Если плоскость поляризации вращается по часовой стрелке, то вещество называют правовращающим и перед его названием ставят знак «+», если против часовой стрелки, то вещество называют левовращающим и обозначают знаком «-».

Величину отклонения плоскости поляризации от начального положения, выраженную в угловых градусах, называют углом вращения и обозначают греческой буквой α . Величина угла вращения зависит от природы оптически активного вещества, длины пути поляризованного света в оптически активной среде и длины волны света. Для растворов величина угла вращения зависит от природы растворителя и концентрации оптически активного вещества. Величина угла вращения прямо пропорциональна толщине слоя оптически

активного вещества или его раствора. Влияние температуры в большинстве случаев незначительно.

Для сравнительной оценки способности различных веществ вращать плоскость поляризации света вычисляют величину удельного вращения $[\alpha]$. Удельное вращение – это константа оптически активного вещества. Удельное вращение $[\alpha]$ определяют расчетным путем как угол поворота плоскости поляризации монохроматического света на пути длиной в 1 дм в среде, содержащей оптически активное вещество, при условном приведении концентрации этого вещества к значению, равному 1 г/мл.

При отсутствии специальных указаний определение оптического вращения проводят при температуре 20°C при длине волны линии D спектра натрия (589,3 нм). При определении $[\alpha]$ в растворах оптически активного вещества его величина может зависеть от природы растворителя и концентрации вещества. Замена растворителя может привести к изменению $[\alpha]$ не только по величине, но и знаку. Поэтому в ГФ приводится величина удельного вращения и указываются растворитель и концентрация раствора.

При анализе веществ методом поляриметрии необходимо соблюдать следующие условия:

1. Растворы или жидкие вещества должны быть прозрачными, не допускаются к анализу окрашенные растворы и растворы, содержащие взвесь вещества (суспензии, эмульсии, «болтушки» и растворы веществ, служащие для определения степени мутности).

2. При измерениях угла вращения предварительно устанавливают нулевую точку прибора или определяют величину поправки с трубкой, заполненной растворителем.

3. Измерение угла вращения проводят не менее 3 раз и найденную величину алгебраически суммируют с найденной величиной поправки.

Основное преимущество метода поляриметрии в том, что он даёт возможность качественно и количественно определять оптически активные вещества в присутствии неактивных. Метод достаточно широко используется в анализе препаратов из группы алкалоидов, гормонов, антибиотиков, витаминов и терпенов.

Угол вращения рассчитывают по формуле

$$\alpha = \frac{[\alpha] \times L \times C}{100\%} \quad (3.29)$$

Величину удельного вращения рассчитывают по одной из следующих формул:

для веществ, находящихся в растворе

$$[\alpha] = \frac{\alpha \times 100\%}{L \times C} \quad (3.30)$$

для жидких веществ

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{L \times \rho} \quad (3.31)$$

Измерение величины угла вращения проводят или для оценки чистоты оптически активного вещества, или для определения его концентрации в растворе. Для оценки чистоты вещества рассчитывают величину его удельного вращения. Концентрацию оптически активного вещества в растворе находят по формуле

$$C = \frac{\alpha \times 100\%}{L \times [\alpha]} \quad (3.32)$$

Величина $[\alpha]$ постоянна только в определенном интервале концентраций. Поэтому возможность использования данной формулы ограничивается этим интервалом.

Измерение угла вращения проводят на поляриметре, позволяющем определить величину угла вращения с точностью $\pm 0,02^\circ$.

Примером оценки качества лекарственных средств по величине удельного вращения являются соли хинина (удельное вращение 3% раствора хинина гидрохлорида в 0,1 н. растворе кислоты хлористоводородной около -245°).

Пример 130

Дайте заключение о качестве морфина гидрохлорида по величине удельного вращения (согласно НД, $[\alpha]$ должно быть от -97° до -99°), если при поляризметрическом определении у 2% водного раствора измеренный угол вращения $\alpha = -1,96^\circ$. Толщина слоя жидкости $l = 10$ см.

$$[\alpha] = \frac{\alpha \times 100\%}{L \times C}$$

$$[\alpha] = (\alpha \times 100\%) / (L \times C) = (-1,96^\circ \times 100\%) / (1 \text{ дм} \times 2\%) = -98^\circ.$$

Вывод: раствор морфина гидрохлорида имеет величину удельного вращения -98° , что соответствует нормативному диапазону данного показателя от -97° до -99° . Раствор морфина гидрохлорида приготовлен удовлетворительно.

Пример 131

Установите подлинность одного из производных тетрациклина по удельному вращению, если угол вращения раствора 0,25 г испытуемого лекарственного вещества в 25 мл 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты при использовании кюветы длиной 10 см равен $-2,68^\circ$. Потеря в массе при высушивании испытуемого образца 2%. Удельное вращение в пересчёте на сухое вещество в указанных выше условиях согласно ФС должно быть для тетрациклина гидрохлорида от -239° до -258° , тетрациклина от -265° до -275° .

$$[\alpha] = \frac{\alpha \times 100\%}{L \times C}$$

0,25 г – масса «влажного» препарата.

Рассчитаем массу высушенного препарата:

0,25 г – 100%.

X г – 2%. $X = 2\% \times 0,25 \text{ г} / 100\% = 0,005 \text{ г}$ – масса влаги.

Масса высушенного препарата: 0,25 г – 0,005 г = 0,245 г.

Находим концентрацию высушенного препарата:

$$(0,245 \text{ г} / 25 \text{ мл}) \times 100\% = 0,98\%.$$

$$10 \text{ см} = 1 \text{ дм}.$$

$$[\alpha] = (\alpha \times 100\%) / (L \times C) = (-2,68^\circ \times 100\%) / (0,98\% \times 1 \text{ дм}) = -273,47^\circ.$$

Вывод: по показателю удельного вращения в 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной идентифицировали препарат тетрациклин, так как данный показатель $-273,47^\circ$ соответствует интервалу от -265° до -275° .

Пример 132

Дайте заключение о качестве ментола по величине удельного вращения с учетом требований НД (удельное вращение $[\alpha]$ 10% раствора в 95% спирте должно быть от -49° до -51°), если при поляриметрическом определении в трубке длиной 19 см угол вращения составил $-9,5^\circ$.

$$[\alpha] = \frac{\alpha \times 100\%}{L \times C}$$

$$[\alpha] = (\alpha \times 100\%) / (L \times C) = (-9,5^\circ \times 100\%) / (1,9 \text{ дм} \times 10\%) = -50^\circ.$$

Вывод: раствор ментола в 95% этиловом спирте имеет величину удельного вращения -50° , что соответствует нормативному диапазону данного показателя от -49° до -51° . Ментол приготовлен удовлетворительно.

С целью экономии времени провизора-аналитика рекомендуется для каждого прибора рассчитывать интервалы возможных значений угла вращения.

Пример 133

Рассчитайте интервал возможных значений угла вращения для 2% раствора аскорбиновой кислоты при длине кюветы 20,00 см, если, согласно ГФХ (с. 45), удельное вращение может принимать значения от $+22^\circ$ до $+24^\circ$.

Используется формула

$$\alpha = \frac{[\alpha] \times L \times C}{100\%}$$

$$\alpha_1 = [\alpha]_1 \times L \times C / 100\% = +22^\circ \times 2 \text{ дм} \times 2\% / 100\% = +0,88^\circ.$$

$$\alpha_2 = [\alpha]_2 \times L \times C / 100\% = +24^\circ \times 2 \text{ дм} \times 2\% / 100\% = +0,96^\circ.$$

Вывод: интервал возможных значений угла вращения для 2% раствора кислоты аскорбиновой составляет от $+0,88^\circ$ до $+0,96^\circ$.

Для расчёта концентраций растворов лекарственных веществ применяется формула выражения концентрации.

Пример 134

Рассчитайте концентрацию раствора глюкозы безводной, если угол вращения раствора $+9,2^\circ$, длина кюветы 20 см, а удельное вращение $[\alpha] = 51^\circ$.

$$C = \frac{\alpha \times 100\%}{L \times [\alpha]}$$

$$C = (\alpha \times 100\%) / (L \times [\alpha]) = (+9,2^\circ \times 100\%) / (2 \text{ дм} \times 51^\circ) = 9,02\%.$$

Вывод: концентрация раствора глюкозы безводной составляет 9,02%.

2.3. Фотоколориметрия и фотометрия

Фотоколориметрический метод основан на определении содержания веществ в растворах по поглощению немонахроматического излучения света в видимой области спектра. Характер и величина поглощения излучения зависит от природы вещества и концентрации его в растворе.

В основе этого фотоколориметрического метода лежит объединенный закон светопоглощения (закон Бугера – Ламберта – Бера): оптическая плотность раствора прямо пропорциональна концентрации раствора поглощающего вещества, толщине слоя раствора и молярному или удельному показателю поглощения.

Между поглощением излучения раствором вещества и его концентрацией существует зависимость:

$$I_t = I_0 : 10^{XLC}, \text{ Вт/м}^2 \quad (3.33)$$

$$D_{\text{иссл.}} = X \times L \times C \quad (3.34)$$

При графическом изображении кривая зависимости показателя поглощения вещества от длины волны называется спектром поглощения. Спектр поглощения является индивидуальной характеристикой вещества и может быть представлен в виде графика, на котором по абсциссе откладывают значения длины волны, а по ординате – величины оптической плотности ($D_{\text{иссл.}}$) или показатели поглощения. Определение величины оптической плотности производится с помощью фотоэлектроколориметров или спектрофотометров. Относительная ошибка фотоколориметрического метода не превышает $\pm 3\%$.

Фотоэлектроколориметрический метод анализа – метод, основанный на поглощении полихроматического (немонахроматического) излучения, т. е. пучка лучей с близкими длинами волн в видимой области спектра.

С помощью фотометрического метода анализа можно определять малые количества вещества, например, содержание примесей в растворах не более $1 \times 10^{-4}\%$ при погрешности определения в 1–3%.

В фотометрических методах анализа при количественных расчётах используются два коэффициента экстинкции: удельный показатель поглощения (погашения) раствора и молярный показатель поглощения (погашения) раствора.

1. Молярный показатель поглощения (погашения) – ϵ .

2. Удельный показатель поглощения (погашения) – $E_{1\text{см}}^{1\%}$.

Молярный показатель поглощения (погашения) – оптическая плотность раствора вещества с концентрацией вещества 1 моль/л и толщиной поглощающего слоя в 1 см (л/моль•см).

$$\epsilon = \frac{M_{\text{.м.}}}{10} \times E_{1\text{см}}^{1\%} \quad (3.35)$$

Удельный показатель поглощения (погашения) – оптическая плотность раствора вещества с концентрацией вещества 1% и толщиной поглощающего слоя в 1 см (100 мл/г•см).

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{10}{M_{\text{.м.}}} \times \epsilon \quad (3.36)$$

При расчёте концентрации по удельному показателю поглощения в экспресс-анализе используется формула (%):

$$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}}}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L} \quad (3.37)$$

где

L – расстояние между рабочими гранями кюветы, мм.

При расчётах удельного показателя погашения раствора анализируемого лекарственного вещества используется формула

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}}}{C \times L} \quad (3.38)$$

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C \times L} \quad (3.39)$$

С учётом разведения формула выглядит следующим образом:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{C \times L \times a \times V_{\text{пип.}}} \quad (3.40)$$

Пример 135

Рассчитайте удельный показатель поглощения рибофлавина (среднее значение), если навеску массой 0,1000 г растворили и довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 500,0 мл (раствор А). В мерную колбу вместимостью 50 мл вносили последовательно 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0 мл раствора А, довели водой очищенной до метки. Оптическая плотность полученных растворов при длине волны ~ 445 нм в кювете с толщиной слоя 1,0 см равна соответственно: 0,132; 0,265; 0,402; 0,532; 0,668; 0,800; 0,928.

Используется формула

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C \times L}$$

Концентрация исходного раствора:

$$C_{\text{исх.}} = a / V_{\text{исх.}} = 0,1 \text{ г} / 500 \text{ мл} = 0,0002 \text{ г/мл.}$$

Концентрации растворов рибофлавина, приготовленных с целью определения оптических плотностей:

$$C = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}} / V_{\text{колбы}} = 0,0002 \text{ г/мл} \times 1 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,000004 \text{ г/мл.}$$

$$C = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}} / V_{\text{колбы}} = 0,0002 \text{ г/мл} \times 2 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,000008 \text{ г/мл.}$$

$$C = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}} / V_{\text{колбы}} = 0,0002 \text{ г/мл} \times 3 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,000012 \text{ г/мл.}$$

$$C = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}} / V_{\text{колбы}} = 0,0002 \text{ г/мл} \times 4 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,000016 \text{ г/мл.}$$

$$C = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}} / V_{\text{колбы}} = 0,0002 \text{ г/мл} \times 5 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,000020 \text{ г/мл.}$$

$$C = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}} / V_{\text{колбы}} = 0,0002 \text{ г/мл} \times 6 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,000024 \text{ г/мл.}$$

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C \times L}$$

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C \times L) = 0,132 / (0,000004 \text{ г/мл} \times 1 \text{ см}) = 33000 \text{ (100 мл/г•см).}$$

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C \times L) = 0,132 / (0,000008 \text{ г/мл} \times 1 \text{ см}) = 16500 \text{ (100 мл/г•см).}$$

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C \times L) = 0,132 / (0,000012 \text{ г/мл} \times 1 \text{ см}) = 11000 \text{ (100 мл/г•см).}$$

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C \times L) = 0,132 / (0,000016 \text{ г/мл} \times 1 \text{ см}) = 8250 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}).$$

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C \times L) = 0,132 / (0,000020 \text{ г/мл} \times 1 \text{ см}) = 6600 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}).$$

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C \times L) = 0,132 / (0,000024 \text{ г/мл} \times 1 \text{ см}) = 5500 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}).$$

Среднее значение: $(33000 + 16500 + 11000 + 8250 + 6600 + 5500) / 6 = 13475 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}).$

Вывод: удельный показатель поглощения раствора рифафлавина составляет 13475 (100 мл/г•см) при $D_{\text{иссл.}} = 0,132$.

В фотометрических методах используют три способа расчёта концентрации фотометрируемого анализируемого раствора:

1. По градуировочному графику.
2. По удельному или молярному показателю поглощения.

$$C = \frac{D_{\text{иссл.}}}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L} (\%) \quad (3.41)$$

$$C = \frac{D_{\text{иссл.}}}{\varepsilon \times L} (\text{моль/л}) \quad (3.42)$$

3. По рабочему раствору стандартного образца.

$$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}}}{D_{\text{станд.}}} (\text{моль/л}) \quad (3.43)$$

Полученное значение концентрации анализируемого раствора может быть выражено в %, моль/л, г/мл и не является окончательным.

Формулы подсчёта содержания лекарственного вещества с использованием метода разведения (табл. 6).

Таблица 6

**Формулы расчёта в фотоколориметрических количественных
анализах с использованием стандартного образца
лекарственного вещества**

Тип метода	Формула расчёта, г, мл или %
В субстанциях с использованием однократного разведения или в растворах для инъекций ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{тип.}}} \quad (3.44)$
В фармацевтических субстанциях с использованием однократного разведения ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{тип.}}} \quad (3.45)$
В твёрдых дозированных лекарственных формах с использованием однократного разведения ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{тип.}}} \quad (3.46)$

Тип метода	Формула расчёта, г, мл или %
В жидких лекарственных формах с использованием однократного разведения ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{лек.формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}} \quad (3.47)$
В жидких лекарственных формах с использованием однократного разведения ($C_{\text{станд.}} = \%$)	$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{лек.формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}} \quad (3.48)$
В жидких лекарственных формах с использованием однократного разведения ($C_{\text{станд.}} = \%$)	$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{лек.формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}} \times 100\%} \quad (3.49)$

В субстанциях с использованием однократного разведения
или в растворах для инъекций ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)

Пример 136

Рассчитайте количественное содержание димедрола в растворе для инъекций (в 1 мл), если 0,5 мл препарата поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и довели объем раствора водой очищенной до метки (раствор А). Затем 3,0 мл раствора А поместили в делительную воронку, добавили 2,0 мл 0,1% раствора метилового оранжевого, 5,0 мл воды очищенной и 10,0 мл хлороформа, взбалтывали в течение 2 мин и после отстаивания хлороформный слой сливали. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная на фотоколориметре при ~ 440 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, составила 0,425. Оптическая плотность стандартного раствора после соответствующей обработки с концентрацией 0,000015 г/мл составила 0,415.

Используется формула

$$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) =$$

$$= (0,425 \times 0,000015 \text{ г/мл} \times 100 \text{ мл} \times 10 \text{ мл}) / (0,415 \times 0,5 \text{ мл} \times 3 \text{ мл}) = 0,01 \text{ г.}$$

Вывод: в 1 мл инъекционного раствора димедрола содержится 0,01 г димедрола.

В твёрдых дозированных лекарственных формах с использованием
однократного разведения ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)

Пример 137

Рассчитайте содержание рибофлавина в порошках:

Рибофлавина 0,01

Сахара 0,1,

если 0,0205 г порошка растворили в 10 мл воды очищенной при нагревании на водяной бане (раствор А). Оптическая плотность раствора, полученного добавлением к 1,0 мл раствора А 9 мл воды очищенной при длине волны 440 (измеренная на фотоколориметре) в кювете с толщиной слоя 1 см составила 0,765 (раствор Б). Оптическая плотность раствора, содержащего 2,5 мл 0,004% раствора рибофлавина стандартного образца и 7,5 мл воды очищенной, в тех же условиях равна 0,375.

Рассчитываем концентрацию стандартного раствора рибофлавина в г/мл:

В 100 мл 0,004% раствора содержится 0,004 г рибофлавина, а в 2,5 мл:

100 мл – 0,004 г.

2,5 мл – X г. X = 0,0001 г.

0,0001 г рибофлавина содержится в 10 мл раствора Б (1 мл + 9 мл = 10 мл).

В 1 мл раствора Б будет содержаться: 0,0001 г / 10 мл = 0,00001 г рибофлавина, следовательно, C_{станд.} = 0,00001 г/мл.

Суммарная масса порошка Р = 0,01 г + 0,1 г = 0,101 г.

Используется формула

$$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) = \\ = (0,765 \times 0,00001 \text{ г/мл} \times 10 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 0,101 \text{ г}) / (0,375 \times 0,0205 \text{ г} \times 1 \text{ мл}) = \\ = 0,01 \text{ г.}$$

Вывод: содержание рибофлавина в лекарственной форме составляет 0,01 г, как и прописано в рецепте врачом.

В жидких лекарственных формах с использованием однократного разведения (C_{станд.} = %)

Пример 138

Рассчитайте содержание стрептомицина сульфата в глазных каплях:

Стрептомицина сульфата 0,2

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

если 1,0 мл лекарственной формы довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл (раствор А). Оптическая плотность раствора, полученного добавлением к 10 мл раствора А 2,0 мл 0,2 моль/л раствора натрия гидроксида, 8,0 мл 1% раствора железосамониевых квасцов, измеренная на фотоколориметре при длине волны ~ 540 нм в кювете с толщиной слоя 20 мм, равна 0,451. Оптическая плотность 10,0 мл 0,04% стандартного раствора стрептомицина сульфата, приготовленного по той же методике, составила в тех же условиях 0,475.

Используется формула

$$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{лек.формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}} \times 100\%}$$

$$C = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{лек.формы}}) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) = \\ = (0,451 \times 0,04\% \times 50 \text{ мл} \times 20 \text{ мл} \times 10 \text{ мл}) / (0,475 \times 1 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 100\%) = \\ = 0,38 \text{ г.}$$

Рассчитаем отклонение по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015:

0,2 г – 100%.

$(0,38 - 0,2 \text{ г}) - X\% . X = + 0,18 \text{ г} \times 100\% / 0,2 \text{ г} = + 90\% .$

Прописанная масса стрептомицина сульфата 0,2 г, ей соответствует интервал отклонения по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 $\pm 10\%$.

Вывод: лекарственная форма по количественному содержанию стрептомицина сульфата не соответствует требованию НД, лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Формулы расчёта содержания лекарственного вещества при фотоколориметрических анализах представлены в табл. 7.

Таблица 7

Формулы расчёта в фотоколориметрических количественных анализах с использованием удельного показателя поглощения лекарственного вещества

Тип метода	Формула расчёта, г, мл или %
В фармацевтических субстанциях с использованием однократного разведения	$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times V_{\text{тип.}} \times a} \quad (3.50)$
В жидких экстемпоральных лекарственных формах с использованием однократного разведения	$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{лек.формы}}}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times V_{\text{тип.}} \times a \times 100\%} \quad (3.51)$
В твёрдых экстемпоральных и готовых лекарственных формах с использованием однократного разведения	$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times V_{\text{тип.}} \times a \times 100\%} \quad (3.52)$

В фармацевтических субстанциях с использованием однократного разведения

Пример 139

Рассчитайте содержание фурадонина в % в субстанции, если в мерную колбу вместимостью 100 мл поместили 0,0986 г исследуемого образца, добавили 2,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. После растворения довели объем раствора водой очищенной до метки (раствор А). В мерную колбу вместимостью 100 мл поместили 0,6 мл раствора А и довели объем водой очищенной до метки (раствор Б). Оптическая плотность раствора Б, измеренная на фотоколориметре при фиолетовом светофильтре (~360 нм) в кювете с толщиной слоя 1 см относительно воды очищенной, составила 0,274. Удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) раствора фурадонина рабочего стандартного образца (РСО) в тех же условиях равен 466,7 (100 мл/г•см).

Используется формула

$$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times V_{\text{пип.}} \times a}$$

$$C = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}) / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times V_{\text{пип.}} \times a) = \\ = (0,274 \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл}) / (466,7 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см} \times 0,6 \text{ мл} \times 0,0986 \text{ г}) = \\ = 99,24\%.$$

Вывод: содержание фурадонина в субстанции фурадонина составляет 99,24%.

В жидких экстемпоральных лекарственных формах с использованием однократного разведения

Пример 140

Рассчитайте содержание адреналина гидротартрата в растворе для инъекций (г/мл), если 5 мл препарата довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность 10 мл полученного раствора, измеренная (после соответствующей обработки) на фотоколориметре при длине волны 520 нм в кювете с толщиной слоя 1 см составила 0,428. Удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) стандартного образца адреналина гидротартрата, определенный в тех же условиях, равен 47,5 (100 мл/г•см). Объем раствора адреналина гидротартрата в ампуле составляет 1 мл.

Используется формула

$$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{лек. формы}}}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a \times 100\%}$$

$$C = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{лек. формы}}) / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a \times 100\%) = (0,428 \times 100 \text{ мл} \times \\ \times 1 \text{ мл}) / (47,5 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см} \times 5 \text{ мл} \times 100\%) = 0,0018 \text{ г/мл}.$$

Вывод: содержание адреналина гидротартрата в 1 мл раствора в ампуле составляет 0,0018 г.

Определение содержания веществ в растворах с применением технологии **фотоэлектроколориметрии** возможно следующими методами:

1. Метод градуировочного графика.
2. Метод стандартного раствора.
3. Метод добавок.
4. Метод дифференциальной фотометрии.

К методам **фотоколориметрии** относятся:

5. Метод визуальной колориметрии.
6. Метод экстракционной фотоколориметрии.

2.3.1. Метод градуировочного графика

Регистрируют спектр поглощения раствора индивидуального вещества и находят длину волны, при которой наблюдается максимум поглощения. Готовят серию стандартных растворов с различной концентрацией данного индивидуального вещества и измеряют их оптическую плотность при выбранной длине волны и толщине слоя. Необходимо выбрать интервал концентраций стандартных растворов индивидуального вещества для выполнения возможных измерений концентрации. Затем строят градуировочный график в системе коор-

динат «оптическая плотность – концентрация». В случае подчинения закону Бугера – Ламберта – Бера, и при измерении оптической плотности относительно растворителя, график будет иметь вид прямой линии.

Пример 141

Исходный раствор рибофлавина с концентрацией 0,0001 г/мл. Для приготовления стандартных растворов в 5 мерных колбах по 50 мл вливают определённые объёмы исходного раствора рибофлавина, содержащие 0,0005 г (5 мл исходного раствора рибофлавина), 0,001 г (10 мл исходного раствора рибофлавина), 0,0015 г (15 мл исходного раствора рибофлавина), 0,002 г (20 мл исходного раствора рибофлавина), 0,0025 г (25 мл исходного раствора рибофлавина) рибофлавина и доводят объём раствора до метки водой очищенной.

Используя один из фотоэлектроколориметров, выбирают оптимальный светофильтр, соответствующий максимальному поглощению света веществом. Максимальное светопоглощение рибофлавина при длине волны 445 нм. При данной длине волны используют зелёно-синий или синий светофильтр. Измерения проводят в кювете с длиной поглощающего слоя в 10 мм. Раствор сравнения – вода очищенная. Измеряют оптическую плотность стандартных растворов в той же кювете с выбранным светофильтром. По полученным данным строят градуировочный график. Оптическая плотность раствора 1-й пробирки $D_{\text{станд.1}} = 0,300$; раствора 2-й пробирки $D_{\text{станд.2}} = 0,500$; раствора 3-й пробирки $D_{\text{станд.3}} = 0,680$; раствора 4-й пробирки $D_{\text{станд.4}} = 0,860$; раствора 5-й пробирки $D_{\text{станд.5}} = 0,990$.

Построить градуировочный график и определить содержание рибофлавина в анализируемом растворе, если оптическая плотность анализируемого раствора составляет 0,450.

Мерные колбы объёмом 50 мл. В них исходный раствор различного объёма доводится до метки в 50 мл. Рассчитаем концентрацию рибофлавина в приготовленных растворах для построения градуировочного графика.

1-я проба:

$$C_{\text{станд.}} = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{исх.}} / V_{\text{станд.}} = 0,0001 \text{ г} \times 5 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,00001 \text{ г} = 1,0 \times 10^{-5} \text{ г/мл.}$$

2-я проба:

$$C_{\text{станд.}} = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{исх.}} / V_{\text{станд.}} = 0,0001 \text{ г} \times 10 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,00002 \text{ г} = 2,0 \times 10^{-5} \text{ г/мл.}$$

3-я проба:

$$C_{\text{станд.}} = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{исх.}} / V_{\text{станд.}} = 0,0001 \text{ г} \times 15 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,00003 \text{ г} = 3,0 \times 10^{-5} \text{ г/мл.}$$

4-я проба:

$$C_{\text{станд.}} = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{исх.}} / V_{\text{станд.}} = 0,0001 \text{ г} \times 20 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,00004 \text{ г} = 4,0 \times 10^{-5} \text{ г/мл.}$$

5-я проба:

$$C_{\text{станд.}} = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{исх.}} / V_{\text{станд.}} = 0,0001 \text{ г} \times 25 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,00005 \text{ г} = 5,0 \times 10^{-5} \text{ г/мл.}$$

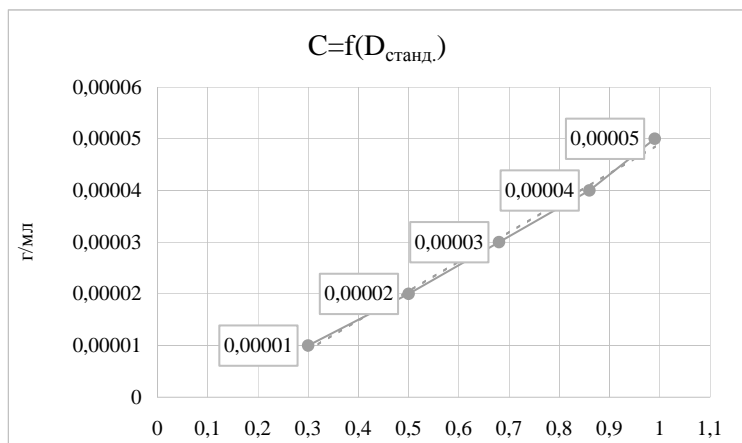


Рис. 1. Калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации калибровочных растворов

Проводим перпендикуляр к оси абсцисс от значения 0,450, и на месте пересечения линии с прямой второй перпендикуляр к оси ординат, и находим значение концентрации исследуемого раствора.

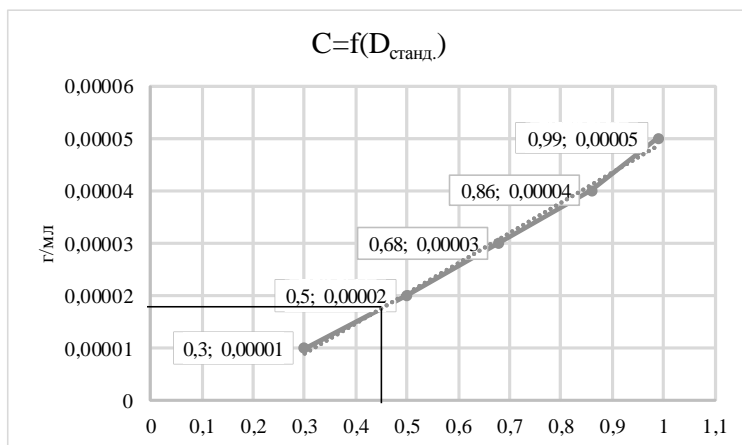


Рис. 2. Калибровочный график с определением концентрации исследуемого раствора

Вывод: содержание рибофлавина в растворе при $D_{\text{иссл.}} = 0,450$ составляет 0,000018 г/мл.

2.3.2. Метод стандартного раствора

Из частей анализируемого и стандартного растворов приготавливают окрашенные растворы и измеряют величину их оптической плотности при одной и той же толщине слоя (в тех же кюветах). Концентрацию исследуемого раствора вычисляют по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}}}{D_{\text{станд.}}}$$

Пример 142

Дайте заключение о качестве раствора рибофлавина 0,02% – 100 мл по количественному содержанию, согласно приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015, если при фотометрическом определении навеску 0,5 мл разбавили водой очищенной до 10 мл и получили оптическую плотность $D_{\text{иссл.}} = 0,250$. Оптическая плотность приготовленного по той же методике стандартного раствора $D_{\text{станд.}} = 0,255$.

Для приготовления 0,02% – 100 мл потребуется в пересчёте на сухое вещество: $0,02\% \times 100 \text{ мл} / 100\% = 0,02 \text{ г}$.

Для приготовления аликвоты фотометрического определения содержится рибофлавина в пересчёте на сухое вещество:

в 100 мл содержится 0,02 г рибофлавина, а в 0,5 мл содержится X г.

100 мл – 0,02 г.

0,5 мл – X г. $X = 0,5 \text{ мл} \times 0,02 \text{ г} / 100 \text{ мл} = 0,0001 \text{ г}$.

Полученную навеску растворили в 10 мл воды очищенной и получили концентрацию: $0,0001 \text{ г} / 10 \text{ мл} = 0,00001 \text{ г/мл} = 1,0 \times 10^{-5} \text{ г/мл}$ (концентрация раствора для фотометрического определения). Такую же концентрацию имеет и стандартный раствор, так как он приготовлен по той же методике (его аликвота). Стандартный раствор приготовлен по той же методике, что и исследуемый.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}}}{D_{\text{станд.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} / D_{\text{станд.}} = 1,0 \times 10^{-5} \text{ г} \times 0,250 / 0,255 = 0,0000098 \text{ г} = 9,8 \times 10^{-6}$$

Оценка качества по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015.

Прописанная масса в 1 мл раствора рибофлавина $1,0 \times 10^{-5} \text{ г}$, полученная масса в 1 мл рибофлавина $9,8 \times 10^{-6} \text{ г}$.

$9,8 \times 10^{-6} \text{ г} - 100\%$.

$(9,8 \times 10^{-6} \text{ г} - 1,0 \times 10^{-5} \text{ г}) - X\%$. $X = -2\%$.

Прописанная масса по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015, что соответствует диапазону до 0,02 г, отклонение $\pm 20\%$. Полученное отклонение – 2%.

Вывод: раствор рибофлавина 0,02% – 100 мл приготовлен удовлетворительно.

Во избежание ошибок анализируемый и стандартный растворы следует готовить почти одинаковой концентрации, что обеспечивает получение достаточно близких значений оптических плотностей сравниваемых растворов.

Пример 143

Оцените качество фурацилина по количественному содержанию (должно быть не менее 98% и не более 102% в пересчёте на сухое вещество), если

0,07532 г анализируемого образца растворили в 30 мл ДМФА и довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл (раствор А). 5 мл раствора А довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл. Оптическая плотность этого раствора при 375 нм в кювете с толщиной слоя 1 см равна 0,527. Оптическая плотность раствора государственного стандартного образца (ГСО) фурацилина, приготовленного по той же схеме из навески массой 0,07496 г, в тех же условиях равна 0,519. Потеря в массе при высушивании анализируемого образца фурацилина 0,35%.

Концентрация фурацилина в растворе, приготовленном из стандартного образца:

$$C_{\text{исх.}} = m_{\text{станд.}} / V_{\text{станд.}} = 0,07496 \text{ г} / 250 \text{ мл} = 0,00029984 \text{ г/мл.}$$

Концентрация раствора фурацилина, приготовленного из стандартного образца и подвергнутого далее с целью определения оптической плотности:

$$C_{\text{станд.}} = C_{\text{исх.}} \times V_{\text{исх.}} / V_{\text{станд.}} = 0,00029984 \text{ г/мл} \times 5 \text{ мл} / 250 \text{ мл} = 0,0000059968 \text{ г/мл} = 5,9968 \times 10^{-6} \text{ г/мл.}$$

В растворе с прозрачным растворителем свет поглощается растворённым веществом. Для таких растворов справедлив закон Бугера – Ламберта – Бера:

$$I = I_0 \times \exp(-K \times C \times L), \text{ Вт/м}^2$$

В данном случае в качестве прозрачного растворителя выступает смесь диметилформамида и воды очищенной, а свет поглощается растворённым веществом – фурацилином.

После преобразования уравнения закона Бугера – Ламберта – Бера получаем

$$\ln(I_0 / I) = K \times C \times L = D_{\text{иссл.}}$$

где

$K = E_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатели поглощения. Остальные обозначения смотри выше.

$$D_{\text{иссл.}} = E_{1\text{см}}^{1\%} \times C \times L$$

Выразим величину Е из этого уравнения:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C \times L)$$

Соответственно, из данных по исследованию стандартного образца:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = 0,519 / (5,9968 \times 10^{-6} \times 1 \text{ см}) \times 100 = 865,462 \text{ (100 мл/г•см).}$$

Концентрация фурацилина в растворе, приготовленном из стандартного образца и подвергнутого далее исследованию с целью определения оптической плотности:

$$C_{\text{иссл.}} = D_{\text{иссл.}} / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times L) = 0,527 / (865,462 \text{ л/моль•см} \times 1 \text{ дм}) = 6,09 \times 10^{-4} \text{ г} / 100 \text{ мл} = 6,09 \times 10^{-6} \text{ г/мл.}$$

Концентрация фурацилина в растворе, приготовленном из исследуемого образца:

$$C = C_{\text{иссл.}} \times V_{\text{иссл.}} / V_{\text{станд.}} = 6,09 \times 10^{-6} \text{ г/мл} \times 250 \text{ мл} / 5 \text{ мл} = 3,05 \times 10^{-4} \text{ г/мл.}$$

Масса фурацилина в исследуемом образце:

$$m_{\text{иссл.}} = C_{\text{иссл.}} \times V_{\text{иссл.}} = 3,05 \times 10^{-4} \text{ г/мл} \times 250 \text{ мл} = 0,07625 \text{ г.}$$

Массовое содержание фурацилина в исследуемом образце:

$$C = \frac{m_{\text{иссл.}} \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)}$$

$$C = (m_{\text{иссл.}} \times 100\% \times 100\%) / [a \times (100\% - b\%)] = (0,07625 \text{ г} \times 100\% \times 100\%) / [0,07532 \text{ г} \times (100\% - 0,35\%)] = 101,59\%.$$

Вывод: качество фурацилина по количественному содержанию удовлетворяет предъявляемым требованиям (101,92%), так как должно быть не менее 98% и не более 102%.

2.3.3. Метод добавок

Метод добавок требует строгого соблюдения закона светопоглощения Бугера – Ламберта – Бера. Метод добавок применяется для устранения мешающего действия посторонних примесей и для оценки правильности методики определения. Этот метод позволяет создать одинаковые условия для фотометрии исследуемого раствора и раствора с добавкой. Следовательно, данный метод наиболее подходит для количественного определения небольших количеств определяемого вещества в присутствии большого количества посторонних примесей в исследуемом растворе.

Ход определения: вначале определяют оптическую плотность исследуемого раствора ($D_{\text{иссл.}}$) с исходным объёмом исследуемого раствора ($V_{\text{исх.}}$). Далее добавляют в исследуемый раствор небольшой объём раствора того же вещества ($V_{\text{станд.}}$) с известной концентрацией ($C_{\text{станд.}}$) и находят оптическую плотность после добавки ($D_{\text{иссл.+станд.}}$). При условии соблюдения основного закона светопоглощения находят концентрацию исследуемого раствора:

$$C = \frac{C_{\text{станд.}} \times V_{\text{станд.}}}{\frac{D_{\text{иссл.+станд.}}}{D_{\text{иссл.}}} \times (V_{\text{исх.}} + V_{\text{станд.}}) - V_{\text{исх.}}} \quad (3.53)$$

Для решения данного типа задач требуется вначале рассчитать коэффициент пропускания ($K_{\text{пропуск.}}$) по формуле:

$$K_{\text{пропуск.}} = \frac{\Phi_{\text{прош.}}}{\Phi}, \text{ в процентах } K_{\text{пропуск.}} = \frac{\Phi_{\text{прош.}}}{\Phi} \times 100\% \quad (3.54)$$

$$K_{\text{пропуск.}} = 10^{-D} \quad (3.55)$$

$$D = \lg \frac{1}{K_{\text{пропуск.}}} \quad (3.56)$$

Пример 144

Анализу подвергается 10 мл раствора фурацилина. К полученному объёму в мерной колбе на 50 мл добавили 10 мл 0,5 моль/л раствора натрия гидроксида, довели до метки в 50 мл общий объём водой очищенной, перемешали и выдержали 20 мин. 30 мл аликвоты пипеткой Мора помещают в 3 мерные колбы на 50 мл и наливают по 10 мл раствора в каждую. В колбе № 1 доводят объём раствора до 50 мл водой очищенной, в колбу № 2 пипеткой Мора добавляют 5 мл стандартного раствора фурацилина, в колбу № 3 добавляют 10 мл стандартного раствора фурацилина. Объём колб № 2 и № 3 доводят до метки

также водой очищенной. На фотоколориметре измерили оптические плотности растворов в колбах № 1–3: $D_{\text{иссл.}}$ (колба № 1) = 0,450; $D_{\text{иссл.}}$ (колба № 2) = 1,370; $D_{\text{иссл.}}$ (колба № 3) = 1,600. Раствор сравнения – вода очищенная. Толщина поглощающего слоя в кювете – 10 мм.

Приготовление стандартного раствора фурацилина: навеску фурацилина (точная масса 0,0200 г) растворяют в 70–80 мл воды очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл при нагревании на водяной бане при 70–80°C. После охлаждения объём раствора в колбе доводят до метки. Концентрация фурацилина в стандартном растворе = 0,0002 г/мл. $D_{\text{станд.}}$ = 0,290.

Рассчитать массы добавок раствора фурацилина при добавлении в колбу № 2 и № 3. Рассчитать коэффициенты пропускания ($K_{\text{пропуск.}}$) в процентах при синем светофилт্রে при длине волны 445 нм относительно воды очищенной. Полученные значения коэффициентов пропускания всех трёх растворов пересчитать в значения оптических плотностей последних. Рассчитать содержание фурацилина в анализируемом растворе по величине оптических плотностей растворов колбы № 2 и № 3. Заполнить полученные значения и вписать в таблицу. Сравнить полученные значения и найти среднее значение содержания фурацилина.

Фотоэлектроколориметр предназначен для измерения оптической плотности или для измерения светопропускания жидких растворов как абсолютным методом, так и относительным методом, т. е. по эталонному раствору. При помощи этого прибора измеряют также светорассеяние взвесей, эмульсий и коллоидных растворов в проходящем свете.

Рассчитаем массу добавленного фурацилина в пересчёте на сухое вещество в растворах фурацилина в виде стандартного раствора.

Масса добавки во втором растворе:

$$m = V_{\text{станд.}} \times C_{\text{станд.}} = 5 \text{ мл} \times 0,0002 \text{ г/мл} = 0,001 \text{ г.}$$

Масса добавки в третьем растворе:

$$m = V_{\text{станд.}} \times C_{\text{станд.}} = 10 \text{ мл} \times 0,0002 \text{ г/мл} = 0,002 \text{ г.}$$

Рассчитаем значения коэффициентов пропускания, исходя из значений оптических плотностей анализируемых растворов в колбах № 1–3.

Используют формулу

$$K_{\text{пропуск.}} = 10^{-D}$$

Значение $K_{\text{пропуск.}}$ раствора колбы № 1:

$$K_{\text{пропуск.}} = 10^{-0,45} = 0,35 \text{ или } 35\%.$$

Значение $K_{\text{пропуск.}}$ раствора колбы № 2:

$$K_{\text{пропуск.}} = 10^{-1,37} = 0,043 \text{ или } 4,3\%.$$

Значение $K_{\text{пропуск.}}$ раствора колбы № 3:

$$K_{\text{пропуск.}} = 10^{-1,60} = 0,025 \text{ или } 2,5\%.$$

Рассчитаем «добавленные» значения оптических плотностей всех трёх анализируемых растворов и подставляем полученные значения в табл. 8:

$$\text{Раствор № 1: } D_{\text{иссл.}+\text{станд.}} = D_{\text{иссл.}} + D_{\text{станд.}} = 0,450 + 0,290 = 0,740.$$

$$\text{Раствор № 2: } D_{\text{иссл.}+\text{станд.}} = D_{\text{иссл.}} + D_{\text{станд.}} = 1,370 + 0,290 = 1,660.$$

$$\text{Раствор № 3: } D_{\text{иссл.}+\text{станд.}} = D_{\text{иссл.}} + D_{\text{станд.}} = 1,600 + 0,290 = 1,890.$$

Данные по задаче метода добавок

№ раствора в колбах	Масса добавки, г	К _{пропуск} , %	D _{иссл.+станд.}
№ 1	0	35	0,740
№ 2	0,001	4,3	1,660
№ 3	0,002	2,5	1,890

Проставляем значения в итоговую формулу расчёта:

$$C = \frac{C_{\text{станд.}} \times V_{\text{станд.}}}{\frac{D_{\text{иссл.+станд.}}}{D_{\text{иссл.}}} \times (V_{\text{исх.}} + V_{\text{станд.}}) - V_{\text{исх.}}}$$

Расчёт содержания фурацилина в растворе в колбе № 2:

$$C = C_{\text{станд.}} \times V_{\text{станд.}} / [(D_{\text{иссл.+станд.}} / D_{\text{иссл.}}) \times (V_{\text{исх.}} + V_{\text{станд.}}) - V_{\text{исх.}}] = \\ = 0,0002 \text{ г/мл} \times 100 \text{ мл} / [(1,660 / 1,370) \times (10 \text{ мл} + 100 \text{ мл}) - 10 \text{ мл}] = \\ = 0,00016 \text{ г/мл}.$$

Расчёт содержания фурацилина в растворе в колбе № 3:

$$C = C_{\text{станд.}} \times V_{\text{станд.}} / [(D_{\text{иссл.+станд.}} / D_{\text{иссл.}}) \times (V_{\text{исх.}} + V_{\text{станд.}}) - V_{\text{исх.}}] = \\ = 0,0002 \text{ г/мл} \times 100 \text{ мл} / [(1,890 / 1,600) \times (10 \text{ мл} + 100 \text{ мл}) - 10 \text{ мл}] = \\ = 0,00016 \text{ г/мл}.$$

Среднее значение по результатам двух последовательных измерений концентрации анализируемого раствора фурацилина = 0,00016 г/мл или 0,00016 г × 10 мл анализируемого раствора = 0,0016 г или 0,16% раствор.

Вывод: концентрация анализируемого раствора фурацилина составила 0,16%.

2.3.4. Метод дифференциальной фотометрии

Метод дифференциальной фотометрии растворов лекарственных препаратов при количественных определениях используется в следующих случаях:

1. Анализ больших количеств веществ (у которых оптическая плотность больше 1).
2. Нарушается закон Бугера – Ламберта – Бера.
3. Значения оптических плотностей выходят за пределы шкалы прибора.
4. При дальнейшем разбавлении раствора увеличивается погрешность исследования.

Сущность метода: замеряют оптические плотности исследуемого и стандартного растворов лекарственных веществ не по отношению к нулевому значению оптической плотности раствора сравнения (например, воды очищенной), а по отношению к величине оптической плотности раствора лекарственного вещества с близкой концентрацией к исследуемому раствору.

При построении калибровочного графика в дифференциальной фотометрии различают два варианта:

1. Метод односторонней дифференциальной фотометрии.
2. Метод двухсторонней дифференциальной фотометрии.

В методе односторонней дифференциальной фотометрии для построения калибровочного графика используют раствор сравнения с концентрацией

меньшей, чем концентрации стандартных растворов. В двухсторонней дифференциальной фотометрии концентрации стандартных растворов больше и меньше, чем концентрация раствора сравнения.

В случае, когда концентрация раствора сравнения больше, чем концентрация стандартных растворов, то значение $D_{\text{отн.}}$ берут со знаком «минус».

В методе дифференциальной фотометрии используют следующие математические зависимости:

$$\frac{D_{\text{отн.}}}{D_{\text{отн.станд.}}} = \frac{C - C_{\text{срав.}}}{C_{\text{станд.}} - C_{\text{срав.}}} \quad (3.57)$$

$$C = C_{\text{срав.}} + \frac{D_{\text{отн.}} \times (C_{\text{станд.}} \times C_{\text{срав.}})}{D_{\text{отн.станд.}}} \quad (3.58)$$

$$\frac{C_{\text{станд.}} - C_{\text{срав.}}}{D_{\text{отн.станд.}}} = G \quad (3.59)$$

$$C = C_{\text{срав.}} + G \times D_{\text{отн.}} \quad (3.60)$$

Приготавливают серию стандартных растворов и измеряют их оптическую плотность по отношению к первому, затем всех последующих – по отношению ко второму и т. д. По формуле расчёта коэффициента G вычисляют фактор G и находят среднее значение. При определении концентрации неизвестного раствора измеряют $D_{\text{отн.}}$ этого раствора по отношению к одному из стандартных растворов серии, оптическая плотность которого наиболее близка к оптической плотности анализируемого раствора, и рассчитывают концентрацию.

В дифференциальной фотометрии используют специальные приёмы выбора раствора сравнения с целью повышения прецизионности исследования. Для этого готовят серию стандартных растворов вещества с одинаковой разностью концентраций, при этом соответствующая им разность оптической плотности должна быть равной 0,300–0,400.

$$\begin{aligned} \epsilon &= D / \Delta C \\ \epsilon \times C_{\text{срав.}} \end{aligned} \quad (3.61)$$

Тот раствор, имеющий значение $\epsilon \times C_{\text{срав.}}$ будет наибольшим, и его используют в качестве раствора сравнения.

Формула расчёта относительной оптической плотности анализируемого раствора:

$$D_{\text{отн.}} = D_{\text{иссл.}} - D_{\text{срав.}} = \epsilon \times L \times (C - C_{\text{срав.}}) \quad (3.62)$$

Пример 145

На анализ предложен концентрированный раствор калия перманганата для лечения пролежней. Используется метод двухсторонней дифференциальной фотометрии.

В 5 мерных колб вместимостью 100 мл вводят по 2, 4, 6, 8, 10 мл исходного раствора с содержанием калия перманганата 1 г/л соответственно катиона марганца в составе калия перманганата, и доводят объёмы до метки водой очищенной. Выбирают оптимальный светофильтр и определяют оптическую плотность стандартных растворов по отношению к раствору сравне-

ния. Измеряют оптическую плотность стандартных растворов на спектрофотометре при длине волны 520 нм относительно раствора с концентрацией калия перманганата 0,06 г/л; кювета имеет толщину поглощающего слоя 1 см. Оптическая плотность раствора сравнения составляет 0,805; оптические плотности стандартных растворов составляют: 0,268; 0,537; 0,805; 1,073; 1,342 соответственно их концентрациям. Оптическая плотность исследуемого раствора составляет 0,240. Молярный коэффициент поглощения раствора калия перманганата составляет $2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. М.м. (калия перманганата) = 158,03 г/моль.

Рассчитывают оптическую плотность раствора калия перманганата с концентрацией 0,06 г/л:

$$D_{\text{отн.}} = \frac{\varepsilon \times C \times L}{M.м.}$$

$$D_{\text{отн.}} = \varepsilon \times C \times L / M.м. =$$

$$= 2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \times 0,06 \text{ г/л} \times 1 \text{ см} / 158,03 \text{ г/моль} = 0,805.$$

Так как в нашем случае проводится измерение относительно раствора калия перманганата с концентрацией 0,06 г/л, то оптическая плотность получаемых стандартных растворов калия перманганата может быть вычислена по формуле

$$D_{\text{станд.}} = \frac{\varepsilon \times C \times L}{M.м.} - D_{\text{отн.}} \quad (3.63)$$

Рассчитывают концентрации всех стандартных растворов калия перманганата:

$$100 \text{ мл} = 0,1 \text{ л.} \quad 2 \text{ мл} = 0,002 \text{ л.} \quad 4 \text{ мл} = 0,004 \text{ л.}$$

$$6 \text{ мл} = 0,006 \text{ л.} \quad 8 \text{ мл} = 0,008 \text{ л.} \quad 10 \text{ мл} = 0,010 \text{ л.}$$

$$1 \text{ г/л} \times 0,002 \text{ л} / 0,1 \text{ л} = 0,02 \text{ г/л.}$$

$$1 \text{ г/л} \times 0,004 \text{ л} / 0,1 \text{ л} = 0,04 \text{ г/л.}$$

$$1 \text{ г/л} \times 0,006 \text{ л} / 0,1 \text{ л} = 0,06 \text{ г/л.}$$

$$1 \text{ г/л} \times 0,008 \text{ л} / 0,1 \text{ л} = 0,08 \text{ г/л.}$$

$$1 \text{ г/л} \times 0,010 \text{ л} / 0,1 \text{ л} = 0,10 \text{ г/л.}$$

Рассчитывают оптические плотности всех стандартных растворов калия перманганата:

– для раствора с концентрацией 0,02 г/л:

$$D_{\text{станд.}} = \varepsilon \times C \times L / M.м. = 2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \times 0,02 \text{ г/л} \times 1 \text{ см} / 158,03 \text{ г/моль} = 0,268.$$

– для раствора с концентрацией 0,04 г/л:

$$D_{\text{станд.}} = \varepsilon \times C \times L / M.м. = 2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \times 0,04 \text{ г/л} \times 1 \text{ см} / 158,03 \text{ г/моль} = 0,537.$$

– для раствора с концентрацией 0,06 г/л:

$$D_{\text{станд.}} = \varepsilon \times C \times L / M.м. = 2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \times 0,06 \text{ г/л} \times 1 \text{ см} / 158,03 \text{ г/моль} = 0,805.$$

– для раствора с концентрацией 0,08 г/л:

$$D_{\text{станд.}} = \varepsilon \times C \times L / M.м. = 2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \times 0,08 \text{ г/л} \times 1 \text{ см} / 158,03 \text{ г/моль} = 1,073.$$

– для раствора с концентрацией 0,10 г/л:

$$D_{\text{станд.}} = \varepsilon \times C \times L / \text{М.м.} = 2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{см}^{-1} \times 0,10 \text{ г/л} \times 1 \text{ см} / 158,03 \text{ г/моль} = 1,342.$$

Рассчитывают оптические плотности всех стандартных растворов за вычетом оптической плотности раствора сравнения:

– для раствора с концентрацией 0,02 г/л:

$$D_{\text{станд.}} = [\varepsilon \times C \times L / \text{М.м.}] - D_{\text{отн.}} = [2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{см}^{-1} \times 0,02 \text{ г/л} \times 1 \text{ см} / 158,03 \text{ г/моль}] - 0,805 = -0,537.$$

– для раствора с концентрацией 0,04 г/л:

$$D_{\text{станд.}} = [\varepsilon \times C \times L / \text{М.м.}] - D_{\text{отн.}} = [2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{см}^{-1} \times 0,04 \text{ г/л} \times 1 \text{ см} / 158,03 \text{ г/моль}] - 0,805 = -0,268.$$

– для раствора с концентрацией 0,06 г/л:

$$D_{\text{станд.}} = [\varepsilon \times C \times L / \text{М.м.}] - D_{\text{отн.}} = [2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{см}^{-1} \times 0,06 \text{ г/л} \times 1 \text{ см} / 158,03 \text{ г/моль}] - 0,805 = 0.$$

– для раствора с концентрацией 0,08 г/л:

$$D_{\text{станд.}} = [\varepsilon \times C \times L / \text{М.м.}] - D_{\text{отн.}} = [2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{см}^{-1} \times 0,08 \text{ г/л} \times 1 \text{ см} / 158,03 \text{ г/моль}] - 0,805 = 0,268.$$

– для раствора с концентрацией 0,10 г/л:

$$D_{\text{станд.}} = [\varepsilon \times C \times L / \text{М.м.}] - D_{\text{отн.}} = [2120 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{см}^{-1} \times 0,10 \text{ г/л} \times 1 \text{ см} / 158,03 \text{ г/моль}] - 0,805 = 0,537.$$

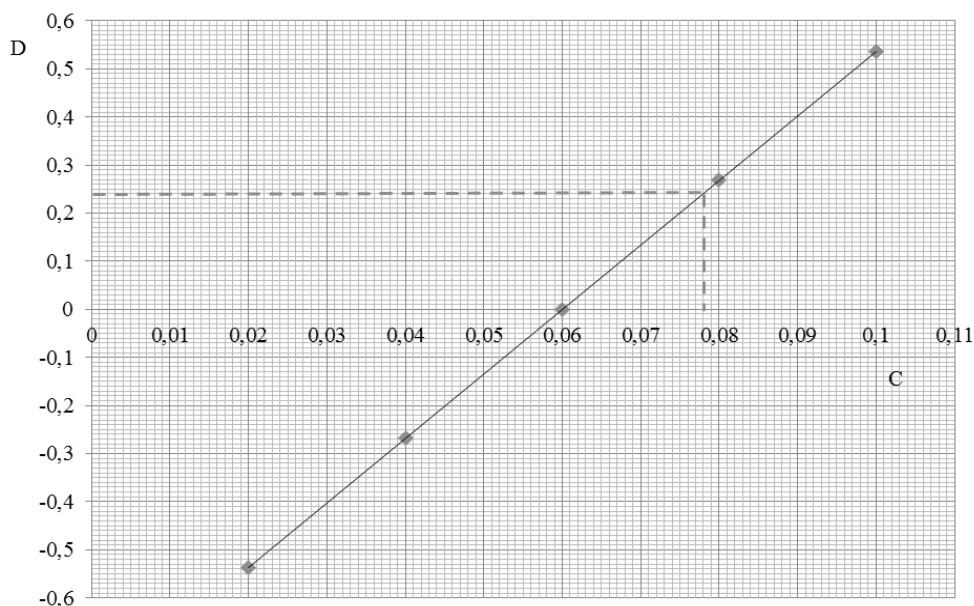


Рис. 3. Калибровочный график зависимости концентрации от оптической плотности стандартных растворов калия перманганата

Подготавливают анализируемую пробу с неизвестной концентрацией перманганата калия. Для этого 10 мл пробы поместим в мерную колбу на 100 мл. Доведем объем жидкости до метки водой очищенной.

В результате измерения оптической плотности относительно раствора сравнения мы получили оптическую плотность раствора $D_{\text{иссл.}} = 0,240$. По градуировочному графику находим величину концентрации перманганата, равную оптической плотности 0,240. Концентрация равна $C_{\text{иссл.}} = 0,078$ г/л.

Рассчитывают процентное содержание перманганата калия в анализируемом растворе. Пробу разбавили перед анализом в 10 раз, поэтому надо умножить на 10. Концентрацию в процентах можно понимать как граммы растворенного вещества в 100 г раствора (или в 100 мл при плотности 1 г/мл). Берем концентрацию в г/л и делим ее на 10. В результате получаем концентрацию в процентах.

$$C = \frac{C_{\text{иссл.}} \times Z}{10} \quad (3.64)$$

$$C = C_{\text{иссл.}} \times Z / 10 = 0,078 \text{ г/л} \times 10 / 10 = 0,078\%.$$

Вывод: концентрация раствора калия перманганата составляет 0,078%.

Пример 146

Провести количественное определение суммы флавоноидов в лекарственном растительном сырье «Трава зверобоя» методом дифференциальной спектрофотометрии.

Методика анализа: аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 150 мл, прибавляют 30 мл 50% спирта этилового. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин, периодически встряхивая для смывания частиц сырья со стенок. Горячее извлечение фильтруют через вату в мерную колбу вместимостью 100 мл так, чтобы частицы сырья не попали на фильтр. Вату помещают в колбу для экстрагирования и прибавляют 30 мл 50% спирта этилового. Экстракцию повторяют еще дважды в описанных выше условиях, фильтруя извлечение в ту же мерную колбу. После охлаждения объем извлечения доводят 50% этанолом до метки и перемешивают (раствор А). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 мл раствора А, добавляют 1 каплю разведенной уксусной кислоты, 1 мл раствора алюминия хлорида в 95% этаноле и доводят объем раствора 95% этанолом до метки. Через 40 мин измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 415 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 1 мл извлечения, 1 капли разведенной уксусной кислоты и доведенный 95% спиртом этиловым до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл. Оптическая плотность извлечения составила 0,455. Потеря в массе при высушивании травы зверобоя продырявленного составила 5%.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ГСО рутина, приготовленного аналогично испытуемого раствора. Оптическая плотность раствора ГСО рутина составила 0,550.

Приготовление раствора ГСО рутина: около 0,05 г (точная навеска) ГСО рутина, предварительно высушенного при температуре 130–135°C в те-

чение 3 ч, растворяют в 85 мл 95% этанола в мерной колбе вместимостью 100 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объем раствора доводят до метки тем же растворителем.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times 100\% \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{колбы2}} \times (100\% - b\%)} \quad (3.65)$$

$$C_{\text{иссл.}} = (0,455 \times 0,05 \text{ г} \times 100 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / [0,550 \times 1 \text{ г} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 5\%)] = 4,35\%.$$

Вывод: количество суммы флавоноидов в траве зверобоя продырявленного в пересчёте на рутин в абсолютно сухом сырье составило 4,35%.

2.3.5. Метод визуальной колориметрии

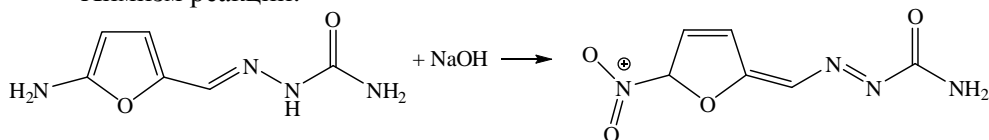
Визуальная колориметрия – метод количественного определения, основанный на визуальном (анализатор – глаз) сравнении интенсивности окраски растворов исследуемого вещества и стандартного образца. Метод достаточно субъективный, так как само лицо определяет интенсивность окраски анализируемого раствора и сравнивает его с интенсивностью окраски других растворов этого же вещества; ошибки могут быть при заболеваниях зрительного анализатора субъекта в случаях патологии цветового восприятия.

Пример 147

В пять пробирок из одинаковой марки химического стекла и с одинаковым диаметром с притёртыми пробками наливают 0,4 мл; 0,45 мл; 0,5 мл; 0,55 мл и 0,6 мл 0,02% стандартного раствора фурацилина; в шестую пробирку – 0,5 мл анализируемого раствора фурацилина. Во все шесть пробирок наливают воду очищенную до объёма в 8 мл, по 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и перемешивают. Появляется оранжево-красное окрашивание растворов. Через 20 мин, когда натрия гидроксид перераспределит электронную плотность в фурановом цикле фурацилина с образованием окрашенной аци-соли, сравнивают интенсивность окраски анализируемого раствора с окраской пяти первых эталонных растворов фурацилина, рассматривая по оси пробирок сверху вниз на белом фоне.

Приготовление стандартного 0,02% раствора фурацилина: навеску фурацилина (точная навеска) массой 0,0200 г растворяют в 80 мл воды очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл при нагревании на водяной бане при 80°C. После охлаждения раствора объём в мерной колбе доводят до метки в 100 мл. В 1 мл стандартного раствора содержится 0,0002 г фурацилина. Раствор устойчив в течение месяца при хранении в тёмном месте.

Химизм реакции:



Переводим концентрацию стандартного раствора фурацилина из% в г/мл: 0,02% / 100% = 0,0002 г/мл.

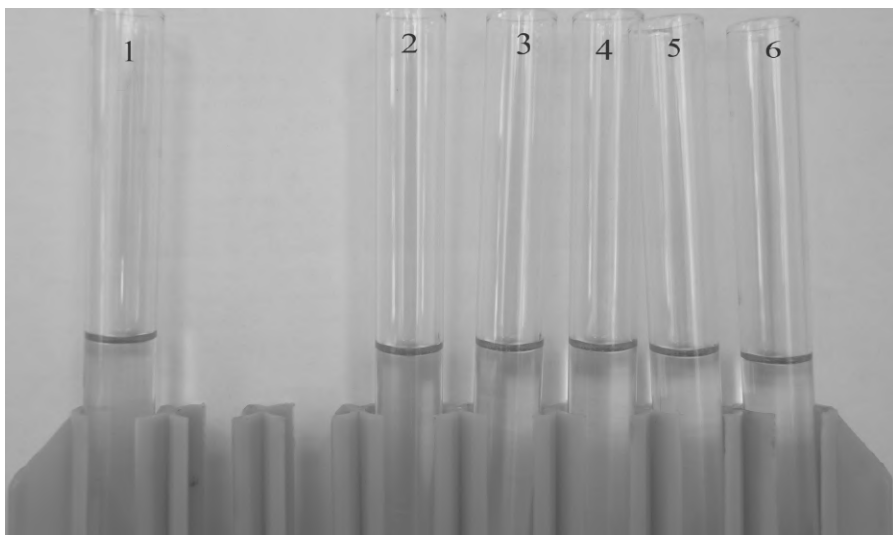


Рис. 4. Внешний вид пробирок с растворами фурацилина при проведении визуальной колориметрии

Интенсивность окраски анализируемого раствора фурацилина (пробирка № 1) соответствует интенсивности окраски раствора сравнения (пробирка № 2) с содержанием 0,4 мл 0,02% стандартного раствора фурацилина. Значение 0,4 мл подставляется в итоговую формулу расчёта концентрации анализируемого раствора.

Используется формула

$$C = \frac{V_{\text{станд.}} \times C_{\text{станд.}} \times 100\%}{a} \quad (3.66)$$

$$C = V_{\text{станд.}} \times C_{\text{станд.}} \times 100\% / a = 0,4 \text{ мл} \times 0,0002 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,5 \text{ мл} = 0,016\%.$$

Вывод: содержание фурацилина в исследуемом растворе составляет 0,016%.

2.3.6. Метод экстракционной фотоколориметрии

Экстракционная фотоколориметрия – метод, основанный на образовании окрашенных продуктов, способных экстрагироваться из водных растворов соответствующим органическим растворителем с последующим фотоколориметрическим определением. Экстрагирование позволяет значительно повысить чувствительность определения за счет концентрирования определяемого компонента.

Экстракцию как метод разделения применяют в фармацевтическом анализе, особенно для разделения компонентов, входящих в состав лекарственных форм. В зависимости от исходной фазы различают экстракцию из твердого вещества и экстракцию из раствора (жидкостную), а по количеству операций однократную и многократную экстракции. Основное условие разделения – выбор экстрагента, не смешивающегося с исходной фазой и легко отделяющегося от

нее и от экстрагируемого вещества. Экстракцию как метод разделения сочетают с фотометрией.

Экстракционно-фотометрический метод основан на образовании цветных продуктов, способных экстрагироваться каким-либо органическим растворителем. Этот метод используют для анализа многих препаратов и лекарственных форм. Метод включен в ГФ XI, зарубежные фармакопеи.

Для экстракционно-фотометрического определения алифатических, ароматических, гетероциклических азотсодержащих лекарственных веществ используют различные группы кислотных красителей: азокрасители (метилловый оранжевый, магнезон, кислотный хром темно-синий, тропеолин 00), сульфоталеиновые красители (бромфеноловый синий, бромтимоловый синий, бромкрезоловый зеленый, бромкрезоловый пурпуровый, тимоловый синий, пирокатехиновый фиолетовый, ксиленоловый оранжевый), оксиксантеновые красители (эозин, эритрозин, флоксин, бенгальский розовый А и Б). Указанные красители образуют с азотсодержащими соединениями и их солями окрашенные комплексы или ионные ассоциаты, растворы которых отличаются высокими значениями молярных коэффициентов поглощения, что позволяет определять малые количества веществ. Окрашенные вещества экстрагируют в органическую фазу (обычно в хлороформ) и измеряют оптическую плотность с помощью спектрофотометра или фотокolorиметра.

Чаще всего измеряют оптическую плотность раствора ионного ассоциата в органическом растворителе. Но в ряде случаев полученный ассоциат разрушают введением кислоты в органическую фазу или путем реэкстракции красителя водными растворами кислот или оснований, а затем измеряют абсорбцию свободного красителя. Анализ выполняют при оптимальном значении рН водной среды, которое устанавливают экспериментально для каждого испытуемого препарата. Наряду со стехиометрическим вариантом экстракционно-фотометрического метода применяют также субстехиометрический, сущность которого состоит в однократном экстрагировании ионного ассоциата, что в значительной степени упрощает методику выполнения анализа и сокращает время его выполнения.

Метод экстракционной фотокolorиметрии позволяет осуществлять разделение и увеличивать концентрацию, что приводит к увеличению оптической плотности анализируемого вещества. Поэтому часто используется для определения лекарственных веществ в лекарственном растительном сырье, настояках, экстрактах, мазях с малым содержанием действующих веществ.

Применение стандартных образцов лекарственных веществ обязательно во всех случаях анализа. Фотокolorиметрические методы, использующие сравнительно несложную аппаратуру, обеспечивают высокую точность (1–2%) и широко применяются в количественном анализе. Для этого лекарственные вещества должны быть либо сами окрашены, либо образовывать окрашенные продукты реакции при взаимодействии с реактивами. Причём если фотокolorиметрический метод используется для количественного анализа лекарственной смеси, то только один компонент должен взаимодействовать с используемым реактивом. Например, для количественного определения веществ, содер-

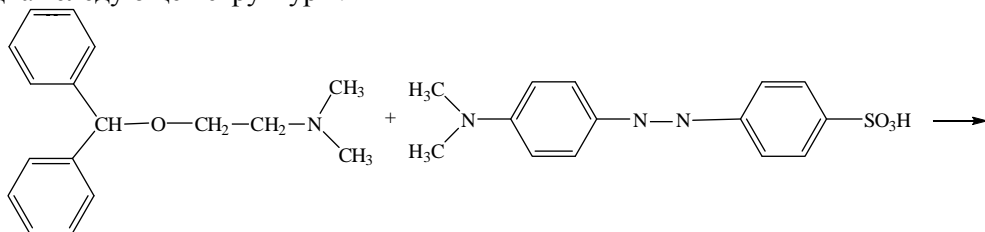
жащих фенольный гидроксил, применяется реакция образования азокрасителя; для определения 3-кетостероидов используется реакция с гидразидом изоникотиновой кислоты; количественное определение сложных эфиров, лактонов, лактамов и др. основано на гидроксамовой реакции. Полученное окрашенное соединение должно быть достаточно устойчивым и прочным, а также обладать постоянным составом, отвечающим определённой химической формуле. Постоянный состав окрашенного соединения обеспечивает стабильность окраски раствора, что является одним из факторов точности фотоколориметрического определения. В фотоколориметрическом анализе надо использовать такие окрашенные соединения, которые сохраняют устойчивую окраску не менее 10–15 мин. На устойчивость окрашенных соединений оказывают влияние pH среды, количество, последовательность добавления реактива. Органические растворители в фотометрическом анализе применяют для разделения лекарственных веществ, повышения чувствительности и точности определения (экстракционная фотометрия).

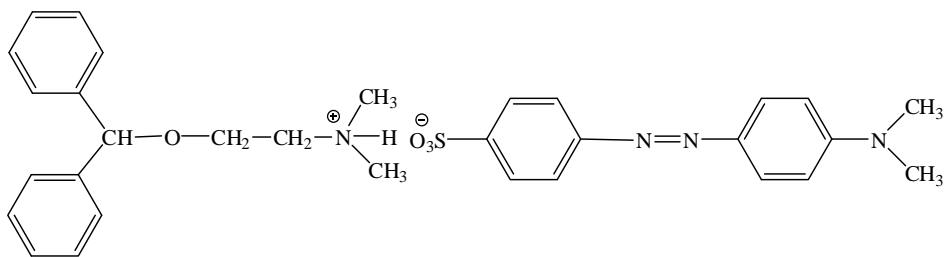
Пример 148

Рассчитайте количественное содержание димедрола в 1% растворе для инъекций (в 1 мл), если 0,5 мл препарата поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и довели объем раствора водой очищенной до метки (раствор А). Затем 3,0 мл раствора А поместили в делительную воронку, добавили 2,0 мл 0,1% раствора метилового оранжевого, 5,0 мл воды очищенной и 10,0 мл хлороформа, взбалтывали в течение 2 мин и после отстаивания хлороформный слой сливали. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная на фотоколориметре при 440 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, составила 0,425. Оптическая плотность стандартного раствора после соответствующей обработки с концентрацией 0,000015 г/мл составила 0,415.

Методика приготовления РСО димедрола. 1,0000 г димедрола, отвечающего требованиям ФС, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и после растворения доводят водой очищенной до метки и перемешивают (раствор А). 0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят водой до метки и перемешивают (раствор Б). 3 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, добавляют 2 мл 0,1% раствора метилового оранжевого, 5 мл воды очищенной и встряхивают с 10 мл хлороформа в течение 2 мин. После отстаивания хлороформного экстракта в течение 2 мин измеряют оптическую плотность на фотоколориметре при длине волны 440 нм.

Молекулы димедрола и метилового оранжевого образуют ионный ассоциат следующей структуры:





Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}} \quad (3.67)$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}}) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) = \\ = (0,425 \times 0,000015 \text{ г/мл} \times 100 \text{ мл}) / (0,415 \times 0,5 \text{ мл} \times 3 \text{ мл}) = 0,001 \text{ г.}$$

Вывод: содержание димедрола в 1 мл 1% раствора димедрола для инъекций составляет 0,001 г, что не соответствует требованию ФС.

Пример 149

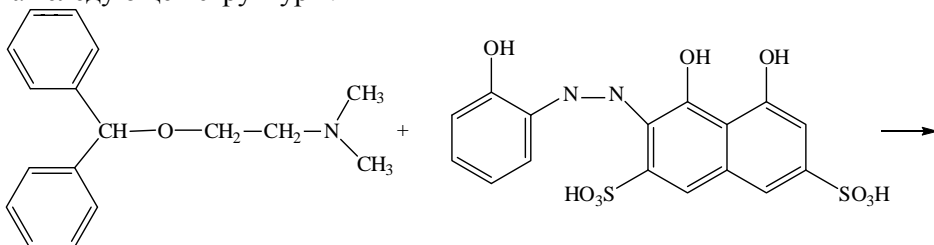
Рассчитайте количественное содержание димедрола в глазных каплях состава:

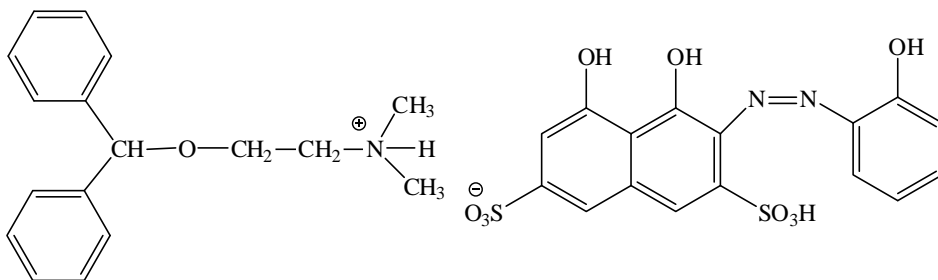
Раствора димедрола 0,5% – 10 мл

Новокаина 0,05

в граммах, если 5 мл лекарственной формы поместили в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, довели объем раствора до метки (раствор А). Затем 1,5 мл раствора А поместили в делительную воронку, прибавили 1 мл 0,2% водного раствора кислотного хром тёмно-синего, 7,5 мл воды очищенной, 10,0 мл хлороформа и взбалтывали в течение 2 мин. Оптическая плотность отделенного хлороформного слоя, измеренная на фотоколориметре при 540 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, составила 0,610. Оптическая плотность стандартного раствора после соответствующей обработки с концентрацией 0,00075 г/мл в тех же условиях составила 0,625. Рассчитайте допустимое значение в содержании димедрола в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015. Оцените качество приготовления лекарственной формы.

Молекулы димедрола и кислотный хром тёмно-синий образуют ионный ассоциат следующей структуры:





По рецепту врача димедрола в указанных глазных каплях должно содержаться: $0,5\% \times 10 \text{ мл} / 100\% = 0,05 \text{ г}$.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}}) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) = \\ = (0,610 \times 0,00075 \text{ г/мл} \times 50 \text{ мл}) / (0,625 \times 5 \text{ мл} \times 1,5 \text{ мл}) = 0,0049 \text{ г}.$$

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании димедрола:

$$0,05 \text{ г} - 100\%.$$

$$(0,0049 \text{ г} - 0,05 \text{ г}) - X\%. X = -90,2\%.$$

Прописанной массе 0,05 г (свыше 0,02 г до 0,1 г) соответствует отклонение $\pm 15\%$. По количественному содержанию димедрола лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Вывод: содержание димедрола в лекарственной форме составляет 0,0049 г. По количественному содержанию димедрола данная лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

2.3.7. Фотометрическое титрование

Фотометрическое титрование – вид титриметрического количественного анализа, при котором точку конца титрования определяют по резкому изменению оптической плотности анализируемого раствора при добавлении раствора титранта.

В фотометрическом титровании точку конца титрования устанавливают по максимальному изменению оптической плотности. Титрование проводят в спектрофотометрах, снабжённых специальным отверстием в крышке спектрофотометра для введения в неё микробюретки и мешалки, в кюветах объёмом 25 мл. По результатам титрования строят график зависимости объёма от оптической плотности, и по расположению на графике точки излома прямой находят точку эквивалентности. При проведении спектрофотометрического или фотометрического титрования можно построить несколько вариантов графиков определения точки эквивалентности.

1-й вариант – поглощает определяемое вещество, вещество-титрант и продукт реакции не поглощают. При примерном равенстве молярных коэффициентов поглощения определяемого вещества и вещества-титранта молярный коэффициент поглощения определяемого вещества больше нуля.

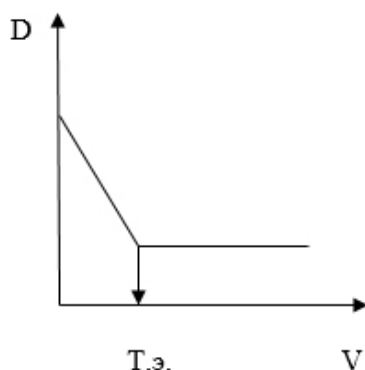


Рис. 5. Кривая фотометрического титрования по 1-му варианту

2-й вариант – поглощает вещество-титрант, определяемое вещество и продукт реакции не поглощают. При примерном равенстве молярных коэффициентов поглощения определяемого вещества и продукта реакции молярный коэффициент поглощения вещества-титранта больше нуля.

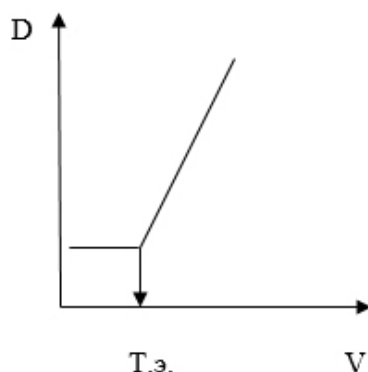


Рис. 6. Кривая фотометрического титрования по 2-му варианту

3-й вариант – поглощает продукт реакции, определяемое вещество и вещество-титрант не поглощают. При примерном равенстве молярных коэффициентов поглощения определяемого вещества и вещества-титранта молярный коэффициент поглощения продукта реакции больше нуля.

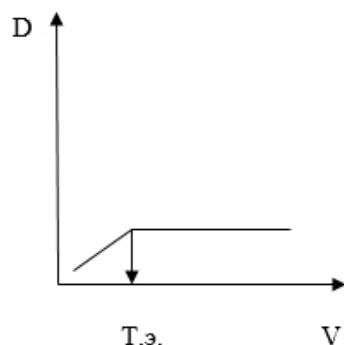


Рис. 7. Кривая фотометрического титрования по 3-му варианту

4-й вариант – поглощает определяемое вещество и вещество-титрант. Молярные коэффициенты поглощения определяемого вещества и вещества-титранта больше нуля. При этом молярный коэффициент поглощения продукта реакции примерно равен нулю.

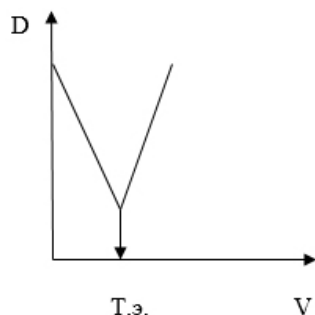


Рис. 8. Кривая фотометрического титрования по 4-му варианту

5-й вариант – поглощает продукт реакции и вещество-титрант, определяемое вещество не поглощает. Молярный коэффициент поглощения продукта реакции больше, чем молярный коэффициент поглощения вещества-титранта. При этом молярный коэффициент поглощения определяемого вещества примерно равен нулю.

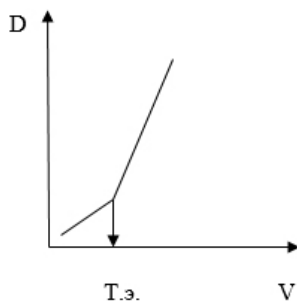


Рис. 9. Кривая фотометрического титрования по 5-му варианту

6-й вариант – химическая реакция проходит не до конца. Поглощает продукт реакции.

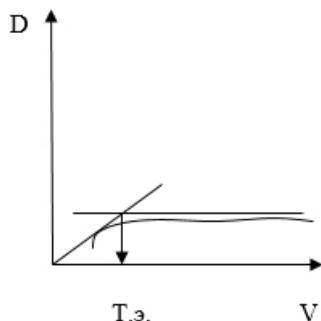


Рис. 10. Кривая фотометрического титрования по 6-му варианту

Точность установления точки конца титрования тем больше, чем резче выражен излом на кривой. Данное положение справедливо для практически необратимых реакций и для реакций с большой константой равновесия. Если на кривой титрования не наблюдается резкого излома в случае обратимых реакций или при получении неустойчивых продуктов реакции, то точку эквивалентности находят, экстраполируя касательные линии к участкам кривой титрования в точке их пересечения и опуская перпендикуляр от точки пересечения касательных прямых на ось абсцисс, где имеется градуировка объёмов.

Пример 150

Титриметрическое определение кальция хлорида можно проводить титрованием трилоном Б в сильнощелочной среде ($pH = 12-13$). В качестве индикатора применяется мурексид, который меняет окраску с красной на фиолетовую в точке эквивалентности.

Рассчитайте содержание кальция хлорида в растворе методом фотометрического титрования, если 1 мл исходного раствора хлорида кальция, содержащий примерно 10% кальция хлорида, поместили в мерную колбу вместимостью 500 мл, разбавили водой очищенной до метки и тщательно перемешали. Аликвотную часть полученного раствора 1 мл наливали в специальную кювету для титрования, добавив пипеткой 10,00 мл раствора 0,05 моль/л натрия гидроксида, 10 мл индикатора 0,05% раствора мурексида. Кювету с раствором поместили в кюветное отделение фотоколориметра. Устанавливали требуемый светофильтр при длине волны 514 нм. Закрывали крышку кюветного отделения и начинали добавлять раствор трилона Б с концентрацией 0,002 моль/л порциями по 0,2 мл, записывая значения оптической плотности после каждой добавки титранта. Добавляют раствор титранта в объёмах: 0,2 мл; 0,4 мл; 0,6 мл; 0,8 мл. Молярная концентрация раствора кальция хлорида составляет 0,924 моль/л. Молярный коэффициент погашения раствора кальция хлорида составляет $14000 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. Толщина поглощающего слоя в кювете составляет 5 см. Оптическая плотность после точки эквивалентности составляет 0,200. Молярная масса кальция хлорида 110,98 г/моль. Температурой окружающего воздуха можно пренебречь.

Определяют примерный вид кривой титрования.

До точки эквивалентности окраска раствора будет определяться убылью концентрации комплекса катиона кальция с мурексидом. После точки эквивалентности окраска раствора определяется только окраской свободного мурексида.

До точки эквивалентности оптическая плотность раствора в нашем случае будет определяться следующей закономерностью, составляемой через уравнение Бугера – Ламберта – Бера:

$$D_{\text{иссл.}} = \varepsilon \times C_{\text{иссл.}} \times L$$

Формула расчёта по закону Бугера – Ламберта – Бера с учётом оптической плотности после добавления раствора после точки эквивалентности будет иметь вид:

$$D_{\text{иссл.}} = \varepsilon \times C_{\text{иссл.}} \times L + D_{\text{иссл.} + \text{изв.}} \quad (3.68)$$

Концентрация исследуемого раствора после добавления раствора трилона Б:

$$D_{\text{иссл.}} = \varepsilon \times \frac{\frac{C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}}}{V_{\text{колбы}}} - C_{\text{титр.}} \times V_{\text{титр.}}}{a} \times L + D_{\text{иссл.+изв.}} \quad (3.69)$$

Навеску лекарственного препарата рассчитывают как 1 мл аликвоты + 10 мл 0,05 моль/л NaOH + 10 мл раствора индикатора = 21 мл.

$$D_{\text{иссл.}} = [\varepsilon \times ((C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}}) / V_{\text{колбы}} - C_{\text{титр.}} \times V_{\text{титр.}}) \times L] / a + D_{\text{иссл.+изв.}}$$

Подставляем в формулу расчёта оптической плотности все переменные, кроме добавляемых объёмов титранта:

$$D_{\text{иссл.}} = [\varepsilon \times ((C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}}) / V_{\text{колбы}} - C_{\text{титр.}} \times V_{\text{титр.}}) \times L] / a + D_{\text{иссл.+изв.}} = [14000 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \times ((0,924 \text{ моль/л} \times 1 \text{ мл}) / 500 \text{ мл} - 0,002 \text{ моль/л} \times V_{\text{титр.}}) \times 5 \text{ см}] / 21 \text{ мл} + 0,200.$$

Подставляем в формулу указанные объёмы раствора титранта:

– для объёма 0,2 мл:

$$D_{\text{иссл.}} = [\varepsilon \times ((C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}}) / V_{\text{колбы}} - C_{\text{титр.}} \times V_{\text{титр.}}) \times L] / a + D_{\text{иссл.+изв.}} = [14000 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \times ((0,924 \text{ моль/л} \times 1 \text{ мл}) / 500 \text{ мл} - 0,002 \text{ моль/л} \times 0,2 \text{ мл}) \times 5 \text{ см}] / 21 \text{ мл} + 0,200 = 5,03.$$

– для объёма 0,4 мл:

$$D_{\text{иссл.}} = [\varepsilon \times ((C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}}) / V_{\text{колбы}} - C_{\text{титр.}} \times V_{\text{титр.}}) \times L] / a + D_{\text{иссл.+изв.}} = [14000 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \times ((0,924 \text{ моль/л} \times 1 \text{ мл}) / 500 \text{ мл} - 0,002 \text{ моль/л} \times 0,4 \text{ мл}) \times 5 \text{ см}] / 21 \text{ мл} + 0,200 = 3,69.$$

– для объёма 0,6 мл:

$$D_{\text{иссл.}} = [\varepsilon \times ((C_{\text{исх.}} \times V_{\text{пип.}}) / V_{\text{колбы}} - C_{\text{титр.}} \times V_{\text{титр.}}) \times L] / a + D_{\text{иссл.+изв.}} = [14000 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \times ((0,924 \text{ моль/л} \times 1 \text{ мл}) / 500 \text{ мл} - 0,002 \text{ моль/л} \times 0,6 \text{ мл}) \times 5 \text{ см}] / 21 \text{ мл} + 0,200 = 2,36.$$

После точки эквивалентности оптическая плотность равна 0,200 (по условию задачи). График фотометрического титрования отражён на рис. 11.

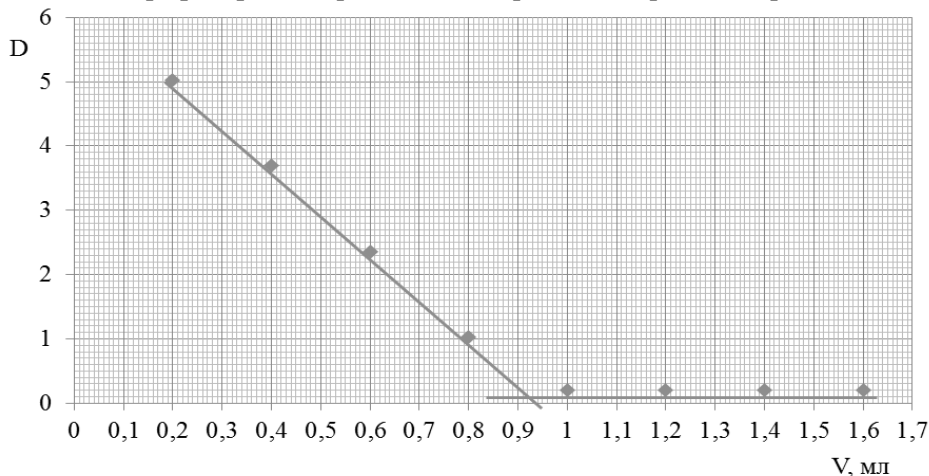


Рис. 11. График зависимости оптической плотности от объёмов раствора титранта при фотометрическом титровании

График кривой титрования представляет собой пересечение 2 прямых, точка пересечения которых является точкой эквивалентности с объемом 0,925 мл.

На основании полученного результата рассчитаем исходную массовую концентрацию раствора хлорида кальция:

$$C = \frac{C_{\text{титр.}} \times V \times V_{\text{колбы}} \times M.м.}{a} \quad (3.70)$$

$C = C_{\text{титр.}} \times V \times V_{\text{колбы}} \times M.м. / a = 0,002 \text{ моль/л} \times 0,925 \text{ мл} \times 500 \text{ мл} \times 110,98 \text{ г/моль} / 1 \text{ мл} = 102,66 \text{ г/л}.$

По таблице плотности растворов хлорида кальция (интерактивный калькулятор находится на сайте по адресу <http://www.novedu.ru/sprav/plot.htm>. Дата обращения 18.08.2015) находим, что массовой концентрации хлорида кальция 102,66 г/л соответствует процентная концентрация 9,52%.

Вывод: концентрация раствора кальция хлорида составляет 9,52%.

2.4. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра

Абсорбционная УФ-спектрофотометрия основывается на измерении количества поглощенного вещества электромагнитного излучения в определенной узковолновой области. Обычно для УФ-измерений используют приближенно монохроматическое излучение в области от 190 до 380 нм.

Спектрофотометрия в видимой области – измерение количества поглощенного немонахроматического излучения в области 380–780 нм.

Поглощение (I_t) – десятичный логарифм обратной величины пропускания. В ГФ используются термины «оптическая плотность» (D), а также «экстинкция» (E).

Пропускаемость (Φ) – частное от деления интенсивности света, прошедшего через вещество, на интенсивность света, падающего на вещество.

Поглощаемость (a_t) – частное от деления поглощения (D) на концентрацию вещества (C), выраженную в граммах на литр, и длину слоя поглощения в сантиметрах (L):

$$a_t = \frac{D_{\text{иссл.}}}{L \times C} \quad (3.71)$$

В фармакопеях чаще применяется термин «удельный показатель поглощения» $E_{1\text{см}}^{1\%}$, когда концентрацию (C) выражают в граммах на 100 мл; таким образом

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = 10 \times a_t. \quad (3.72)$$

Молярный показатель погашения (ϵ) – частное от деления поглощения (I_t) на концентрацию вещества (C), выраженную в молях на литр, и длину слоя поглощения в сантиметрах. Спектр поглощения – графическое выражение отношения поглощения (или любой функции) к длине волны (или любой функции длины волны).

В зависимости от способа выражения концентрации анализируемого вещества коэффициент поглощения может иметь два значения коэффициентов экстинкции:

1. Молярный показатель поглощения (погашения) – ε ;
2. Удельный показатель поглощения (погашения) – $E_{1\text{см}}^{1\%}$.

Молярный показатель поглощения (погашения) – оптическая плотность раствора вещества с концентрацией вещества 1 моль/л и толщиной поглощающего слоя в 1 см (л/моль•см).

$$\varepsilon = \frac{M_{\text{м.}}}{10} \times E_{1\text{см}}^{1\%}$$

Удельный показатель поглощения (погашения) – оптическая плотность раствора вещества с концентрацией вещества 1% и толщиной поглощающего слоя в 1 см (100 мл/г•см).

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{10}{M_{\text{м.}}} \times \varepsilon$$

При указании на концентрацию раствора лекарственного вещества в моль/л (молярная концентрация) рассчитывается молярный показатель поглощения с использованием показателя оптической плотности:

$$\varepsilon = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C(\text{моль} / \text{л}) \times L} \quad (3.73)$$

При указании на концентрацию раствора лекарственного вещества в процентах рассчитывается удельный показатель поглощения с использованием показателя оптической плотности:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C(\%) \times L}$$

Для расчёта значений показателей поглощения (погашения) растворов лекарственных веществ предварительно нужно подготовить по методике растворы веществ, снять УФ-спектр, найти, при какой длине или длинах волн имеется максимум или максимум поглощения; при данной длине или длинах волн измеряют значения оптических плотностей и рассчитывают коэффициенты поглощения (погашения) раствора вещества.

Пример 151

УФ-спектр 0,002% раствора дибазола в 95% этаноле в области от 225 нм до 300 нм имеет максимумы при длинах волн 244 ± 2 нм; 275 ± 1 нм; 281 ± 1 нм и минимумы при длинах волн 230 ± 2 нм; 253 ± 2 нм; 279 ± 1 нм. Как приготовить спиртовой раствор дибазола и получить его спектр?

Для приготовления 0,002% спиртового раствора дибазола необходимо 0,2 г дибазола растворить в мерной колбе вместимостью 100 мл в 95% этаноле, довести объем раствора до метки. Получится 0,2% раствор, который необходимо разбавить в 100 раз. Для этого 1 мл приготовленного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят спиртом до метки.

Затем измеряют на спектрофотометре оптическую плотность 0,002% раствора дибазола в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя в

области от 225 нм до 300 нм через 5 нм, а вблизи максимумов и минимумов через 1 нм. По полученным значениям строят спектральную кривую зависимости оптической плотности от длины волны. На спектральной кривой отмечают длины волн, соответствующие максимальному и минимальному поглощениям. Они должны соответствовать длинам волн, приведенным в НД.

Пример 152

Кислота аскорбиновая в 0,001 моль/л растворе кислоты хлористоводородной при длине волны 243 нм имеет удельный показатель поглощения = 542,5 (100 мл/г•см). Для определения показателя приготовили 0,001% раствор кислоты аскорбиновой по следующей методике: около 0,05 г (точная навеска) кислоты аскорбиновой поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворили в 0,001 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, довели объем раствора до метки. 2 мл полученного раствора разбавили растворителем в мерной колбе вместимостью 100 мл, получили в итоге 0,001% раствор. Оптическая плотность исследуемого раствора составила 0,430 при длине волны 243 нм. Правильно ли проведена методика?

Концентрацию раствора кислоты аскорбиновой для определения удельного показателя поглощения рассчитывают по формуле:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L}$$

$$C_{\text{иссл.}} = D_{\text{иссл.}} / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times L) = 0,430 / (542,50 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см}) = 0,0008\%.$$

Практически концентрация раствора кислоты аскорбиновой составила 0,0008% вместо 0,001%. Оптическая плотность теоретическая составляет: $D_{\text{иссл.}} = C_{\text{иссл.}} \times E_{1\text{см}}^{1\%} \times L = 0,001\% \times 542,50 \times 1 \text{ см} = 0,543$. Значение теоретического показателя оптической плотности входит в интервал рекомендуемых для измерения значений оптической плотности – от 0,300 до 0,800. Так как концентрация приготовлена не точно, следует откорректировать навеску субстанции кислоты аскорбиновой. Для обеспечения точности взвешивания лучше брать навеску вещества как можно больше, в крайнем случае равную 0,100 г. Из нее следует приготовить вначале 0,1% раствор, используя мерную колбу на 100 мл, а затем разбавить его в 100 раз для получения раствора с требуемой концентрацией 0,001%. Для этого можно взять 2 мл 0,1% раствора и мерную колбу вместимостью 200 мл.

В практике количественного фармацевтического анализа наиболее часто используется удельный показатель поглощения (погашения) раствора. Чувствительность метода определяется удельным показателем поглощения (погашения) раствора; чем больше данное значение, тем больше чувствительность анализа. Величины для веществ по данному показателю вычисляются путём проведения экспериментов с сериями растворов различных концентраций, рассчитывая значение по формуле

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C_{\text{иссл.}} \times L}$$

Пример 153

Рассчитайте удельный показатель поглощения раствора метандростенолона, если оптическая плотность исследуемого раствора в 95% этаноле составляет 0,520 с концентрацией 0,001% при длине волны 245 нм и толщине поглощающего слоя 10 мм.

Используется формула

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C_{\text{иссл.}} \times L}$$

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C_{\text{иссл.}} \times L) = 0,520 / (0,001\% \times 1 \text{ см}) = 520 \text{ (100 мл/г}\cdot\text{см)}.$$

Вывод: удельный показатель поглощения 0,001% раствора в 95% этаноле метандростенолона составляет 520 (100 мл/г•см).

Пример 154

Рассчитайте удельный показатель поглощения для гидрокортизона ацетата, если 0,2000 г вещества внесли в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворили и довели до метки 95% спиртом этиловым. 10 мл полученного разведения внесли в мерную колбу вместимостью 100 мл, довели 95% спиртом этиловым до метки. В такую же колбу внесли 5 мл второго разведения и довели до метки тем же растворителем. Оптическая плотность анализируемого раствора (242 нм) в кювете с толщиной рабочего слоя 1,0 см равна 0,400.

В данной методике используется двойное разведение.

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}}}{L \times a \times V_{\text{пип.}} \times V_{\text{пип.2}} \times 100} \quad (3.74)$$

$$\begin{aligned} E_{1\text{см}}^{1\%} &= (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}}) / (L \times a \times V_{\text{пип.}} \times V_{\text{пип.2}} \times 100) = \\ &= (0,400 \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл}) / (1 \text{ см} \times 0,2000 \text{ г} \times 10 \text{ мл} \times 5 \text{ мл} \times 100) = \\ &= 400 \text{ (100 мл/г}\cdot\text{см)}. \end{aligned}$$

Вывод: удельный показатель поглощения спиртового раствора гидрокортизона ацетата составляет 400 (100 мл/г•см).

Пример 155

Рассчитайте молярный показатель поглощения для сульфаниламида (стрептоцида) с М.м. = 172,2 г/моль, если его удельный показатель поглощения равен 915 (100 мл/г•см).

Используется формула

$$\varepsilon = \frac{M.\text{м.}}{10} \times E_{1\text{см}}^{1\%}$$

$$\begin{aligned} \varepsilon &= M.\text{м.} \times E_{1\text{см}}^{1\%} / 10 = 172,2 \text{ г/моль} \times 915 \text{ (100 мл/г}\cdot\text{см)} / 10 = \\ &= 15756,3 \text{ л/(моль}\cdot\text{см)}. \end{aligned}$$

Вывод: молярный показатель погашения для стрептоцида составляет 15756,3 л/(моль•см).

Пример 156

Рассчитайте удельный показатель поглощения для хлорамфеникола (левомицетина) с М.м. = 323,10 г/моль, если его молярный показатель поглощения равен 9693 л/(моль•см).

Используется формула

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{10}{M.м.} \times \varepsilon$$

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = 10 \times \varepsilon / M.м. = 10 \times 9693 \text{ л/(моль}\cdot\text{см)} / 323,10 \text{ г/моль} = 300 \text{ (100 мл/г}\cdot\text{см)}.$$

Вывод: удельный показатель погашения для левомецетина составляет 300 (100 мл/г•см).

Пример 157

Рассчитайте значение удельного показателя поглощения этинилэстрадиола (среднее значение), если навеску вещества массой 0,5248 г растворили в мерной колбе ёмкостью 100 мл в 95% этаноле (раствор А). В три мерные колбы по 50 мл вносили по 0,5 мл, 0,75 мл и 1 мл соответственно раствора А и доводили до метки 95% этанолом (раствор Б). Были измерены оптические плотности трёх полученных растворов Б: 0,367; 0,559 и 0,735 соответственно при длине 281 нм. Толщина поглощающего слоя кюветы составляет 10 мм. Соответствует ли значение удельного показателя поглощения раствора этинилэстрадиола требованиям ГФ?

Рассчитывают концентрацию раствора А:

$$C = (a / V_{\text{колбы}}) \times 100\% = (0,5248 \text{ г} / 100 \text{ мл}) \times 100\% = 0,5248\%.$$

Рассчитывают концентрации растворов для указанных объёмов разведений:

$$C_1 = C \times V_1 / V_{\text{колбы}} = 0,5248\% \times 0,5 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,005248\%.$$

$$C_2 = C \times V_2 / V_{\text{колбы}} = 0,5248\% \times 0,75 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,007872\%.$$

$$C_3 = C \times V_3 / V_{\text{колбы}} = 0,5248\% \times 1 \text{ мл} / 50 \text{ мл} = 0,010496\%.$$

Рассчитывают удельный показатель поглощения полученных растворов для каждого разведения:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C_{\text{иссл.}} \times L}$$

Для 0,005248%:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C_{\text{иссл.}} \times L) = 0,367 / (0,005248\% \times 1 \text{ см}) = 69,94 \text{ (100 мл/г}\cdot\text{см)}.$$

Для 0,007872%:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C_{\text{иссл.}} \times L) = 0,559 / (0,007872\% \times 1 \text{ см}) = 71,02 \text{ (100 мл/г}\cdot\text{см)}.$$

Для 0,010496%:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C_{\text{иссл.}} \times L) = 0,735 / (0,010496\% \times 1 \text{ см}) = 70,03 \text{ (100 мл/г}\cdot\text{см)}.$$

Среднее значение: $69,94 + 71,02 + 70,03 / 3 = 70,33 \pm 0,49$ (100 мл/г•см).

Вывод: среднее значение удельного показателя поглощения раствора этинилэстрадиола в 95% этаноле составляет $70,33 \pm 0,49$ (100 мл/г•см). По ГФ 10 значение должно быть в пределах от 69,50 до 73,00 для 0,005% раствора в 95% этаноле – соответствует требованию ГФ.

При спектрофотометрических расчётах необходимо учитывать степень разведения раствора для каждого конкретного случая: для анализируемого и стандартного растворов. Расчёт разведения с учётом удельного показателя поглощения при экспресс-анализе экстенпоральных лекарственных форм проводят по формуле

$$V_{\text{колбы}} = \frac{C_{\text{иссл.}} \times E_{1\text{см}}^{1\%} \times L}{D_{\text{иссл.}}} \quad (3.75)$$

Пример 158

При спектрофотометрическом определении раствора левомицетина при длине волны 278 нм и удельном показателе поглощения 298 (100 мл/г•см) концентрация раствора составила 0,15%. Толщина поглощающего слоя кюветы составляет 10 мм. Наименьшая ошибка при спектрофотометрическом определении раствора левомицетина прослеживается при оптической плотности 0,434. Рассчитайте разведение для приготовления раствора левомицетина.

Используется формула

$$V_{\text{колбы}} = \frac{C \times E_{1\text{см}}^{1\%} \times L}{D_{\text{иссл.}}}$$

$$V_{\text{колбы}} = C \times E_{1\text{см}}^{1\%} \times L / D_{\text{иссл.}} = 0,15\% \times 298 \times 1 \text{ см} / 0,434 = 102,99 \text{ мл} \approx 100 \text{ мл.}$$

Вывод: разведение раствора левомицетина должно быть в колбе на 100 мл, т. е. в соотношении 1:100.

Приборы. Фармакопея не указывает конкретные типы приборов, рекомендованные для выполнения измерений. В нашей стране применяются как отечественные, так и импортные приборы. Для обеспечения единства измерений рекомендуется при эксплуатации прибора точно придерживаться установленных рабочих условий. Особенно важно обеспечить метрологическое обслуживание приборов в отношении их калибровки как по шкале длин волн, так и по фотометрической шкале. Это обслуживание, как правило, проводят соответствующие государственные метрологические организации.

Факторы, влияющие на воспроизводимость и правильность результатов.

Для получения достоверных данных необходимо строго следовать инструкции по уходу за прибором и его эксплуатации, обращать внимание на такие факторы, как точность толщины кювет и их спектральная пропускаемость.

Кюветы, применяемые для испытуемого и контрольного растворов, должны быть одинаковыми и иметь одну и ту же спектральную пропускаемость, если они содержат только один растворитель. В ином случае необходимо внести соответствующую поправку.

Особое внимание следует обращать на чистоту кювет. Нельзя касаться пальцами наружных поверхностей кюветы, на них не должна попадать жидкость (растворитель или испытуемый раствор). Следует также учитывать возможные ограничения, связанные с использованием растворителей. Спектрофотометрия в УФ-области широко используется для количественного определения лекарственных средств и включена во все современные фармакопеи. Чувст-

вительность метода определяется в основном способностью вещества к поглощению и выражается, как было указано выше, молярным коэффициентом поглощения. Предельные концентрации веществ, анализируемые при помощи спектрофотометрии, как правило, меньше, чем в титриметрических или гравиметрических методах. Этим объясняется использование спектрофотометрии при определении небольших количеств веществ, особенно в различных лекарственных формах.

Основным условием для количественного анализа является соблюдение закона Бугера – Ламберта – Бера в пределе соответствующих концентраций. Для проверки соответствия закону строят график зависимости (поглощение – длина волны) или рассчитывают фактор для каждого стандартного раствора и определяют область концентраций, в пределах которой величина D / C остается постоянной.

Существуют и применяются два принципиально различных способа спектрофотометрических количественных определений. По одному из них содержание вещества в процентах рассчитывают на основании предварительно вычисленной величины поглощения, чаще по величине $E_{1\text{см}}^{1\%}$.

$$C = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}}}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times a} \quad (3.76)$$

Основным недостатком приведенного определения является общеизвестный факт: различные спектрофотометры (даже различные приборы одной и той же модели и одного производства) дают значительные отклонения по величине поглощения для одного и того же стандартного раствора.

Более достоверные и воспроизводимые результаты обеспечивают сравнение поглощения испытуемого вещества с поглощением стандартного образца, определенного в тех же условиях. При этом учитываются многочисленные факторы, влияющие на спектрофотометрические измерения, например, установка длины волны, ширина щели, поглощение кюветы и растворителя и др.

Спектрофотометрическое количественное определение содержания лекарственного вещества при анализе индивидуальных веществ должно быть связано с применением специально приготовленного стандартного образца этого вещества. Стандартные образцы – это вещества, с которыми проводят сравнение испытуемых лекарственных средств при их анализе с использованием физико-химических методов. Эти образцы подразделяются на ГСО и РСО. ГСО представляет собой особо чистый образец субстанции лекарственного вещества.

Выпуск ГСО осуществляют в соответствии с фармакопейной статьей. Фармакопейная статья на ГСО разрабатывается и пересматривается предприятиями (организациями), выпускающими или разрабатывающими лекарственные средства, согласовывается с Государственным научно-исследовательским институтом по стандартизации лекарственных средств и утверждается в установленном порядке. В качестве РСО используют образцы серийных лекарственных веществ, соответствующих требованиям фармакопейной статьи. При расчете количественного содержания определяемого вещества в лекарственной форме учитывают фактическое содержание данного вещества в РСО.

Определение содержания веществ спектрофотометрическим способом возможно несколькими способами:

1. Определение содержания вещества при использовании стандартного образца.
2. Определение содержания вещества по его удельному показателю поглощения.

2.4.1. Определение содержания вещества при использовании стандартного образца

При количественных расчётах с использованием метода стандартного образца при спектрофотометрии используются различные формулы (табл. 9).

Таблица 9

Методы расчёта количественного содержания с использованием стандартного образца вещества

Тип метода	Формула расчёта, г, мл или %
Без использования растворения в субстанции ($C_{\text{станд.}} = \%$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times 100\%}{D_{\text{станд.}}} \quad (3.77)$
Без использования растворения в субстанции ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}}}{D_{\text{станд.}}} \quad (3.78)$
С использованием растворения в субстанции ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times a} \quad (3.79)$
С использованием однократного разведения в субстанции ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{нуп.}}} \quad (3.80)$
С использованием однократного разведения в субстанции ($C_{\text{станд.}} = \%$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{нуп.}}} \quad (3.81)$
С использованием однократного разведения в субстанции ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{нуп.}}} \quad (3.82)$
	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{нуп.}}} \quad (3.83)$
С использованием однократного разведения в мягких лекарственных формах ($C_{\text{станд.}} = \%$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{нуп.}}} \quad (3.84)$

Тип метода	Формула расчёта, г, мл или %
С использованием растворения в таблетках в пересчёте на среднюю массу одной таблетки или массу порошка ($C_{\text{станд.}} = \%$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times 100\%} \quad (3.85)$
С использованием однократного разведения в таблетках в пересчёте на среднюю массу одной таблетки или массу порошка ($C_{\text{станд.}} = \%$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{тип.}} \times 100\%} \quad (3.86)$
С использованием растворения в таблетках в пересчёте на среднюю массу одной таблетки или массу порошка ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a} \quad (3.87)$
С использованием растворения в жидких лекарственных формах ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{лек.формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a} \quad (3.88)$
С использованием однократного разведения в таблетках в пересчёте на среднюю массу одной таблетки или массу порошка ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{тип.}}} \quad (3.89)$
Без использования разведения с указанием на вид концентрации раствора стандартного образца, без указания методики приготовления РСО и объёма лекарственной формы в жидких лекарственных формах ($C_{\text{станд.}} = \%$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{лек.формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times 100\%} \quad (3.90)$
С использованием однократного разведения с указанием на вид концентрации раствора стандартного образца, без указания методики приготовления РСО в жидких лекарственных формах ($C_{\text{станд.}} = \%$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{лек.формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{тип.}} \times 100\%} \quad (3.91)$
Без использования разведения с указанием на вид концентрации раствора стандартного образца, без указания методики приготовления РСО в жидких лекарственных формах ($C_{\text{станд.}} = \%$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{лек.формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times 100\%} \quad (3.92)$

Тип метода	Формула расчёта, г, мл или %
С использованием однократного разведения без указания на вид концентрации раствора стандартного образца, с указанием методики приготовления РСО в субстанциях	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. стандарт.}} \times V_{\text{кобы1}} \times V_{\text{кобы2}} \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ стандарт.}} \times V_{2 \text{ стандарт.}} \times a \times V_{\text{тип.}}} \quad (3.93)$
С использованием однократного разведения без указания на вид концентрации раствора стандартного образца, с указанием методики приготовления РСО в однократном разведении в субстанциях	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. стандарт.}} \times V_{\text{кобы1}} \times V_{\text{кобы2}}}{D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ стандарт.}} \times V_{2 \text{ стандарт.}} \times a \times V_{\text{тип.}}} \quad (3.94)$
С использованием однократного разведения без указания на вид концентрации раствора стандартного образца, с указанием методики приготовления РСО в однократном разведении в жидких лекарственных формах	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. стандарт.}} \times V_{\text{кобы1}} \times V_{\text{кобы2}} \times V_{\text{лек. формы}}}{D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ стандарт.}} \times V_{2 \text{ стандарт.}} \times a \times V_{\text{тип.}}} \quad (3.95)$
С использованием однократного разведения без указания на вид концентрации раствора стандартного образца, с указанием методики приготовления РСО в однократном разведении в таблетках в пересчёте на среднюю массу одной таблетки или массу порошка	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. стандарт.}} \times V_{\text{кобы1}} \times V_{\text{кобы2}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ стандарт.}} \times V_{2 \text{ стандарт.}} \times a \times V_{\text{тип.}}} \quad (3.96)$
Без использования разведения с указанием на вид концентрации раствора стандартного образца, с указанием методики приготовления РСО в однократном разведении в жидких лекарственных формах ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. стандарт.}} \times V_{\text{кобы}}}{D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ стандарт.}} \times V_{2 \text{ стандарт.}} \times a} \quad (3.97)$
С использованием однократного разведения с указанием на вид концентрации раствора стандартного образца, с указанием методики приготовления РСО в однократном разведении в жидких лекарственных формах ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)	$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. стандарт.}} \times V_{\text{кобы1}} \times V_{\text{кобы2}}}{D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ стандарт.}} \times V_{2 \text{ стандарт.}} \times a \times V_{\text{тип.}}} \quad (3.98)$

С использованием растворения в субстанции ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)

Пример 159

Рассчитайте содержание платифиллина гидротартрата в растворе для инъекций, если 1,0 мл препарата обработали соответствующим реактивом, довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная на фотоколориметре при синем светофилтре, равна 0,480. Оптическая плотность в опыте с 1,0 мл раствора стандартного образца, содержащего 0,002 г/мл платифиллина гидротартрата, составила 0,490.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}}}{D_{\text{станд.}} \times a}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}}) / (D_{\text{станд.}} \times a) = \\ = (0,480 \times 0,002 \text{ г/мл} \times 50 \text{ мл}) / (0,490 \times 1 \text{ мл}) = 0,098 \text{ г/мл} \approx 0,1 \text{ г/мл}.$$

Вывод: содержание платифиллина гидротартрата в растворе составляет 0,1 г/мл.

С использованием однократного разведения в субстанции ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)

Пример 160

Рассчитайте содержание левомицетина стеарата в субстанции. Около 0,04 г (точная навеска) левомицетина стеарата растворяют в 95% этаноле в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора этанолом до метки (раствор А). 10 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора этанолом до метки (раствор Б). Определяют оптическую плотность полученного раствора Б на спектрофотометре при длине волны 272 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность 0,002% раствора стандартного образца левомицетина стеарата при длине волны 275 нм. $D_{\text{иссл.}} = 0,360$; $D_{\text{станд.}} = 0,400$.

Перевод концентрации раствора стандартного вещества из % в г/мл:
 $0,002\% / 100\% = 0,00002 \text{ г/мл}$.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) = \\ = (0,360 \times 0,00002 \text{ г/мл} \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 100\%) / (0,400 \times 0,04 \text{ г} \times 10 \text{ мл}) = \\ = 45\%.$$

Вывод: содержание активного вещества (левомицетина стеарата) в субстанции левомицетина стеарата составляет 45%.

С использованием однократного разведения в субстанции ($C_{\text{станд.}} = \%$)

Пример 161

Навеску субстанции кортизона ацетата, равную 0,1010 г, поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворили в 95% спирте и довели объем колбы тем же растворителем до метки. 2 мл полученного раствора помести-

ли в мерную колбу вместимостью 200 мл и довели объем колбы тем же растворителем до метки. У полученного раствора измерили оптическую плотность при длине волны 238 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Раствор сравнения – 95% спирт этиловый. Параллельно измерили оптическую плотность раствора ГСО кортизона ацетата. Сделайте заключение о качестве лекарственного средства, если $D_{\text{иссл.}} = 0,405$; $D_{\text{станд.}} = 0,390$; $C_{\text{станд.}} = 0,001\%$. Содержание кортизона ацетата в субстанции по ФС должно быть от 96,0% до 104,0%.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) = \\ = (0,405 \times 0,001\% \times 100 \text{ мл} \times 200 \text{ мл}) / (0,390 \times 0,1010 \text{ г} \times 2 \text{ мл}) = 102,8\%.$$

Вывод: содержание кортизона ацетата в субстанции составляет 102,8%.

С использованием однократного разведения в субстанции

$$(C_{\text{станд.}} = \text{г/мл})$$

Пример 162

Рассчитайте количественное содержание фосфотиамин (в г/мл) в пересчёте на сухую массу субстанции. Около 0,05 г (точная навеска) препарата растворяют в растворе фосфатного буфера с pH от 6,95 до 7,05 в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объём раствора до метки тем же растворителем. 2 мл этого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора до метки тем же буферным раствором. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 268 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор фосфатного буфера. Параллельно производят измерение оптической плотности раствора стандартного образца фосфотиамин. Оптические плотности исследуемого и стандартного растворов соответственно равны 0,360 и 0,490. Содержание тиамина хлорида в 1 мл раствора стандартного образца тиамина хлорида составляет 0,00002 г. 1,31 – коэффициент пересчёта тиамина хлорида на фосфотиамин. Точная масса препарата, взятая на анализ, составляет 0,0512 г. Потеря в массе при высушивании субстанции фосфотиамин составляет 5%.

Рассчитывают массу сухой навески субстанции фосфотиамин:

$$0,0512 \text{ г} - 100\%$$

$$X \text{ г} - 5\%. X = 0,00256 \text{ г} - \text{масса влаги.}$$

$$\text{Масса сухой навески: } 0,0512 \text{ г} - 0,00256 \text{ г} = 0,04864 \text{ г.}$$

Рассчитывают содержание в граммах на 1 мл раствора стандартного образца фосфотиамин: $0,00002 \text{ г} \times 1,31 = 0,0000262 \text{ г}$ фосфотиамин в 1 мл раствора стандартного образца.

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип}}) = \\ = (0,360 \times 0,0000262 \text{ г/мл} \times 100 \text{ мл} \times 50 \text{ мл}) / (0,490 \times 0,04864 \text{ г} \times 2 \text{ мл}) = \\ = 98,93\%.$$

Вывод: содержание фосфотиаминa в субстанции фосфотиаминa составляет 98,93%.

С использованием однократного разведения в мягких
лекарственных формах
($C_{\text{станд.}} = \%$)

Пример 163

На анализ поступила мазь индометациновая 10%. Рассчитайте содержание индометацина в лекарственной форме, если 0,5 г мази нагрели с 25 мл 95% этанола на водяной бане до растворения основы. После охлаждения раствор профильтровали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Затем повторили экстракцию индометацина 20 мл этанола, экстракт профильтровали через тот же фильтр в ту же мерную колбу. Объем объединенного фильтрата довели этанолом до метки. 1 мл полученного раствора разбавили этанолом до 50 мл и измерили его оптическую плотность при длине волны 320 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, которая составила 0,780. Раствор сравнения – 95% этанол. Оптическая плотность 0,002% раствора РСО индометацина, измеренная в тех же условиях, равна 0,750.

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип}}) = \\ = (0,780 \times 0,002\% \times 50 \text{ мл} \times 50 \text{ мл}) / (0,750 \times 0,5 \text{ г} \times 1 \text{ мл}) = 10,4\%.$$

Вывод: содержание индометацина в мази индометацина составляет 10,4%.

С использованием растворения в таблетках или порошках в пересчёте
на среднюю массу одной таблетки или массу порошка
($C_{\text{станд.}} = \%$)

Пример 164

Рассчитайте содержание рибофлавина в порошках:

Рибофлавина

Тиаминa бромидa по 0,002

Кислоты аскорбиновой 0,1

Глюкозы 0,25,

если оптическая плотность раствора, полученного растворением в 10,0 мл воды очищенной навески порошка массой 0,0192 г, измеренная на фотокolorиметре в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 445 нм, равна 0,255. Оптическая плотность раствора, содержащего 2,5 мл 0,004% стандартного раствора рибофлавина и 7,5 мл воды очищенной, равна 0,235. Оцените качество приготовленной лекарственной формы по содержанию рибофлавина в соответствии с Приказом МЗ РФ № 751н от 26.10.2015.

Суммарная масса порошка Р = 0,002 г + 0,002 г + 0,1 г + 0,25 г = 0,354 г.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times 100\%}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times P) / (D_{\text{станд.}} \times a \times 100\%) = \\ = (0,255 \times 0,004\% \times 10 \text{ мл} \times 0,354 \text{ г}) / (0,235 \times 0,0192 \text{ г} \times 100\%) = 0,0079 \text{ г.}$$

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитывают отклонение в содержании кислоты аскорбиновой:
0,002 г – 100%.

$$(0,0079 \text{ г} - 0,002 \text{ г}) - X\%. X = +295\%.$$

Прописанной массе 0,002 г (до 0,2 г) соответствует отклонение $\pm 20\%$.

Вывод: по количественному содержанию рибофлавина данная лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

С использованием однократного разведения в таблетках в пересчёте на среднюю массу одной таблетки или массу порошка
($C_{\text{станд.}} = \%$)

Пример 165

Рассчитайте содержание преднизолона в таблетках по 0,001 г, если точную навеску порошка растертых таблеток 0,0525 г взболтали с 25 мл 95% этанола в мерной колбе вместимостью 50 мл. Затем объем довели этанолом до метки, раствор перемешали и профильтровали. 25 мл фильтрата разбавили этанолом до 50 мл в мерной колбе. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная при длине волны 242 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, равна 0,450. Раствор сравнения – 95% этанол. Такое же измерение повторили с 0,001% раствором РСО преднизолона, при этом оптическая плотность составила 0,420. Средняя масса одной таблетки равна 0,050 г. Соответствует ли лекарственная форма требованиям ГФ Х? Должно быть не менее 0,0009 г и не более 0,0011 г.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}} \times 100\%}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}} \times 100\%) = \\ = (0,450 \times 0,001\% \times 50 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 0,050 \text{ г}) / \\ / (0,420 \times 0,0525 \text{ г} \times 25 \text{ мл} \times 100\%) = 0,001 \text{ г.}$$

Вывод: по количественному содержанию преднизолона таблетки преднизолона приготовлены удовлетворительно.

С использованием растворения в таблетках в пересчёте на среднюю массу одной таблетки или массу порошка
($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)

Пример 166

Удовлетворяют ли таблетки синэстрола по количественному содержанию требованиям ФС, если для раствора, полученного растворением 0,3005 г порошка растертых таблеток в 95% этаноле в мерной колбе вместимостью 100 мл, оптическая плотность составляет 0,550, для раствора ГСО синэстрола с содержанием 0,00003 г/мл оптическая плотность

составляет 0,560 при длине волны 280 нм с толщиной поглощающего слоя 1 см? Содержание синэстрола должно быть не менее 0,0009 г и не более 0,0011 г, считая на среднюю массу одной таблетки. Средняя масса одной таблетки составляет 0,101 г.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times P) / (D_{\text{станд.}} \times a) = \\ = (0,550 \times 0,00003 \text{ г/мл} \times 100 \text{ мл} \times 0,101 \text{ г}) / (0,560 \times 0,3005 \text{ г}) = 0,00098 \text{ г.}$$

Вывод: по количественному содержанию синэстрола таблетки синэстрола соответствуют требованию ФС на препарат.

Пример 167

Из навески растёртых таблеток препарата метандростенолона массой 0,25 г (декларируемое содержание метандростенолона в таблетках составляет от 0,9 мг до 1,1 мг) приготовили сернокислый раствор объёмом 25 мл и измерили оптическую плотность приготовленного раствора. Параллельно измерили оптическую плотность в той же кювете стандартного раствора метандростенолона с концентрацией 0,0001 г/мл. Рассчитайте содержание метандростенолона в таблетках метандростенолона в пересчёте на среднюю массу одной таблетки, если средняя масса одной таблетки составляет 0,1 г, а найденное соотношение оптических плотностей $D_{\text{иссл.}} / D_{\text{станд.}} = 0,9980$. Отвечает ли рассчитанное содержание метандростенолона в таблетках декларируемому значению?

В соответствии с законом Бугера – Ламберта – Бера для исследуемого и стандартного растворов можно записать равенство:

$$D_{\text{иссл.}} = \varepsilon \times C_{\text{иссл.}} \times L$$

$$D_{\text{станд.}} = \varepsilon \times C_{\text{станд.}} \times L$$

Сокращая левые и правые части двух уравнений, получаем

$$D_{\text{иссл.}} / D_{\text{станд.}} = C_{\text{иссл.}} / C_{\text{станд.}}$$

Выражаем значение концентрации стандартного раствора вещества из соотношения

$$C_{\text{иссл.}} = D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} / D_{\text{станд.}}$$

Молярная концентрация стандартного раствора равна (переводим концентрацию в г/л в моль/л):

$$C_{\text{станд.}} = C_{\text{станд.}} \times 10^{-3} / \text{М.м.} = 0,0001 \text{ г/мл} \times 10^{-3} / \text{М.м.} = 0,1 \text{ г/л} / \text{М.м.} \\ (\text{моль/л}).$$

Рассчитаем массу метандростенолона в исходном растворе:

$$V_{\text{колбы}} = 25 \text{ мл} = 0,025 \text{ л.}$$

$$C = C_{\text{иссл.}} \times \text{М.м.} \times V_{\text{колбы}}$$

$$C = (D_{\text{иссл.}} / D_{\text{станд.}}) \times (0,1 / \text{М.м.}) \times \text{М.м.} \times V_{\text{колбы}} = 0,025 \times (D_{\text{иссл.}} / D_{\text{станд.}})$$

Рассчитаем содержание метандростенолона на содержание в одной таблетке: количество растёртых таблеток разделить на содержание вещества в пересчёте на среднюю массу одной таблетки:

$$n = 0,25 \text{ г} / 0,1 \text{ г} = 2,5 \text{ г.}$$

$$m = C / n = (0,025 / n) \times (D_{\text{иссл.}} / D_{\text{станд.}}) = (0,025 / 2,5 \text{ г}) \times 0,9980 = 0,00998 \text{ г} = 9,98 \text{ мг.}$$

Вывод: содержание метандростенолона в таблетках метандростенолона составляет 9,98 мг в пересчёте на среднюю массу одной таблетки, что не соответствует декларируемому значению.

С использованием растворения в жидких лекарственных формах

$$(C_{\text{станд.}} = \text{г/мл})$$

Пример 168

Дана лекарственная форма состава:

Фурацилина 0,02 г

Раствора натрия хлорида 0,9% – 100 мл.

Рассчитайте содержание фурацилина в г, если оптическая плотность испытуемого раствора, полученного прибавлением к 0,5 мл лекарственной формы 6 мл воды очищенной и 3,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, оказалась равной 0,350, а оптическая плотность стандартного раствора, полученного прибавлением к 0,5 мл 0,02% раствора фурацилина тех же реактивов, равна 0,330. Измерения проводили на спектрофотометре при длине волны 450 нм в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см. Раствор сравнения – вода очищенная.

Перевод концентрации стандартного раствора фурацилина из % в г/мл:

$$C_{\text{станд.}} = \frac{V_{1\text{станд.}} \times C_{\text{станд.}}}{100\% \times V_1}$$

$$C_{\text{станд.}} = (V_{1\text{станд.}} \times C_{\text{станд.}}) / (100\% \times V_1) = (0,5 \text{ мл} \times 0,02\%) / (100\% \times 10 \text{ мл}) = 0,00001 \text{ г/мл.}$$

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{лек. формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{лек. формы}}) / (D_{\text{станд.}} \times a) = (0,350 \times 0,00001 \text{ г/мл} \times 10 \text{ мл} \times 100 \text{ мл}) / (0,330 \times 0,5 \text{ мл}) = 0,021 \text{ г.}$$

Вывод: содержание фурацилина в лекарственной форме составляет 0,021 г.

С использованием однократного разведения в таблетках в пересчёте на среднюю массу одной таблетки или массу порошка

$$(C_{\text{станд.}} = \text{г/мл})$$

Пример 169

Сделайте заключение о качестве таблеток нитроксилина 0,05 г, покрытых оболочкой, если при спектрофотометрическом определении точную навеску порошка растёртых таблеток массой 0,3975 г поместили в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавили 20 мл воды очищенной и довели 0,2 моль/л раствором натрия гидроксида до метки. После фильтрования 2 мл раствора разбавили 0,2 моль/л раствора натрия гидроксида до 250 мл. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, составляет 0,405. Оптическая плотность раствора стандартного образца, содержащего 0,000003 г РСО нитроксилина в 1 мл, со-

Содержание нитроксолина в одной таблетке должно быть не менее 0,04625 г и не более 0,05375 г.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) = \\ = (0,405 \times 0,000003 \text{ г/мл} \times 250 \text{ мл} \times 250 \text{ мл} \times 0,195 \text{ г}) / (0,395 \times 0,3975 \text{ г} \times 2 \text{ мл}) = \\ = 0,048 \text{ г.}$$

Вывод: по количественному содержанию нитроксолина в таблетках нитроксолина лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

Пример 170

Дана лекарственная форма состава:

Рибофлавина 0,005 г.

Сахара 0,1 г.

Рассчитайте содержание рибофлавина, если 0,02 г порошка растворили в 10 мл воды очищенной при нагревании на водяной бане (раствор А). К 1 мл раствора А прибавили точно 9 мл воды очищенной. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная на спектрофотометре при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, равна 0,420. Раствор сравнения – вода очищенная. Параллельно измерили оптическую плотность раствора, содержащего 2,5 мл 0,004% раствора рибофлавина и 7,5 мл воды очищенной, которая составила 0,440.

Перевод концентрации раствора рибофлавина из % в г/мл:

$$C_{\text{станд.}} = \frac{V_{\text{1станд.}} \times C_{\text{станд.}}}{100\% \times V_{\text{колбы1}}}$$

$$C_{\text{станд.}} = (V_{\text{1станд.}} \times C_{\text{станд.}}) / (100\% \times V_{\text{колбы1}}) = \\ = (2,5 \text{ мл} \times 0,004\%) / (100\% \times 10 \text{ мл}) = 0,00001 \text{ г/мл.}$$

Суммарная масса порошка P = 0,005 г + 0,1 г = 0,105 г.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) = \\ = (0,420 \times 0,00001 \text{ г/мл} \times 10 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 0,105 \text{ г}) / (0,440 \times 0,02 \text{ г} \times 1 \text{ мл}) = \\ = 0,005 \text{ г.}$$

Вывод: лекарственная форма по количественному содержанию рибофлавина приготовлена удовлетворительно.

Без использования разведения с указанием на вид концентрации раствора стандартного образца, без указания методики приготовления РСО и объёма лекарственной формы в жидких лекарственных формах
(C_{станд.} = %)

Пример 171

Рассчитайте количественное содержание дезоксикортикостерона ацетата в масляном растворе для инъекций (в % и в г/мл), если навеску массой 0,1145 г лекарственной формы обработали концентрированной фосфорной ки-

слотой по методике ГФ Х (ст. 204), оптическая плотность полученного окрашенного раствора составила 0,455. Параллельно проводили определение в 2 мл 0,025% спиртового раствора стандартного образца дезоксикортикостерона ацетата, оптическая плотность которого составила 0,380. Средняя плотность масляного раствора равна 0,917 г/мл.

Объём лекарственной формы (содержание в одной ампуле) масляного раствора дезоксикортикостерона ацетата составляет 1 мл. Так как для анализа представлен масляный раствор, то его консистенцию приравнивают к твёрдому веществу. Следовательно, необходимо взять не объём лекарственной формы, а массу лекарственной формы (Р), которую необходимо рассчитать по формуле

$$m = V \times \rho$$

$$m = V \times \rho = 1 \text{ мл} \times 0,917 \text{ г/мл} = 0,917 \text{ г.}$$

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{лек. формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times 100\%}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{лек. формы}}) / (D_{\text{станд.}} \times a \times 100\%) = \\ = (0,455 \times 0,025\% \times 0,917 \text{ г}) / (0,380 \times 0,1145 \text{ г} \times 100\%) = 0,0023 \text{ г/мл.}$$

В процентах:

$$0,0023 \text{ г/мл} \times 100\% = 0,23\%.$$

Вывод: содержание дезоксикортикостерона ацетата в масляном растворе составляет 0,0023 г/мл или 0,23%.

С использованием однократного разведения с указанием на вид концентрации раствора стандартного образца, без указания методики приготовления РСО в жидких лекарственных формах
($C_{\text{станд.}} = \%$)

Пример 172

Рассчитайте содержание стрептомицина сульфата в глазных каплях:

Стрептомицина сульфата 0,2

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

если 1,0 мл лекарственной формы довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 50,0 мл (раствор А). Оптическая плотность раствора, полученного добавлением к 10 мл раствора А 2,0 мл 0,2 моль/л раствора натрия гидроксида, 8,0 мл 1% раствора железосамонийевого квасцов, измеренная на фотоколориметре при длине волны 540 нм в кювете с толщиной слоя 20 мм, равна 0,451. Оптическая плотность 10,0 мл 0,04% стандартного раствора стрептомицина сульфата, приготовленного по той же методике, составила в тех же условиях 0,475. Оцените качество приготовленной лекарственной формы по содержанию стрептомицина сульфата в соответствии с Приказом МЗ РФ № 751н от 26.10.2015.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{лек. формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}} \times 100\%}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{лек. формы}}) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}} \times 100\%) = \\ = (0,451 \times 0,04\% \times 50 \text{ мл} \times 10 \text{ мл}) / (0,475 \times 1 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 100\%) = 0,019 \text{ г.}$$

Рассчитывают отклонение по Приказу МЗ РФ № 751н от 26.10.2015:
0,2 г – 100%.

$(0,019 - 0,2 \text{ г}) - X\% . X = - 0,181 \text{ г} \times 100\% / 0,2 \text{ г} = -90,5\% .$

Норма допустимого отклонения по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 составляет $\pm 8\%$.

Вывод: лекарственная форма по количественному содержанию стрептомицина сульфата не соответствует требованию НД, лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Без использования разведения с указанием на вид концентрации раствора стандартного образца, без указания методики приготовления РСО в жидких лекарственных формах
 $(C_{\text{станд.}} = \%)$

Пример 173

Фурацилина 0,2

Натрия хлорида 9,0

Воды для инъекций до 1 л.

Дайте заключение о качестве лекарственной формы по количественному содержанию фурацилина, если оптическая плотность раствора, полученного смешиванием 1 мл лекарственной формы, 15 мл воды очищенной и 4 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, измеренная при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 3 мм, равна 0,295. Оптическая плотность раствора РСО фурацилина, полученного смешиванием 1 мл 0,02% раствора РСО по той же методике, равна 0,290. Содержание фурацилина в 1 мл препарата должно быть не менее 0,000194 г и не более 0,000206 г.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{лек. формы}}}{D_{\text{станд.}} \times a \times 100\%}$$

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{лек. формы}}) / (D_{\text{станд.}} \times a \times 100\%) = \\ &= (0,295 \times 0,02\% \times 1000 \text{ мл}) / (0,290 \times 1 \text{ мл} \times 100\%) = 0,203 \text{ г в 1 л.} \\ 0,203 \text{ г} / 1000 \text{ мл} &= 0,000203 \text{ г/мл.} \end{aligned}$$

Вывод: по количественному содержанию фурацилина лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

С использованием однократного разведения без указания на вид концентрации раствора стандартного образца, с указанием методики приготовления РСО в субстанциях

Пример 174

Навеску субстанции аминазина, равную 0,1248 г, поместили в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворили в растворе кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,01 моль/л, и довели объем колбы тем же растворителем до метки. 1 мл полученного раствора поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл и довели объем колбы тем же растворителем до метки. У полученного раствора измерили оптическую плотность при длине волны 255 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – раствор кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,01 моль/л. Параллельно измерили

оптическую плотность раствора РСО аминазина. Рассчитайте содержание действующего вещества, если $D_{\text{иссл.}} = 0,415$, $D_{\text{станд.}} = 0,420$.

Приготовление раствора РСО: навеску ГСО аминазина, равную 0,1563 г, поместили в мерную колбу вместимостью 250 мл растворили в растворе кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,01 моль/л и довели объем колбы тем же растворителем до метки. 2 мл полученного раствора поместили в мерную колбу вместимостью 200 мл, и довели объем колбы тем же растворителем до метки.

Используется формула:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. стандарт.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ стандарт.}} \times V_{2 \text{ стандарт.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. стандарт.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%) /$$

$$/ (D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ стандарт.}} \times V_{2 \text{ стандарт.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) =$$

$$= (0,415 \times 0,1563 \text{ г} \times 2 \text{ мл} \times 200 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 100\%) /$$

$$/ (0,420 \times 250 \text{ мл} \times 200 \text{ мл} \times 0,1248 \text{ г} \times 1 \text{ мл}) = 99,00\%.$$

Вывод: содержание действующего вещества – аминазина в субстанции составляет 99,00%.

Пример 175

Оцените качество фурацилина по количественному содержанию (должно быть не менее 98,0% и не более 102,0% в пересчете на сухое вещество), если 0,07532 г анализируемого образца растворили в 30 мл ДМФА и довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл (раствор А). 5,0 мл раствора А довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная на фотокориметре при длине волны 375 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, равна 0,527. Оптическая плотность ГСО фурацилина, приготовленного по той же схеме из навески массой 0,07496 г, в тех же условиях равна 0,519. Потеря в массе при высушивании равна 0,35%.

Расчёт массы влаги в навеске ГСО фурацилина:

0,07496 г – 100%

X г – 0,35%. $X = 0,35\% \times 0,07496 \text{ г} / 100\% = 0,00026 \text{ г}.$

Расчёт сухой навески ГСО фурацилина:

0,07496 г – 0,00026 г = 0,0747 г.

Рассчитываем содержание фурацилина в субстанции фурацилина:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. стандарт.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ стандарт.}} \times V_{2 \text{ стандарт.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. стандарт.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%) /$$

$$/ (D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ стандарт.}} \times V_{2 \text{ стандарт.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) =$$

$$= (0,527 \times 0,0747 \text{ г} \times 5 \text{ мл} \times 250 \text{ мл} \times 250 \text{ мл} \times 100\%) /$$

$$/ (0,519 \times 250 \text{ мл} \times 250 \text{ мл} \times 0,07532 \text{ г} \times 5 \text{ мл}) = 100,71\%.$$

Вывод: содержание фурацилина в субстанции фурацилина составляет 99,49%, что соответствует требованию ФС: должно быть от 98,00% до 102,00%.

С использованием однократного разведения без указания на вид концентрации раствора стандартного образца, с указанием методики приготовления РСО в однократном разведении в жидких лекарственных формах

Пример 176

Нитрофурала (фурацилина) 0,05

Спирта этилового 70% – 75 мл.

К 1,5 мл препарата прибавили 8,5 мл воды очищенной. К 1 мл полученного раствора прибавили 7 мл воды, 2 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л, перемешали. Через 20 мин измерили оптическую плотность раствора при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 3 мм. Раствор сравнения – вода очищенная. Параллельно измерили оптическую плотность раствора, содержащего 0,5 мл раствора РСО нитрофурала, 7,5 мл воды и 2 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л. Сделайте заключение о качестве препарата, если $D_{\text{иссл.}} = 0,465$, $D_{\text{станд.}} = 0,480$.

Приготовление раствора РСО: навеску ГСО нитрофурала, равную 0,0395 г, поместили в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворили в воде и довели объем колбы водой до метки.

$V_{\text{развед. (станд) (1)}} = 200 \text{ мл};$

$V_{\text{развед. (станд) (2)}} = 0,5 \text{ мл} + 7,5 \text{ мл} + 2,0 \text{ мл} = 10 \text{ мл};$

$V_{\text{развед. (преп) (1)}} = 1,5 \text{ мл} + 8,5 \text{ мл} = 10 \text{ мл};$

$V_{\text{развед. (преп) (2)}} = 1,0 \text{ мл} + 7,0 \text{ мл} + 2,0 \text{ мл} = 10 \text{ мл}.$

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{лек. формы}}}{D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ станд.}} \times V_{2 \text{ станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}}$$

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{лек. формы}}) / \\ &/ (D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ станд.}} \times V_{2 \text{ станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) = \\ &= (0,465 \times 0,0395 \text{ г} \times 0,5 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 75 \text{ мл}) / \\ &/ (0,480 \times 200 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 1,5 \text{ мл} \times 1 \text{ мл}) = 0,0478 \text{ г}. \end{aligned}$$

Рассчитывают относительную ошибку в содержании фурацилина:
0,05 г – 100%.

$(0,0478 \text{ г} - 0,05 \text{ г}) - X\%.$ $X = -4,4\%.$

Норма допустимого отклонения по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 составляет $\pm 15\%$.

Вывод: содержание фурацилина в лекарственной форме соответствует требованию НД.

Без использования разведения с указанием на вид концентрации раствора стандартного образца, с указанием методики приготовления РСО в однократном разведении в жидких лекарственных формах

$$(C_{\text{станд.}} = \text{г/мл})$$

Пример 177

Оцените качество раствора цианокобаламина 0,02% для инъекций, если 5 мл препарата довели до метки водой очищенной в мерной колбе вместимостью 50 мл. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 361 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм составила 0,445.

Для приготовления раствора ГСО 0,0494 г цианокобаламина довели до метки водой очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл. 2 мл полученного раствора довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 50 мл. Оптическая плотность раствора ГСО в тех же условиях составила 0,409. Содержание цианокобаламина в 1 мл препарата согласно ФС должно быть от 180 до 220 мкг.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. станд.}} \times V_{\text{колбы}}}{D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ станд.}} \times V_{2 \text{ станд.}} \times a}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. станд.}} \times V_{\text{колбы}}) / (D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ станд.}} \times V_{2 \text{ станд.}} \times a) = (0,445 \times 0,0494 \text{ г} \times 2 \text{ мл} \times 50 \text{ мл}) / (0,409 \times 100 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 5 \text{ мл}) = 0,000215 \text{ г или } 215 \text{ мкг.}$$

Вывод: содержание цианокобаламина в препарате 0,02% раствора цианокобаламина составляет 215 мкг, что соответствует требованию НД на препарат (должно быть от 180 до 220 мкг).

С использованием однократного разведения с указанием на вид концентрации раствора стандартного образца, с указанием методики приготовления РСО в однократном разведении в жидких лекарственных формах ($C_{\text{станд.}} = \text{г/мл}$)

Пример 178

Оцените качество кордиамина по содержанию диэтиламида никотиновой кислоты, если 1 мл препарата довели до метки 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 100 мл. 1 мл полученного раствора довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 200 мл. Оптическая плотность этого раствора при длине волны 264 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм равна 0,428.

Для приготовления раствора РСО 0,4875 г диэтиламида никотиновой кислоты довели до метки 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 200 мл. 1 мл полученного раствора довели до метки тем же растворителем в мерной колбе вместимостью 200 мл. Оптическая плотность раствора РСО в тех же условиях составила 0,422. Содержание диэтиламида никотиновой кислоты в 1 мл препарата должно быть согласно ФС от 0,240 до 0,260 г.

Для расчёта количественного содержания вещества в препарате используется формула:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ станд.}} \times V_{2 \text{ станд.}} \times a \times V_{\text{пил.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв. станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}) / (D_{\text{станд.}} \times V_{1 \text{ станд.}} \times V_{2 \text{ станд.}} \times a \times V_{\text{пил.}}) = (0,428 \times 0,4875 \text{ г} \times 1 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 200 \text{ мл}) / (0,422 \times 200 \text{ мл} \times 200 \text{ мл} \times 1 \text{ мл} \times 1 \text{ мл}) = 0,2472 \text{ г.}$$

Вывод: содержание диэтиламида никотиновой кислоты в препарате составляет 0,2472 г в 1 мл, что соответствует НД на препарат (должно быть от 0,240 г до 0,260 г в 1 мл).

2.4.2. Определение содержания вещества при использовании удельного показателя поглощения

Если мы знаем оптическую плотность стандартного раствора лекарственного вещества, и рассчитаем удельный показатель поглощения раствора лекарственного вещества, то так же сможем рассчитать содержание лекарственного вещества (табл. 10).

Таблица 10

Формулы расчёта количественного содержания с использованием удельного показателя поглощения (погашения)

Тип метода	Формула расчёта, г; %
Без использования разведения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в субстанции	$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.}}{E_{1см}^{1\%} \times L} \quad (3.99)$
Без использования разведения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в таблетках	$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.} \times P}{E_{1см}^{1\%} \times L \times a} \quad (3.100)$
С использованием растворения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в субстанции	$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.} \times V_{колбы}}{E_{1см}^{1\%} \times L \times a} \quad (3.101)$
С использованием однократного разведения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в субстанции	$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.} \times V_{колбы1} \times V_{колбы2}}{E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times V_{тит.}} \quad (3.102)$
С использованием растворения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в таблетках в пересчёте на среднюю массу одной таблетки или массу порошка	$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.} \times V_{колбы} \times P}{E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times 100\%} \quad (3.103)$
С использованием однократного разведения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в одной таблетке, капсуле, порошке, суппозитории, драже	$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.} \times V_{колбы1} \times V_{колбы2} \times P}{E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times V_{тит.} \times 100\%} \quad (3.104)$
С использованием однократного разведения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в инъекционных растворах в г/мл	$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.} \times V_{колбы1} \times V_{колбы2}}{E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times V_{тит.} \times 100\%} \quad (3.105)$

Без использования разведения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в субстанции

Пример 179

Рассчитайте содержание левомицетина в водном растворе в %, если при спектрофотометрическом определении его оптическая плотность составила 0,590. Удельный показатель поглощения раствора 295 (100 мл/г•см). Толщина поглощающего слоя = 1 см.

Используется формула

$$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.}}{E_{1см}^{1\%} \times L}$$

$$C_{иссл.} = D_{иссл.} / (E_{1см}^{1\%} \times L) = 0,590 / (295 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см}) = 0,002 \text{ г/мл.}$$

$$0,002 \text{ г/мл} \times 100\% = 0,2\%.$$

Вывод: содержание левомицетина в водном растворе составляет 0,2%.

Без использования разведения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в таблетках

Пример 180

Рассчитайте содержание резерпина в таблетках резерпина по 0,0001 г в пересчёте на среднюю массу одной таблетки.

Около 0,8 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток резерпина по 0,0001 г помещают в колбу с притёртой пробкой, прибавляют 25 мл хлороформа и энергично встряхивают в течение 3 мин. После отстаивания хлороформное извлечение фильтруют через фильтр, смоченный хлороформом, в мерную колбу ёмкостью 100 мл. Извлечение повторяют ещё 2 раза с использованием 20 и 15 мл хлороформа, фильтруют в ту же мерную колбу, объём доводят хлороформом до метки и перемешивают. На спектрофотометре измеряют оптическую плотность хлороформного раствора резерпина при длине волны 269 нм и содержание высчитывают в пересчёте на среднюю массу одной таблетки. Оптическая плотность хлороформного извлечения резерпина составляет 0,210, толщина поглощающего слоя в кювете составляет 1 см. Удельный показатель поглощения раствора резерпина составляет 275 (100 мл/г•см). Средняя масса одной таблетки резерпина по 0,0001 г составляет 0,105 г.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times P}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times P) / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a) = (0,210 \times 0,105 \text{ г}) / (275 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см} \times 0,8 \text{ г}) = 0,0001 \text{ г.}$$

Вывод: содержание резерпина в таблетках резерпина по 0,0001 г составляет 0,0001 г, что удовлетворяет требованиям НД.

С использованием растворения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в субстанции

Пример 181

Рассчитайте концентрацию фуразолидона в полученном растворе по следующей методике: при количественном определении фуразолидона оптическая плотность раствора, полученного растворением навески субстанции фуразолидона массой 0,1092 г в 50 мл растворителя, равна 0,465. Удельный показатель поглощения раствора 750 (100 мл/г•см). Толщина поглощающего слоя 1 см.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}}}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}}) / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a) = (0,465 \times 50 \text{ мл}) / (750 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см} \times 0,1092 \text{ г}) = 0,28 \text{ г/мл.}$$

Вывод: содержание фуразолидона в растворе составляет 0,28 г/мл.

С использованием однократного разведения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в субстанции

Пример 182

Навеску субстанции промазина гидрохлорида, равную 0,0630 г, поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворили в растворе кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,01 моль/л, и довели объем колбы тем же растворителем до метки. 1 мл полученного раствора поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл и довели объем колбы тем же растворителем до метки. У полученного раствора измерили оптическую плотность при длине волны 251 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – раствор кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,01 моль/л. Рассчитайте содержание действующего вещества, если $D_{иссл.} = 0,468$, удельный показатель поглощения раствора 744 (100 мл/г•см).

Используется формула

$$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.} \times V_{колбы1} \times V_{колбы2}}{E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times V_{пип.}}$$
$$C_{иссл.} = (D_{иссл.} \times V_{колбы1} \times V_{колбы2}) / (E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times V_{пип}) =$$
$$= (0,468 \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл}) / (744 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см} \times 0,0630 \text{ г} \times 1 \text{ мл}) =$$
$$= 99,85\%.$$

Вывод: содержание действующего вещества – промазина гидрохлорида в субстанции составляет 99,85%.

Пример 183

Дайте заключение о качестве ретинола ацетата по количественному определению с учетом требований НД (должно быть ретинола ацетата в субстанции не менее 97%), если оптическая плотность раствора, полученного разведением навески 0,0302 г субстанции в мерной колбе вместимостью 100 мл, с последующим разведением 1 мл полученного раствора то же в мерной колбе вместимостью 100 мл, измеренная при длине волны 326 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, составила 0,458. Удельный показатель поглощения раствора ретинола ацетата в абсолютном спирте 1550 (100 мл/г•см).

Первый вариант.

$$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.} \times V_{колбы1} \times V_{колбы2}}{E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times V_{пип.}}$$
$$C_{иссл.} = (D_{иссл.} \times V_{колбы1} \times V_{колбы2}) / (E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times V_{пип}) =$$
$$= (0,458 \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл}) / (1550 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см} \times 0,0302 \text{ г} \times 1 \text{ мл}) =$$
$$= 97,84\%.$$

Второй вариант.

Расчёт молярного коэффициента погашения ретинола ацетата:

$$\varepsilon = E_{1см}^{1\%} \times M.м. / 10.$$

$$\text{Молярная масса ретинола ацетата } (C_{22}H_{32}O_2) = 22 \times 12 + 32 + 16 \times 2 =$$
$$= 328 \text{ г/моль}.$$

$$\varepsilon = 1550,0 \text{ л/(моль} \cdot \text{см)} \times 328 / 10 = 50840 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1} \text{ при } \lambda = 326 \text{ нм}.$$

Расчёт содержания ретинола ацетата в 1 г субстанции:

$$X = m(\text{ретинола ацетата}) \times 100\% / m_0$$

$V = 100 \text{ мл} = 0,1 \text{ л}$ – объём исходного анализируемого раствора препарата.

Для определения C рассчитаем сначала концентрацию с измеряемого раствора в соответствии с основным законом светопоглощения:

$$D_{\text{иссл.}} = \epsilon \times C_{\text{иссл.}} \times L.$$

Концентрация равна:

$$C_{\text{иссл.}} = D_{\text{иссл.}} / \epsilon \times L = 0,458 / 50840 \times 1 = 9,00 \times 10^{-6} \text{ моль/л.}$$

Концентрация исходного анализируемого раствора в 100 раз больше концентрации измеряемого раствора:

$$C(\text{ретинола ацетата}) = 100 \times C = 9,00 \times 10^{-4} \text{ моль/л.}$$

$$m(\text{ретинола ацетата}) = 9,00 \times 10^{-4} \text{ моль/л} \times 328 \text{ г/моль} \times 0,1 \text{ л} = 0,02952 \text{ г.}$$

Расчёт навески по сравнению с навеской условия задачи, выраженной в %:

$$C_{\text{иссл.}} = (0,02952 \text{ г} / 0,0302 \text{ г}) \times 100\% = 97,75\%.$$

Вывод: содержание ретинола ацетата в субстанции составляет 97,75% (по норме фармакопейной статьи не менее 97,0 и не более 100,0%), что соответствует норме ФС.

С использованием растворения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в таблетках в пересчёте на среднюю массу одной таблетки или массу порошка

Пример 184

Рассчитайте содержание преднизолона в таблетках по 0,001 г, если масса 20 таблеток преднизолона составляет 1,040 г, а навеска порошка растёртых таблеток 0,0631 г, удельный показатель поглощения раствора 415 (100 мл/г•см) при длине волны = 242 нм, при толщине поглощающего слоя в 1 см, объём раствора 100 мл, $D_{\text{иссл.}} = 0,498$. По ФС содержание должно быть 0,0009–0,00111 г на таблетку, в пересчёте на среднюю массу одной таблетки.

Рассчитывают среднюю массу одной таблетки: $P = 1,040 \text{ г} / 20 = 0,052 \text{ г}$.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}} \times P}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a \times 100\%}$$

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}} \times P) / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a \times 100\%) = \\ &= (0,498 \times 100 \text{ мл} \times 0,052 \text{ г}) / (415 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см} \times 0,0631 \text{ г} \times 100\%) = \\ &= 0,00098 \text{ г.} \end{aligned}$$

В соответствии с ОФС «Таблетки» ГФ 11, том 2, с. 154, при определении концентрации лекарственного вещества при содержании вещества от 0,001 до 0,01 г допускается отклонение $\pm 10\%$.

$$0,001 \text{ г} - 100\%$$

$$(0,00098 \text{ г} - 0,001 \text{ г}) - X\%. \quad X = -0,02\%.$$

Вывод: по содержанию преднизолона 0,00098 г в таблетках преднизолона по 0,001 г, данные таблетки приготовлены удовлетворительно.

С использованием однократного разведения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в одной таблетке, капсуле, порошке, суппозитории, драже

Пример 185

При анализе таблеток метилтестостерона из точной навески порошка растёртых таблеток 0,0508 г приготовили 50 мл спиртового раствора, 10 мл которого развели этанолом снова до 50 мл. Оптическая плотность разведения составила 0,550, удельный показатель поглощения раствора 535 (100 мл/г•см), при длине волны 241 нм, толщина поглощающего слоя в кювете = 1 см. Сделайте заключение о качестве таблеток метилтестостерона, его содержание в таблетках должно быть 0,0045–0,0055 г, считая на среднюю массу одной таблетки. Масса 20 таблеток метилтестостерона составляет 1,980 г.

Рассчитывают среднюю массу одной таблетки: $P = 1,980 \text{ г} / 20 = 0,099 \text{ г}$.

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a \times V_{\text{пип.}} \times 100\%}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P) / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a \times V_{\text{пип.}} \times 100\%) = \\ = (0,550 \times 50 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 0,099 \text{ г}) / \\ / (535 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см} \times 0,0508 \text{ г} \times 10 \text{ мл} \times 100\%) = 0,005 \text{ г}.$$

Вывод: по содержанию метилтестостерона 0,005 в таблетках метилтестостерона по 0,005 г, данные таблетки приготовлены удовлетворительно.

Пример 186

Рассчитайте содержание фуразолидона в таблетках, если навеску порошка растертых таблеток массой 0,1012 г растворили в мерной колбе вместимостью 25,0 мл. 0,6 мл полученного раствора довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность этого раствора при длине волны 360 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см составила 0,490. Удельный показатель поглощения фуразолидона в тех же условиях равен 985 (100 мл/г•см). Средняя масса одной таблетки 0,103 г.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a \times V_{\text{аликв.}} \times 100\%}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P) / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times a \times 100\%) = \\ = (0,490 \times 25 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 0,103 \text{ г}) / \\ / (985 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см} \times 0,1012 \text{ г} \times 0,6 \text{ мл} \times 100\%) = 0,021 \text{ г}.$$

Вывод: содержание фуразолидона в таблетках фуразолидона по 0,02 г составляет 0,021 г в пересчёте на среднюю массу одной таблетки.

С использованием однократного разведения, без указания на концентрацию раствора стандартного образца, в инъекционных растворах в г/мл

Пример 187

Нитрофурала (фурацилина) 0,02

Раствора натрия хлорида 0,9% – 100 мл.

К 0,5 мл препарата прибавили 7,5 мл воды очищенной, 2 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л, перемешали. Через 20 мин измерили оптическую плотность полученного раствора при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 3 мм. Раствор сравнения – вода очищенная. Сделайте заключение о качестве препарата по содержанию нитрофураля, если $D_{иссл.} = 0,360$, удельный показатель поглощения раствора 1600 (100 мл/г•см).

$$V_1 = 0,5 \text{ мл} + 7,5 \text{ мл} + 2 \text{ мл} = 10 \text{ мл.}$$

$$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.} \times V_{колбы} \times V_{лек.формы}}{E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times V_{пип.} \times 100\%}$$

$$\begin{aligned} C_{иссл.} &= (D_{иссл.} \times V_{колбы} \times V_{лек.формы}) / (E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times V_{пип.} \times 100\%) = \\ &= (0,360 \times 10 \text{ мл} \times 100 \text{ мл}) / (1600 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 0,3 \text{ см} \times 0,5 \text{ мл} \times 100\%) = \\ &= 0,015 \text{ г.} \end{aligned}$$

Рассчитаем отклонение по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015:

$$0,02 \text{ г} - 100\%.$$

$$(0,015 \text{ г} - 0,02 \text{ г}) - X\%. X = -25\%.$$

Прописанная масса фурацилина 0,02 г, ей соответствует интервал отклонения по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 $\pm 20\%$.

Вывод: по содержанию фурациллина данная лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Пример 187.

Оцените качество раствора прокаинамида (новокаинамида) 10% для инъекций, если 1 мл препарата довели до метки водой очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл. 1 мл полученного раствора довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность этого раствора при длине волны 280 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм составила 0,630. Удельный показатель поглощения прокаинамида равен 658 (100 мл/г•см). Содержание прокаинамида в 1 мл препарата согласно ФС должно быть от 0,097 до 0,103 г.

Используется формула

$$C_{иссл.} = \frac{D_{иссл.} \times V_{колбы1} \times V_{колбы2}}{E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times V_{пип.} \times 100\%}$$

$$\begin{aligned} C_{иссл.} &= (D_{иссл.} \times V_{колбы1} \times V_{колбы2}) / (E_{1см}^{1\%} \times L \times a \times V_{пип.} \times 100) = \\ &= (0,630 \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл}) / (658 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см} \times 1 \text{ мл} \times 1 \text{ мл} \times 100\%) = \\ &= 0,09576 \text{ г.} \end{aligned}$$

Вывод: содержание новокаинамида в 1 мл препарата – 10% новокаинамида для инъекций составляет 0,09576 г, что не соответствует требованию НД (должно быть от 0,097 г до 0,103 г в 1 мл).

2.4.3. Определение содержания вещества методом производной спектрофотометрии

В производной спектрофотометрии исходные спектры поглощения (нулевого порядка) преобразуются в спектры производных первого, второго и более

высокого порядков. Производная спектрофотометрия может быть использована как для целей идентификации веществ, так и для их количественного определения в многокомпонентных смесях, а также в тех случаях, когда имеется фоновое поглощение, вызванное присутствием веществ, содержание которых не регламентируется.

Процедура анализа аналогична применяемой в обычной спектрофотометрии, но вместо оптических плотностей используют производные. Готовят раствор испытуемого образца, настраивают прибор в соответствии с инструкцией производителя и рассчитывают количество определяемого вещества, как указано в частной фармакопейной статье.

Метод производной спектрофотометрии заключается в непосредственном измерении разности в поглощении при двух длинах волн, разделенных узким интервалом:

$$\Delta\lambda = \lambda_2 - \lambda_1. \quad (3.106)$$

Разность в оптической плотности для двух длин волн, отнесенная к величине интервала между ними в пределе, представляет собой математическую производную спектра поглощения:

$$\Delta D_{\text{иссл.}} / \Delta\lambda = f(\lambda). \quad (3.107)$$

Пример 189

Приготовлен 0,001% раствор кофеина-натрия бензоата в 0,01 моль/л растворе натрия гидроксида. Измеряют спектры поглощения растворов препаратов в области 220–300 нм.

По графику определить, что при длине волны 280 нм вторая производная для бензоата натрия равна нулю. Поэтому для количественного определения кофеина в присутствии бензоата натрия необходимо использовать значения длин волн 272, 276, 280, 284, 288 нм.

Около 0,05 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30–40 мл воды очищенной, перемешивают в течение 10–15 мин, доводят водой до метки и дают отстояться 10–15 мин. Не взбалтывая, 2 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят до метки 0,01 моль/л раствором натрия гидроксида. Измеряют оптическую плотность раствора при длинах волн 272, 276, 280, 284, 288 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Параллельно измеряют значения оптической плотности стандартного раствора кофеина.

Приготовление стандартного раствора: 0,05 г (точная навеска) предварительно высушенного при температуре 80°C кофеина-натрия бензоата растворяют в воде очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят водой до метки. 1 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят до метки 0,01 моль/л раствором натрия гидроксида. В 1 мл стандартного раствора содержится 0,00001 г кофеина.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D''_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{D''_{\text{станд.}} \times \alpha \times V_{\text{тит.}}} \quad (3.108)$$

Определяют значения оптических плотностей исследуемого раствора лекарственного препарата и стандартного раствора при длинах волн: 272, 276, 280, 284 и 288 нм.

Полученные значения по двум растворам (исследуемому и стандартному) лекарственного вещества подставляют в формулу расчёта значений второй производной для обоих растворов:

$$D'' = 2 \times D^{272} - D^{276} - 2 \times D^{280} - D^{284} + 2 \times D^{288}$$

2.4.4. Определение содержания веществ в смесях при аддитивности оптических плотностей (метод Фирордта)

Если в анализируемом растворе находятся два поглощающих вещества, то суммарная оптическая плотность раствора будет складываться из оптических плотностей каждого из компонентов.

$$D_{\text{иссл.}} = D_1 + D_2 + \dots + D_n = (\epsilon_1 \times C_1 + \epsilon_2 \times C_2 + \dots + \epsilon_n \times C_n) \times L$$

В конкретных примерах будут разбираться ситуационные задачи и методы расчёта концентраций только для **двухкомпонентных лекарственных форм**.

Спектры поглощения двух компонентов накладываются друг на друга в широком диапазоне длин волн

Измерение оптической плотности смеси проводят при двух длинах волн, каждый компонент двухкомпонентной смеси которой имеет максимум поглощения при определённой длине волны. При этом длины волн накладываются друг на друга в широком интервале. Необходимо решить систему из двух уравнений:

$$\begin{cases} D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1} = \epsilon_1^{\lambda_1} \times C_{\text{иссл.1}} \times L + \epsilon_2^{\lambda_1} \times C_{\text{иссл.2}} \times L \\ D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2} = \epsilon_1^{\lambda_2} \times C_{\text{иссл.1}} \times L + \epsilon_2^{\lambda_2} \times C_{\text{иссл.2}} \times L \end{cases}$$

Значения молярных коэффициентов поглощения берут либо из справочных таблиц, либо экспериментально высчитывают при той длине волны, при которой проводят фотометрические определения с использованием стандартных растворов лекарственных веществ.

Рассчитывают концентрации первого и второго компонентов двухкомпонентной смеси по формулам

$$C_{\text{иссл.1}} = \frac{D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2} \times \epsilon_1^{\lambda_1} - D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1} \times \epsilon_2^{\lambda_2}}{\epsilon_2^{\lambda_1} \times \epsilon_1^{\lambda_2} - \epsilon_1^{\lambda_1} \times \epsilon_2^{\lambda_2}} \quad (3.109)$$

$$C_{\text{иссл.2}} = \frac{D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2} \times \epsilon_1^{\lambda_1} - D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1} \times \epsilon_1^{\lambda_2}}{\epsilon_2^{\lambda_1} \times \epsilon_1^{\lambda_2} - \epsilon_1^{\lambda_1} \times \epsilon_2^{\lambda_2}} \quad (3.110)$$

Количественное определение компонентов двухкомпонентной смеси в случае наложение длин волн в широких интервалах можно проводить только спектрофотометрически, фотоколориметрически – невозможно.

При спектрофотометрическом определении смеси двух веществ с налагающимися спектрами в широком диапазоне длин волн оптическая плотность каждого компонента рассчитывается по системе из двух уравнений:

$$\begin{cases} D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1} = D_{\text{иссл.1}}^{\lambda_1} + D_{\text{иссл.2}}^{\lambda_1} = \varepsilon_1^{\lambda_1} \times C_1 + \varepsilon_2^{\lambda_1} \times C_2 \\ D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2} = D_{\text{иссл.1}}^{\lambda_2} + D_{\text{иссл.2}}^{\lambda_2} = \varepsilon_1^{\lambda_2} \times C_1 + \varepsilon_2^{\lambda_2} \times C_2 \end{cases} \quad (3.111)$$

Решая систему уравнений относительно неизвестных концентраций первого и второго компонентов, получаем уравнение расчёта концентраций первого и второго компонентов. При этом концентрация выражается в процентах:

$$C_{\text{иссл.1}} = \frac{D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2} \times \varepsilon_2^{\lambda_1} - D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1} \times \varepsilon_2^{\lambda_2}}{\varepsilon_2^{\lambda_2} \times \varepsilon_1^{\lambda_1} - \varepsilon_1^{\lambda_2} \times \varepsilon_2^{\lambda_1}} \quad (3.112)$$

$$C_{\text{иссл.2}} = \frac{D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2} \times \varepsilon_1^{\lambda_2} - D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1} \times \varepsilon_1^{\lambda_1}}{-\left(\varepsilon_2^{\lambda_2} \times \varepsilon_1^{\lambda_1} + \varepsilon_1^{\lambda_2} \times \varepsilon_2^{\lambda_1}\right)} \quad (3.113)$$

Если концентрация определяемых веществ выражается в мг/мл или в г/мл, то формулы расчёта концентраций имеют вид за счёт молекулярного коэффициента поглощения раствора (0,01л/г•см):

$$\chi = \frac{E_{1\text{см}}^{1\%}}{10} \quad (3.114)$$

$$C_{\text{иссл.1}} = \frac{D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2} \times \chi_2^{\lambda_1} - D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1} \times \chi_2^{\lambda_2}}{\chi_2^{\lambda_2} \times \chi_1^{\lambda_1} - \chi_1^{\lambda_2} \times \chi_2^{\lambda_1}} \quad (3.115)$$

$$C_{\text{иссл.2}} = \frac{D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2} \times \chi_1^{\lambda_2} - D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1} \times \chi_1^{\lambda_1}}{-\left(\chi_2^{\lambda_2} \times \chi_1^{\lambda_1} + \chi_1^{\lambda_2} \times \chi_2^{\lambda_1}\right)} \quad (3.116)$$

Пример такого поглощения – спектрофотометрия смеси растворов папаверина гидрохлорида и дибазола. Количественный анализ раствора, содержащего смесь папаверина гидрохлорида и бендазола гидрохлорида (дибазола) при их совместном присутствии.

Пример 190 (для самостоятельного расчёта)

Смешаны два раствора для инъекций в одной шприце: раствор папаверина гидрохлорида 2% – 5 мл и раствор бендазола гидрохлорида (дибазола) 1% – 5 мл в шприце для инъекций на 10 мл. Рассчитать фактическое содержание каждого из действующих компонентов во вновь приготовленном растворе для инъекций.

Приготавливают стандартные растворы папаверина гидрохлорида и дибазола с концентрациями 0,002 г/мл (2 мг/мл) объёмами 100 мл. В мерных колбах вместимостью 50 мл приготавливают три эталонных раствора с содержанием папаверина гидрохлорида и дибазола по 0,0005; 0,00075 и 0,001 г/мл каждый с использованием стандартных растворов папаверина гидрохлорида и дибазола. Растворитель – 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной.

Для растворов с промежуточной концентрацией, т. е. с концентрацией 0,00075 г/мл обоих лекарственных веществ измеряют оптическую плотность веществ в интервалах длин волн от 260 до 320 нм через каждые 5 нм (раствор сравнения – 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной) и результаты заносят в таблицу. По данным таблицы строят графики спектров поглощения

папаверина гидрохлорида и дибазола в системе координат «оптическая плотность – длина волны» и определяют две длины волны, при которых наблюдается наибольшее различие в поглощении компонентов. Поглощением дибазола при длине волны 310 нм можно пренебречь, т. е. оптическая плотность равна нулю.

Определяют коэффициенты погашения (молекулярный и молярный) растворов папаверина гидрохлорида и дибазола; при выбранных длинах волн определяют оптические плотности, данные заносят в таблицу, и по закону Бугера – Ламберта – Бера рассчитывают коэффициенты погашения эталонных растворов веществ. Коэффициенты погашения при одной и той же длине волны для одного и того же вещества должны быть величиной постоянной и не должны зависеть от концентрации эталонных растворов.

Далее определяют в анализируемом растворе содержание обоих компонентов: пробу исследуемого раствора в мерной колбе на 50 мл доводят до метки 0,1 моль/л растворов кислоты хлористоводородной и тщательно перемешивают. Определяют оптическую плотность растворов при выбранных длинах волн (берут среднюю величину из 3 измерений) и рассчитывают содержания по формулам. М.м. (папаверина гидрохлорида) = 378,85 г/моль. М.м. (дибазола) = 244,70 г/моль.

Оборудование и реактивы:

1. Спектрофотометр любой марки с набором кварцевых кювет.
2. Мерные колбы вместимостью 50 мл – 7 штук.
3. Полумикробюретки на 5 мл – 2 штуки.
4. Мерные колбы вместимостью 100 мл – 4 штуки.
5. Субстанция папаверина гидрохлорида и бендазола гидрохлорида (дибазола) для приготовления стандартного раствора папаверина гидрохлорида и бендазола гидрохлорида (дибазола) с концентрацией 0,002 г/мл.
6. Раствор сравнения – 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной 200 мл.
7. 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной для приготовления стандартных растворов 200 мл.

1. Приготовление стандартных растворов папаверина гидрохлорида и дибазола.

Приготавливается стандартный раствор папаверина гидрохлорида и дибазола с концентрацией 0,002 г/мл. Отвешивают по 200 мг субстанций папаверина гидрохлорида и дибазола и растворяют по отдельности в 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной объёмом в мерной колбе на 100 мл.

2. Приготовление эталонных растворов папаверина гидрохлорида и дибазола.

Отметить 6 мерных колб вместимостью 50 мл следующими метками: «12,5 мл – папаверин», «18,75 мл – папаверин», «25 мл – папаверин», «12,5 мл – дибазол», «18,75 мл – дибазол», «25 мл – дибазол».

Для приготовления растворов двух субстанций необходимо отмерить мерной пипеткой по 12,5 мл, 18,75 мл и 25 мл стандартных растворов папаверина гидрохлорида и дибазола с концентрациями по 0,002 г/мл и поместить по отдельности заранее помеченные мерные колбы на 50 мл, довести объем рас-

твора до метки 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной, тщательно перемешать.

В результате операции разбавления в соответствии с метками мерных колб вместимостью 50 мл в 6 мерных колбах двух лекарственных веществ будет содержаться по 0,0005 г/мл; 0,00075 г/мл и 0,001 г/мл каждого лекарственного вещества.

3. Рассчитывают массовую (г/мл) и молярную (моль/л) концентрации эталонных растворов папаверина гидрохлорида и дибазола:

Массовая концентрация эталонных растворов обоих лекарственных веществ рассчитывается по формуле

$$C = C_{исх.} \times 1000 \text{ мл}$$

$$C = 0,0005 \text{ г/мл} \times 1000 \text{ мл} = 0,50 \text{ мг/мл}$$

$$C = 0,00075 \text{ г/мл} \times 1000 \text{ мл} = 0,75 \text{ мг/мл}$$

$$C = 0,001 \text{ г/мл} \times 1000 \text{ мл} = 1,00 \text{ мг/мл}$$

Молярная концентрация эталонных растворов обоих лекарственных препаратов рассчитывается по формуле

$$C = \frac{C_m \times 1000}{M.m.}$$

Молярная концентрация раствора папаверина гидрохлорида с концентрацией 0,0005 г/моль:

$$C = C_m \times 1000 / M.m. = 0,0005 \text{ г/моль} \times 1000 / 378,85 \text{ г/моль} = 0,00132 \text{ моль/л.}$$

Молярная концентрация раствора папаверина гидрохлорида с концентрацией 0,00075 г/моль:

$$C = C_m \times 1000 / M.m. = 0,00075 \text{ г/моль} \times 1000 / 378,85 \text{ г/моль} = 0,00198 \text{ моль/л.}$$

Молярная концентрация раствора папаверина гидрохлорида с концентрацией 0,001 г/моль:

$$C = C_m \times 1000 / M.m. = 0,001 \text{ г/моль} \times 1000 / 378,85 \text{ г/моль} = 0,00264 \text{ моль/л.}$$

Молярная концентрация раствора дибазола с концентрацией 0,0005 г/моль:

$$C = C_m \times 1000 / M.m. = 0,0005 \text{ г/моль} \times 1000 / 244,70 \text{ г/моль} = 0,00204 \text{ моль/л.}$$

Молярная концентрация раствора дибазола с концентрацией 0,00075 г/моль:

$$C = C_m \times 1000 / M.m. = 0,00075 \text{ г/моль} \times 1000 / 244,70 \text{ г/моль} = 0,00306 \text{ моль/л.}$$

Молярная концентрация раствора дибазола с концентрацией 0,001 г/моль:

$$C = C_m \times 1000 / M.m. = 0,001 \text{ г/моль} \times 1000 / 244,70 \text{ г/моль} = 0,00409 \text{ моль/л.}$$

4. Для эталонных растворов папаверина гидрохлорида и дибазола с содержанием 0,0005 г/мл, 0,00075 г/мл и 0,001 г/мл на спектрофотометре измеряют оптическую плотность при разных длинах волн относительно 0,1 моль/л

раствора кислоты хлористоводородной: в рабочую кювету наливают стандартный раствор папаверина гидрохлорида и дибазола по-отдельности, в кювету сравнения – 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной в интервале длин волн от 260 нм до 320 нм. Шаг исследования – 5 нм. Полученные значения записывают в табл. 11.

Таблица 11

**Значения оптических плотностей относительно длин волн
дибазола и папаверина гидрохлорида для растворов концентрацией
0,0005 г/мл**

λ , нм	D _{иссл.} папаверин	D _{иссл.} дибазол	λ , нм	D _{иссл.} папаверин	D _{иссл.} дибазол
260			295		
265			300		
270			305		
275			310		
280			315		
285			320		
290			325		

Таблица 12

**Значения оптических плотностей относительно длин волн
дибазола и папаверина гидрохлорида для растворов
с промежуточной концентрацией 0,00075 г/мл**

λ , нм	D _{иссл.} папаверин	D _{иссл.} дибазол	λ , нм	D _{иссл.} папаверин	D _{иссл.} дибазол
260			295		
265			300		
270			305		
275			310		
280			315		
285			320		
290			325		

Таблица 13

**Значения оптических плотностей относительно длин волн
дибазола и папаверина гидрохлорида для растворов с концентрацией
0,001 г/мл**

λ , нм	D _{иссл.} папаверин	D _{иссл.} дибазол	λ , нм	D _{иссл.} папаверин	D _{иссл.} дибазол
260			295		
265			300		
270			305		
275			310		
280			315		
285			320		
290			325		

5. Построение электронных спектров поглощения папаверина гидрохлорида и дибазола в координатах «оптическая плотность – длина волны» для двух веществ в одной системе координат, выбрать две аналитические длины волн, при которых наблюдается наибольшее различие в поглощении компонентов. Поглощение дибазола при 310 нм пренебречь, т. е. принять оптическую плотность дибазола за 0.

6. Определение коэффициентов погашения папаверина гидрохлорида и дибазола при выбранных длинах волн.

При выбранных длинах волн измеряют оптическую плотность всех эталонных растворов двух веществ по отдельности.

Расчёт удельного показателя поглощения эталонных растворов двух веществ по отдельности по формуле

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C \times L}$$

Расчёт молярного коэффициента погашения растворов по отдельности по закону Бугера – Ламберта – Бера (моль⁻¹•л•см⁻¹):

$$\varepsilon = \frac{M.M.}{10} \times E_{1\text{см}}^{1\%}$$

Расчёт молекулярного коэффициента поглощения растворов по отдельности по закону Бугера – Ламберта – Бера (мг⁻¹•мл•см⁻¹):

$$\chi = \frac{E_{1\text{см}}^{1\%}}{10}$$

Полученные данные заносят в табл. 14.

Таблица 14

Значения молярных коэффициентов погашения эталонных растворов папаверина гидрохлорида и дибазола

№ эталон. раствора	V эталон. раствора	Концентрация эталонного раствора		$D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1}$	$\varepsilon_1^{\lambda_1}$	$\chi_1^{\lambda_1}$	$D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2}$	$\varepsilon_2^{\lambda_2}$	$\chi_2^{\lambda_2}$
		мг/мл	моль/л						
Папаверина гидрохлорид									
1.	50,00	0,50	0,00132						
2.	50,00	0,75	0,00198						
3.	50,00	1,00	0,00264						
Сред. значение	50,00	0,75	0,00198						
Дибазол									
1.	50,00	0,50	0,00204						
2.	50,00	0,75	0,00306						
3.	50,00	1,00	0,00409						
Сред. значение	50,00	0,75	0,00306						

7. Количественное определение содержания папаверина гидрохлорида и дибазола в анализируемом растворе.

Пробу исследуемого раствора в мерной колбе на 50 мл доводят до метки 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и тщательно перемешивают. Определяют оптическую плотность раствора при двух длинах волн (берут среднюю величину из 2–3 измерений), и рассчитывают содержание по формулам. Полученные значения заносят в табл. 15.

Таблица 15

Результаты измерения оптической плотности анализируемого раствора смеси папаверина гидрохлорида и дибазола

№ п/п	Оптическая плотность $D_{\text{иссл.}}$	
	λ^1 (275 нм)	λ^2 (310 нм)
1.		
2.		
3.		
Среднее значение		

Расчёт содержания папаверина гидрохлорида в анализируемом растворе:

$$D_{\text{иссл.2}}^{\lambda^2} = (E_2^{\lambda^2} \times C_{\text{иссл.2}} + E_2^{\lambda^2} \times C_{\text{иссл.2}}) \times L$$

Расчёт содержания бендазола гидрохлорида (дибазола) в анализируемом растворе:

$$C_{\text{иссл.2}} = \frac{D_{\text{иссл.}}^{\lambda^2} \times \chi_1^{\lambda^2} - D_{\text{иссл.}}^{\lambda^2} \times \chi_1^{\lambda^1}}{-\left(\chi_2^{\lambda^2} \times \chi_1^{\lambda^1} + \chi_1^{\lambda^2} \times \chi_2^{\lambda^1}\right)}$$

Сделайте вывод по фактическому содержанию каждого из действующих веществ (папаверина гидрохлорида и дибазола) в приготовленном растворе для инъекций.

Пример решения задачи по количественному определению папаверина и бендазола гидрохлоридов с использованием показателя – удельного показателя поглощения указанных веществ.

Пример 190 (для самостоятельного расчёта)

Снимают спектры поглощения растворов на фотоэлектроколориметре КФК-3М. Приготавливают 100 мл 0,0005% раствора папаверина гидрохлорида и 100 мл 0,002% раствора дибазола в 0,1 моль/л кислоты хлористоводородной. Для этого точную массу папаверина гидрохлорида 0,05 г и дибазола 0,1 г помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, растворяют в 30–40 мл 0,1 моль/л кислоты хлористоводородной и доводят до метки тем же растворителем. 1 мл раствора папаверина гидрохлорида или 2 мл раствора дибазола переносят в мерные колбы вместимостью 100 мл и доводят до метки 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной.

Указанные растворы поочередно наливают в рабочую кювету длиной 1 см. Во вторую такую же кювету помещают раствор сравнения – 0,1 моль/л кислоты хлористоводородной. Кюветы помещают в соответствующее гнездо кюветодержателя и измеряют значения оптических плотностей растворов препаратов относительно раствора сравнения в области 220–290 нм. Полу-

ченные результаты измерений оформляют в виде таблицы и по ним рассчитывают удельный показатель поглощения каждого препарата по формуле

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C \times L}$$

Таблица 15

**Оптические характеристики субстанций папаверина
гидрохлорида и дибазола**

λ , нм	Папаверина гидрохлорид		Дибазол	
	$D_{\text{иссл.}}$	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	$D_{\text{иссл.}}$	$E_{1\text{см}}^{1\%}$
220,0				
223,0				
226,0				
229,0				
232,0				
235,0				
238,0				
241,0				
243,0				
246,0				
249,0				
252,0				
255,0				
258,0				
261,0				
264,0				
267,0				
270,0				
273,0				
276,0				
279,0				
282,0				
285,0				
288,0				

По полученным данным строят графики зависимости показателя поглощения электромагнитного излучения от его длины волны – спектры поглощения папаверина гидрохлорида и дибазола. Спектры поглощения позволяют выбрать оптимальные длины волн для выполнения анализа лекарственной формы. Обычно при выполнении анализа двухкомпонентных лекарственных препаратов в качестве аналитических выбирают такие длины волн, при которых наблюдаются максимальные значения величин поглощения растворов компонентов препарата. В данном случае они соответствуют максимуму поглощения растворов компонентов препарата – 250 нм для папаверина гидрохлорида и 270 нм для дибазола.

Определяют удельный показатель поглощения папаверина гидрохлорида и дибазола при 250 нм и 270 нм.

Папаверина гидрохлорид. Приготавливают серию из шести растворов, содержащих папаверина гидрохлорид в пределах от 0,0001% до 0,0006%. В качестве растворителя следует использовать 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной. Измерить оптическую плотность растворов при 250 нм и 270 нм. Полученные результаты оформить в виде таблицы и рассчитать значения удельных показателей поглощения.

Таблица 16

Удельные показатели поглощения раствора папаверина гидрохлорида

С, %	$\lambda = 250 \text{ нм}$		$\lambda = 270 \text{ нм}$	
	$D_{\text{иссл.}}$	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	$D_{\text{иссл.}}$	$E_{1\text{см}}^{1\%}$

Провести статистическую обработку значений удельного показателя поглощения.

Дибазол. Приготавливают серию из шести растворов дибазола с содержанием в пределах 0,0005–0,002%. В качестве растворителя следует использовать 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной. Измеряют оптическую плотность растворов при 250 нм и 270 нм. Полученные результаты оформляют в виде таблицы и рассчитывают значения удельных показателей поглощения.

Таблица 17

Удельные показатели поглощения раствора дибазола

С, %	$\lambda = 250 \text{ нм}$		$\lambda = 270 \text{ нм}$	
	$D_{\text{иссл.}}$	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	$D_{\text{иссл.}}$	$E_{1\text{см}}^{1\%}$

Провести статистическую обработку значений удельного показателя поглощения. Полученные данные использовать для расчета содержания компонентов лекарственной формы.

Провести количественное спектрофотометрическое определение содержания папаверина гидрохлорида и дибазола в таблетках методом Фирордта.

Около 0,05 г порошка растертых таблеток (пробу порошка взвесить с точностью до четвертого знака после запятой) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят до метки 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной. Отфильтровывают раствор, отбросив первые 15 мл фильтрата. 4 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной и перемешивают. Измеряют оптическую плотность при 250 и 270 нм. Содержание компонентов лекарственного препарата рассчитывают путем решения системы уравнений

$$D_{\text{иссл.1}}^{\lambda_1} = (E_1^{\lambda_1} \times C_{\text{иссл.1}} + E_2^{\lambda_2} \times C_{\text{иссл.2}}) \times L$$

$$D_{\text{иссл.2}}^{\lambda_2} = (E_2^{\lambda_2} \times C_{\text{иссл.2}} + E_1^{\lambda_1} \times C_{\text{иссл.1}}) \times L$$

Содержание папаверина гидрохлорида и дибазола в таблетках рассчитывают по формулам

$$C_1 = \frac{C_{\text{иссл.1}} \times P \times 100\%}{V_{\text{тит.}} \times a} \quad (3.117)$$

$$C_2 = \frac{C_{\text{иссл.2}} \times P \times 100\%}{V_{\text{тит.}} \times a} \quad (3.118)$$

Рассчитывают отклонения от прописанных масс в г, сравнивают с допустимыми нормами отклонений и делают заключение о соответствии содержания препаратов в лекарственной форме.

Сделайте вывод по фактическому содержанию действующих веществ в растворах.

Ещё вариант решения подобной задачи.

Пример 191 (для самостоятельного расчёта)

Таблетки папаверина гидрохлорида по 0,04 г и таблетки дибазола по 0,02 г. Взвешивают таблетки папаверина и дибазола гидрохлоридов. Рассчитывают массу навесок папаверина и дибазола гидрохлоридов для приготовления 100 мл 0,025% рабочих растворов с учетом того, что каждая таблетка папаверина гидрохлорида содержит 0,04 г действующего вещества, а дибазола – 0,02 г. Полученные навески количественно переносят в две отдельные колбы вместимостью по 100 мл, растворяют в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной и доводят раствором кислоты хлористоводородной до метки. Далее из рабочих растворов получают серии стандартных растворов с содержанием папаверина и дибазола гидрохлоридов по 0,00010%, 0,00015% и 0,00020%, доводя до метки 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной.

Получение спектров поглощения дибазола и папаверина гидрохлоридов.

Подготовка прибора и ход выполнения измерений описаны в теоретической части по спектрофотометрии. Кюветы кварцевые с толщиной слоя 1,0 см. Для растворов дибазола и папаверина гидрохлоридов с концентрацией 0,00015% снимают спектры поглощения в интервале длин волн от 260 до 325 нм с шагом 5 нм, для чего измеряют оптическую плотность растворов, последовательно меняя на приборе длину волны. В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной. Заполняют табл. 18.

Таблица 18

**Оптические плотности папаверина гидрохлорида и дибазола
с концентрациями 0,00015%**

λ, нм	D _{иссл.} пап.	D _{иссл.} диб.	λ, нм	D _{иссл.} пап.	D _{иссл.} диб.
260			295		
265			300		
270			305		
275			310		
280			315		
285			320		
290			325		

По данным таблицы на одном графике строят спектры поглощения папаверина и дибазола гидрохлоридов в координатах $D_{\text{иссл.}} - \lambda$. Отмечают на спектре $\lambda_1 = 275$ нм и $\lambda_2 = 310$ нм. При 275 нм наблюдают поглощение света обоими компонентами смеси, при 310 нм поглощением дибазола гидрохлорида можно пренебречь.

Измерение оптической плотности стандартных и испытуемых растворов. Проводят измерение оптической плотности стандартных растворов папаверина гидрохлорида при двух длинах волн $\lambda_1 = 275$ нм и $\lambda_2 = 310$ нм, стандартных растворов дибазола гидрохлорида – при $\lambda_1 = 275$ нм и испытуемого раствора – при двух длинах волн. Полученные данные заносят в табл. 19.

Таблица 19

**Оптические плотности стандартных и испытуемых растворов
папаверина гидрохлорида и дибазола**

С _{иссл.} , %	Стандартные растворы			Испытуемый раствор	
	Папаверина гидрохлорид		Дибазол	275 нм	310 нм
	275 нм	310 нм	275 нм		
0,00010					
0,00015					
0,00020					

Оборудование:

1. Спектрофотометр ПЭ-5400УФ с набором кювет или аналог.
2. Аналитические весы не ниже 2-го класса точности.
3. Пипетки по ГОСТ 20292-74, колбы по ГОСТ 1770-74.

Реактивы:

1. Кислота хлористоводородная по ГОСТ 14261-77, «о.с.ч.» и раствор.
2. Кислоты хлористоводородной концентрации 0,01 моль/л.
3. Вода деионизированная по ТУ-9452-001-46824383-00.

Расчётный метод (метод удельного показателя поглощения раствора):

$$\sum D_{\text{иссл.}}^{\lambda} = D_{\text{пап.}}^{\lambda} + D_{\text{диб.}}^{\lambda}$$

Для вычисления двух неизвестных достаточно составить два уравнения, выражающих суммарную оптическую плотность раствора при двух выбранных нами длинах волн. Уравнения в этом случае имеют вид:

– при длине волны 275 нм

$$\sum D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1} = E_{1\text{см}}^{1\% \lambda_1} \times C_{\text{иссл.пап.}} \times L + E_{1\text{см}}^{1\% \lambda_1} \times C_{\text{иссл.диб.}} \times L$$

– при длине волны 310 нм

$$\sum D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2} = E_{1\text{см}}^{1\% \lambda_2} \times C_{\text{иссл.пап.}} \times L$$

По формуле

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C_{\text{иссл.}} \times L}$$

рассчитывают удельные коэффициенты поглощения папаверина и дибазола гидрохлоридов по данным измерений оптических плотностей двух стандартных растворов.

Примечание: удельные коэффициенты поглощения при одной и той же длине волны для одного и того же вещества должны быть величиной постоянной и не зависеть от концентрации. Для расчета используют усредненные величины.

Далее для вычисления концентрации папаверина и дибазола гидрохлоридов в исследуемом растворе решают систему линейных уравнений, приведенных выше.

Сделайте вывод по фактическому содержанию действующих веществ в исследуемых растворах.

Другой вариант решения задания при совместном содержании и определении папаверина гидрохлорида и дибазола в одной лекарственной форме – сложном дозированном порошке.

Пример 191

Анализируется лекарственная форма состава:

Папаверина гидрохлорида 0,02

Дибазола 0,02

Сахара 0,2.

Смешай.

Выдай такую дозу № 10.

Точную навеску одного порошка массой 0,24 г вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,001 моль/л растворе кислоты хлористоводородной, объём доводят этим же раствором до метки и тщательно перемешивают (раствор А). 15 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл, объём доводят до метки 0,001 моль/л раствором кислоты хлористоводородной, тщательно перемешивают и измеряют оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 310 нм (для расчёта папаверина гидрохлорида) и 276 нм (для расчёта дибазола), в кювете с толщиной поглощающего слоя (расстояние между гранями внутренними кюветы кварцевой) в 1 см. Удельный показатель поглощения папаверина гидрохлорида при длине волны 310 нм составляет 211,1 (100 мл/г•см), удельный показатель поглощения раствора дибазола при длине волны 276 нм составляет 448,60 (100 мл/г•см). Показатель поглощения папаверина гидрохлорида при 276 нм относительно его максимального поглощения при 310 нм составляет 70,3%. Оптическая плотность анализируемого раствора при длине волны 310 нм составляет 0,300; оптическая плотность анализируемого раствора при длине волны 276 нм составляет 0,706.

Суммарная масса одного порошка составляет $P = 0,02 \text{ г} + 0,02 \text{ г} + 0,2 \text{ г} = 0,24 \text{ г}$.

Для расчёта содержания папаверина гидрохлорида в лекарственной форме используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D^{\lambda_1} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times V_{\text{пип.}} \times a \times 100\%}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D^{\lambda_1} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P) / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times V_{\text{пип.}} \times a \times 100\%) = \\ = (0,300 \times 100 \text{ мл} \times 200 \text{ мл} \times 0,24 \text{ г}) / (211,1 \times 15 \text{ мл} \times 0,24 \text{ г} \times 100\%) = 0,019 \text{ г}.$$

Для расчёта содержания дибазола в лекарственной форме используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{\left(D^{\lambda_2} - \frac{D^{\lambda_1} \times 70,3\%}{100\%} \right) \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times V_{\text{пил.}} \times a \times 100\%} \quad (3.119)$$

$$C_{\text{иссл.}} = [(D^{\lambda_2} - (D^{\lambda_1} \times 70,3\% / 100\%)) \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P] / [E_{1\text{см}}^{1\%} \times V_{\text{пил.}} \times a \times 100\%] = [(0,706 - (0,300 \times 70,3\% / 100\%)) \times 100 \text{ мл} \times 200 \text{ мл} \times 0,24 \text{ г}] / [448,60 \times 15 \text{ мл} \times 0,24 \text{ г} \times 100\%] = 0,021 \text{ г}.$$

Вывод: содержание папаверина гидрохлорида в лекарственной форме составляет 0,019 г; дибазола – 0,021 г.

Третий вариант анализа смеси папаверина гидрохлорида и дибазола – количественный анализ таблеток «Папазол».

Пример 192

Выполнить количественный анализ лекарственной формы спектрофотометрическим методом (метод Фирордта) активных компонентов таблеток «Папазол»: папаверина гидрохлорида 0,03; дибазола 0,03 г, наполнители.

Приготовить 100 мл 0,005% раствора папаверина гидрохлорида и 100 мл 0,002% раствора дибазола в 0,01 моль/л растворе кислоты хлористоводородной. Для этого точную навеску папаверина гидрохлорида (0,05 г) и дибазола (0,1 г) помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, растворяют в 30–40 мл 0,01 моль/л растворе кислоты хлористоводородной и доводят до метки тем же растворителем. Переносят 1 мл раствора папаверина гидрохлорида или 2 мл раствора дибазола в мерные колбы вместимостью 100 мл и доводят до метки тем же растворителем. Измеряют значения оптической плотности растворов относительно раствора сравнения (0,01 моль/л раствор кислоты хлористоводородной) на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм в области от 220 до 290 нм.

Получены значения оптических плотностей папаверина гидрохлорида и дибазола при длинах волн. Для папаверина гидрохлорида: 220 нм – 0,199, 230 нм – 0,320, 240 нм – 0,569, 245 нм – 0,788, 248 нм – 0,905, 250 нм – 0,946, 252 нм – 0,989. Для дибазола: 225 нм – 0,540, 230 нм – 0,337, 240 нм – 0,243, 250 нм – 0,240, 260 нм – 0,400, 268 нм – 0,625, 270 нм – 0,627.

По полученным значениям рассчитывают удельный показатель поглощения каждого препарата по формуле, при длинах волн, при которых активные вещества имеют максимум поглощения (250 и 270 нм). Оптическая плотность раствора папаверина гидрохлорида при длине волны 250 нм составляет 0,946, раствора дибазола при 270 нм – 0,627.

По полученным данным строят графики зависимости показателя светопоглощения от длины волны. Спектры поглощения позволяют осуществить выбор длин волн для выполнения анализа лекарственной формы. Обычно при анализе смеси в качестве аналитических выбирают такие длины волн, при которых наблюдается максимальное отношение величин поглощения растворов препаратов. В данном случае они соответствуют максимуму поглощения препаратов, т. е. 250 нм для папаверина гидрохлорида и 270 нм для дибазола.

Установить удельный показатель поглощения папаверина гидрохлорида и дибазола при 250 и 270 нм.

Приготовить серию из 6 растворов папаверина гидрохлорида с содержанием в пределах 0,0001–0,0006%. В качестве растворителя использовать 0,01 моль/л раствор кислоты хлористоводородной. Провести измерения оптической плотности при 250 и 270 нм. Рассчитать значение удельного показателя светопоглощения.

Приготовить серию из 6 растворов дибазола с содержанием в пределах 0,0005–0,0012%. В качестве растворителя использовать 0,01 моль/л раствор кислоты хлористоводородной. Провести измерения оптической плотности при 250 и 270 нм. Рассчитать значение удельного показателя светопоглощения.

Количественное спектрофотометрическое определение компонентов таблеток «Папазол». Для этого около 0,05 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30–40 мл 0,01 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, взбалтывают в течение 3–5 мин и доводят до метки тем же растворителем. Фильтруют, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. Помещают 4 мл фильтрата в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки 0,01 моль/л раствором кислоты хлористоводородной и перемешивают. Измеряют оптические плотности при 250 и 270 нм. Проводят три параллельных опыта, рассчитывают среднее значение по каждому показателю. Средняя масса одной таблетки «Папазол» составляет 0,7 г.

Оцените качество приготовления таблеток «Папазол» по содержанию действующих веществ: папаверина гидрохлорида и дибазола в соответствии с ОФС «Таблетки» (ГФ 11, том 2, с. 154).

1. Расчёт удельного показателя поглощения папаверина гидрохлорида и дибазола

– для папаверина гидрохлорида при 250 нм:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{C_{\text{иссл.}} \times L}$$

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C_{\text{иссл.}} \times L) = 0,946 / (0,005\% \times 1 \text{ см}) = 189,2 \text{ (100 мл/г} \cdot \text{см)}.$$

– для дибазола при 270 нм:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = D_{\text{иссл.}} / (C_{\text{иссл.}} \times L) = 0,627 / (0,002\% \times 1 \text{ см}) = 313,5 \text{ (100 мл/г} \cdot \text{см)}.$$

2. Заносят в табл. 20 значения оптических плотностей серии растворов папаверина гидрохлорида и дибазола.

Таблица 20

Оптические плотности серии растворов папаверина гидрохлорида и дибазола

D _{иссл.} раствора папаверина гидрохлорида			D _{иссл.} раствора дибазола		
C, %	λ = 250 нм	λ = 270 нм	C, %	λ = 250 нм	λ = 270 нм
0,0002	0,548	0,052	0,0005	0,0079	0,124
0,0004	0,714	0,083	0,0006	0,113	0,240
0,0006	0,952	0,044	0,0008	0,078	0,215
0,0008	1,326	0,125	0,0009	1,126	1,322
0,0010	1,730	0,198	0,0010	1,130	1,259
0,0012	1,868	0,109	0,0012	1,230	1,712

3. Рассчитывают средние значения показателей удельного поглощения растворов папаверина гидрохлорида и дибазола и полученные значения заносят в табл. 21.

Таблица 21

Оптические плотности серии растворов папаверина гидрохлорида и дибазола

Е ^{1%} _{1см} раствора папаверина гидрохлорида			Е ^{1%} _{1см} раствора дибазола		
С, %	λ = 250 нм	λ = 270 нм	С, %	λ = 250 нм	λ = 270 нм
0,0002	2740	260	0,0005	15,8	248
0,0004	1785	208	0,0006	188	400
0,0006	1586	73	0,0008	97,5	269
0,0008	1657	156	0,0009	1251	1469
0,0010	17300	1980	0,0010	11300	12590
0,0012	1557	90	0,0012	6150	8560
X	4437,50	461,17	X	3167,05	3922,67

4. Измеряют оптические плотности растворов растёртых таблеток «Папазол».

Таблица 22

Оптические плотности раствора растёртых таблеток «Папазол» при длинах волн 250 и 270 нм

№ опыта	Масса образца	D _{иссл.} растворов при длинах волн	
		λ = 250 нм	λ = 270 нм
1	0,050	0,946	0,627
2	0,049	0,927	0,614
3	0,052	0,983	0,652
Среднее значение	0,050	0,952	0,631

Содержание активных веществ в таблетках «Папазол» через исчисление оптических плотностей рассчитывают по формулам

$$D_{иссл.}^{\lambda 1} = ((E_{1см}^{1\%})_1^{\lambda 1} \times C_1 + (E_{1см}^{1\%})_2^{\lambda 1} \times C_2) \times L$$

$$D_{иссл.}^{\lambda 2} = ((E_{1см}^{1\%})_1^{\lambda 2} \times C_1 + (E_{1см}^{1\%})_2^{\lambda 2} \times C_2) \times L$$

$$D_{иссл.}^{250} = ((E_{1см}^{1\%})_{нап.}^{250} \times C_{нап.} + (E_{1см}^{1\%})_{диб.}^{250} \times C_{диб.}) \times L$$

$$D_{иссл.}^{270} = ((E_{1см}^{1\%})_{нап.}^{270} \times C_{нап.} + (E_{1см}^{1\%})_{диб.}^{270} \times C_{диб.}) \times L$$

Из данной системы уравнений выражаем показатели концентрации папаверина гидрохлорида и дибазола:

$$C_{нап.} = \frac{(E_{1см}^{1\%})_2^{\lambda 2} \times D_{иссл.}^{\lambda 1} - (E_{1см}^{1\%})_2^{\lambda 1} \times D_{иссл.}^{\lambda 2}}{[(E_{1см}^{1\%})_1^{\lambda 1} \times (E_{1см}^{1\%})_2^{\lambda 2} - (E_{1см}^{1\%})_1^{\lambda 2} \times (E_{1см}^{1\%})_2^{\lambda 1}] \times L}$$

$$C_{нап.} = [(3922,67 \times 0,952) - (3167,05 \times 0,631)] / [(4437,50 \times 3922,67 - 461,17 \times 3167,05)] \times 1 \text{ см} = 0,00011\%.$$

$$C_{\text{диб.}} = \frac{(E_{1\text{см}}^{1\%})_1^{\lambda_1} \times D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2} - (E_{1\text{см}}^{1\%})_2^{\lambda_1} \times D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1}}{\left[(E_{1\text{см}}^{1\%})_1^{\lambda_1} \times (E_{1\text{см}}^{1\%})_2^{\lambda_2} - (E_{1\text{см}}^{1\%})_1^{\lambda_2} \times (E_{1\text{см}}^{1\%})_2^{\lambda_1} \right] \times L}$$

$$C_{\text{диб.}} = [(4437,50 \times 0,631) - (3167,05 \times 0,631)] / \\ / [(4437,50 \times 3922,67 - 461,17 \times 3167,05)] \times 1 \text{ см} = 0,00005\%.$$

Содержание компонентов в таблетках «Папазол» рассчитывают по формулам:

$$C_{\text{иссл.1}} = \frac{C_{\text{пап.}} \times V_{\text{колбы}} \times P}{V_{\text{пип.}} \times a}; \quad C_{\text{иссл.2}} = \frac{C_{\text{диб.}} \times V_{\text{колбы}} \times P}{V_{\text{пип.}} \times a}$$

$$C_{\text{иссл.1}} = (C_{\text{пап.}} \times V_{\text{колбы}} \times P) / (V_{\text{пип.}} \times a) = \\ = (0,00011\% \times 100 \text{ мл} \times 0,7 \text{ г}) / (4 \text{ мл} \times 0,05 \text{ г}) = 0,0385 \text{ г}.$$

$$C_{\text{иссл.2}} = (C_{\text{диб.}} \times V_{\text{колбы}} \times P) / (V_{\text{пип.}} \times a) = \\ = (0,00005\% \times 100 \text{ мл} \times 0,7 \text{ г}) / (4 \text{ мл} \times 0,05 \text{ г}) = 0,0175 \text{ г}.$$

В соответствии с ГФ 11, выпуск 2, с. 154, ОФС «Таблетки», при содержании активного вещества от 0,01 г до 0,1 г (количество действующих веществ в таблетках «Папазол» по 0,03 г) допустимое отклонение составляет $\pm 7,5\%$.

0,03 г – 100%

(0,0385 г – 0,03 г) – X%. X = 28,33%. Не соответствует.

0,03 г – 100%

(0,0175 г – 0,03 г) – X%. X = –41,67%. Не соответствует.

Вывод: содержание действующих веществ в таблетках «Папазол» составляет папаверина гидрохлорида – 0,0385 г, дибазола – 0,0175 г, что не соответствует требованиям НД на таблетки (должно быть по 0,03 г каждого активного компонента). Таблетки «Папазол» приготовлены неудовлетворительно – брак.

Спектры поглощения двух компонентов частично накладываются друг на друга

В данном варианте можно найти область длин волн, где один компонент поглощает, а другой – нет.

Пример такого поглощения – спектрофотометрия смеси папаверина гидрохлорида и кислоты никотиновой в составе таблеток «НикOVERин».

В данном случае концентрацию первого компонента двухкомпонентной смеси определяют по формуле

$$C_{\text{иссл.1}} = \frac{D^{\lambda_1}}{\epsilon_1^{\lambda_1} \times L}$$

Второго компонента:

$$C_{\text{иссл.2}} = \frac{D^{\lambda_2} \times \epsilon_1^{\lambda_1} - D^{\lambda_1} \times \epsilon_1^{\lambda_2}}{\epsilon_2^{\lambda_2} \times \epsilon_1^{\lambda_1}}$$

Спектры поглощения определяемых компонентов не накладываются друг на друга

В данном случае определение компонентов проводят независимо друг от друга, например, по градуировочному графику, методом добавки или стандартного образца. К данному виду спектрофотометрии относятся также случаи, когда определяемое вещество поглощает энергию светового потока, а другие – нет.

2.4.5. Определение содержания вещества методом дифференциальной спектрофотометрии

В этом методе оптические плотности исследуемого и стандартных растворов измеряют не по отношению к растворителю или раствору сравнения с нулевым поглощением, а по отношению к раствору с известной концентрацией определяемого вещества.

В зависимости от способов измерения относительной оптической плотности различают несколько вариантов метода.

Метод высокого поглощения – концентрация раствора сравнения меньше концентрации исследуемого раствора. Готовят серию стандартных растворов с концентрациями $C_1, C_2 \dots C_n$ и фотометрируют стандартные и исследуемый растворы по отношению к раствору сравнения. Значения относительной оптической плотности $D_{\text{отн.}}$ представляют собой разность оптических плотностей исследуемого (стандартных) раствора и раствора сравнения:

$$D_{\text{отн.}} = D_{\text{иссл.}} - D_{\text{срав.}} = \varepsilon \times (C_{\text{иссл.}} - C_{\text{срав.}}) \times L \quad (3.120)$$

$$D_{\text{отн.}} = D_{\text{станд.}} - D_{\text{срав.}} = \varepsilon \times (C_{\text{станд.}} - C_{\text{срав.}}) \times L \quad (3.121)$$

Концентрацию исследуемого раствора определяют расчетным способом или по градуировочному графику. Отличие градуировочного графика от обычного в том, что за начало отсчета принимают концентрацию раствора сравнения. При расчетном способе учитывают, что отношение оптических плотностей исследуемого и стандартных растворов соответствует отношению разности между концентрациями этих растворов и раствором сравнения.

$$\frac{D_{\text{отн.}}}{D_{\text{отн.}}} = \frac{C_{\text{иссл.}} - C_{\text{срав.}}}{C_{\text{станд.}} - C_{\text{срав.}}} \quad (3.122)$$

$$C_{\text{иссл.}} = C_{\text{срав.}} + D_{\text{отн.}} \times \frac{C_{\text{станд.}} - C_{\text{срав.}}}{D_{\text{отн.}}} \quad (3.123)$$

Метод низкого поглощения. Концентрация раствора сравнения больше концентрации исследуемого раствора. В этом случае применяют обратный порядок измерения: анализируемый и стандартные растворы условно принимают за растворы сравнения и по отношению к ним измеряют оптическую плотность изначального раствора сравнения. При обратном порядке измерения относительная оптическая плотность $D_{\text{отн.}}$ равна разности оптических плотностей исследуемого раствора (стандартного) и раствора сравнения.

Пример 193

Провести количественное определение суммы флавоноидов в лекарственном растительном сырье «Трава зверобоя» методом дифференциальной спектрофотометрии: аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 150 мл, прибавляют 30 мл 50% этанола. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин, периодически встряхивая для смывания частиц сырья со стенок. Горячее извлечение фильтруют через вату в мерную колбу вместимостью 100 мл так, чтобы частицы сырья не попадали

на фильтр. Вату помещают в колбу для экстрагирования и прибавляют 30 мл 50% этанола. Экстракцию повторяют еще дважды в описанных выше условиях, фильтруя извлечение в ту же мерную колбу. После охлаждения объем извлечения доводят 50% этанолом до метки и перемешивают (раствор А).

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 мл раствора А, добавляют 1 каплю разведенной уксусной кислоты, 1 мл раствора алюминия хлорида в 95% этаноле и доводят объем раствора 95% этанолом до метки. Через 40 мин измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 415 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 1 мл извлечения, 1 капли разведенной уксусной кислоты и доведенный 95% этанолом до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл. Оптическая плотность исследуемого раствора составляет 0,300, стандартного раствора рутина – 0,345. Содержание влаги в траве зверобоя составляет 6%.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ГСО рутина, приготовленного аналогично испытываемому раствору.

Приготовление раствора ГСО рутина: около 0,05 г (точная навеска) ГСО рутина, предварительно высушенного при температуре 130–135°C в течение 3 ч, растворяют в 85 мл 95% этанола в мерной колбе вместимостью 100 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объем раствора доводят до метки тем же растворителем.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в процентах вычисляют по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times 100\% \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{Iстанд.}} \times (100\% - b\%)}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times 100\% \times 100\%) /$$

$$/ (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{Iстанд.}} \times (100\% - b\%)) = (0,300 \times 0,05 \text{ г} \times 100 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) /$$

$$/ (0,345 \times 1 \text{ г} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 6\%)) = 4,63\%.$$

Вывод: содержание флавоноидов в траве зверобоя в пересчете на рутин в абсолютно сухом сырье составляет 4,63%.

В выпускной (дипломной) квалификационной работе выпускника 2016 г. Д. В. Заец, фармацевтический факультет СГМУ (г. Архангельск), рассматривался вопрос по количественному определению суммы флавоноидов в траве нефармакопейного растения лабазника (таволги) вязолистного методом дифференциальной спектрофотометрии.

Пример 194

В ходе экспедиционного обследования района было заготовлено воздушно-сухое сырье – трава лабазника вязолистного, которая использовалась для определения числовых показателей и химического состава. Заготовка проводилась в июле 2015 г. в период цветения растения.

Для проведения исследований воздушно-сухое сырье измельчали с использованием кофемолки «BOSCH MKM» 6003 (Германия). Для получения сырья с установленным размером частиц его просеивали через лабораторные сита с диаметром отверстий 1 и 2 мм. Для определения точной массы навесок лекарственного сырья использовали весы аналитические «ВЛР-200» (Россия).

Для количественного определения суммы флавоноидов применяли реакцию комплексообразования с раствором алюминия хлорида, исключая вклад в значение оптической плотности других групп соединений в пересчете на рутин. С этой целью точную навеску сырья (около 0,5 г), измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм, помещали в колбу со шлифом вместимостью 50 мл, добавляли 25 мл спирта этилового (спирт) 70%, нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения полученное извлечение декантировали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Процесс экстрагирования повторяли. Объединенные извлечения доводили до метки спиртом (раствор А).

2 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляли 50 мкл раствора кислоты уксусной (ГОСТ 61-75) разведенной, 2 мл спиртового раствора алюминия хлорида 5% и доводили объем раствора до метки спиртом.

Оптическую плотность определяли через 40 мин на спектрофотометре СФ-56А в кварцевых кюветах с толщиной слоя 1 см при длине волны 410 нм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, приготовленный аналогично исследуемому, но без добавления 5% раствора алюминия хлорида. Параллельно в тех же условиях измеряли оптическую плотность раствора, содержащего 1 мл 0,05% РСО рутин, приготовленного аналогично исследуемому раствору.

Для приготовления РСО рутин 0,05 рутин («Sigma-Aldrich», Italy, 207671-50-9) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 50 мл спирта этилового 95% и растворяли, нагревая колбу на кипящей водяной бане. После растворения рутин раствор охлаждали и доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 95%.

В ходе предварительных исследований было установлено, что максимум оптической плотности в дифференциальном спектре спиртового извлечения из исследуемого сырья совпадал с максимумом оптической плотности дифференциального спектра РСО рутин и находился в области 410 ± 2 нм, то рутин был выбран нами в качестве стандартного образца.

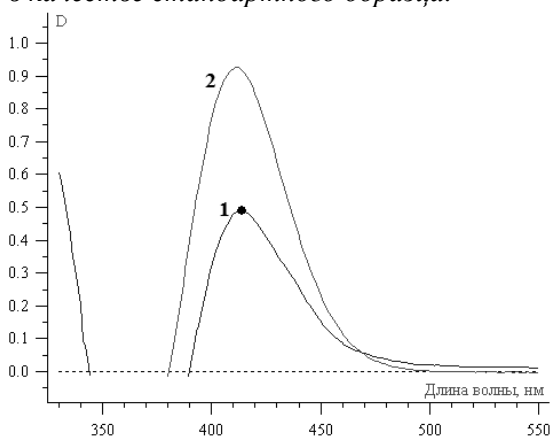


Рис 12. Дифференциальные спектры растворов: 1 – спектр спиртового извлечения из воздушно-сухого сырья травы лабазника вязолистного, 2 – спектр 0,05% раствора РСО рутин.

Проанализировано 6 навесок травы лабазника вязолистного: 0,4701 г, 0,4960 г, 0,4703 г, 0,4609 г, 0,4812 г, 0,5033 г. Оптические плотности исследуемых растворов соответственно указанным навескам: 0,4894; 0,5453; 0,4826; 0,5152; 0,5300; 0,5456. Оптическая плотность РСО рутин 0,9283. Потеря в массе при высушивании воздушно-сухого сырья травы лабазника вязолистного составляет 10,11%.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times 100\% \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{станд.}} \times (100\% - b\%)}$$

Первое исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{станд.}} \times (100\% - b\%)) = (0,4894 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (0,9283 \times 0,4701 \text{ г} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 3,12\%.$$

Второе исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{станд.}} \times (100\% - b\%)) = (0,5453 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (0,9283 \times 0,4960 \text{ г} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 3,29\%.$$

Третье исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{станд.}} \times (100\% - b\%)) = (0,4826 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (0,9283 \times 0,4703 \text{ г} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 3,07\%.$$

Четвёртое исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{станд.}} \times (100\% - b\%)) = (0,5152 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (0,9283 \times 0,4609 \text{ г} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 3,35\%.$$

Пятое исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{станд.}} \times (100\% - b\%)) = (0,5300 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (0,9283 \times 0,4812 \text{ г} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 3,30\%.$$

Шестое исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{станд.}} \times (100\% - b\%)) = (0,5456 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / \\ / (0,9283 \times 0,5033 \text{ г} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 3,25\%.$$

Расчёт статистических показателей:

1) Расчёт среднего арифметического:

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$$X = (3,12\% + 3,29\% + 3,07\% + 3,35\% + 3,30\% + 3,25\%) / 6 = 3,23\%.$$

2) Расчёт среднеквадратического отклонения:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n}};$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad (\text{для расчёта при количестве степеней свободы менее 30}).$$

$$\begin{aligned} \sigma &= [((3,12\% - 3,23\%)^2 + (3,29\% - 3,23\%)^2 + (3,07\% - 3,23\%)^2 + (3,35\% - \\ &\quad - 3,23\%)^2 + (3,30\% - 3,23\%)^2 + (3,25\% - 3,23\%)^2) / (6 - 1)]^{0,5} = \\ &= [(0,0121 + 0,0036 + 0,0256 + 0,0144 + 0,0049 + 0,0004) / 5]^{0,5} = \\ &= [0,061 / 5]^{0,5} = 0,11. \end{aligned}$$

3) Расчёт ошибки среднего арифметического:

$$S_{\bar{X}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$S_{\bar{X}} = \sigma / n^{0,5} = 0,11 / 6^{0,5} = 0,11 / 2,45 = 0,045.$$

Вывод: содержание флавоноидов в пересчёте на рутин в воздушно-сухом сырье травы лабазника вязолистного составляет $3,23 \pm 0,045\%$.

2.5. Спектроскопия и спектрометрия в инфракрасной области спектра

Инфракрасная спектроскопия (ИК) является одним из основных методов анализа органических соединений. Современная ИК-спектроскопия представляет собой экспресс-метод установления структурных особенностей органических соединений. Явление взаимодействия веществ с ИК излучением было открыто У. Эбни и И. Фестингом в 1861 г. В настоящее время ИК-спектрофотометрия стала одним из основных методов исследования веществ различной химической природы, в том числе и лекарственных соединений. Впервые метод стал фармакопейным с 1968 г. (ГФ X), где он рекомендовался для контроля качества трех лекарственных веществ: фторотана, оксациллина и метициллина натриевых солей, а в разделе «Общие методы физико-химического, химического и биологического исследования» фармакопеи помещен материал, касающийся некоторых практических вопросов ИК-спектрофотометрии. Со времени выхода 10-го издания фармакопеи число препаратов, при исследовании которых рекомендуется метод, значительно выросло, что можно проследить на примере дополнений к фармакопее, издаваемых ежегодно, и в отдельно выпускаемых фармакопейных статьях. Наряду с ультрафио-летовой ИК-спектрофотометрия включена во все современные фармакопеи. Так, Международная фармакопея (Женева, 1990 г.) рекомендует этот метод практически в анализе половины описанных в ней лекарственных веществ. Получать ИК спектры можно не только для субстанций, но и в ряде случаев для готовых препаратов. Для этого необходимо, чтобы вспомогательные вещества, входящие в состав препарата (например, таблеток), не подавляли спектр действующего вещества. Это условие обычно выполняется, если процентное содержание вспомогательных веществ не слишком велико – обычно менее 60–70%. ИК-спектрофотометрия является обязательным методом контроля веществ – стандартных образцов, кроме того, она в настоящее время включается в ФС на многие лекарственные вещества.

Инфракрасная область открыта в 1800 г. английским астрономом У. Гершелем, а в 1905 г. американский физик Кобленц опубликовал обширный

обзор ИК-спектров многих классов органических и неорганических соединений. В основе получения ИК-спектров лежит прямое поглощение света при прохождении через слой вещества. Известно, что молекулы вещества, независимо от его физического состояния и его природы, находятся в динамическом состоянии. Кроме переходов с одного уровня на другой, электроны колеблются вокруг и между двух или более положительно заряженных атомных ядер. Ядра в свою очередь сами движутся не только как целая единица, но и колеблются по отношению друг к другу, а также вращаются вокруг центра тяжести в молекуле. Все эти движения происходят с установленными частотами и характеризуются определенной величиной энергии. Выше отмечалось, что молекулы вещества могут поглощать различные виды световой энергии. В частности, энергия, необходимая для получения эффекта колебания, приходится на область от 0,5 до 25 мкм.

В координатах интенсивность поглощенного излучения – длина волны (волновое число) инфракрасный спектр представляет собой сложную кривую с большим числом максимумов и минимумов. Полный ИК-спектр органического соединения лежит в диапазоне 400–4000 см⁻¹. Диапазон лабораторных ИК-спектрометров от 100–3500 см⁻¹; именно в этом диапазоне поглощают большинство органических молекул. Поглощение молекулой энергии в этом диапазоне вызывает изменение колебательных состояний атомов, входящих в состав молекулы, и вращательных состояний молекул. Важную роль играют относительные колебания двух атомов, связанных между собой химической связью. Колебания больших частей молекулы не играют важной роли. Спектральные характеристики (положения максимумов полос, их полуширина, интенсивность) индивидуальной молекулы зависят от масс составляющих ее атомов, геометрии строения, особенностей межатомных сил, распределения заряда и др. Поэтому инфракрасные спектры отличаются большой индивидуальностью, что и определяет их ценность при идентификации и изучении строения соединений.

Единственной фармакопеей, рекомендующей количественное определение по поглощению в инфракрасной области, остается Фармакопея США XVII. Принципы количественного анализа в инфракрасной области те же, что и в ультрафиолетовой или в видимой области. В ИК-спектроскопии количественный анализ по спектрам основывается на объединённом законе Бугера – Ламберта – Бера. Если закон выполняется, что бывает далеко не всегда, то при фиксированной толщине слоя оптическая плотность линейно зависит от концентрации вещества, что и позволяет легко проводить количественный анализ. Отклонения от линейной зависимости бывают связаны или с межмолекулярными взаимодействиями компонентов смеси (раствор), включая специфические (ассоциация, водородная связь) и химические взаимодействия, или с инструментальными причинами. Поэтому всегда проводится проверка выполнения закона светопоглощения и чаще всего для проведения количественного анализа строятся градуировочные графики по эталонам. Для снижения ошибок количественных измерений рекомендуется работа с пропусканием в пределах 20–60% или, по крайней мере, не выходить за пределы 10–80% пропускания, когда ошибки резко возрастают. При большом поглощении необходимо уменьшать либо толщину слоя, либо концентрацию.

Количественный анализ по инфракрасным спектрам осуществляется в двух направлениях:

1. Для определения концентрации вещества в растворе.
2. Для определения количества функциональных групп, входящих в состав молекулы.

Любое поглощение, не связанное с поглощением основного компонента, носит название постороннего поглощения, или поглощения фона. При инфракрасных измерениях такое поглощение может быть значительным, и поэтому установлению нулевой линии и линии 100% пропускания придается особое значение. Для большинства приборов неопределенность нулевой линии обычно небольшая, и она уменьшается по мере увеличения чувствительности прибора к сигналам низкой интенсивности. При установлении линии 100% пропускания некоторые отклонения могут быть вызваны влиянием паров воды, которые могут конденсироваться на стенках кюветы при испарении растворителей. Толщина кюветы при количественных определениях приобретает особое значение, так как работают с концентрированными растворами в слое от 1 мм и менее. Даже при тщательном подборе кювет не всегда удастся обеспечить одинаковую толщину слоя. Поэтому на практике линия отсчета 100% пропускания устанавливается несколько произвольно.

Для измерения пропускания определяют интенсивность лучей, прошедших через образец и через контроль. На спектре эта зависимость изображается линейно, поэтому измеряют расстояние на диаграмме от 0% пропускания до кривой поглощения образца, которое относят к расстоянию от 0 до 100% пропускания, откуда при измерении абсолютных величин получают: $D = \lg (100 / I)$.

Неточный выбор 100% линии не нарушает линейной зависимости, а только изменяет величину отрезка на графике поглощение – концентрация.

Вместо того чтобы полагаться на линейную зависимость закона Бера и применять соответствующие уравнения, часто более точным и удобным является сравнение поглощения образца с поглощением стандартного образца, определенного в одно и то же время, при одних и тех же условиях. Идентичность условий, при которых производятся измерения, делает возможным достигать точности определения более чем 1%.

2.6. Гравиметрия

Гравиметрический метод (гравиметрия) применяется при анализе многих веществ, том числе и фармацевтических препаратов, на содержание летучих компонентов, влаги, остаточной золы. Весовым методом может быть количественно определено содержание основного компонента в ряде лекарственных препаратов кальция (хлорид, лактат, глюконат и др.), цинка (цинк-инсулин, оксид и сульфат), железа (глицерофосфат, лактат, сахарат, аскорбинат, сульфат и др.), кобальта (цианкобаламин, ферковен, коамид), сульфатах натрия, магния, хинина, атропина, канамицина, 8-оксихинолина, тиамина гидробромида, хинина гидрохлорида и т. д. Широко применяют гравиметрию при анализе различного минерального и растительного сырья на содержание солей тяжелых металлов, входящих в его состав. Проведение таких определений регламенти-

руется соответствующими фармакопейными статьями на лекарственные препараты и государственными стандартами (ГОСТами) на вещество и сырье. Гравиметрия – фармакопейный метод анализа.

Высокая точность (<0,1%) и надежность гравиметрического анализа позволяют использовать его также и в качестве арбитражного метода для подтверждения результатов, полученных другими методами анализа, особенно при определении состава впервые синтезированных веществ.

Для расчёта массовой доли содержания вещества в препарате используется формула

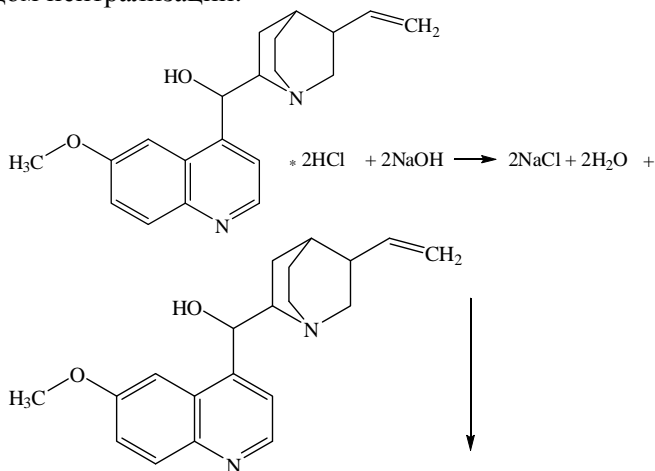
$$\omega = \frac{a \times F_{\text{грав.}} \times 100\%}{b} \quad (3.124)$$

Основным недостатком гравиметрического метода является длительность определений, которая в ряде случаев может достигать нескольких десятков часов, что практически исключает применение этого метода для текущего технологического контроля производства и при проведении экспресс-анализа. Невысокая селективность весового анализа требует предварительного химического разделения с целью выделения определяемого компонента в индивидуальном виде, что требует дополнительных временных и трудовых затрат. Однако достигнутые за последнее время успехи в синтезе высокоселективных реагентов-осадителей органической природы позволяют снизить трудоемкость анализа и с оптимизмом смотреть на использование гравиметрии в химическом анализе.

Пример 195

Приведите методику и уравнения реакций гравиметрического количественного определения хинина дигидрохлорида (М.м. = 397,35 г/моль). Рассчитайте фактор пересчёта и содержание хинина дигидрохлорида в анализируемом образце в пересчёте на сухое вещество (в %), если при использовании навески массой 0,4962 г масса остатка (гравиметрическая форма), доведённая до постоянного значения, составила 0,3937 г. Потеря в массе при высушивании хинина дигидрохлорида – 3%. М.м. (HCl) = 36,46 г/моль.

Химизм реакции осаждения основания хинина из хинина дигидрохлорида методом нейтрализации:



Рассчитываем М.м. гравиметрической формы, т. е. основания хинина:

$$\text{М.м. (хинин-основание)} = \text{М.м. (хинина дигидрохлорида)} - 2 \times \text{М.м. (HCl)} = 397,35 - 2 \times 36,46 = 324,43 \text{ г/моль.}$$

Рассчитываем фактор пересчёта – показатель соотношения молярной массы нативного соединения и молярной массы гравиметрической формы (осадка):

$$F_{\text{грав.}} = m \text{ М.м.} / n \text{ М.м.} = 397,35 \text{ г/моль} / 324,43 \text{ г/моль} = 1,2247.$$

Содержание хинина дигидрохлорида в анализируемом образце с учётом потери в массе при высушивании:

Рассчитываем массу влаги в препарате:

0,4962 г – масса влажного препарата

0,4962 г – 100%.

X г – 3%.

X = 3% × 0,4962 г / 100% = 0,014886 г – масса влаги в препарате.

Масса сухого хинина дигидрохлорида:

$$b = 0,4962 \text{ г} - 0,014886 \text{ г} = 0,481314 \text{ г.}$$

Рассчитываем массовую долю содержания определяемого вещества в навеске препарата:

$$\omega = \frac{a \times F_{\text{грав.}} \times 100\%}{b}$$

$$\omega = a \times F_{\text{грав.}} \times 100\% / b = 0,3937 \text{ г} \times 1,2247 \times 100\% / 0,481314 \text{ г} = 100,1767\% \approx 100,2\%.$$

Вывод: гравиметрическим методом осадили хинин-основание. Метод можно считать удовлетворительным. F = 1,2247; ω = 100,2%.

В некоторых лекарственных веществах появляются продукты разложения со временем, что влияет на количественное содержание основного действующего вещества. Например, в натрия барбитурате в результате гидролиза накапливается натрия гидроксид (свободная щёлочь). В таких случаях в ГФ XI регламентируется содержание свободной щёлочи, и необходимо учитывать её количество при проведении метода гравиметрии.

Формула для расчёта:

$$\omega = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a} - b \times F \quad (3.125)$$

где

b – найденное содержание свободной щёлочи, %;

F – фактор пересчёта;

K – коэффициент пересчёта.

Остальные обозначения смотри выше.

Фактор пересчёта (F) рассчитывается по формуле

$$F = M_1 / M_2$$

где

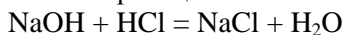
M₁ – молярная масса натрий-производного барбитуровой кислоты, г/моль;

M₂ – молярная масса натрия гидроксида, г/моль.

Пример 196

Рассчитайте фактор пересчёта, содержание свободной щёлочи и этиминала натрия, если на титрование свободной щёлочи (М.м. NaOH = 40 г/моль) по методике ГФ Х в навеске массой 0,5 г израсходовано 1,2 мл 0,05 моль/л раствора кислоты хлористоводородной ($K = 1,02$), этиминала натрия (М.м. = 248,26 г/моль) в навеске массой 0,5062 г израсходовано 21,4 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной ($K = 0,98$).

Химизм реакции:



$$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1.$$

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times \text{УЧ.}$ Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

$$\text{М.э. (NaOH)} = 1 \times \text{М.м. (NaOH)} = 40 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C / 1000 = 40 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,002 \text{ г/мл.}$$

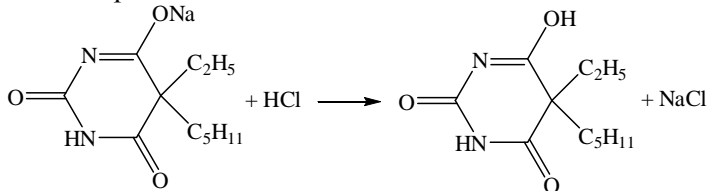
$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

$$C = 1,2 \text{ мл} \times 1,02 \times 0,002 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,5 \text{ г} = 0,4896\% \approx 0,49\%.$$

Для того чтобы учесть содержание свободной щелочи в препарате, требуется рассчитать фактор пересчёта:

$$F = M_1 / M_2 = 248,26 \text{ г/моль} / 40 \text{ г/моль} = 6,2065 \approx 6,21.$$

Химизм реакции:



$$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1.$$

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times \text{УЧ.}$ Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

$$\text{М.э. (натрия этиминала)} = 1 \times \text{М.м. (натрия этиминала)} = 248,26 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 248,26 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ г/моль} / 1000 = 0,024826 \text{ г/мл.}$$

$$C_1 = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a} - b \times F$$

$$C_1 = (21,4 \text{ мл} \times 0,98 \times 0,024826 \text{ г/мл} \times 100\% / 0,5062 \text{ г}) - 0,49\% \times 6,21 = 102,87\% - 3,04\% = 99,83\% \approx 99,8\%.$$

Вывод: $F = 6,21$; содержание NaOH = 0,49%; содержание натрия этиминала = 99,8%.

Методы осаждения

Эти методы основаны на довольно простой общей схеме определения, когда навеску анализируемого образца, содержащего определяемое вещество (В), переводят в раствор и добавляют избыток реагента-осадителя (А). Образовавшийся осадок (форма осаждения B_bA_a) отфильтровывают, промывают, высушивают (прокаливают) до постоянной массы (весовая форма С) и взвешивают на аналитических весах:

$${}_bB + {}_aA = B_bA_a = {}_cC \quad (3.126)$$

$$\frac{N(B)}{N(C)} = \frac{b}{c} = N(B) \quad (3.127)$$

$$N(B) = \frac{b}{c} \times N(C) \quad (3.128)$$

$$\frac{m(B)}{M.м.(B)} = \frac{b}{c} \times \frac{m(C)}{M.м.(C)} \quad \text{или} \quad m(B) = \frac{b}{c} \times \frac{m(C) \times M.м.(B)}{M.м.(C)} \quad (3.129)$$

Массовая доля гравиметрической формы равна

$$\omega(B) = \frac{m(B)}{a} \times 100\% \quad (3.130)$$

Итоговое уравнение:

$$a = \frac{b}{c} \times \frac{m(C) \times M.м.(B) \times 100\%}{M.м.(C) \times \omega(B)} \quad (3.131)$$

где

с и b – стехиометрические коэффициенты вещества С и вещества В соответственно.

Остальные обозначения смотри выше.

Формула пригодна для расчета массы навески анализируемого образца (пробы) в методе отдельных навесок, когда вся навеска вещества целиком используется для анализа. Если масса навески очень мала и относительная погрешность её взвешивания на аналитических весах превышает 0,1%, то в этом случае следует применять метод аликвотных частей (пипетирования) и тогда расчет навески проводится по формуле

$$a = \frac{b}{c} \times \frac{m(C) \times M.м.(B) \times 100\%}{M.м.(C) \times \omega(B)} \times \frac{V_{\text{колбы}}}{V_{\text{нал.}}} \quad (3.132)$$

Расчет массы навески (а) анализируемого образца (пробы) проводят по схеме проведения гравиметрического анализа по методу осаждения, исходя из заданной массы весовой формы с учетом возможной массовой доли определяемого компонента в пробе (В) и характера получаемого осадка.

В результате многочисленных исследований оптимальной массой весовой формы принято считать для аморфных осадков 0,1–0,2 г, для кристаллических – 0,1–0,5 г. Такая масса весовой формы обеспечивает относительную погрешность её взвешивания на аналитических весах менее 0,1%, что соответствует точности гравиметрического анализа.

Пример 197

В лекарственном препарате фуросемиде содержится по массе около 11% серы. Какую навеску препарата надо взять при его анализе, чтобы после перевода серы в сульфат-ион получить 0,50 г прокаленного осадка BaSO₄? Возможно ли в этом случае применение метода отдельных навесок?

Перевод серы осуществляется через сульфат-анион в виде осадка бария сульфата по схеме: S²⁻ → SO₄²⁻ → BaSO₄. Таким образом, количество вещества иона серы равно количеству вещества бария сульфата.

$$N(S^{2-}) = N(BaSO_4). \quad b = c = 1.$$

$$a = \frac{b}{c} \times \frac{m(C) \times M_{\text{м.}}(B) \times 100\%}{M_{\text{м.}}(C) \times \omega(B)}$$

$$a = \frac{b}{c} \times \frac{m(BaSO_4) \times M_{\text{м.}}(S) \times 100\%}{M_{\text{м.}}(BaSO_4) \times \omega(S)}$$

$$a = (1 / 1) \times (0,5 \text{ г} \times 32,06 \text{ г/моль} \times 100\%) / (233,39 \text{ г/моль} \times 11\%) = 0,62 \text{ г}$$

Находим относительную погрешность данного метода:

$$\varepsilon_{\text{взв.}} = \frac{\Delta a_{\text{ан.весы}} \times 100\%}{a} \quad (3.133)$$

$$\varepsilon_{\text{взв.}} = 0,0001 \text{ г} \times 100\% / 0,62 \text{ г} = 0,016\% \approx 0,02\%$$

Вывод: следует взять навеску массой 0,62 г. Так как 0,02% < 0,1%, то метод отдельных навесок применим при данном определении.

Пример 198

Какой объем физиологического раствора, содержащего около 0,9% (по массе) хлорида натрия (ρ = 1 г/мл), следует взять для анализа, чтобы масса весовой формы AgCl составила 0,36 г?

Так как NaCl → AgCl, молярное отношение N(NaCl) = N(AgCl), стехиометрические коэффициенты b = c = 1, то уравнение имеет вид

$$V_{\text{р-ра}} = \frac{b}{c} \times \frac{m(AgCl) \times M_{\text{м.}}(NaCl) \times 100\%}{M_{\text{м.}}(AgCl) \times \omega(NaCl)}$$

$$V_{\text{р-ра}} = (1 / 1) \times (0,36 \text{ г} \times 58,443 \text{ г/моль} \times 100\%) / (143,32 \text{ г/моль} \times 0,9\%) = 16,3 \text{ г.}$$

Находим объем раствора натрия хлорида с учётом плотности раствора:

$$V_{\text{р-ра}} = m / \rho = 16,3 \text{ г} / 1 \text{ г/мл} = 16,3 \text{ мл.}$$

Вывод: объем физиологического раствора натрия хлорида для гравиметрической формы серебра нитрата массой 0,36 г потребуется 16,3 мл.

Пример 199

Какую массу вещества, содержащего около 20% натрия хлорида и 30% калия хлорида, следует растворить в мерной колбе вместимостью 100 мл, чтобы из аликвоты полученного раствора объемом 10 мл получить 0,50 г весовой формы серебра хлорида?

NaCl → AgCl; KCl → AgCl, т. е. количества вещества равны: N(NaCl) = N(KCl) = N(AgCl). Следовательно,

$$\frac{m(NaCl)}{M_{\text{м.}}(NaCl)} + \frac{m(KCl)}{M_{\text{м.}}(KCl)} = \frac{m(AgCl)}{M_{\text{м.}}(AgCl)} \quad (3.134)$$

или

$$\frac{a \times \omega(\text{NaCl})}{100\% \times M_{\text{м.}}(\text{NaCl})} + \frac{a \times \omega(\text{KCl})}{100\% \times M_{\text{м.}}(\text{KCl})} = \frac{a \times \omega(\text{AgCl})}{100\% \times M_{\text{м.}}(\text{AgCl})} \quad (3.135)$$

С учётом объёма колбы и объёма пипетки для приготовления аликвоты формула имеет вид:

$$\frac{a \times \omega(\text{NaCl})}{100\% \times M_{\text{м.}}(\text{NaCl})} + \frac{a \times \omega(\text{KCl})}{100\% \times M_{\text{м.}}(\text{KCl})} = \frac{m(\text{AgCl})}{M_{\text{м.}}(\text{AgCl})} \times \frac{V_{\text{колбы}}}{V_{\text{пип.}}} \quad (3.136)$$

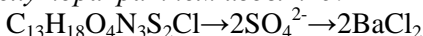
$$a \times [(20\% / 100\% \times 58,443 \text{ г/моль}) + (30\% / 100\% \times 74,555 \text{ г/моль})] = \\ = [0,50 \text{ г} \times 100 \text{ мл} / (143,32 \text{ г/моль} \times 10 \text{ мл})] = a \times 0,0075 \text{ г} = 0,035 \text{ г}.$$

Масса навески вещества: $a = 0,035 \text{ г} / 0,0075 \text{ г} = 4,7 \text{ г}$.

Вывод: требуемая масса вещества 4,7 г.

Пример 200

Сколько миллилитров 0,1 моль/л раствора бария хлорида потребуется для осаждения серы в виде бария сульфата из навески продукта массой 1,0 г, содержащего 90% (по массе) лекарственного препарата – дихлотиазид (брутто-формула – $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}_2\text{Cl}$ = 379,5 г/моль) и индифферентные примеси, если осадитель добавляют: а) в стехиометрическом количестве; б) в полуторакратном избытке?



Таким образом, мольное соотношение составляет: $N(\text{BaCl}_2) = 2 \times N(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}_2\text{Cl})$, $a = 2$, $b = 1$.

$$V_{\text{р-ра}}(\text{BaCl}_2) = \frac{2}{1} \times \frac{a(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}_2\text{Cl}) \times 1000}{M_{\text{м.}}(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}_2\text{Cl}) \times C(\text{BaCl}_2)}$$

$$\text{А) } = \frac{2 \times a \times \omega(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}_2\text{Cl}) \times 1000}{100\% \times M_{\text{м.}}(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}_2\text{Cl}) \times C(\text{BaCl}_2)} =$$

$$= (2 \times 1 \text{ г} \times 90\% \times 1000) / (100\% \times 379,5 \text{ г/моль} \times 0,1 \text{ моль/л}) = 47 \text{ мл}.$$

$$\text{Б) } V(\text{BaCl}_2) = 1,5 \times V(\text{BaCl}_2) = 1,5 \times 47 \text{ мл} = 70,5 \text{ мл}.$$

Вывод: потребуется 47 мл 0,1 моль/л раствора бария хлорида, в случае полуторакратного избытка – 70,5 мл бария хлорида.

2.7. Хроматография

Хроматография (*греч.* chrōmatos – цвет + grapho – пишу) – один из наиболее перспективных в настоящее время методов разделения и анализа веществ, используемый в различных отраслях аналитической химии. Основы метода были заложены русским ботаником М. С. Цветом для разделения сложной смеси растительных пигментов из листьев зеленых растений. Бурное развитие методов хроматографического анализа началось во второй половине XX в. С 1961 г. хроматография используется в медицине СССР для анализа лекарственных средств.

Сущность метода заключается в различной скорости перемещения веществ некоторой анализируемой смеси вдоль слоя сорбента (неподвижной фазы – НФ) в потоке элюента (подвижной фазы – ПФ). Скорость перемещения веществ связана с различным распределением разделяемых веществ между

двумя фазами из-за неодинакового взаимодействия с ними. В результате исходная смесь разделяется на слои, содержащие более или менее чистые вещества, которые могут быть проанализированы.

В зависимости от выполняемых задач хроматография бывает:

1. Аналитической, когда производится исследование физико-химических характеристик веществ при использовании хроматографической аппаратуры и на основании параметров хроматографических зон;
2. Препаративной, используемой для выделения небольших количеств чистых компонентов в лабораторных условиях;
3. Промышленной, применяемой для получения чистых веществ в значительных количествах.

Распространены также комплексные (гибридные) методы. В настоящее время получили распространение следующие виды хроматографии:

1. Газовая. Производится разделение и анализ газообразных веществ в потоке элюента-газа (водород, гелий, азот).
2. Жидкостная. Разделение веществ производится в потоке жидкого элюента (н-гексан, диметилформамид, ацетонитрил и т. д.).

Более подробная классификация вариантов хроматографического анализа в зависимости от используемых подвижной и неподвижной фаз и характера межмолекулярных взаимодействий представлена в табл. 23–25.

Таблица 23

Варианты хроматографии по фазовым состояниям

Подвижная фаза	Неподвижная фаза	Название метода
Газ	Твёрдый адсорбент Жидкость	Газоадсорбционная Газожидкостная
Жидкость	Твёрдый адсорбент Жидкость	Жидкостно-адсорбционная Жидкостно-жидкостная
Газ или пар в сверхкритическом состоянии	Твёрдый адсорбент Жидкость	Флюидно-адсорбционная Флюидно-жидкостная
Коллоидная система	Сложная композиция твёрдых и жидких компонентов	Полифазная хроматография

Таблица 24

Варианты хроматографии по характеру взаимодействия

Механизм процесса разделения	Вариант хроматографии
Различная сорбируемость компонентов смеси твёрдым неподвижным адсорбентом	Адсорбционная
Различная растворимость компонентов смеси в жидкой НФ	Распределительная
Различие констант ионного обмена между НФ и компонентами разделяемой смеси	Ионообменная
Разная проницаемость молекул компонентов в неподвижную фазу (высокопористый неионогенный гель)	Эксклюзионная (молекулярно-ситовая)
Различная способность разделяемых компонентов выпадать в осадок на твёрдой НФ	Осадочная
Образование водородных связей, химическое сродство отдельных компонентов и т. д.	Хемосорбционная
Различная скорость движения заряженных частиц компонентов под воздействием внешнего напряжения	Электрохроматография

Варианты хроматографии по способу проведения процесса

Способ проведения	Вариант хроматографии
В цилиндрическом слое сорбента	Колоночная хроматография
В слое сорбента на плоской поверхности	Планарная хроматография
В плёнке жидкости или слое сорбента, размещённом на внутренней стенке трубки	Капиллярная хроматография
В полях электрических, магнитных, центробежных и других сил	Хроматография в полях сил

2.7.1. Количественное определение лекарственных веществ методом газожидкостной хроматографии

Газовая хроматография – это вариант хроматографии, в котором подвижной фазой является инертный газ (газ-носитель), протекающий через неподвижную фазу, обладающую большой поверхностью. Обычно в качестве подвижной фазы используют гелий, азот, аргон, водород, диоксид углерода или воздух. Газ-носитель должен быть инертным по отношению к разделяемым веществам и сорбенту, взрывобезопасным и достаточно чистым. Выбор газ-носителя в каждом конкретном случае должен обеспечивать соответствие его физических свойств получению высокой эффективности колонки и достаточной чувствительности детектора. В зависимости от агрегатного состояния неподвижной фазы газовая хроматография подразделяется на газоадсорбционную, когда неподвижной фазой является твердый адсорбент, и газожидкостную, когда неподвижной фазой является жидкость, нанесенная на поверхность твердого носителя. В газовой хроматографии используется преимущественно элюентный (проявительный) способ проведения процесса хроматографирования.

Газовая хроматография – метод разделения летучих соединений. Этим методом можно проанализировать газообразные, жидкие и твердые вещества с молекулярной массой меньше 400 г/моль, удовлетворяющие определенным требованиям, главные из которых – летучесть, термостабильность, инертность и легкость получения. Количественный анализ можно провести только в том случае, если вещество термостойко, т. е. испаряется в дозаторе воспроизводимо и элюируется из колонки без разложения. При разложении вещества на хроматограмме появляются ложные пики, относящиеся к продуктам разложения. Вещество не должно образовывать устойчивых сольватов при растворении в неподвижной жидкой фазе и реагировать с материалами, из которых изготовлены детали хроматографа. Этим требованиям удовлетворяют, как правило, органические вещества, поэтому газовую хроматографию чаще используют как метод анализа органических соединений, хотя этим методом можно определять почти все элементы периодической системы в виде летучих соединений.

В аналитической практике чаще используют метод газожидкостной хроматографии. Это связано с чрезвычайным разнообразием жидких неподвижных фаз. В газожидкостной хроматографии неподвижной фазой служит практически нелетучая при температуре колонки жидкость, нанесенная на твердый носитель. Количество жидкой фазы составляет 5–30% от массы твердого носителя.

К жидкой фазе предъявляется ряд жестких требований:

1. Способность хорошо растворять компоненты смеси (если растворимость мала, компоненты выходят из колонки очень быстро).
2. Инертность по отношению к компонентам смеси и твердому носителю.
3. Малая летучесть (чтобы не испарялась при рабочей температуре колонки).
4. Термическая устойчивость.
5. Достаточно высокая селективность, т. е. способность разделять смесь компонентов.
6. Небольшая вязкость (иначе замедляется процесс диффузии).
7. Способность образовывать при нанесении на носитель равномерную пленку, прочно с ним связанную.

Природа жидкой фазы является тем основным фактором, который определяет последовательность выхода компонентов из колонки. В качестве жидких фаз применяются неполярные парафины (например, сквалан, вазелиновое масло, апиезоны), умеренно полярные (сложные эфиры, нитрилы и др.) и полярные (полиэтиленгликоли или карбоваксы, гидроксилламины и др.). Каждая жидкая фаза имеет температурные пределы применения. Нижний температурный предел – минимальная рабочая температура, соответствующая застыванию жидкой фазы. Обычно выбирают минимальную рабочую температуру колонки выше точки застывания жидкой фазы на 10–15°C. Верхний температурный предел – максимальная допустимая рабочая температура жидкой фазы, выше которой она начинает разрушаться, при этом образуются летучие соединения, уносимые из колонки. Практика использования жидких фаз для анализа показывает, что необходимо работать с ними при температурах на 20–30°C ниже максимально допустимой рабочей температуры жидкой фазы.

Наибольшим температурным диапазоном использования в газо-жидкостной хроматографии обладают кремнийорганические полимеры, например, метилсиликоны – жидкости при комнатной температуре, а максимально допустимая рабочая температура их достигает 300–350°C. Наиболее термостабильными жидкими фазами являются карборан-силоксановые полимеры, в которые входят атомы бора, кремния и углерода. Максимально допустимая рабочая температура этих соединений достигает 400°C.

Твердым носителем обычно служит практически инертное твердое вещество, на которое наносят неподвижную жидкость. Основное назначение твердого носителя в хроматографической колонке – удерживать жидкую фазу на своей поверхности в виде однородной пленки. В связи с этим твердый носитель должен иметь значительную удельную поверхность (0,5–10 м²/г), причем она должна быть макропористой во избежание адсорбции компонентов пробы. Кроме того, твердый носитель должен обладать следующими качествами: отсутствием каталитической активности, достаточной механической прочностью, стабильностью при повышенных температурах, однородностью пор по размерам, максимальной однородностью размера зерен. Однако до настоящего вре-

мени не создано универсального носителя, удовлетворяющего всем перечисленным требованиям.

В качестве твердых носителей в газожидкостной хроматографии используются диатомиты (кизельгур, инфузорная земля), синтетические кремнеземы (макропористые силикагели, широкопористые стекла, аэросилогели), полимерные носители на основе политетрафторэтилена и т. д. Часто используют модифицированные носители, ковалентно связанные с «жидкой» фазой. При этом стационарная жидкая фаза более прочно удерживается на поверхности даже при самых высоких температурах колонки. Химически связанная неподвижная фаза более эффективна.

Основными параметрами хроматографического пика, используемыми при количественных расчетах, являются:

1. Высота пика (измеренная по двум методам).
2. Ширина пика, измеренная как расстояние между точками контура пика на определенной высоте (основание пика).
3. Площадь пика, ограниченная контуром пика и продолжением нулевой линии.
4. Время удерживания (в единицах длины).

Площадь пика как определяющий параметр используют, если стабилизирование расхода газа-носителя и измерения проводят в линейной области детектора. То есть при расчете по площади пика требования к рабочим условиям менее жесткие. Точность количественного хроматографического анализа в значительной мере определяется выбором наиболее рационального расчета концентрации.

Количественное определение лекарственных веществ в готовых лекарственных формах заводского изготовления – см. раздел на с. 258–259.

При использовании внутреннего стандарта методом ГЖХ используется коэффициент относительной чувствительности (K_i), который показывает, во сколько раз хроматографическая система чувствительна к внутреннему стандарту, чем к анализируемому веществу.

Пример 201

Согласно НД для определения α -токоферола ацетата в препарате «аевит» методом ГЖХ в качестве внутреннего стандарта используется сквалан ($K_i = 2,56$). На хроматограмме смеси 10 мг сквалана с 1 мл препарат «аевит» получены пики сквалана площадью 201 мм² и α -токоферилацетата – 467 мм². Соответствует ли препарат требованиям НД, если содержание α -токоферилацетата должно составлять 54,0–66,0 мг/мл.

Рассчитывают содержание по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = (S_{\text{иссл.}} / S_{\text{станд.}}) \times K_i \times a_{\text{станд.}} \quad (3.137)$$

$$C_{\text{иссл.}} = (S_{\text{иссл.}} / S_{\text{станд.}}) \times K_i \times a_{\text{станд.}} = (467 \text{ мм}^2 / 201 \text{ мм}^2) \times 2,56 \times 10 \text{ мг} = 59,48 \text{ мг.}$$

Вывод: содержание α -токоферола ацетата в препарате «аевит» составляет 59,48 мг/мл, что соответствует требованиям НД (должно быть от 54,0 до 66,0 мг/мл).

2.7.2. Количественное определение лекарственных веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Жидкостная хроматография – это метод разделения и анализа сложных смесей веществ, в котором подвижной фазой служит жидкость. Данный метод применим для разделения более широкого круга веществ, чем метод газовой хроматографии, поскольку большинство веществ не обладает летучестью, многие из них неустойчивы при высоких температурах. В жидкостной хроматографии разделение чаще всего происходит при комнатной температуре. Жидкая подвижная фаза, в отличие от газа в газовой хроматографии, выполняющего только транспортную функцию, является активным элюентом. Молекулы жидкой фазы могут сорбироваться на поверхности неподвижной фазы. При прохождении через колонку находящиеся в элюенте молекулы интересующего нас компонента должны вытеснить молекулы элюента с поверхности сорбента. Применяя различные элюенты, можно изменять параметры удерживания и селективность хроматографической системы.

Основные виды жидкостной хроматографии: бумажная, тонкослойная и высокоэффективная. Наиболее перспективный метод – высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), при которой разделение веществ происходит в колонке на слое твердого адсорбента. Высокая эффективность разделения веществ достигается за счёт того, что элюент подаётся в колонку под высоким давлением (десятки и сотни атмосфер) и с высокой постоянной скоростью.

В классическом варианте в стеклянную колонку длиной 1–2 м, заполненную сорбентом (размер частиц около 100 мкм), вводят анализируемую пробу и пропускают элюент. Скорость прохождения элюента под действием силы тяжести мала, а продолжительность анализа значительна. Однако такой вариант жидкостной хроматографии не требует дорогостоящего оборудования и до сих пор находит применение.

Вследствие использования сорбентов со значительно меньшим размером частиц (до 5–10 мкм), нагнетательных насосов, чувствительных детекторов произошел переход от классической к высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволяющей проводить разделение и определение молекул, ионов, разделение макромолекул и биологически активных молекул. К достоинствам метода ВЭЖХ можно отнести универсальность, возможность автоматизации разделения и анализа сложных смесей органических и неорганических веществ, экспрессность, эффективность и высокую чувствительность. Это серийный метод определения органических соединений многих классов, его широко используют при анализе смесей аминокислот, белков, лекарственных препаратов. ВЭЖХ находит применение и в неорганическом анализе для разделения ионов в зависимости от их размера.

Хроматограммы можно количественно оценить либо непосредственно, либо с помощью некоторых видов калибровок.

1. Прямой метод, или нормализация. Этот метод можно применять в тех случаях, когда все компоненты смеси элюируются из колонки. Детектор дает линейные и воспроизводимые данные с одинаковой чувствительностью для всех компонентов.

2. Метод расчета поправочных коэффициентов для пламенно-ионизационного детектора. Приготавливают калибровочную смесь соединений известной массы и после разделения измеряют площади, соответствующие отдельным компонентам. Далее рассчитывают отношения площадей и масс каждого компонента, одно из отношений принимают за стандартное и все поправочные коэффициенты приводят к этому значению.

3. Метод абсолютной калибровки. В колонку вводят известное количество вещества и рассчитывают площади полученных хроматографических пиков. По полученным данным строят калибровочную кривую зависимости площади пика от соответствующего количества вещества.

4. Метод внутреннего стандарта. Приготавливают смеси, содержащие чистый анализируемый компонент и внутренний стандарт в различных соотношениях, хроматографируют их, определяют площади полученных пиков и строят калибровочную кривую зависимости отношения площадей пиков от отношения масс компонентов и стандарта.

Анализу подвергается субстанция препарата «селенокс» – новое антиоксидантное вещество, разработанное в ООО НПК «Медбиофарм», наработанных в соответствии с ОПП 48363077-08-05 был проведен количественный анализ двух образцов, полученных на двух сериях субстанции. Количественное определение «селенокса», высвободившегося в среду растворения, проводили методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе с ультрафиолетовым детектором на хроматографической колонке, заполненной сорбентом «Zorbax CN». Перед началом определения хроматографическую колонку промывают подвижной фазой до формирования стабильной базовой линии.

Содержание «селенокса» в анализируемых образцах рассчитывалось по соотношению площадей пиков раствора анализируемого образца и раствора стандартного образца. Раствор стандартного образца «селенокс» известной концентрации готовили, используя образец «селенокс», чистота которого подтверждена элементным анализом и ИК-спектром. Сравнение проводили со стандартным образцом состава субстанции «селенокс» (свидетельство об утверждении типа стандартных образцов № 2876).

Пример 202

Приготовление стандартного раствора «селенокс». Навеску субстанции около 0,02 г, взвешенную с точностью до 0,0001 г, помещали в мерную колбу на 25 мл, для растворения добавляли 5 мл спирта изопропилового и около 10 мл н-гексана (ТУ 2631-003-05807999-98). В случае неполного растворения колбу можно подогреть. После растворения образца доводили объем раствора до метки н-гексаном. Содержимое колбы тщательно перемешивали. Из колбы взяли аликвоту 1 мл, добавляли 5 мл н-гексана, фильтровали через PTFE-фильтр и 10 мкл отфильтрованного раствора вводили в жидкостный хроматограф с УФ-детектором. Делали не менее 5 вколов.

Приготовление анализируемого раствора «селенокс» аналогично приготовлению стандартного раствора. Делали также не менее 5 вколов. Устанавливают следующие параметры работы хроматографа «Dionex»: жидкостной хроматограф с УФ-детектором, колонка 4,6 × 250 мм, сорбент «Zorbax CN»,

аналитическая длина волны 220 нм, элюент – спирт изопропиловый : н-гексан (5 : 95) частей. Скорость потока – 0,75 мл/мин. Продолжительность пропускания подвижной фазы через колонку около 10 мин.

Две серии субстанции, которые были предназначены для проведения доклинических исследований, были проанализированы по содержанию «селенокса». Площадь пика исследуемого образца в серии № 1 – 1110284 мм², в серии № 2 – 1127120 мм²; масса вещества стандартного образца в серии № 1 и в серии № 2 – 0,02 г, масса испытуемого вещества в серии № 1 – 0,02041 и в серии № 2 – 0,02040 г, площади пиков раствора стандартного образца в серии № 1 – 1095457 мм², серия № 2 – 1115737 мм². Степень чистоты субстанции – 99,8%.

Содержание активного вещества в субстанции «селенокс» вычисляют по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times P \times 100\%}{S_{\text{станд.}} \times a} \quad (3.138)$$

Содержание в серии № 1:

$$C_{\text{иссл.}} = (S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times P \times 100\%) / (S_{\text{станд.}} \times a) = \\ = (1110284 \text{ мм}^2 \times 0,02 \text{ г} \times 0,998 \times 100\%) / (1095457 \text{ мм}^2 \times 0,02041 \text{ г}) = 99,12\%.$$

Содержание в серии № 2:

$$C_{\text{иссл.}} = (S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times P \times 100\%) / (S_{\text{станд.}} \times a) = \\ = (1127120 \text{ мм}^2 \times 0,02 \text{ г} \times 0,998 \times 100\%) / (1115737 \text{ мм}^2 \times 0,02040 \text{ г}) = 98,84\%.$$

Вывод: по фактическим данным, полученным на 2 сериях препарата, содержание активного вещества в субстанции «селенокс» не опускалось ниже 98%. Эта норма введена в проект фармакопейной статьи предприятия.

После проведенных анализов двух серий субстанции из них были произведены готовые лекарственные формы, капсулы 2 мг и 5 мг, которые предназначались для доклинических исследований.

Пример 203

Капсулы «Селенокс» по 2 мг и 5 мг имели следующий состав, приведённый ниже.

1 капсула 2 мг содержит: активное вещество: 9-фенил-симм-октагидроселено-ксантен – 2 мг в пересчете на безводное вещество. Вспомогательные вещества: бетадекс до массы содержимого 190 мг. Капсулы твердые желатиновые: желатин, титана диоксид (Е 171).

1 капсула 5 мг содержит: активное вещество: 9-фенил-симм-октагидроселено-ксантен – 5 мг в пересчете на безводное вещество. Вспомогательные вещества: бетадекс до массы содержимого 190 мг. Капсулы твердые желатиновые: желатин, титана диоксид (Е171).

Описание. Дозировка 2 мг: твердые желатиновые капсулы № 3, крышечка белого цвета, корпус белого цвета. Содержимое капсул – порошок от белого до белого с кремоватым или сероватым оттенком цвета. Дозировка 5 мг: твердые желатиновые капсулы № 3, крышечка белого цвета, корпус белого цвета. Содержимое капсул – порошок от белого до белого с кремоватым или сероватым оттенком цвета.

Количественное определение «селенокса» в готовой лекарственной форме провели методом ВЭЖХ.

Приготовление подвижной фазы (элюента). 600 мл ацетонитрила смешивали с 400 мл воды очищенной. Раствор фильтровали через PDF фильтр (0,45 μ m).

Раствор стандартного образца «селенокс». Около 0,005 г (точная навеска) стандартного образца «селенокс», высушенного до постоянной массы при 60°C, помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Растворяли в 30–40 мл метанола, выдерживая на ультразвуковой бане в течение 5 мин при комнатной температуре. Доводили объем раствора метанолом до метки, перемешивали. Фильтровали через PDF фильтр (0,45 μ m). 10 мкл отфильтрованного раствора вводили в жидкостной хроматограф с УФ-детектором. Делали не менее 5 вколов. Раствор использовали свежеприготовленным.

Приготовление испытуемого раствора. Около 0,2 г (точная навеска) содержимого капсул из определения средней массы капсул помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл для капсул 5 мг и в мерную колбу на 25 мл для капсул 2 мг, прибавляли примерно 40 мл метанола в колбу на 50 мл и около 20 мл метанола в колбу на 25 мл. Колбу ставили на магнитную мешалку, выдерживали суспензию на водяной бане при 60°C при постоянном перемешивании в течение часа. Затем содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры, аккуратно извлекали мешалку, промывали мешалку метанолом, ставили колбу в ультразвуковую баню на 5 минут при комнатной температуре, затем доводили объем раствора метанолом до метки, перемешивали. Фильтровали содержание колбы через PDF фильтр (0,45 μ m). 10 мкл отфильтрованного раствора вводили в жидкостной хроматограф с УФ-детектором. Делали не менее 3 вколов.

Приготовление холостого раствора. Около 285 мг (точная навеска) β -циклодекстрина и одну оболочку капсулы помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, добавляют 400 мл дистиллированной воды и растворяют на шейкере в течение 45 мин, доводят объем среды водой до метки и перемешивают. Отбирают 10 мл среды и помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора до метки ацетонитрилом, перемешивают. Полученный раствор центрифугируют со скоростью 4000 об/мин в течение 20 мин и надосадочную жидкость фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 μ m.

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографируют по 20 мкл холостого раствора не менее 3 раз, стандартного раствора не менее 5 раз. Ориентировочное время удерживания пика «селенокс» – около 5 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

1. На хроматограммах холостого раствора отсутствуют пики с временем удерживания, соответствующем времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («селенокс»).

2. Для 5 хроматограмм стандартного раствора выполняются следующие требования: относительное стандартное отклонение площади пика «селенокс» должно быть не более 2,0%; эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику «селенокс», должна быть не менее

3000 теоретических тарелок; фактор асимметрии пика «селенокса» должен быть не менее 0,8 и не более 1,5.

Условия хроматографирования: жидкостной хроматограф с УФ-детектором. Колонка 4,6 × 250 мм. Температура колонки 25°C. Сорбент «Nucleodur» 100-5 CN-RP (5 μm). Аналитическая длина волны 220 нм. Элюент-ацетонитрил : вода очищенная (60 : 40). Скорость потока 1,5 мл/мин. Продолжительность пропускания подвижной фазы – около 13 мин. Время удерживания «селенокса» – 6,5–6,8 мин.

Содержание «селенокса» в капсуле составляло в пределах от 1,8 до 2,2 мг для капсул «селенокса» 2 мг и от 4,5 мг до 5,5 мг для капсул «селенокса» 5 мг.

Две серии капсул, которые были предназначены для проведения доклинических исследований, были проанализированы по содержанию «селенокса».

Анализ капсул «селенокс» по 5 мг: площадь пика исследуемого образца в серии № 1 – 1768906 мм², в серии № 2 – 1779215 мм²; масса вещества стандартного образца в серии № 1 – 0,0052 г, в серии № 2 – 0,0053 г, масса испытуемого вещества в серии № 1 – 0,210 г и в серии № 2 – 0,212 г, площади пиков раствора стандартного образца в серии № 1 – 1708186 мм², серия № 2 – 1669756 мм². Степень чистоты субстанции – 99,8%.

Анализ капсул «селенокс» по 2 мг: площадь пика исследуемого образца в серии № 1 – 710404 мм², в серии № 2 – 708850 мм²; масса вещества стандартного образца в серии № 1 – 0,0023 г, в серии № 2 – 0,0021 г, масса испытуемого вещества в серии № 1 – 0,213 г и в серии № 2 – 0,210 г, площади пиков раствора стандартного образца в серии № 1 – 700552 мм², серия № 2 – 670584 мм². Степень чистоты субстанции – 99,8%.

Средняя масса капсул «селенокс» по 5 мг составляет в серии № 1 – 188,4 мг, в серии № 2 – 191,5 мг. Средняя масса капсул «селенокс» по 2 мг в серии № 1 – 188,7 мг, в серии № 2 – 190,9 мг.

Содержание активного вещества в капсуле «селенокс» по 5 мг вычисляют по формуле

$$C = \frac{S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times P \times 100\%}{S_{\text{станд.}} \times a}$$

Содержание в серии № 1:

$$C = (S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times P \times 100\%) / (S_{\text{станд.}} \times a) = \\ = (1768906 \text{ мм}^2 \times 0,0052 \text{ г} \times 0,998 \times 100\%) / (1708186 \text{ мм}^2 \times 0,210 \text{ г}) = 2,56\%.$$

Содержание в серии № 2:

$$C = (S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times P \times 100\%) / (S_{\text{станд.}} \times a) = \\ = (1779215 \text{ мм}^2 \times 0,0053 \text{ г} \times 0,998 \times 100\%) / (1669756 \text{ мм}^2 \times 0,212 \text{ г}) = 2,66\%.$$

Содержание активного вещества в капсуле «селенокс» по 2 мг вычисляют по формуле

$$C = \frac{S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times P \times 100\%}{S_{\text{станд.}} \times a}$$

Содержание в серии № 1:

$$C = (S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times P \times 100\%) / (S_{\text{станд.}} \times a) = \\ = (710404 \text{ мм}^2 \times 0,0023 \text{ г} \times 0,998 \times 100\%) / (700552 \text{ мм}^2 \times 0,213 \text{ г}) = 1,09\%.$$

Содержание в серии № 2:

$$C = (S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times P \times 100\%) / (S_{\text{станд.}} \times a) = \\ = (708850 \text{ мм}^2 \times 0,0021 \text{ г} \times 0,998 \times 100\%) / (670584 \text{ мм}^2 \times 0,210 \text{ г}) = 1,05\%.$$

Содержание субстанции «селенокс» в одной капсуле рассчитывают по формуле

$$C = \frac{C_{\text{иссл.}} \times A}{100\%}$$

Для капсул «селенокс» по 5 мг (должно быть от 4,5 мг до 5,5 мг):

– серия № 1:

$$C = (C_{\text{иссл.}} \times A) / 100\% = (2,56\% \times 188,4 \text{ мг}) / 100\% = 4,82 \text{ мг.}$$

– серия № 2:

$$C = (C_{\text{иссл.}} \times A) / 100\% = (2,66\% \times 188,4 \text{ мг}) / 100\% = 5,01 \text{ мг.}$$

Для капсул «Селенокс» по 2 мг (должно быть от 1,8 мг до 2,2 мг):

– серия № 1:

$$C = (C_{\text{иссл.}} \times A) / 100\% = (1,09\% \times 188,7 \text{ мг}) / 100\% = 2,06 \text{ мг.}$$

$$C = (C_{\text{иссл.}} \times A) / 100\% = (1,09\% \times 190,9 \text{ мг}) / 100\% = 2,08 \text{ мг.}$$

– серия № 2:

$$C = (C_{\text{иссл.}} \times A) / 100\% = (1,05\% \times 188,7 \text{ мг}) / 100\% = 1,98 \text{ мг.}$$

$$C = (C_{\text{иссл.}} \times A) / 100\% = (1,05\% \times 190,9 \text{ мг}) / 100\% = 2,004 \text{ мг.}$$

Вывод: содержание вещества «селенокс» в капсулах по 5 мг: серия № 1 – 4,82 мг, серия № 2 – 5,01 мг; в капсулах по 2 мг: серия № 1 – 2,06 и 2,08 мг; серия № 2 – 1,98 мг и 2,004 мг. Полученные значения количественного определения активного вещества «селенокс» в капсулах по 5 мг и 2 мг соответствует требованиям фармакопейной статьи предприятия.

Особенности применения газовой и жидкостной хроматографии в аналитической практике

Особенность метода газовой хроматографии заключается в том, что пары анализируемой пробы распределяются между жидкой (неподвижной) и газообразной (подвижной) фазами. В качестве подвижной фазы обычно используют азот, водород, гелий, аргон. Неподвижной фазой являются такие адсорбенты, как уголь, молотый кирпич, силикагель и др., а также инертные пористые носители, пропитанные жидкой фазой. Пропитанные жидкой фазой носители помещают в специальные хроматографические колонки из металла или стекла.

Обнаружение зон разделённых веществ осуществляют с помощью специальных устройств (детекторов), работа которых основана на различных физико-химических принципах.

Вариантом газовой хроматографии является капиллярная хроматография. В этом случае жидкую фазу наносят на внутреннюю поверхность длинной капиллярной колонки.

Метод газовой хроматографии применим главным образом для анализа летучих или других веществ, которые могут быть переведены в газообразное состояние без разложения.

В варианте жидкостной хроматографии подвижной фазой является жидкость. Разделение обусловлено распределением компонентов смеси веществ

между подвижной и неподвижной фазами. По колонке с сорбентом под действием подвижной фазы, подаваемой при высоком давлении, быстрее продвигаются вещества, лучше растворяющиеся в подвижной фазе.

В отличие от газовой хроматографии метод позволяет разделять вещества в ионной форме, разлагающиеся при повышенной температуре, обладающие высокой молекулярной массой.

2.7.3. Количественный анализ в колоночной хроматографии

Количественный анализ в колоночных хроматографиях (ГЖХ, ВЭЖХ) основан на измерении площади пика, который прямо пропорционален количеству вещества в анализируемой пробе.

Площадь пика можно измерять умножением высоты пика на его ширину, измеренную на половине его высоты, или компьютерно.

Площадь хроматографического пика рассчитывается по формуле

$$S = h \times \frac{1}{2} \times W \quad (3.139)$$

Для количественного определения вещества в анализируемой пробе используются следующие методы:

1. Метод абсолютной градуировки.
2. Метод внутренней нормализации.
3. Метод внутреннего стандарта.
4. Метод внешнего стандарта.

Метод абсолютной градуировки

Данный метод основан на использовании модельной пробы, и количественный расчёт ведётся по площади и высоте хроматографического пика. Вначале в колонку вводят серию эталонных растворов с известной концентрацией. Затем проводят измерение полученных хроматографических пиков как по площади, так и по высоте. Строят график зависимости площади эталонного раствора от известной концентрации введённого эталонного раствора вещества. Затем проводят исследование площади хроматографического пика после введения в колонку анализируемого раствора вещества. По значению площади пика определяют и концентрацию вещества в анализируемой пробе.

Метод внутренней нормализации

Метод основан на приведении к 100% суммы всех площадей всех хроматографических пиков на хроматограмме. При этом предполагается, что элюируются все анализируемые компоненты и ни один из компонентов не остаётся удержанным неподвижной фазой хроматографической колонки. Расчёт количественного содержания проводится по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{S_{\text{иссл.}}}{\sum S_{\text{иссл.}}} \times 100\% \quad (3.140)$$

Данный метод позволяет лишь рассчитать относительное содержание компонента в смеси, но не позволяет определить его абсолютную величину.

Пример 204

Хроматографированию подвергнут образец масла мятного. На хроматограмме имеются следующие пики: первый (не идентифицирован) площадью

112 мм²; второй (не идентифицирован) – 221 мм², третий (ментон) – 245 мм²; четвёртый (метилацетат) – 381 мм²; пятый (ментол) – 1130 мм². Рассчитайте содержание свободного ментола в анализируемом образце.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{S_{\text{иссл.}}}{\sum S_{\text{иссл.}}} \times 100\%$$

$$C_{\text{иссл.}} = (S_{\text{иссл.}} \times 100\%) / \sum S_{\text{иссл.}} =$$

$$= (1130 \text{ мм}^2 \times 100\%) / (112 \text{ мм}^2 + 221 \text{ мм}^2 + 245 \text{ мм}^2 + 381 \text{ мм}^2 + 1130 \text{ мм}^2) =$$

$$= 54,09\%.$$

Вывод: содержание ментола в анализируемом образце составляет 54,09%.

Метод внутреннего стандарта

Метод основан на сравнении площади и (или) высоты хроматографического пика анализируемого вещества с такими же параметрами стандартного вещества, введённого в колонку с известной концентрацией. В исследуемую пробу вещества или веществ вносят известное количество внутреннего стандарта, хроматографический пик которого хорошо верифицируется от других хроматографических пиков анализируемой смеси. Расчёт ведут по формуле

$$\frac{S_{\text{иссл.}}}{S_{\text{станд.}}} = f_{\text{проп.}} \times \frac{C_{\text{иссл.}}}{C_{\text{станд.}}} \quad (3.141)$$

Формула для расчёта коэффициента пропорциональности по методу внутреннего стандарта:

$$f_{\text{проп.}} = \frac{C_{\text{иссл.}} \times S_{\text{станд.}}}{C_{\text{станд.}} \times S_{\text{иссл.}}} \quad (3.142)$$

Формула для расчёта количественного содержания исследуемого вещества:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{f_{\text{проп.}} \times C_{\text{станд.}} \times S_{\text{иссл.}}}{S_{\text{станд.}}} \quad (3.143)$$

Пример 205

Для хроматографического анализа был взят образец масла эвкалиптового массой 1,5932 г. На хроматограмме был обнаружен пик цинеола площадью 1260 мм². После добавления к исследуемому образцу стандартного вещества цинеола массой 0,1561 г площадь пика увеличилась до 1467 мм². Рассчитайте содержание цинеола в % в исследуемом образце. $f_{\text{проп.}}$ равна 1.

Формула для расчёта:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{f_{\text{проп.}} \times C_{\text{станд.}} \times S_{\text{иссл.}}}{S_{\text{станд.}}}$$

Данную формулу необходимо видоизменить, внося соответствующие изменения:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{f_{\text{проп.}} \times a_{\text{станд.}} \times S_{\text{иссл.}} \times 100\%}{S_{\text{станд.}} \times a}$$

Так как хроматографический пик цинеола увеличился, необходимо считать разницу площадей пиков по добавленной массе:

$$1467 \text{ мм}^2 - 1260 \text{ мм}^2 = 207 \text{ мм}^2.$$

$$C_{\text{иссл.}} = (f_{\text{проп.}} \times a_{\text{станд.}} \times S_{\text{иссл.}} \times 100\%) / (S_{\text{станд.}} \times a) = (1 \times 0,1561 \text{ г} \times 1260 \text{ мм}^2 \times 100\%) / (207 \text{ мм}^2 \times 1,5932 \text{ г}) = 3,11\%.$$

Вывод: содержание цинеола в исследуемом образце масла эвкалиптового составляет 3,11%.

Пример 206

При количественном ГЖХ-анализе камфоры в качестве внутреннего стандарта используют нафталин. Для калибровки была выбрана модельная смесь из 0,1053 г камфоры и 0,1186 г нафталина. Площади хроматографических пиков составили 4953 мм² и 5246 мм² соответственно. Рассчитайте значение коэффициента пропорциональности.

Используется формула

$$f_{\text{проп.}} = \frac{C_{\text{иссл.}} \times S_{\text{станд.}}}{C_{\text{станд.}} \times S_{\text{иссл.}}}$$

$$f_{\text{проп.}} = (C_{\text{иссл.}} \times S_{\text{станд.}}) / (C_{\text{станд.}} \times S_{\text{иссл.}}) = (0,1053 \text{ г} \times 5246 \text{ мм}^2) / (0,1186 \text{ г} \times 4953 \text{ мм}^2) = 0,94.$$

Вывод: коэффициент пропорциональности в модельной смеси камфоры и нафталина составляет 0,94.

Пример 207

При количественном ГЖХ-анализе камфоры в качестве внутреннего стандарта используется нафталин. Для хроматографирования была взята смесь 0,1096 г камфоры и 0,1183 г нафталина. Площади пиков на полученной хроматограмме составили соответственно 5009 мм² и 5832 мм². Рассчитайте содержание камфоры в образце, если коэффициент пропорциональности составляет 1,063.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{f_{\text{проп.}} \times C_{\text{станд.}} \times S_{\text{иссл.}}}{S_{\text{станд.}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = (f_{\text{проп.}} \times C_{\text{станд.}} \times S_{\text{иссл.}}) / S_{\text{станд.}} = (1,063 \times 0,1183 \text{ г} \times 5009 \text{ мм}^2) / 5832 \text{ мм}^2 = 0,108 \text{ г}.$$

Вывод: содержание камфоры составляет 0,108 г.

Метод внешнего стандарта

Данный метод основан на сравнении выбранного параметра хроматографического пика (высоты, площади) с теми же параметрами стандартного вещества. Для проведения хроматографирования в колонку последовательно вводят раствор стандартного образца с известной концентрацией, как можно более близкой к предполагаемой концентрации анализируемого вещества, затем вводят анализируемый раствор и снова раствор стандартного вещества. Расчёт концентрации анализируемого вещества проводят по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{C_{\text{станд.}} \times S_{\text{иссл.}}}{S_{\text{станд.}}} \quad (3.144)$$

2.7.4. Детекция и количественное определение лекарственных веществ методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии

Метод высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ) в последние годы активно внедряется в практику фармацевтического, фармакопейного и фитохимического анализов и включён в ряд фармакопей (например, начиная с Европейской фармакопеи Vol. 4, Американская фармакопея USP, Американская травяная фармакопея и др.).

Достоинства метода:

1. Наглядность.
2. Экспрессность (широкий выбор растворителей, отсутствие влияния предыдущей пробы).
3. Экономичность (проходит анализ только нужного пятна).
4. Требуется малых объёмов проб.
5. Универсальность.
6. Документированность.
7. Метод менее требователен к пробоподготовке.
8. Параллельный анализ проб и стандартов в одинаковых условиях.
9. Постадийность и гибкость анализа.
10. Анализ сложных матриц.
11. Мультидетектность (детектирование веществ идёт разными методами).
12. Анализ по действию (изучение действия на бактерии).

Основные требования к нанесению пробы в методе ВЭТСХ:

1. Точное позиционирование пятна или штриха.
2. Однородность пятен и штрихов.
3. Воспроизводимость объёма нанесения.
4. Без повреждения слоя пластин.
5. Отсутствие кросс-контаминации.

Оборудование ВЭТСХ (фирмы «Camag», Швейцария) – мирового лидера по производству оборудования для целей ВЭТСХ.

1. Приборы для нанесения исследуемых экстрактов и растворов стандартов на пластины: «Linomat 5» (нанесение полуавтоматическое), «Automatic TLC Sampler ATS 4» (нанесение автоматическое).

2. Элюирование: «ADC-2» (автоматическая камера с контролем влажности), «AMD-2» (автоматическая камера с градиентом).

3. Окрашивание (дериватизация): окрашивание методом иммерсии (погружения): «Chromatogram Immersion Device» для иммерсии, прибор для окрашивания путём нагрева «Plate Heater III».

4. Оценка хроматограмм: визуальная оценка с УФ-кабинетом, классическая денситометрия с помощью «TLC Scanner 4», документирование с помощью «Visualizer».

Определение фосфофолипидов методом ВЭТСХ (application notes A-52.3 «Camag», Швейцария).

Пример 208

Данный метод пригоден для скрининга и количественного определения следующих фосфолипидов: лизофосфатидной кислоты (LPA), лизофосфати-

дилхолина (LPC), лизофосфатидилэтаноламина (LPE), лизофосфатидилинозитола (LPI), фосфатидной кислоты (PA), фосфатидилхолина (PC), фосфатидилэтаноламина (PE) и фосфатидилинозитола (PI).

Требуемое оборудование: «Automatic TLC Sampler 4» или «Linomat 5», «Automatic Developing Chamber ADC 2» с блоком контроля влажности, «Immersion Device III», «Plateheater», «TLCScanner 4» с программным обеспечением «winCATS» или «Visualizer» с программным обеспечением «winCATS» и «VideoScan».

Реагенты для окрашивания: меди сульфат (20 г меди сульфата пентагидрата растворяют в 200 мл холодного метанола с температурой ниже 20°C). При охлаждении на льду добавляют 8 мл 98% кислоты серной и 8 мл 85% о-фосфорной кислоты.

Проба – экстракт липидов.

Стандарты: растворы стандартов фосфолипидов с концентрацией 0,1 мг/мл в смеси хлороформ : метанол (2 : 1).

Условия хроматографирования: ВЭТСХ пластины: HPTLC Si 60 F254, размер 20×10 см («Merck»). Нанесение: 2-10 мкл распылением с шириной трека 8 мм, с отступом слева 20 мм и отступом от нижнего края пластины 8 мм. Элюент (система): хлороформ : метанол : вода очищенная : водный аммиак 25% (60 : 34 : 4 : 2). Элюирование: «ADC 2» с блоком контроля влажности при 47% (насыщенный раствор калия роданида), насыщение камеры 20 мин (с фильтровальной бумагой), 10 мл элюента в каждую воронку камеры. Дистанция: 60 мм от нижнего края пластины. Сушка: 5 мин холодным воздухом (автоматически). Окрашивание: сульфат меди (II): погружение в раствор на 6 с. Сушка 30 с холодным воздухом и нагрев при 140°C в течение 30 мин на ТСХ «Plate Heater III». Оценка: с помощью «Visualizer» в режиме отражения на «белом свете».

Денситометрия: на «CAMAG TLC Scanner 4» с программным обеспечением «winCATS» в режиме поглощения на 360 нм с дейтериевой лампой, 420 или 720 нм с галогеновой лампой. Возможна видеоденситометрия с системой «Visualizer» (с дополнительной программой «VideoScan») в режим отражения с освещением белой лампой. Расчет через высоту или площадь пика с полиномиальной регрессией.

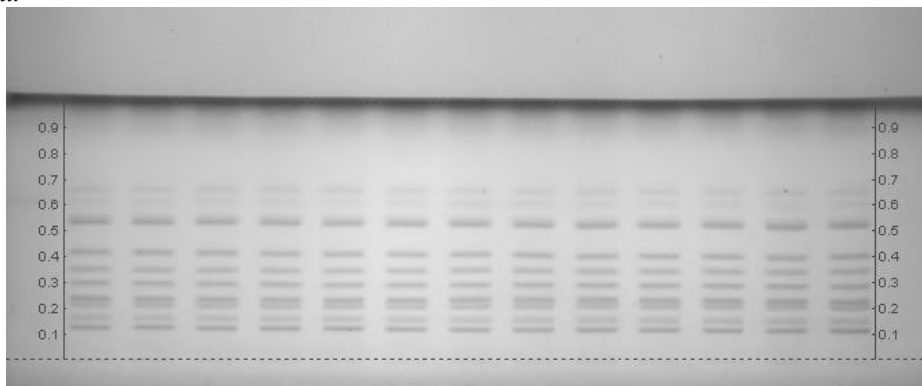


Рис. 13. Разделение восьми фосфолипидов на пластине по методу ВЭТСХ

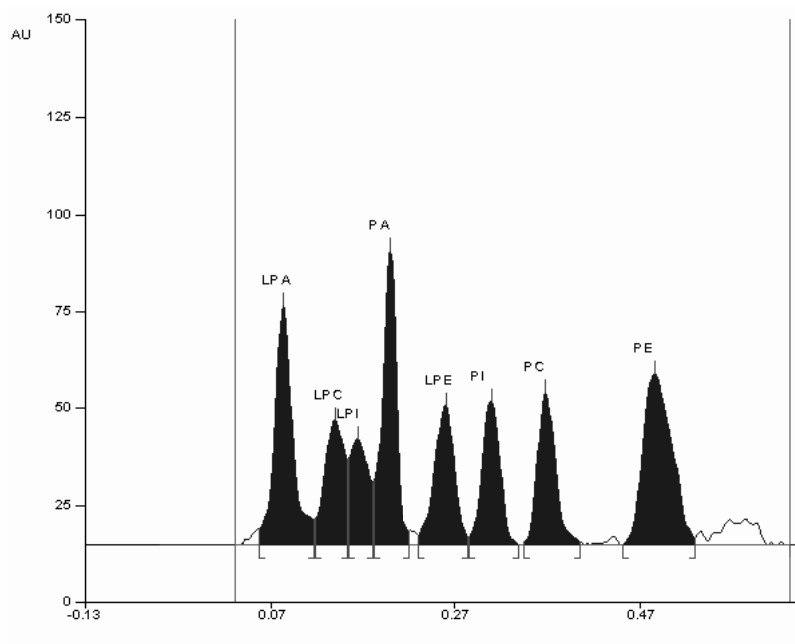


Рис. 14. Денситограмма восьми фосфолипидов
 $Y = 43.5 + 0.06099x$ $r = 0.99694$ $sdv = 1.81\%$

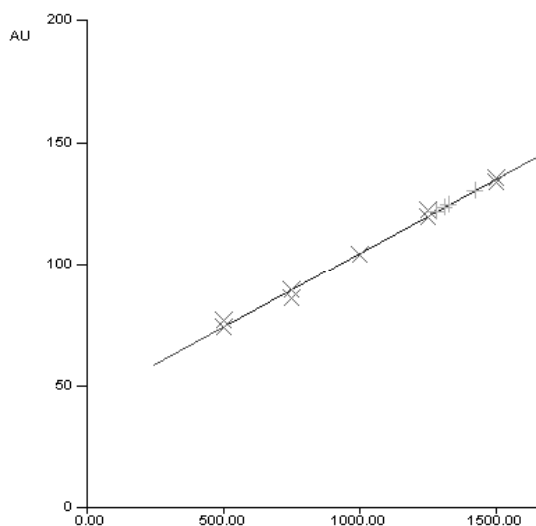


Рис. 15. Градуировочная кривая для фосфатидилхолина

2.8. Потенциометрия

Электрохимические методы анализа основаны на использовании электроно- или ионообменных процессов, протекающих на поверхности электрода или в околоэлектродном пространстве. В основе аналитического сигнала лежат электрические процессы, такие как:

1. Потенциал.
2. Сила тока.
3. Электрическое сопротивление.

Эти электрические процессы intimately связаны с составом и концентрацией раствора. Чувствительность потенциометрических методов в большинстве случаев лежит в пределе до 10^{-6} моль/л.

Потенциометрия и потенциометрическое титрование могут быть применены для описания термодинамических характеристик растворов веществ. Области применения: определение произведения растворимости малорастворимых сильных электролитов, константы диссоциации слабых кислот и слабых оснований, константы образования комплексных соединений и константы нестойкости комплексных ионов, детекции стандартных потенциалов окислительно-восстановительных реакций и для определений концентраций.

Потенциометрия основана на измерении электродвижущей силы (ЭДС) гальванического элемента, состоящего из двух электродов, погружённых в один раствор электролита либо в два различающихся по составу раствора электролита, соединённых солевым мостиком. ЭДС зависит от состава анализируемого раствора. При этом электрохимическая ячейка – стакан с раствором электролита и два электрода, погруженные в раствор электролита, – может содержать два типа электрода: индикаторный и электрод сравнения. В идеальном случае индикаторный электрод селективно реагирует на определяемый ион, а его стандартный электродный потенциал зависит от концентрации этого иона в растворе, и зависимость содержания определяется уравнением Нернста. Практически эти условия не соблюдаются за счёт влияния мешающих ионов от типа электрода и от отклонения реальной кривизны электродной функции (ϕ) от теоретического значения при 25°C :

$$\phi = \frac{2,303 \times R \times T_{\text{абс.}}}{n_{\text{зар.}} \times F_{\phi}} \quad (3.145)$$

Введение водородной шкалы позволило присвоить цифровые показатели стандартного электродного потенциала электродам. Стандартный электродный потенциал (E^0) – это ЭДС гальванического элемента, составленного из этого электрода в качестве катода и стандартного водородного электрода в качестве анода, измеренная при температуре 25°C , единичной активности $a_i = 1$ всех потенциалопределяющих частиц (ионов, электронов) и единичном парциальном давлении газов в 1 атм. Активность иона (a_i) – эффективная (кажущаяся) концентрация иона в растворе с учётом электростатического взаимодействия между ионами в растворе. Активность отличается от равновесной концентрации на величину коэффициента активности иона (γ_i) – активность иона при концентрации иона в 1 моль/л.

$$a_i = \gamma_i \times [i] \quad (3.146)$$

Изменение энергии Гиббса (ΔG) связано с ЭДС гальванического элемента соотношением (E):

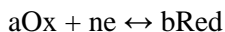
$$\Delta G = -n \times F_{\phi} \times E \quad (3.147)$$

Для реакции типа $aA + bB = cC + dD$ выводится уравнение Нернста:

$$-\frac{\Delta G}{n \times F_{\phi.}} = -\frac{\Delta \mu_i^0}{n \times F_{\phi.}} - \frac{R \times T}{n \times F_{\phi.}} \times \ln \frac{a_C^c \times a_D^d}{a_A^a \times a_B^b} \quad (3.148)$$

$$E = E^0 - \frac{R \times T}{n \times F_{\phi.}} \times \ln \frac{a_C^c \times a_D^d}{a_A^a \times a_B^b} \quad (3.149)$$

Уравнением Нернста для отдельного электрода, на котором идёт окислительно-восстановительная электрохимическая реакция типа:



$$E = E^0 - \frac{R \times T}{n \times F_{\phi.}} \times \ln \frac{a^b Red}{a^a Ox} \quad (3.150)$$

$$E = E^0 - \frac{R \times T}{n \times F_{\phi.}} \times \ln \frac{a^a Ox}{a^b Red} \quad (3.151)$$

Различают два вида потенциометрического титрования:

1. Прямая потенциметрия (ионометрия).
2. Непрямая потенциметрия, или потенциометрическое титрование.

При прямой потенциметрии регистрируют изменение равновесного потенциала и находят активность (концентрацию) ионов в растворе. При непрямой потенциметрии или потенциометрическом титровании регистрируют изменение потенциала гальванического элемента в процессе любой химической реакции между титруемым веществом и титрантом.

Преимущества потенциметрии и потенциометрического титрования:

1. Высокая точность.
2. Высокая чувствительность.
3. Определение нескольких веществ, схожих по физико-химическим свойствам в одном растворе.
4. Возможность титрования в окрашенных, мутных, вязких средах.
5. Возможность использования неводных растворителей.
6. Автоматизация процесса титрования.
7. Экспрессность и информативность метода.

2.8.1. Прямая потенциметрия (ионометрия)

При прямой потенциметрии рассчитывают активность или концентрацию участника электродной реакции по измерению ЭДС гальванического элемента. Точность прямой потенциметрии зависит от типа индикаторного электрода.

Электроды в потенциометрии

Существует два основных типа индикаторов, применяемых в потенциометрии:

1. Электроды из металла.
2. Мембранные электроды.

Металлические электроды изготавливают в основном из серебра и платины. Они подразделяются на электроды первого и второго рода. Электроды первого рода представляют собой металл, погружённый в раствор хорошо растворимой

соли этого же металла. Потенциал электрода первого рода зависит от концентрации вещества, участвующего в электродной реакции. Электроды второго рода состоят из металла, покрытого малорастворимой солью этого же металла, и погружены в раствор, содержащий тот же анион, что и в труднорастворимом соединении. Потенциал хлорсеребряного электрода будет точно отражать концентрацию хлорид-анионов в растворе, насыщенном серебра хлоридом. Металлические электроды используются в аналитических работах в качестве электродов сравнения.

Мембранные (ионоселективные) электроды формируют потенциал в результате обмена ионов между анализируемым раствором и мембраной электрода. Мембрана разделяет два раствора – внутренний и внешний. Наиболее известным мембранным электродом является стеклянный электрод. Он же является индикаторным электродом.

Потенциометрия (ионометрия) в основном используется для измерения значения pH растворов. Измерение заключается в установлении значения ЭДС гальванического элемента, состоящего из двух электродов: индикаторного и электрода сравнения – стандартного электрода с известным значением электродного потенциала. В качестве индикаторного электрода используют стеклянный электрод, в качестве электрода сравнения – хлорсеребряный электрод. В данном случае создаётся электрохимическая ячейка, состоящая из химического стакана с анализируемым раствором, pH которого следует определить; стеклянного электрода, присоединённого к отрицательному полюсу, хлорсеребряного электрода – к положительному полюсу источника питания (потенциометра).

Практические рекомендации по использованию составляющих электрохимической ячейки. Перед анализом стеклянный электрод следует выдержать в воде очищенной хотя бы 5 мин. Лучше вместо воды очищенной использовать 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной. Нельзя вытирать стеклянный электрод фильтрами или иными материалами. Это может привести к повреждению гелевого покрытия. При переходе от раствора к раствору достаточно промыть струёй воды очищенной. Хранить стеклянный электрод следует в 0,1 моль/л растворе того вещества, который анализируется именно этим электродом. При использовании неводных растворителей стеклянный электрод также вымачивается в неводном растворителе. При загрязнении белковыми или иными отложениями поверхности стеклянного электрода можно очистить хромовой смесью или растворами ферментов. Если после проверки электродная функция стеклянного электрода исчезла, то можно восстановить её травлением в течение 2 мин 5% раствором кислоты фтороводородной (плавиковой) или удалением набухшего слоя гелевого покрытия с последующим вымачиванием в воде очищенной.

Прямая потенциометрия может осуществляться тремя методами:

1. Метод градуировочного графика.
2. Метод стандарта.
3. Метод добавки.

Прямая потенциометрия методом градуировочного графика

Метод основан на установлении зависимости потенциала индикаторного электрода от активности (концентрации) раствора с последующим использованием для анализа рабочих растворов.

График строят в координатах «Е – рХ» или «Е – С» при использовании стандартных растворов определяемого вещества. Часто используют способ постепенного разбавления стандартного раствора определяемого вещества растворителем. Потенциал индикаторного электрода зависит от активности определяемого иона. Метод градуировочного графика прямой потенциометрии используется часто для измерения рН растворов веществ.

Прямая потенциометрия методом градуировочного графика является самым простым ионометрическим методом анализа. Процедура анализа состоит из 2 этапов и включает в себя градуировку хлоридселективного электрода относительно электрода сравнения и проведения измерений в пробах. Значения потенциала измеряют с помощью хлоридселективного электрода в паре с хлорид-серебряным электродом сравнения с дополнительным солевым мостиком, заполненным раствором KNO_3 .

Градуировка состоит в измерении потенциала хлоридселективного электрода в стандартных растворах с известным содержанием хлорида. По результатам измерений строится график. Собственно, анализ состоит в измерении потенциала электрода в пробе и вычисления содержания хлорид-ионов по градуировочному графику. Поскольку градуировочный график представляет собой прямую линию, то произвести расчеты по найденному потенциалу несложно.

Пример 209

Включаем прибор в сеть и нажмем клавишу «On/Off» на панели рН-метра. На индикаторе должны появиться цифры. Выбираем режим измерения mV, нажимая клавишу «mV/pH». На индикаторе должен отразиться символ «mV».

Приготавливают стандартные растворы, содержащие соль NaCl в разных концентрациях (5×10^{-5} – 10^{-3} моль/л или 3–4,3 рХ) и соль KNO_3 , концентрация которой во всех стандартных растворах одинакова. Концентрация KNO_3 (более 10^{-2} моль/л) в 10–20 раз больше концентрации NaCl . Это необходимо для того, чтобы ионная сила в растворах была одинакова и коэффициенты активности ионов тоже были одинаковы. Каждый стандартный раствор (около 50 мл) помещают в стаканчик на 100 мл. Затем в стаканчик погружают электроды, якорь магнитной мешалки и включают магнитную мешалку. После установления стабильных показаний прибора величину потенциала с точностью $\pm 0,1$ мВ следует записать.

По результатам измерений строят градуировочный график в координатах Е от рХ ($\text{pX} = -\lg([X])$). А для определяемого иона (хлорид-иона) можно записать выражение ($\text{pCl} = -\lg([Cl])$). Ниже приведен примерный вид градуировочного графика.

Подготавливают пробу для измерения неизвестной концентрации хлорид-иона: 1 мл физиологического раствора и 25 мл раствора 0,1 моль/л KNO_3 помещают в мерную колбу на 250 мл. Доводят объем жидкости до метки водой очищенной. Измеряют потенциал хлоридселективного электрода. Затем по градуировочному графику находят величину рCl, соответствующую измеренному потенциалу. Практическое значение потенциала хлорселективного электрода составило 185 мВ. М.м. (NaCl) = 58,44 г/моль.

Строят калибровочный график по стандартным растворам:

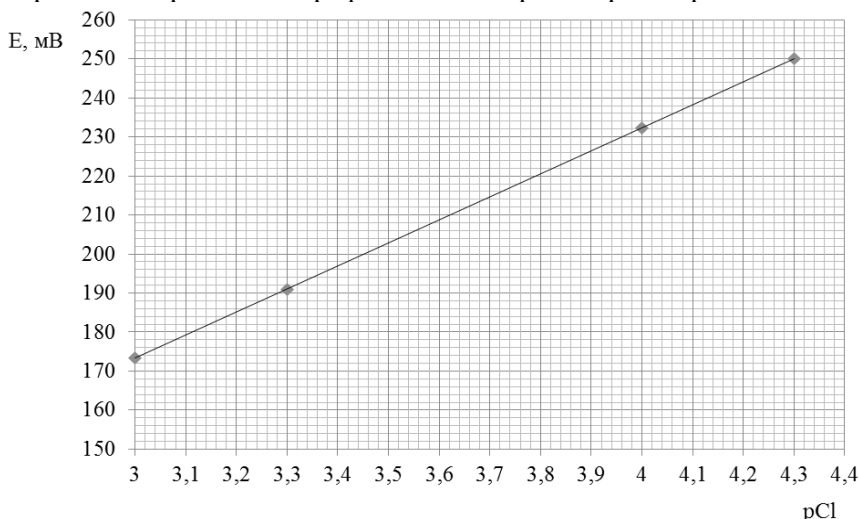


Рис. 16. Калибровочный график стандартных растворов натрия хлорида

По калибровочному графику 185 мВ соответствует по шкале абсцисс $pCl = 3,20$.

Рассчитывают процентное содержание натрия хлорида в испытуемом растворе по формуле

$$C = \frac{10^{-pX} \times M.м. \times V_{\text{колбы}} \times 100\%}{1000 \text{ мл}} \quad (3.152)$$

$$C = 10^{-pX} \times M.м. \times V_{\text{колбы}} \times 100\% / 1000 \text{ мл} = \\ = 10^{-3,20} \times 58,44 \text{ г/моль} \times 250 \text{ мл} \times 100\% / 1000 \text{ мл} = 0,92\%.$$

Вывод: практическое значение концентрации физиологического раствора натрия хлорида составляет 0,92%.

Прямая потенциометрия методом стандарта (сравнения)

Метод стандарта применяется при рутинных исследованиях большого количества одинаковых образцов растворов при наличии стандартного раствора близкого состава к анализируемому веществу.

При количественных расчётах используется модифицированное уравнение Нернста (для стандартного раствора):

$$E_{\text{станд.}} = \text{const} \pm \varphi \times \lg C_{\text{станд.}} \quad (3.153)$$

Для анализируемого раствора:

$$E_x = \text{const} \pm \varphi \times \lg C_{\text{иссл.}} \quad (3.154)$$

Два уравнения объединяются и выводится формула расчёта концентрации исследуемого раствора:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{C_{\text{станд.}}}{10^{\frac{E_{\text{станд.}} - E_x}{\varphi}}} \quad (3.155)$$

Особенности применения данного метода: используется при линейной зависимости потенциала от показателя концентрации, крутизна электродной функции должна быть определена заранее по градуировочному графику.

Пример 210

В анализируемом растворе меди сульфата объёмом 100 мл потенциал медь-селективного электрода при 25°C составил 48 мВ. Потенциал стандартного раствора меди сульфата с близким ионным составом, который содержит 0,5 мг катиона меди в 100 мл раствора, равен 52 мВ. Сколько мг меди содержится в анализируемом растворе? Крутизну электродной функции принять равной теоретической.

По условию крутизна электродной функции равна теоретической, т. е. при 25°C составляет:

$$\varphi = 59,2 \text{ мВ} / 2 = 29,6 \text{ мВ}.$$

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{C_{\text{станд.}}}{10^{\frac{E_{\text{станд.}} - \varphi E_x}{\varphi E_x}}}$$

$$C_{\text{иссл.}} = C_{\text{станд.}} / 10^{\pm E_{\text{станд.}} / \varphi \times E_x} = 0,5 \text{ мг} / 10^{52 \text{ мВ} / (29,6 \text{ мВ} \times 48 \text{ мВ})} = 0,46 \text{ мг}.$$

Вывод: содержание катиона меди в исследуемом растворе меди сульфата составляет 0,46 мг.

Прямая потенциометрия методом добавки

Метод основан на измерении потенциала анализируемого раствора, затем измеряют потенциал анализируемого раствора после добавления определённого объёма стандартного раствора лекарственного вещества.

Концентрацию раствора определяют по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{\Delta C}{10^{\frac{\Delta E}{\varphi} - \frac{V_{\text{исх.}}}{V_{\text{исх.}} + V_{\text{станд.}}}}} \quad (3.156)$$

$\Delta C = C_2 - C_1$ – прирост концентрации определяемого иона за счёт добавления стандартного раствора.

$\Delta E = E_1 - E_2$ – разность потенциалов электрода в анализируемом растворе до и после добавления стандартного раствора.

Достоинства метода:

1. Возможность анализа малых концентраций вещества.
2. Анализ проб сложного состава.

Пример 211

Потенциал фторселективного электрода, погруженного в 25 мл раствора натрия фторида, при 25°C изменялся от 105 мВ до 80 мВ при добавлении 1 мл 0,05 моль/л стандартного раствора натрия фторида. Рассчитайте концентрацию фтора в анализируемом растворе лекарственного вещества, если крутизна электродной функции составила на 3 мВ ниже теоретической. $A(F) = 18,99 \text{ г/моль}$.

По условию указано, что крутизна электродной функции ниже теоретической на 3 мВ. При 25°C крутизна электродной функции в норме составляет 59 мВ. Практическое значение составило: $59 \text{ мВ} - 3 \text{ мВ} = 56 \text{ мВ}$.

Прирост концентрации фторид-аниона за счёт добавления стандартного раствора натрия фторида с учётом разбавления составляет:

$$\Delta C = C_{\text{станд.}} \times \frac{V_{\text{станд.}}}{V + V_{\text{станд.}}} \quad (3.157)$$

$$\begin{aligned} \Delta C &= C_{\text{станд.}} \times [V_{\text{станд.}} / (V + V_{\text{станд.}})] = \\ &= 0,05 \text{ моль/л} \times [1 \text{ мл} / (25 \text{ мл} + 1 \text{ мл})] = 0,00192 \text{ моль/л.} \end{aligned}$$

Подставляем полученные и исходные значения в итоговую формулу расчёта

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= \frac{\Delta C}{10^{\frac{\Delta E}{\varphi}} - \left[\frac{V_{\text{исх.}}}{V_{\text{исх.}} + V_{\text{станд.}}} \right]} \\ C_{\text{иссл.}} &= \Delta C / [10^{\Delta E/\varphi} - (V_{\text{исх.}} / V_{\text{исх.}} + V_{\text{станд.}})] = \\ &= 0,00192 \text{ моль/л} / [10^{25\text{мл}/56\text{мВ}} - (25 \text{ мл} / (25 \text{ мл} + 1 \text{ мл}))] = 0,00105 \text{ моль/л.} \end{aligned}$$

Масса фторид-аниона составляет:

$$\begin{aligned} m &= \frac{C_{\text{иссл.}} \times V_{\text{иссл.}} \times A.M.}{1000} \quad (3.158) \\ m &= C_{\text{иссл.}} \times V_{\text{иссл.}} \times A.M. / 1000 = \\ &= 0,00105 \text{ моль/л} \times 25 \text{ мл} \times 18,99 \text{ г/моль} / 1000 = 0,000498 \text{ г или } 4,98 \times 10^{-4} \text{ г.} \end{aligned}$$

Вывод: масса фторид-аниона в анализируемом растворе составляет $4,98 \times 10^{-4}$ г.

2.8.2. Непрямая потенциометрия (потенциометрическое титрование)

Метод осуществляется несколькими вариантами, но сущность методик одна – протекание специфической реакции в присутствии ионоселективного или редокс-электрода. Индикаторный электрод выбирают в зависимости от типа химической реакции и природы потенциалообразующего иона. Калибровка индикаторного электрода обычно не требуется. Он используется для установления точки конца титрования. Точка конца титрования выглядит как скачок потенциала на графике. Этот скачок служит ориентиром для прекращения титрования. Расчёт концентрации производится на основании объёмов растворов и их концентраций, участвующих в реакции.

Преимущества потенциометрического титрования:

1. Результаты более точные и воспроизводимые.
2. Можно определить концентрацию веществ, на которых нет специфических ионоселективных электродов.
3. Если электроды не применимы для прямой потенциометрии вследствие износа, то они могут применяться для потенциометрического титрования.
4. Правильный подбор реактивов может позволить определять ионы в присутствии мешающих ионов и проводить дифференциальное определение нескольких ионов в одной пробе.
5. В отличие от визуальных методов титриметрии, исключает субъективизм при определении точек конца титрования.

6. Метод может быть автоматизирован.

7. Можно использовать при количественных определениях мутных и окрашенных растворов, когда невозможно визуально отметить изменение окраски раствора в точке конца титрования при проведении обычной титриметрии.

Недостатки метода:

1. Сложность использования электродов с большим временем отклика.
2. Более высокие пределы обнаружения веществ (более 10^{-4} моль/л).

Виды потенциометрического титрования (по установлению точки конца титрования):

1. По измерению ЭДС гальванического элемента.
2. Графическое определение точки конца титрования (скачок потенциала по отношению к показателю pH раствора).

Задача выбора электрода сводится к поиску доступных электродов, полностью или частично удовлетворяющих требованиям конкретного потенциометрического титрования. В идеальном случае диапазон измерения электрода должен охватывать диапазон возможных измерений концентраций растворов.

Варианты потенциометрического титрования:

1. Метод градуировочного графика.
2. Метод стандарта (сравнения).
3. Метод добавки.

Метод градуировочного графика

Пример 212

Потенциометрическое титрование: количественное определение кислоты молочной в субстанции. Включают прибор в сеть и нажимают клавишу «On/Off» на панели pH-метра. На индикаторе должны появиться цифры. Выбирают режим измерения pH, нажимая клавишу «mV/pH», на индикаторе справа символ «mV» должен смениться на символ «pH».

На аналитических весах взвешивают 1 г порошка субстанции кислоты молочной и растворяют примерно в 100 мл воды очищенной в стаканчике для титрования. В стаканчик для титрования помещают стержень магнитной мешалки и опускают электродную пару.

Заполняют бюретку 0,01 моль/л раствором натрия гидроксида, включают магнитную мешалку и приступают к титрованию. Из субстанции кислоты молочной для потенциометрического титрования был приготовлен 0,01 моль/л раствор кислоты молочной. До точки эквивалентности до измерения значения pH было затрачено 9 мл 0,01 моль/л раствора натрия гидроксида; в точке эквивалентности до измерения pH было затрачено 10 мл 0,01 моль/л раствора натрия гидроксида; после точки эквивалентности до измерения pH было затрачено 11 мл 0,01 моль/л раствора натрия гидроксида. М.м. (кислоты молочной) = 90,08 г/моль.

Точное титрование.

Около 1 г молочной кислоты (точная навеска), помещают в стаканчик для титрования и растворяют в 100 мл воды очищенной. Затем заполняют бюретку до нулевой отметки, добавляют объем титранта, соответствующий началу

скачка титрования, и приступают к точному титрованию, добавляя титрант порциями по 0,1 мл и записывая получаемые при этом значения pH.

Ориентировочное титрование: добавляют раствор натрия гидроксида порциями по 1 мл до pH не менее 11, записывая результаты измерения pH в таблицу.

Рассчитывают примерный вид кривой титрования молочной кислоты. Молочная кислота является одноосновной слабой кислотой со следующей константой диссоциации: $K_a = 1,4 \times 10^{-4}$; коэффициент ионизации кислоты $pK_a = 3,85$.

Расчет кривой титрования состоит из 3 этапов: расчетов изменения pH до точки эквивалентности, pH в точке эквивалентности, pH после точки эквивалентности.

Для титрования приготовлен 0,01 моль/л раствора кислоты молочной. Тогда для титрования 10 мл этого раствора понадобится эквивалентный объем раствора натрия гидроксида, равный 10 мл или 0,01 л.

9 мл или 0,009 л.

Рассчитывают значение pH раствора кислоты молочной в результате титрования раствором натрия гидроксида до точки эквивалентности по формуле

$$pH = -\lg[H^+] = -\lg \left[\frac{C_{\text{кислоты}} \times K_a}{C_{\text{анион}}} \right] \quad (3.159)$$

$$pH = -\lg[H^+] = pK_a + \lg \left[\frac{C_{\text{кислоты}}}{C_{\text{анион}}} \right] \quad (3.160)$$

$$pH = pK_a + \lg \left[\frac{C(\text{NaOH}) \times V(\text{NaOH})}{C_{\text{кислоты}} \times V_{\text{пип.}} - C(\text{NaOH}) \times V(\text{NaOH})} \right] \quad (3.161)$$

$$pH = pK_a + \lg [C(\text{NaOH}) \times V(\text{NaOH}) / [C_{\text{кислоты}} \times V_{\text{пип.}} - C(\text{NaOH}) \times V(\text{NaOH})]] = \\ = 3,85 + \lg [0,01 \text{ моль/л} \times 0,009 \text{ л} / [0,01 \text{ моль/л} \times 0,01 \text{ л} - 0,01 \text{ моль/л} \times 0,009 \text{ л}]] = \\ = 4,8.$$

Рассчитывают значение pH раствора кислоты молочной в результате титрования раствором натрия гидроксида в точке эквивалентности по формуле

$$pH = -\lg \left[\sqrt{\frac{K_w \times K_a \times 2}{C_{\text{кислоты}}}} \right] \quad (3.162)$$

$$pH = -\lg \left[\sqrt{K_w \times K_a \times 2 / C_{\text{кислоты}}} \right] = -\lg \left[\sqrt{10^{-14} \times 1,4 \times 10^{-4} \times 2 / 0,01 \text{ моль/л}} \right] = \\ = 7,78.$$

Рассчитывают значение pH раствора кислоты молочной в результате титрования раствором натрия гидроксида после точки эквивалентности. После точки эквивалентности будет определяться избыток гидроксид-анионов, так как все молекулы кислоты молочной оттитрованы раствором натрия гидроксида.

Используется формула

$$[OH^-] = \frac{C(\text{NaOH}) \times [V(\text{NaOH}) - V]}{V + V(\text{NaOH})} \quad (3.163)$$

$$pH = 14 + \lg \left[\frac{C(NaOH) \times [V(NaOH) - V]}{V + V(NaOH)} \right] \quad (3.164)$$

$$\begin{aligned} pH &= 14 + \lg [C(NaOH) \times [V(NaOH) - V] / V \times V(NaOH)] = \\ &= 14 + \lg [0,01 \text{ моль/л} \times [0,011 \text{ л} - 0,01 \text{ л}] / 0,01 \text{ л} \times 0,011 \text{ л}] = 10,68. \end{aligned}$$

Запишем результаты расчётов в табл. 26.

Таблица 26

**Расчёты значений объёмов 0,01 моль/л раствора NaOH на титрование
0,01 моль/л раствора кислоты молочной**

V(NaOH), мл	1	2	3	4	5	6	7
pH	2,90	3,25	3,48	3,67	3,85	4,03	4,22
V(NaOH), мл	8	9	10	11	12	13	14
pH	4,45	4,80	7,78	10,68	10,96	11,12	11,22

На основании полученных результатов строится кривая титрования (рис. 17).

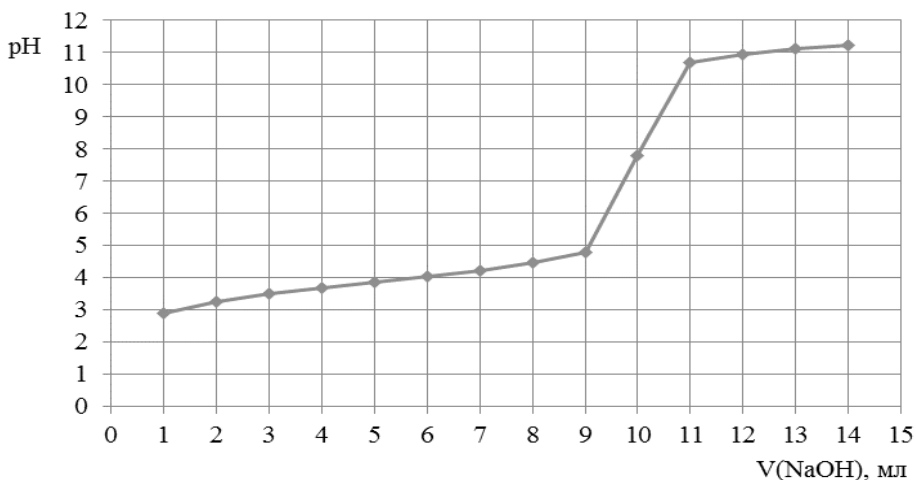


Рис. 17. Кривая титрования кислоты молочной

Рассчитывают значения pH при титровании молочной кислоты от 9 до 11 мл 0,01 моль/л раствором NaOH.

$$\begin{aligned} 9,10 + 9,20 &= 18,30 / 2 = 9,15. \\ 9,20 + 9,30 &= 18,50 / 2 = 9,25. \\ 9,30 + 9,40 &= 18,70 / 2 = 9,35. \\ 9,40 + 9,50 &= 18,90 / 2 = 9,45. \\ 9,50 + 9,60 &= 19,10 / 2 = 9,55. \\ 9,60 + 9,70 &= 19,30 / 2 = 9,65. \\ 9,70 + 9,80 &= 19,50 / 2 = 9,75. \\ 9,80 + 9,90 &= 19,70 / 2 = 9,85. \\ 9,90 + 10,00 &= 19,90 / 2 = 9,95. \end{aligned}$$

$$10,00 + 10,10 = 20,10 / 2 = 10,05.$$

$$10,10 + 10,20 = 20,30 / 2 = 10,15.$$

$$10,20 + 10,30 = 20,50 / 2 = 10,25.$$

$$10,30 + 10,40 = 20,70 / 2 = 10,35.$$

Рассчитывают отношение изменения рН среды к изменению объёма добавляемого раствора титранта.

$$(4,91 - 4,85) / (9,20 - 9,10) = 0,60.$$

$$(4,97 - 4,91) / (9,30 - 9,20) = 0,60.$$

$$(5,04 - 4,97) / (9,40 - 9,30) = 0,70.$$

$$(5,13 - 5,04) / (9,50 - 9,40) = 0,90.$$

$$(5,23 - 5,13) / (9,60 - 9,50) = 1,00.$$

$$(5,36 - 5,23) / (9,70 - 9,60) = 1,30.$$

$$(5,54 - 5,36) / (9,80 - 9,70) = 1,80.$$

$$(5,85 - 5,54) / (9,90 - 9,80) = 3,10.$$

$$(7,78 - 5,85) / (10,00 - 9,90) = 19,30.$$

$$(9,70 - 7,78) / (10,10 - 10,00) = 19,20.$$

$$(10,00 - 9,70) / (10,20 - 10,10) = 3,00.$$

$$(10,17 - 10,00) / (10,30 - 10,20) = 1,70.$$

$$(10,29 - 10,17) / (10,40 - 10,30) = 1,20.$$

Результаты помещают в таблицу и рассчитывают изменение рН (ΔpH – разность последующего и предыдущего значения рН) на единицу объёма титранта (табл. 27).

Таблица 27

**Зависимость рН от объема 0,01 моль/л
раствора натрия гидроксида**

V(NaOH), мл	pH	V + ½ ΔV	ΔpH / ΔV
9,10	4,85	9,15	0,60
9,20	4,91	9,25	0,60
9,30	4,97	9,35	0,70
9,40	5,04	9,45	0,90
9,50	5,13	9,55	1,00
9,60	5,23	9,65	1,30
9,70	5,36	9,75	1,80
9,80	5,54	9,85	3,10
9,90	5,85	9,95	19,30
10,00	7,78	10,05	19,20
10,10	9,70	10,15	3,00
10,20	10,00	10,25	1,70
10,30	10,17	10,35	1,20
10,40	10,29	–	–

Строят дифференциальную кривую потенциометрического титрования в координатах $\Delta\text{pH} / \Delta V - V + \frac{1}{2} \Delta V$ и по максимуму на ней определяют точно точку эквивалентности:

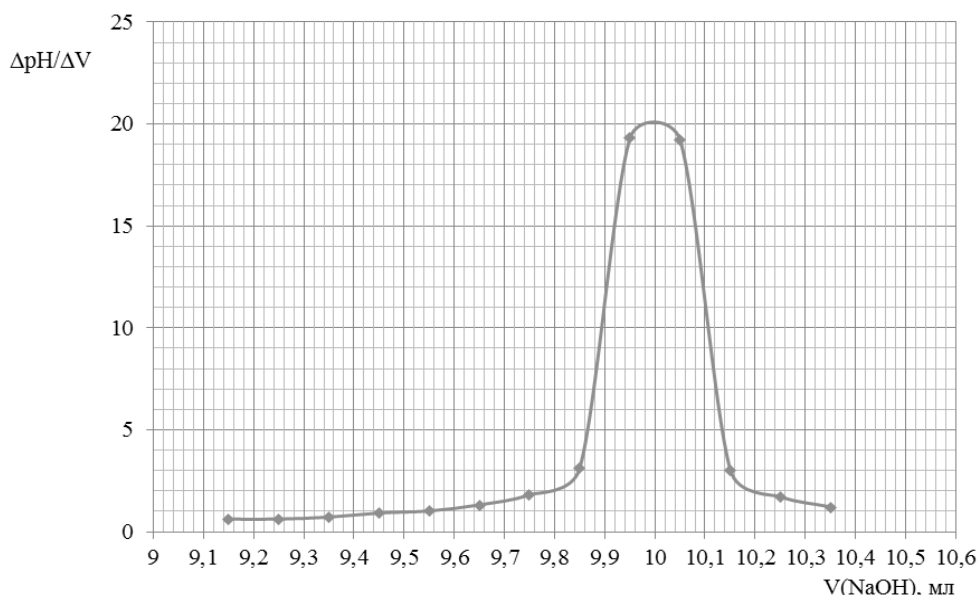


Рис. 18. Дифференциальная кривая потенциометрического титрования кислоты молочной

Рассчитывают содержание молочной кислоты в субстанции кислоты молочной по формуле

$$a^{\wedge} = \frac{V \times K \times C.э.(NaOH) \times M.э.(кислота)}{1000} \quad (3.165)$$

$$a^{\wedge} = V \times K \times C.э.(NaOH) \times M.э.(кислота) / 1000 = \\ = 10 \text{ мл} \times 1 \times 0,01 \text{ моль/л} \times 90,08 \text{ г/моль} / 1000 = 0,09 \text{ г.}$$

Рассчитывают % содержания кислоты молочной в субстанции кислоты молочной:

$$C = \frac{a^{\wedge}}{a} \times 100\% \quad (3.166)$$

$$C = (a^{\wedge} / a) \times 100\% = (0,09 \text{ г} / 1 \text{ г}) \times 100\% = 9\%.$$

Вывод: содержание кислоты молочной в субстанции составляет 9%.

2.9. Кулонометрия

Кулонометрия – метод электрохимического анализа, заключающийся в измерении количества электричества, затраченного на электрохимическое восстановление или окисление определяемых ионов.

Кулонометрия имеет ряд преимуществ перед другими физико-химическими и химическими методами. Поскольку этот метод основан на измерении количества электричества, он даёт возможность непосредственно определять массу вещества, а не какое-либо свойство, пропорциональное концентрации. Вот почему кулонометрия исключает необходимость использования не только стандартных, но и титрованных растворов. Что касается кулонометрического титрования, то оно расширяет область титриметрии за счёт применения

различных неустойчивых электрогенерированных титрантов. Одна и та же электрохимическая ячейка может быть использована для проведения титрования с использованием различных типов химических реакций. Так, методом нейтрализации можно определить кислоты и основания даже в миллимолярных растворах с погрешностью не более 0,5%.

Кулонометрический метод применяют при определении малых количеств анаболических стероидов, местноанестезирующих и других лекарственных веществ. Определению не мешают наполнители таблеток. Методики отличаются простотой, экспрессивностью, быстротой и чувствительностью.

Для расчёта количественного содержания веществ используется формула

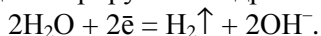
$$C = \frac{I \times t \times M_{\text{м.}} \times V_{\text{колбы}}}{a \times e \times F_{\text{ф.}} \times V_{\text{тит.}}} \times 100\% \quad (3.167)$$

Пример 213

Точную навеску препарата, содержащего бензойную кислоту 0,0956 г, растворяют в 50 мл воды очищенной. Полученный раствор разбавляют водой очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл до метки и хорошо перемешивают.

В стакан для титрования помещают примерно 10 мл 0,5 моль/л раствора Na_2SO_4 , 5–7 капель фенолфталеина, опускают платиновый генераторный электрод и якорь магнитной мешалки. В анодную камеру наливают 0,5 моль/л раствор Na_2SO_4 , опускают вспомогательный графитовый электрод и соединяют оба стакана электролитическим мостиком, заполненным тем же сильным электролитом. При выключенном тумблере «Ячейка» ручкой «Ток» устанавливают ток электролиза 5 мА и включают магнитную мешалку. Для исключения ошибки, связанной с присутствием в растворе углекислого газа, сначала проводят электролиз фонового раствора током 5 мА, включив тумблер «Ячейка». При появлении розовой окраски раствора тумблер «Ячейка» выключают. Затем в стакан с генераторным электродом пипеткой добавляют 5 мл анализируемого раствора бензойной кислоты, на микрокалькуляторе, служащем электронным секундомером, нажимают клавиши «С», «+» и «I», а затем включают ячейку. После появления розовой окраски раствора такой же интенсивности, как и при электролизе фонового раствора, выключают ячейку, записывают ток электролиза и время продолжительности титрования с точностью до 1 с. Время электрогенерирования составляет 594 с. М.м. кислоты бензойной = 122,12 г/моль.

Определение основано на титровании ионов гидроксония, образовавшихся в результате диссоциации бензойной кислоты, электрогенерированными ионами OH^- . Вспомогательным реагентом в данном случае является вода, в которую для повышения электропроводности добавляется индифферентный сильный электролит – 0,5 моль/л раствор сульфата калия или натрия. Таким образом, на катоде генерируются гидроксид-ионы:



Гидроксид-ионы вступают в реакцию нейтрализации с ионами H_3O^+ .

Используется формула

$$C = \frac{I \times t \times M_{\text{м.}} \times V_{\text{колбы}} \times 100\%}{a \times e \times F_{\text{ф.}} \times V_{\text{тит.}}}$$

$$C = (I \times t \times M_{\text{м.}} \times V_{\text{колбы}} \times 100\%) / (a \times e \times F_{\text{ф.}} \times V_{\text{тит.}}) = \\ = (0,005 \text{ А} \times 594 \text{ с} \times 122,12 \text{ г/моль} \times 100 \text{ мл} \times 100\%) / \\ / (0,0956 \text{ г} \times 1 \times 96485 \text{ Кл/моль} \times 5 \text{ мл}) = 78,64\%.$$

Вывод: содержание кислоты бензойной в субстанции составляет 78,64%.

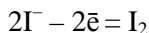
Пример 214

Навеску субстанции, содержащую аскорбиновую кислоту 0,600 г, растворяют в 50 мл воды очищенной. Полученный раствор разбавляют водой очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл до метки и хорошо перемешивают.

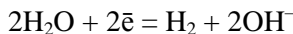
В стакан для титрования помещают примерно 10 мл 0,1 моль/л раствора калия йодида в хлористоводородном буферном растворе (рН = 1,2), 1–2 мл раствора крахмала (1% раствор), опускают платиновые электроды и стержень магнитной мешалки.

При выключенном тумблере «Ячейка» ручкой «Ток» устанавливают ток электролиза 15 мА и включают магнитную мешалку. Сначала проводят предварительный электролиз фонового раствора током 15 мА, включив на некоторое время тумблер «Ячейка». При появлении синей окраски раствора тумблер «Ячейка» выключают. Затем в стакан с электродами пипеткой добавляют 1,00 мл анализируемого раствора аскорбиновой кислоты, на микрокалькуляторе, служащем электронным секундомером, нажимают клавиши «С», «+» и «1», а затем включают ячейку и записывают фактический ток электролиза. После появления синей окраски раствора такой же интенсивности, как и при предварительном электролизе, выключают ячейку и записывают время окончания титрования с точностью до 1 с. Титрование повторяют трижды и рассчитывают среднее время электролиза. Время электрогенерирования составляет 420 с. М.м. кислоты аскорбиновой = 176,12 г/моль.

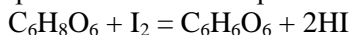
Определение аскорбиновой кислоты основано на титровании электрогенерированным йодом. В качестве вспомогательного реагента служит йодид калия, который берут в большом избытке по отношению к определяемому веществу. В процессе электролиза из вспомогательного реагента на генераторном платиновом аноде образуется свободный йод (электрогенерированный титрант):



На вспомогательном электроде (катоде) выделяется водород:



Образующиеся в растворе гидроксид-ионы необходимо нейтрализовать, для чего в раствор добавляют соляную кислоту. Образующийся йод реагирует в растворе с анионами аскорбиновой кислоты:



После окисления всей аскорбиновой кислоты в растворе появляется свободный йод, образующий с крахмалом синее окрашивание.

В окислительно-восстановительной реакции между молекулой кислоты аскорбиновой и йодом участвуют 2 электрона.

Массу аскорбиновой кислоты рассчитывают по формуле

$$C = \frac{I \times t \times M.м. \times V_{\text{колбы}} \times 100\%}{a \times e \times F_{\phi.} \times V_{\text{тит.}}}$$

$$\begin{aligned} C &= (I \times t \times M.м. \times V_{\text{колбы}} \times 100\%) / (a \times e \times F_{\phi.} \times V_{\text{тит.}}) = \\ &= (0,015 \text{ А} \times 420 \text{ с} \times 176,12 \text{ г/моль} \times 100 \text{ мл} \times 100\%) / \\ &\quad / (0,600 \text{ г} \times 2 \times 96485 \text{ Кл/моль} \times 1 \text{ мл}) = 95,84\%. \end{aligned}$$

Вывод: содержание кислоты аскорбиновой в субстанции составляет 95,84%.

Глава 3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИЛИ МАГИСТРАЛЬНЫХ ПРОПИСЕЙ

Формируемые общепрофессиональные и профессиональные компетенции: ОПК-5, ПК-1, ПК-8, ПК-10, ПК-12.

3.1. Общие принципы проведения анализа в условиях аптеки

Экстемпоральная лекарственная форма или магистральная пропись – это лекарственная форма, которая готовится по рецепту врача или требованию ЛПУ по усмотрению врача в индивидуальном порядке.

Анализ данных форм или прописей – это комплекс мероприятий, направленных на своевременное предупреждение и выявление ошибок, неточностей, возникающих при изготовлении, оформлении и отпуске лекарств. При осуществлении контроля руководствуются следующим документом: **приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»**. Данный приказ объединил в себе до сих пор не утратившие силу следующие документы: приказ Минздрава РФ № 214 от 16.07.1997 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)», приказ Минздрава РФ № 308 от 21.10.1997 «Об утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм», приказ Минздрава РФ № 305 от 16.10.1997 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».

Для выполнения качественного и количественного анализов препаратов в условиях аптеки были разработаны приемы экспресс-анализа. Задача экспресс-анализа: провести анализ, используя минимальное количество препарата, реактивов, времени при достаточной точности анализа. Характерная особенность: возможность проведения анализа без изъятия изготовленного лекарства. Методы экспресс-анализа должны отвечать следующим требованиям: точность, чувствительность, избирательность, быстрота выполнения (методы, желательно, должны быть одностадийными, титриметрические – желательно варианты прямого титрования), экономичность, возможность выполнения в условиях аптеки (например, применяемые реактивы должны быть нетоксичны; физико-химические методы применяются те, которые не требуют сложной аппаратуры, – рефрактометрия, фотоколориметрия, потенциометрия).

Техника выполнения внутриаптечного экспресс-анализа

Качественный экспресс-анализ проводят на фильтровальной бумаге, предметном или часовом стеклах, на фарфоровой лодочке или в тигле, при этом расход анализируемого вещества составляет от 0,001 до 0,01 г для порошка или от 1 до 5 капель для жидкости.

На фильтровальной бумаге проводят реакции, в результате которых образуются окрашенные соединения, если при этом не требуется применения концентрированных кислот или оснований. Для выполнения реакций исследуемое вещество набирают пипеткой оттянутым концом и прикасаются им к фильтровальной бумаге. Тем же методом наносят реактив в центр полученного пятна или рядом с ним. В месте контакта реагирующих веществ образуется ожидаемое окрашивание.

Реакции, в результате которых образуются осадки белого цвета, выполняют на часовых или предметных стеклах, помещенных на темную поверхность. Реакции с концентрированными кислотами и основаниями проводят на фарфоровых лодочках.

Реакции, протекающие с выделением газообразных веществ, проводят с использованием реактивных бумажек (пропитанных свинца ацетатом, реактивом Несслера, лакмусом и др.).

Анализ неорганических лекарственных средств сводится к идентификации катионов и анионов. При анализе органических лекарственных средств используют анализ по функциональным группам, а также как групповые, так и специфические реакции.

Количественный экспресс-анализ в условиях аптеки предусматривает определение содержания ингредиентов в лекарствах титриметрическими и физико-химическими методами.

Титриметрические экспресс-методы имеют следующие особенности:

1. Используются титрованные растворы различных концентраций: 0,1; 0,05; 0,02; 0,01 моль/л.
2. Навески жидких препаратов для титрования (1–3 мл) берут пипетками, навески порошков – на ручных аптечных весах (0,05–0,1 г). Навески мазей – на заранее тарированной пергаментной бумаге взвешивают на ручных аптечных весах с точностью до 0,01 г.
3. Навеску берут с таким расчетом, чтобы на титрование расходовалось 1–3 мл титрованного раствора.
4. Для титрования используют микробюретки с делениями 0,02 мл или пипетки на 2,5 и 10 мл с делениями 0,05 мл.
5. Титрование проводят в склянках на 10–20 мл, но чаще в пенициллиновых флакончиках.

Алгоритм письменного контроля (проверить паспорт письменного контроля (ППК)):

1. Номер ППК (он же номер рецепта).
2. Взятые лекарственные вещества.
3. Порядок их введения.
4. Количество лекарственных веществ (расчеты).
5. Общий объем или общая масса.
6. Масса отдельных доз и их количество.
7. Дата.
8. Подпись изготовившего лица.

Примечание:

1. Для инъекционных растворов проверить записи в «Журнале регистрации отдельных стадий изготовления инъекционных растворов»;
2. Для концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки и фасовки проверить записи в «Журнале учета лабораторных и фасовочных работ».

Алгоритм опросного контроля

1. Назвать первое входящее вещество и его количество (для сложных лекарственных форм).
2. Выслушать информацию фармацевта, который продолжает называть все взятые вещества и их количества.
3. Сравнить данную информацию с ППК.

Алгоритм органолептического контроля

1. Проверить: внешний вид, в том числе наличие или отсутствие цвета, запах; однородность смешения (для твердых и мягких лекарственных форм – до разделения массы на дозы); отсутствие механических включений (для жидких лекарственных форм).
2. Органолептическому контролю подвергаются выборочно: детские лекарственные формы для внутреннего применения (вкус); порошки, мази, суппозитории (однородность смешения).
3. Зарегистрировать результаты контроля в журнале (по прилагаемой форме).

Алгоритм физического контроля

1. Проверить: общую массу или общий объем лекарственной формы (в недозированных лекарственных формах); количество и массу отдельных доз (не менее трех доз) – в дозированных лекарственных формах; качество упаковки.
2. Рассчитать норму отклонения.
3. Сравнить полученный результат с нормой отклонения.
4. Зарегистрировать результаты контроля в журнале (по прилагаемой форме).

Физическому контролю подвергаются обязательно:

1. Каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки (не менее трех упаковок), в том числе фасовки промышленной продукции и гомеопатические лекарственные средства.
2. Каждая серия лекарственных форм, требующих стерилизации, после расфасовки до их стерилизации (не менее пяти флаконов).

Физическому контролю подвергаются выборочно:

1. Лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), но не менее 3% от количества лекарственных форм, изготовленных за день.

Алгоритм химического контроля

1. Провести качественный анализ лекарственных форм по показателю «Подлинность» входящих веществ.

2. Качественному анализу подвергаются обязательно: вода очищенная – ежедневно, на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция; вода для изготовления стерильных растворов – на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция, восстанавливающих веществ, солей аммония и диоксида углерода в соответствии с требованиями действующей ГФ. Результаты анализов заносятся в «Журнал регистрации результатов контроля», «Воды очищенной», «Воды для инъекций»; все лекарственные средства, концентраты и полуфабрикаты (в том числе гомеопатические), поступающие из помещений хранения в ассистентскую комнату; концентраты, полуфабрикаты и жидкие лекарственные средства в бюреточной установке и в штангласах с пипетками в ассистентской комнате при заполнении. Результаты анализов заносят в «Журнал регистрации результатов контроля лекарственных средств на подлинность».

3. Качественному анализу подвергаются выборочно: лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам и требованиям ЛПУ, у каждого фармацевта, в течение рабочего дня, не менее 10% от общего количества изготовленных лекарственных форм.

4. Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются обязательно: все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение pH изотонирующих и стабилизирующих веществ; все растворы для инъекций и инфузий после стерилизации на величину pH, подлинность и количественное содержание действующих веществ (отбирается один флакон); стерильные растворы для наружного применения; глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества (изотонирующие и стабилизирующие вещества определяются до стерилизации); все лекарственные формы для новорожденных детей; растворы атропина сульфата, кислоты хлористоводородной (для внутреннего употребления), растворы ртути дихлорида и серебра нитрата; все концентраты, полуфабрикаты, тритурации, в том числе жидкие гомеопатические разведения лекарственных веществ и их тритурации до третьего десятичного разведения; вся внутриаптечная заготовка лекарственных средств (каждая серия); стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций, и буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель; концентрация спирта этилового при разведении в аптеке, а в случае необходимости – при приеме со склада; концентрация спирта этилового в водно-спиртовом и гомеопатических растворах и каплях (каждая серия); гомеопатические гранулы – на распадаемость (каждая серия) в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.

5. Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются выборочно: лекарственные формы, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям ЛПУ в количестве не менее трех, при работе в одну смену, с учетом всех видов лекарственных форм.

6. Результаты химического контроля регистрируются в «Журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям лечебных учреждений), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки». В журнале обязательно

регистрируются все случаи неудовлетворительного изготовления лекарственных средств.

Алгоритм контроля при отпуске

1. Проверить: упаковку, ее соответствие с физико-химическими свойствами входящих веществ, ее герметичность; оформление: в соответствии с действующими требованиями, в соответствии с физико-химическими свойствами входящих веществ; дозы ядовитых, наркотических и сильнодействующих веществ; номер рецепта и номер на этикетке; фамилию больного на этикетке, на рецепте, на квитанции (или спросить у больного – при жетонной форме); копии рецептов.

2. Поставить свою подпись на обратной стороне рецепта (требования).

3. Отпустить лекарственное средство больному.

Наряду с экспресс-методиками количественного определения действующих веществ на основе физико-химических методов исследования, титриметрические (объемные) методы количественного определения не потеряли своего значения и широко применяются в фармацевтическом анализе в условиях производственных аптек и КАЛ.

3.2. Титриметрические методы анализа экстемпоральных лекарственных форм

При анализе различных видов объектов фармацевтического контроля используют такие методики, при которых объем раствора титранта при количественном анализе затрачивался в интервале от 1 до 5 мл. Для титрования жидких лекарственных форм используют микробюретки с ценой деления 0,02 мл или пипетки. Титрование проводят в пенициллиновом флакончике (для экстемпоральных лекарственных форм).

Особенностью анализа экстемпоральных лекарственных форм является определение норматива содержания действующего вещества (нормы отклонения) в соответствии с **приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015.**

Порошки – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести.

Различают порошки: простые, состоящие из одного вещества; сложные, состоящие из двух и более ингредиентов; разделенные на дозы (дозированные порошки) и неразделенные (недозированные порошки).

Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 0,160 мм, если нет других указаний. Цвет сложных порошков зависит от входящих в него ингредиентов и должен точно соответствовать цвету смеси данного состава. Порошки хранят в упаковке, предохраняющей от внешних воздействий и обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, в сухом и, если необходимо, в прохладном, защищенном от света месте.

При хранении порошков возможно их расслоение. В связи с этим перед проведением анализа порошки необходимо дополнительно перемешивать. При

количественном контроле качества порошков основная трудность заключается во взятии навески, так как точность взвешивания влияет на воспроизводимость результатов. Навески следует брать на выверенных ручных весочках (точность взвешивания не менее 0,01 г). Навеску для анализа порошка следует брать с таким расчетом, чтобы на титрование было израсходовано 1–2 мл титрованного раствора. Соответствующую навеску помещают в посуду для титрования (пенициллиновый флакончик, стаканчик для титрования), растворяют в подходящем растворителе и производят титрование. При анализе сложных порошков используются общие приемы анализа многокомпонентных смесей с учетом свойств ингредиентов.

Жидкие лекарственные формы для внутреннего применения – микстуры, растворы, капли – изготавливают в аптеках массо-объемным методом с использованием концентратов или растворением сухих веществ. Лекарственные формы для новорожденных приготавливают в асептических условиях или стерилизуют.

При контроле качества микстур и капель используют общие приёмы экспресс-анализа. Содержание компонентов рассчитывают на весь объем анализируемого средства. Объем жидких лекарственных форм определяют суммированием жидких ингредиентов: настои, отвары, экстракты и настойки, получаемые из лекарственного растительного сырья.

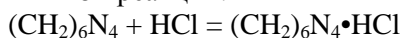
При контроле качества микстур с фитопрепаратами последние идентифицируют органолептически (по характерному запаху, цвету). Фитопрепараты содержат, как правило, смесь различных химических соединений, которые могут обладать кислотными, основными, восстановительными и другими свойствами, а также соли кальция, магния. При анализе таких лекарственных препаратов следует учитывать возможность взаимодействия этих веществ с титрованными растворами кислот, едких щелочей, трилона Б, йода и др. При количественном анализе проводят контрольные опыты для каждой партии растительного сырья и учитывают полученные результаты при расчете количественного содержания действующих веществ.

Пример 215

Дайте оценку качества раствору метенамина (гексаметилентетрамина) 2% – 150,0 по количественному содержанию согласно приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015, если на титрование 2 мл израсходовалось 3 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной ($K = 0,9802$). $M.M.$ метенамина = 140,19 г/моль.

Гексаметилентетрамин, ввиду наличия в молекуле 4 атомов азота, имеет в водных растворах щелочную реакцию. Поэтому количественное определение можно также выполнять методом нейтрализации без гидролиза препарата. Метод прямой ацидиметрии. Индикатор метода – смесь метилового оранжевого и метиленового синего.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Титрант приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (метенамина) = 1 × М.м. (метенамина) = 140,19 г/моль•экв.

$$T = \frac{M.э. \times C_{титр.}}{1000}$$

$T = M.э. \times C_{титр.} / 1000 = 140,19 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,014019 \text{ г/мл.}$

$$C = \frac{V \times K \times T \times V_{\text{лек. формы}}}{a}$$

$C = V \times K \times T \times V_{\text{лек. формы}} / a = 3,0 \text{ мл} \times 0,9802 \times 0,014019 \text{ г/мл} \times 150 \text{ мл} / 2 \text{ мл} = 3,09 \text{ г.}$

Рассчитаем содержание метенамина в лекарственной форме в пересчёте на г.
 $2\% \times 150 \text{ мл} / 100\% = 3 \text{ г.}$

Рассчитаем отклонение по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015:

$3 \text{ г} - 100\%.$

$(3,09 - 3 \text{ г}) - X\%. X = 0,09 \text{ г} \times 100\% / 3 \text{ г} = +3\%.$

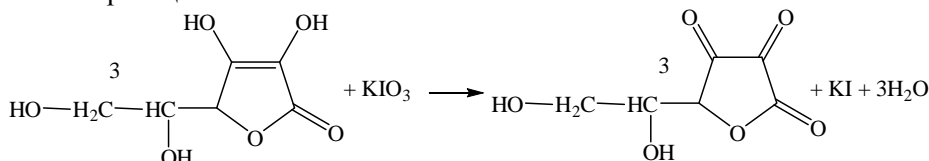
Прописанная масса метенамина 3 г, ей соответствует интервал отклонения по приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 свыше 2 г до 5 г – $\pm 4\%$.

Вывод: данная лекарственная форма по количественному содержанию метенамина приготовлена удовлетворительно.

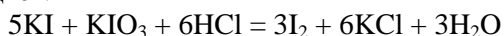
Пример 216

Приведите уравнение химической реакции для количественного определения кислоты аскорбиновой (М.м. = 176,13 г/моль) в растворе для инъекций методом йодатометрии. Соответствует ли анализируемый образец раствора кислоты аскорбиновой 10% для инъекций требованиям ФС (должно быть 0,095 – 0,105 г в 1 мл препарата), если на титрование 2 мл препарата пошло 24,25 мл 0,1 моль/л ($УЧ = \frac{1}{6} KIO_3$) раствора калия йодата ($K = 0,98$).

Химизм реакции:



В точке эквивалентности калия йодат взаимодействует с калия йодидом с образованием свободного йода, который окрашивает индикатор – крахмал в синий цвет.



М.э. (кислоты аскорбиновой) = $\frac{1}{6} \times \text{М.м. (кислоты аскорбиновой)} = 176,13 \text{ г/моль} / 6 = 29,355 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{титр.}}{1000}$$

$T = M.э. \times C_{титр.} / 1000 = 29,355 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,0029355 \text{ г/мл.}$

$$C = \frac{V \times K \times T}{a}$$

$$C = V \times K \times T / a = 24,25 \text{ мл} \times 0,98 \times 0,0029355 \text{ г/мл} / 2 \text{ мл} = 0,035 \text{ г.}$$

Вывод: раствор кислоты аскорбиновой не соответствует требованиям ФС по количественному содержанию активного вещества 0,035 г (должно быть 0,095–0,105 г в 1 мл препарата).

Пример 217

Приведите уравнения реакций количественного определения пероксида водорода (М.м. = 34,01 г/моль) методом перманганатометрии. Укажите индикатор, переход окраски в точке конца титрования. Рассчитайте содержание пероксида водорода в препарате (%), если 10,0 мл анализируемого образца довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. На титрование 10,00 мл аликвоты полученного раствора пошло 18,9 мл 0,1 моль/л ($УЧ = 1/5 \text{ KMnO}_4$) раствора калия перманганата ($K = 0,98$).

Химизм реакции:

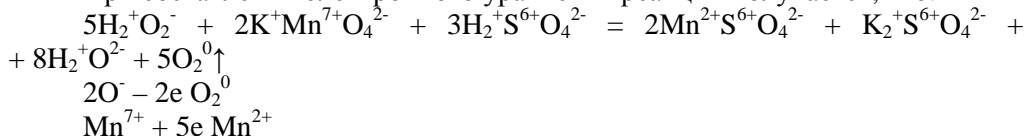


Индикатор – метод безиндикаторный. Титруют до появления слабо-розового окрашивания калия перманганата.

$$K_{\text{стех.}} = 5:2.$$

$$F_{\text{экв.}} = 5/2 \times 1/5 = 1/2.$$

При составлении электронного уравнения реакции получается, что:



Атом кислорода отдаёт 2 электрона, следовательно, $F_{\text{экв.}} = 1/2$.

$$\text{М.э. (H}_2\text{O}_2) = 1/2 \times \text{М.м. (H}_2\text{O}_2) = 34,01 \text{ г/моль} / 2 = 17,005 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{\text{М.э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 17,005 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ моль/л} / 1000 = 0,0017005 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%}{a \times V_{\text{нал.}}}$$

$$\begin{aligned} C &= V \times K \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\% / a \times V_{\text{нал.}} = \\ &= 18,9 \text{ мл} \times 0,98 \times 0,0017005 \text{ г/мл} \times 100 \text{ мл} \times 100\% / 10 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} = 3,15\%. \end{aligned}$$

Вывод: содержание активного вещества в препарате составляет 3,15%.

3.3. Задачи на совместное титрование

В ряде лекарственных форм химическая структура ингредиентов не позволяет подобрать селективные методы для количественного определения каждого из них в отдельности: мешающие друг другу ингредиенты взаимодействуют с одними и теми же титрантами. Например, соли галогеноводородных кислот алкалоидов и гетероциклических азотистых оснований при совместном присутствии в лекарственных формах титруются нитратом серебра, натрия гидroxидом. В таких случаях проводят суммарное титрование лекарственных веществ наиболее простым и доступным методом, а затем подбирают методы, по-

звolyющие провести раздельное титрование хотя бы некоторых из этих ингредиентов. Формулы расчета содержания суммарно титруемых лекарственных веществ отличаются большей сложностью. В них учитывается разность объемов титрованных растворов, затраченных на суммарное и раздельное титрование соответствующих лекарственных веществ, массы используемых навесок, факторы эквивалентности определяемых веществ в способах количественного определения, концентрированных растворов. Формулы расчётов содержания второго и последующего ингредиента представлены в табл. 28.

Таблица 28

Формулы расчёта содержания второго и последующего ингредиента экстемпоральной лекарственной формы при совместном титровании

Тип метода	Формула расчёта второго ингредиента, г
Совместное и раздельное титрование ингредиентов растворами равной концентрации в одной и той же навеске или равной навеске, с одинаковыми факторами эквивалентности титрованных растворов	$m_2 = \frac{(V_2 \times K_2 - V_1 \times K_1) \times T_2 \times P}{a_2} \quad (4.1)$ $m_2 = \frac{(V_2 \times K_2 - V_1 \times K_1) \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}}}{a_2} \quad (4.2)$
Совместное и раздельное титрование ингредиентов в одной и той же навеске или равной навеске, но титрованным раствором другой концентрации, с одинаковыми факторами эквивалентности титрованных растворов	$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times C_1}{C_2} \right] \times T_2 \times P}{a_2} \quad (4.3)$ $m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times C_1}{C_2} \right] \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}}}{a_2} \quad (4.4)$
Совместное и раздельное титрование ингредиентов титрованными растворами равной концентрации, но в разных навесках, с одинаковыми факторами эквивалентности титрованных растворов	$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times a_2}{a_1} \right] \times T_2 \times P}{a_2} \quad (4.5)$ $m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times a_2}{a_1} \right] \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}}}{a_2} \quad (4.6)$

Тип метода	Формула расчёта второго ингредиента, г
Совместное и раздельное титрование ингредиентов в навесках равной величины, титрованными растворами равной концентрации и с разными факторами эквивалентности титрованных растворов	$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times F_{\text{экв.1}}}{F_{\text{экв.2}}} \right] \times T_2 \times P}{a_2} \quad (4.7)$
	$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times F_{\text{экв.1}}}{F_{\text{экв.2}}} \right] \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}}}{a_2} \quad (4.8)$
Совместное и раздельное титрование ингредиентов в навесках разной величины и титрованными растворами разной концентрации, с одинаковыми факторами эквивалентности титрованных растворов	$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times a_2 \times C_1}{a_1 \times C_2} \right] \times T_2 \times P}{a_2} \quad (4.9)$
	$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times a_2 \times C_1}{a_1 \times C_2} \right] \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}}}{a_2} \quad (4.10)$
Совместное и раздельное титрование ингредиентов в навесках равной величины, титрованными растворами разной концентрации и с разными факторами эквивалентности титрованных растворов	$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times C_1 \times F_{\text{экв.1}}}{C_2 \times F_{\text{экв.2}}} \right] \times T_2 \times P}{a_2} \quad (4.11)$
	$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times C_1 \times F_{\text{экв.1}}}{C_2 \times F_{\text{экв.2}}} \right] \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}}}{a_2} \quad (4.12)$
Совместное и раздельное титрование ингредиентов в разных по величине навесках, концентрация титрованных растворов и величина факторов эквивалентности титрованных растворов различна	$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times C_1 \times F_{\text{экв.1}} \times a_2}{C_2 \times F_{\text{экв.2}} \times a_1} \right] \times T_2 \times P}{a_2} \quad (4.13)$
	$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times C_1 \times F_{\text{экв.1}} \times a_2}{C_2 \times F_{\text{экв.2}} \times a_1} \right] \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}}}{a_2} \quad (4.14)$

Совместное и раздельное титрование ингредиентов растворами равной концентрации в одной и той же навеске или равной навеске, с одинаковыми факторами эквивалентности титрованных растворов

Пример 218

Приведите уравнение реакции количественного определения ингредиентов лекарственной формы:

Хинина гидрохлорида 0,1

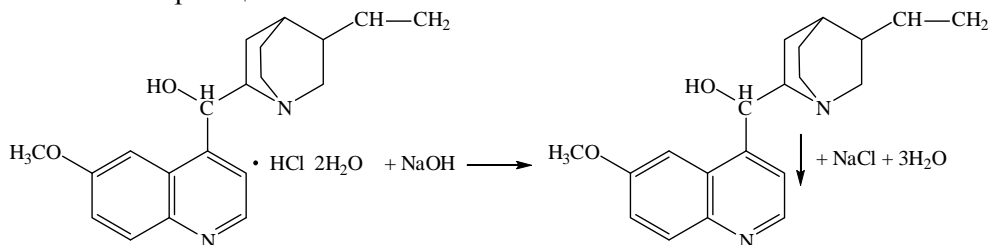
Натрия хлорида 0,076

Воды очищенной до 10,0 мл.

При количественном определении на 1 мл препарата израсходовалось 1,20 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,02 моль/л, с $K = 1,000$; при втором определении на такую же навеску – 7,70 мл раствора серебра нитрата с концентрацией 0,02 моль/ с $K = 1,000$. М.м. натрия хлорида = 58,44 г/моль. М.м. хинина гидрохлорида = 396,92 г/моль. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента (г) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015. Оцените качество приготовления лекарственной формы.

Вначале количественно определяют тот компонент экстенпоральной лекарственной формы, который оттитровывается отдельно, – это хинина гидрохлорид методом прямой алкалиметрии:

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (хинина гидрохлорида) = 1 × М.м. (хинина гидрохлорида) = 396,92 г/моль•экв.

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 396,92 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,02 \text{ М} / 1000 = 0,0079384 \text{ г/мл.}$

Суммарный объём лекарственной формы $V_{\text{лек. формы}} = 10 \text{ мл.}$

$$m_1 = \frac{V \times K \times T \times V_{\text{лек. формы}}}{a}$$

$m_1 = V \times K \times T \times V_{\text{лек. формы}} / a = 1,20 \text{ мл} \times 1,000 \times 0,0079384 \text{ г/мл} \times 10 \text{ мл} / 1 \text{ мл} = 0,095 \text{ г.}$ В рецепте прописано 0,1 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании хинина гидрохлорида:

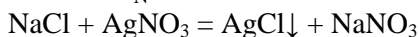
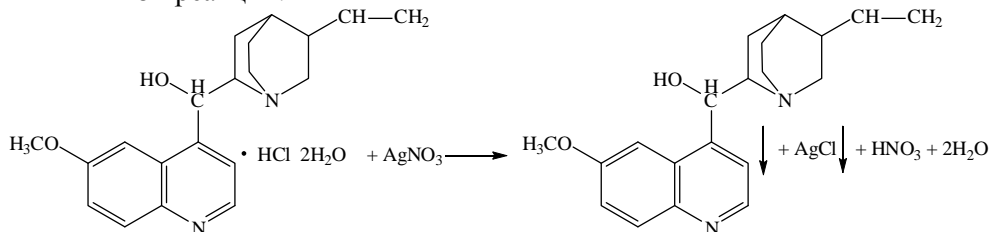
0,1 г – 100%.

(0,095 г – 0,1 г) – X%. X = –5%.

Прописанная масса 0,1 г (свыше 0,02 г до 0,1 г) соответствует отклонению $\pm 15\%$. По количественному содержанию хинина гидрохлорида лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

Совместное титрование – аргентометрия хинина гидрохлорида и натрия хлорида.

Химизм реакций:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (NaCl) = $1 \times \text{М.м.} (\text{NaCl}) = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,02 \text{ М} / 1000 = 0,0011688 \text{ г/мл.}$

$$m_2 = \frac{(V_2 \times K_2 - V_1 \times K_1) \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}}}{a_2}$$

$$\begin{aligned} m_2 &= (V_2 \times K_2 - V_1 \times K_1) \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}} / a_2 = \\ &= (7,70 \text{ мл} \times 1,000 - 1,20 \text{ мл} \times 1,000) \times 0,0011688 \text{ г/мл} \times 10 \text{ мл} / 1 \text{ мл} = \\ &= 0,0759 \text{ г} \approx 0,076 \text{ г.} \end{aligned}$$

В рецепте прописано 0,076 г. Расчёт в отклонении содержания натрия хлорида не требуется.

Вывод: по количественному содержанию хинина гидрохлорида и натрия хлорида данная лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

Совместное и раздельное титрование ингредиентов в одной и той же навеске или равной навеске, но титрованным раствором другой концентрации, с одинаковыми факторами эквивалентности титрованных растворов

Пример 219

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы:

Хинина гидрохлорида 0,1

Натрия хлорида 0,075

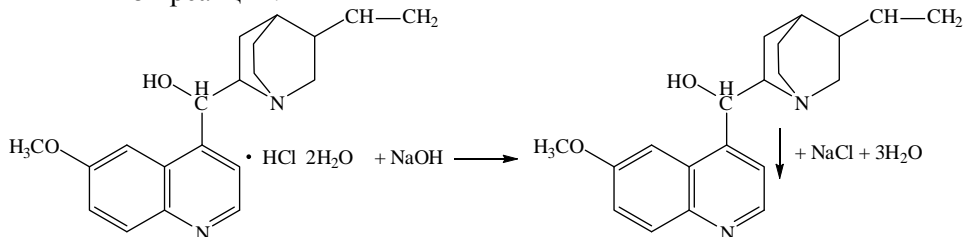
Воды очищенной до 10,0 мл.

Сделайте заключение о качестве препарата, если на титрование 1 мл израсходовалось 1,25 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,02 моль/л, с $K = 1,0020$, при втором титровании на такую же навеску – 2,65 мл раствора серебра нитрата с концентрацией 0,05 моль/л с $K = 1,0025$.

М.м. хинина гидрохлорида = 396,90 г/моль. М.м. натрия хлорида = 58,44 г/моль. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента (г) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015. Оцените качество приготовления лекарственной формы.

Вначале количественно определяют тот компонент экстенпоральной лекарственной формы, который оттитровывается отдельно, – это хинина гидрохлорид методом прямой алкаиметрии.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (хинина гидрохлорида) = 1 × М.м. (хинина гидрохлорида) = 396,92 г/моль•экв.

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 396,92 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,02 \text{ М} / 1000 = 0,0079384 \text{ г/мл}$.
Суммарный объем лекарственной формы $V_{\text{лек.формы}} = 10 \text{ мл}$.

$$m_1 = \frac{V \times K \times T \times V_{\text{лек.формы}}}{a}$$

$m_1 = V \times K \times T \times V_{\text{лек.формы}} / a = 1,20 \text{ мл} \times 1,0020 \times 0,0079384 \text{ г/мл} \times 10 \text{ мл} / 1 \text{ мл} = 0,095 \text{ г}$. В рецепте прописано 0,1 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании хинина гидрохлорида:

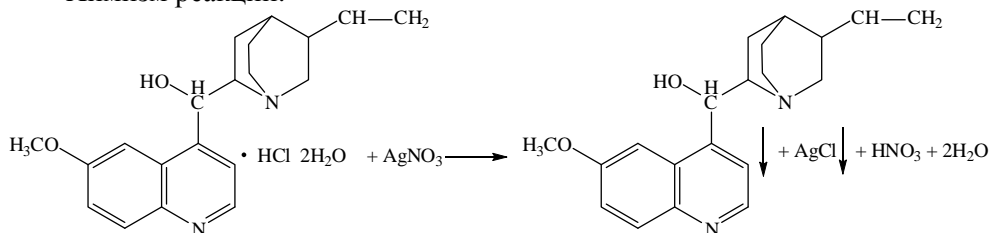
0,1 г – 100%.

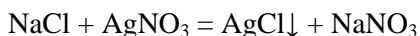
(0,095 г – 0,1 г) – X%. X = –5%.

Прописанная масса 0,1 г (свыше 0,02 г до 0,1 г) соответствует отклонению ±15%. По количественному содержанию хинина гидрохлорида лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

Совместное титрование – аргентометрия хинина гидрохлорида и натрия хлорида.

Химизм реакций:





$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

$M.\text{э.}(\text{NaCl}) = 1 \times M.\text{м.}(\text{NaCl}) = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.\text{э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M.\text{э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,002922 \text{ г/мл.}$

$$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times C_1}{C_2} \right] \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}}}{a_2}$$

$m_2 = [V_2 \times K_2 - (V_1 \times K_1 \times C_1 / C_2)] \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}} / a_2 = [2,65 \text{ мл} \times 1,0025 - (1,25 \text{ мл} \times 1,0020 \times 0,02 \text{ моль/л} / 0,05 \text{ моль/л})] \times 0,002922 \text{ г/мл} \times 10 \text{ мл} / 1 \text{ мл} = 0,0629 \text{ г.}$ Прописанная масса натрия хлорида 0,075 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании натрия хлорида:

0,075 г – 100%.

$(0,0629 \text{ г} - 0,075 \text{ г}) - X\%$. $X = -16,33\%$.

Прописанная масса 0,075 г (свыше 0,02 г до 0,1 г) соответствует отклонению $\pm 15\%$. По количественному содержанию натрия хлорида лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Вывод: по количественному содержанию хинина гидрохлорида данная лекарственная форма приготовлена удовлетворительно, по количественному содержанию натрия хлорида – неудовлетворительно.

Совместное и раздельное титрование ингредиентов титрованными растворами равной концентрации, но в разных навесках, с одинаковыми факторами эквивалентности титрованных растворов

Пример 220

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы:

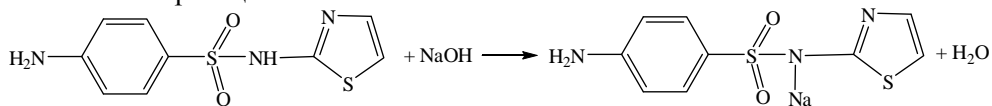
Норсульфазол 2,0

Стрептоцид 2,5.

Рассчитайте содержание норсульфазала и стрептоцида в лекарственной форме, если на суммарное титрование указанных ингредиентов в навеске массой 0,05 г израсходовано 2,3 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита ($K = 0,98$), а на титрование норсульфазола в навеске массой 0,1 г пошло 1,9 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 1,00$). М.м. норсульфазола = 255,32 г/моль, М.м. стрептоцида = 172,21 г/моль. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента (г) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015. Оцените качество приготовления лекарственной формы.

Вначале количественно определяют тот компонент экстемпоральной лекарственной формы, который оттитровывается отдельно, – это норсульфазол методом прямой алкалометрии.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (норсульфазол) = $1 \times \text{М.м. (норсульфазол)} = 255,32 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 255,32 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,025532 \text{ г/мл.}$

Суммарная масса порошка (P) = $2 \text{ г} + 2,5 \text{ г} = 4,5 \text{ г}$.

$$m_1 = \frac{V \times K \times T \times P}{a}$$

$m_1 = V \times K \times T \times P / a = 1,9 \text{ мл} \times 1,00 \times 0,025532 \text{ г/мл} \times 4,5 \text{ г} / 0,1 \text{ г} = 2,18 \text{ г}$.

В рецепте прописано 2 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании норсульфазола:

$2 \text{ г} - 100\%$.

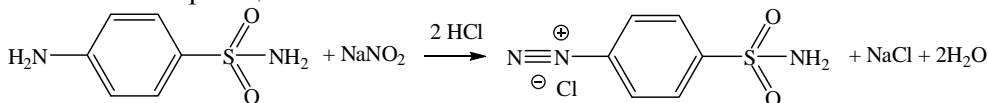
$(2,18 \text{ г} - 2 \text{ г}) - X\%$. $X = +9\%$.

Прописанная масса 2 г (свыше 1 г до 2 г) соответствует отклонению $\pm 4\%$.

По количественному содержанию норсульфазола лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Совместное титрование – нитритометрия стрептоцида и норсульфазола.

Химизм реакций:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (стрептоцид) = $1 \times \text{М.м. (стрептоцид)} = 172,21 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 172,21 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,017221 \text{ г/мл.}$

Так как были взяты разные по величине навески для раздельного и совместного титрований, то используется формула

$$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times a_2}{a_1} \right] \times T_2 \times P}{a_2}$$

Суммарная масса порошка (P) = $2 \text{ г} + 2,5 \text{ г} = 4,5 \text{ г}$.

$m_2 = [V_2 \times K_2 - (V_1 \times K_1 \times a_2 / a_1)] \times T_2 \times P / a_2 = [2,3 \text{ мл} \times 0,98 - (1,9 \text{ мл} \times 1,00 \times 0,05 \text{ г} / 0,1 \text{ г})] \times 0,017221 \text{ г/мл} \times 4,5 \text{ г} / 0,05 \text{ г} = 2,02 \text{ г}$. В рецепте прописано 2,5 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании норсульфазола:

2,5 г – 100%.

(2,02 г – 2,5 г) – X%. $X = -19,16\%$.

Прописанная масса 2 г (свыше 2 г до 5 г) соответствует отклонению $\pm 3\%$.

По количественному содержанию стрептоцида лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Вывод: по количественному содержанию норсульфазола и стрептоцида данная лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Совместное и раздельное титрование ингредиентов в навесках равной величины, титрованными растворами равной концентрации и с разными факторами эквивалентности титрованных растворов

Пример 221

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы:

Кислоты аскорбиновой 0,1

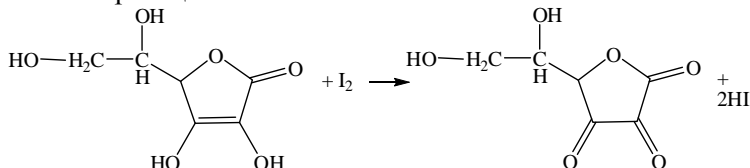
Кислоты никотиновой 0,05

Сахара 0,25.

Рассчитайте содержание действующих веществ, если на титрование кислоты аскорбиновой и кислоты никотиновой в навеске массой 0,1 г израсходовано 2,6 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 1,02$), а на титрование кислоты аскорбиновой в навеске массой 0,1 г израсходовалось 3,1 мл 0,1 моль/л ($УЧ = \frac{1}{2} I_2$) раствора йода ($K = 1,00$). М.м. кислоты аскорбиновой = 176,13 г/моль; М.м. кислоты никотиновой = 123,11 г/моль. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента (г) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015. Оцените качество приготовления данной лекарственной формы.

Вначале количественно определяют тот ингредиент, который оттитровывается раздельно. В нашем случае это кислота аскорбиновая. Прямая йодометрия. Безиндикаторный способ. Титруют до появления стойкого светло-жёлтого окрашивания раствора свободный йодом (точка эквивалентности).

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из условных частиц $= \frac{1}{2}$.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times УЧ = 1 \times \frac{1}{2} = \frac{1}{2}$.

М.э. (кислоты аскорбиновой) $= \frac{1}{2} \times \text{М.м. (кислоты аскорбиновой)} =$
 $= 176,13 / 2 = 88,065 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 88,065 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,0088065 \text{ г/мл.}$

Суммарная масса порошка (P) = 0,1 г + 0,05 г + 0,25 г = 0,4 г.

$$m_1 = \frac{V \times K \times T \times P}{a}$$

$m_1 = V \times K \times T \times P / a = 3,1 \text{ мл} \times 1,00 \times 0,0088065 \text{ г/мл} \times 0,4 \text{ г} / 0,1 \text{ г} = 0,109 \text{ г} \approx 0,11 \text{ г}$. В рецепте прописано 0,1 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании кислоты аскорбиновой:

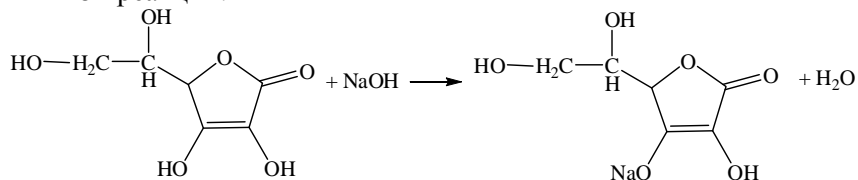
0,1 г – 100%.

(0,11 г – 0,1 г) – X%. X = +10%.

Прописанная масса 0,1 г (свыше 0,05 г до 0,2 г) соответствует отклонению $\pm 10\%$. По количественному содержанию кислоты аскорбиновой лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

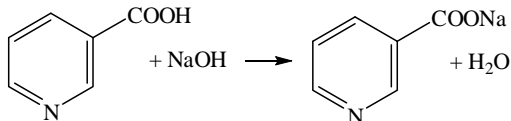
Совместное титрование – алкалиметрия кислоты аскорбиновой и никотиновой.

Химизм реакций:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

По кислоте никотиновой:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (кислоты никотиновой) = $1 \times \text{М.м. (кислоты никотиновой)} = 123,11 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 123,11 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,012311 \text{ г/мл}$.

Так как для совместного титрования кислот был взят титрованный раствор натрия гидроксида, приготовленный из реальных частиц, а для титрования кислоты аскорбиновой отдельно раствор йода, приготовленный из условных частиц = $\frac{1}{2}$, то объем йода, пошедший на титрование кислоты аскорбиновой, надо разделить на 2.

$$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times F_{\text{экв.1}}}{F_{\text{экв.2}}} \right] \times T_2 \times P}{a_2}$$

$m_2 = [V_2 \times K_2 - (V_1 \times K_1 \times F_{\text{экв.1}}) / F_{\text{экв.2}}] \times T_2 \times P / a_2 = [2,6 \text{ мл} \times 1,02 - (3,1 \text{ мл} \times 1,00 \times 1/2 / 1)] \times 0,012311 \text{ г/мл} \times 0,4 \text{ г} / 0,1 \text{ г} = 0,054 \text{ г}$. В рецепте прописано 0,05 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании кислоты аскорбиновой:

0,05 г – 100%.

(0,054 г – 0,05 г) – X%. X = +8%.

Прописанная масса 0,05 г (свыше 0,02 г до 0,05 г) соответствует отклонению $\pm 15\%$. По количественному содержанию кислоты никотиновой лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

Количественному определению сахар не подвергают.

Вывод: по количественному содержанию кислот аскорбиновой и никотиновой данная лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

Совместное и раздельное титрование ингредиентов в навесках разной величины и титрованными растворами разной концентрации, с одинаковыми факторами эквивалентности титрованных растворов

Пример 222

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы:

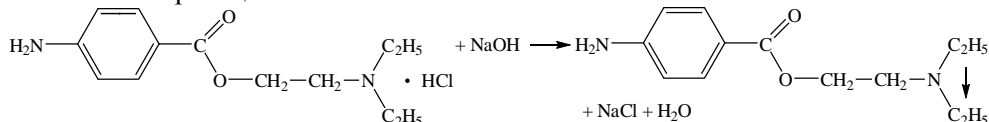
Раствора натрия бромида 6,0 – 200 мл

Новокаина 1,0.

Рассчитайте содержание ингредиентов лекарственной формы, если на титрование новокаина в 5 мл микстуры израсходовано 0,85 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида с K = 0,98, а на суммарное титрование новокаина и натрия бромида по методу Фаянса в 1 мл микстуры – 6,2 мл 0,05 моль/л раствора серебра нитрата с K = 1,01. М.м. натрия бромида = 102,90 г/моль, М.м. новокаина гидрохлорида = 272,87 г/моль. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента (г) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015. Оцените качество приготовления лекарственной формы.

Вначале количественно определяют тот ингредиент, который оттитровывается раздельно. В нашем случае это новокаина гидрохлорид методом прямой алкалиметрии по связанному гидрохлориду.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (новокаина гидрохлорид) = $1 \times \text{М.м. (новокаина гидрохлорид)} = 272,87 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C}{1000}$$

$T = \text{М.э.} \times C / 1000 = 272,87 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,027287 \text{ г/мл}$.

Суммарный объем лекарственной формы $V_{\text{лек. формы}} = 200$ мл.

$$m_1 = \frac{V \times K \times T \times V_{\text{лек. формы}}}{a}$$

$m_1 = V \times K \times T \times V_{\text{лек. формы}} / a = 0,85 \text{ мл} \times 0,98 \times 0,027287 \text{ г/мл} \times 200 \text{ мл} / 5 \text{ мл} = 0,91 \text{ г}$. В рецепте прописано 1 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании новокаина гидрохлорида:

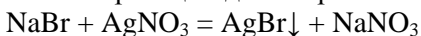
1 г – 100%.

$(0,91 \text{ г} - 1 \text{ г}) - X\%$. $X = -9\%$.

Прописанная масса 1 г (свыше 0,8 г до 1 г) соответствует отклонению $\pm 6\%$. По количественному содержанию новокаина гидрохлорида лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Совместное титрование – аргентометрия новокаина гидрохлорида и натрия бромида методом Фаянса.

Химизм реакции для второго компонента:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (NaBr) = $1 \times \text{М.м. (NaBr)} = 102,90 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 102,90 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,005145 \text{ г/мл}$.

Суммарный объем лекарственной формы $V_{\text{лек. формы}} = 200$ мл.

Но так как навески лекарственного препарата в обоих титрованиях разные и концентрации титрованных растворов также разные, то используется формула

$$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times a_2 \times C_1}{a_1 \times C_2} \right] \times T_2 \times V_{\text{лек. формы}}}{a_2}$$

$m_2 = [V_2 \times K_2 - (V_1 \times K_1 \times a_2 \times C_1 / (a_1 \times C_2))] \times T_2 \times V_{\text{лек. формы}} / a_2 = [6,2 \text{ мл} \times 1,01 - (0,85 \text{ мл} \times 0,98 \times 1 \text{ мл} \times 0,1 \text{ моль/л} / (5 \text{ мл} \times 0,05 \text{ моль/л}))] \times 0,005145 \text{ г/мл} \times 200 \text{ мл} / 1 \text{ мл} = 6,1 \text{ г}$. В рецепте прописано 6 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании новокаина гидрохлорида:

6 г – 100%.

$(6,1 \text{ г} - 6 \text{ г}) - X\%$. $X = +1,67\%$.

Прописанная масса 6 г (свыше 5 г) соответствует отклонению $\pm 3\%$. По количественному содержанию натрия бромида лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

Вывод: по количественному содержанию новокаина гидрохлорида данная лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно, по содержанию натрия бромида – удовлетворительно.

Совместное и раздельное титрование ингредиентов в навесках равной величины, титрованными растворами разной концентрации и с разными факторами эквивалентности титрованных растворов

Пример 223

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы:

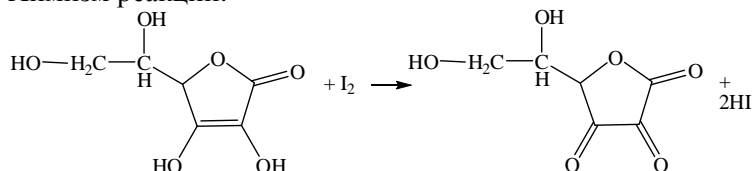
Пиридоксина гидрохлорида 0,5

Кислоты аскорбиновой 1,0.

Рассчитайте содержание действующих веществ, если на титрование кислоты аскорбиновой и пиридоксина гидрохлорида в навеске массой 0,1 г затрачено 5,9 мл 0,05 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 1,000$). На титрование кислоты аскорбиновой в навеске массой 0,1 г затрачено 5,3 мл 0,1 моль/л раствора йода ($УЧ = 1/2 I_2$) с $K = 1,01$. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента (г) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015. Оцените качество приготовления лекарственной формы.

Вначале количественно определяют тот ингредиент, который оттитровывается раздельно. В нашем случае это кислота аскорбиновая. Прямая йодометрия. Безиндикаторный способ. Титруют до появления стойкого светложёлтого окрашивания раствора свободным йодом (точка эквивалентности).

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из условных частиц $= 1/2$.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times УЧ = 1 \times 1/2 = 1/2$.

М.э. (кислоты аскорбиновой) $= 1/2 \times \text{М.м. (кислоты аскорбиновой)} = 176,13 / 2 = 88,065 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 88,065 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,0088065 \text{ г/мл.}$

Суммарная масса порошка (Р) $= 0,5 \text{ г} + 1,0 \text{ г} = 1,5 \text{ г.}$

$$m_1 = \frac{V \times K \times T \times P}{a}$$

$m_1 = V \times K \times T \times P / a = 5,3 \text{ мл} \times 1,01 \times 0,0088065 \text{ г/мл} \times 1,5 \text{ г} / 0,1 \text{ г} = 0,707 \text{ г} \approx 0,71 \text{ г.}$ В рецепте прописано 1,0 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании кислоты аскорбиновой:

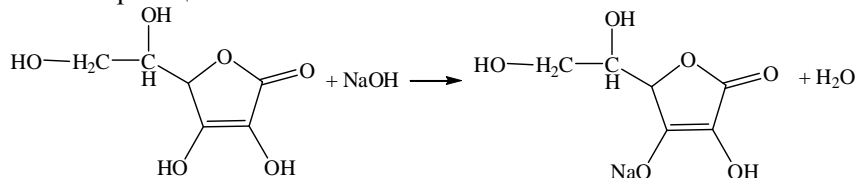
1,0 г – 100%.

(0,71 г – 1,0 г) – X%. $X = -29\%$.

Прописанная масса 1 г (от 0,5 г до 1 г), соответствует отклонению $\pm 5\%$. По количественному содержанию кислоты аскорбиновой лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Совместное титрование – алкалиметрия кислоты аскорбиновой и пиридоксина гидрохлорида.

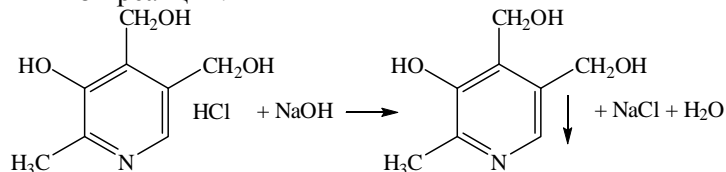
Химизм реакций:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

По пиридоксину гидрохлориду:

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (пиридоксина гидрохлорида) = $1 \times \text{М.м. (пиридоксина гидрохлорида)} = 205,64 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 205,64 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,010282 \text{ г/мл.}$

Суммарная масса порошка (P) = 0,5 г + 1,0 г = 1,5 г.

$$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times C_1 \times F_{\text{экв.1}}}{C_2 \times F_{\text{экв.2}}} \right] \times T_2 \times P}{a_2}$$

$m_2 = [V_2 \times K_2 - (V_1 \times K_1 \times C_1 \times F_{\text{экв.1}}) / (C_2 \times F_{\text{экв.2}})] \times T_2 \times P / a_2 = [5,9 \text{ мл} \times 1,000 - (5,3 \text{ мл} \times 1,01 \times 0,1 \times 1 / (2 \times 0,05 \times 1))] = 0,55 \text{ г.}$

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании пиридоксина гидрохлорида:

0,5 г – 100%.

(0,55 г – 0,5 г) – X%. X = +10%.

Прописанная масса 0,5 г (свыше 0,3 г до 0,5 г) соответствует отклонению $\pm 6\%$. По количественному содержанию пиридоксина гидрохлорида лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Вывод: по количественному содержанию кислоты аскорбиновой и пиридоксина гидрохлорида данная лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Совместное и раздельное титрование ингредиентов в разных по величине навесках, концентрация титрованных растворов и величина факторов эквивалентности титрованных растворов различна

Пример 224

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы:

Пиридоксина гидрохлорида 0,05

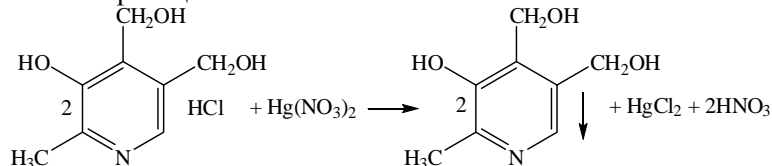
Кислоты никотиновой 0,02

Сахара 0,3.

Рассчитайте содержание действующих веществ, если на титрование пиридоксина гидрохлорида в навеске порошка массой 0,1 г затрачено 1,1 мл 0,05 моль/л (УЧ = $\frac{1}{2}$ $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$) раствора нитрата ртути (II) ($K = 1,01$), а на суммарное титрование пиридоксина гидрохлорида и кислоты никотиновой в навеске массой 0,2 г пошло 2,1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 0,99$). М.м. пиридоксина гидрохлорида = 205,64 г/моль; М.м. кислоты никотиновой = 123,11 г/моль. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента (г) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015. Оцените качество приготовления лекарственной формы.

Вначале количественно определяют тот ингредиент, который оттитровывается раздельно. В нашем случае это пиридоксина гидрохлорид. Метод меркуриметрии.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 2:1 = 2$. Раствор титранта приготовлен из условных частиц = $\frac{1}{2}$.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times \text{УЧ} = 2 \times \frac{1}{2} = 1$.

М.э. (пиридоксина гидрохлорида) = $1 \times \text{М.м. (пиридоксина гидрохлорида)} = 205,64 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 205,64 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,010282 \text{ г/мл.}$

Суммарная масса порошка (P) = 0,05 г + 0,02 г + 0,3 г = 0,37 г.

$$m_1 = \frac{V \times K \times T \times P}{a}$$

$m_1 = V \times K \times T \times P / a = 1,1 \text{ мл} \times 1,01 \times 0,010282 \text{ г/мл} \times 0,37 \text{ г} / 0,1 \text{ г} = 0,042 \text{ г.}$ В рецепте прописано 0,05 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании кислоты аскорбиновой:

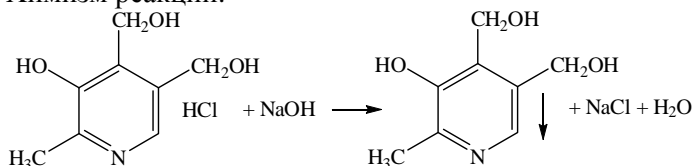
0,05 г – 100%.

(0,042 г – 0,05 г) – X%. $X = -16\%$.

Прописанная масса 0,05 г (свыше 0,02 г до 0,05 г) соответствует отклонению $\pm 15\%$. Практическое отклонение в содержании -16% . По количественному содержанию пиридоксина гидрохлорида лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

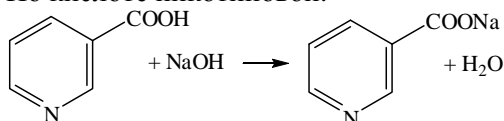
Совместное титрование – алкалиметрия пиридоксина гидрохлорида и кислоты никотиновой.

Химизм реакций:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

По кислоте никотиновой:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

$M.э. \text{ (кислоты никотиновой)} = 1 \times M.м. \text{ (кислоты никотиновой)} = 123,11 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 123,11 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,012311 \text{ г/мл.}$

Так как для совместного титрования пиридоксина гидрохлорида (по гидрохлориду) и кислоты никотиновой был взят титрованный раствор натрия гидроксида, приготовленный из реальных частиц одной концентрации, а для титрования пиридоксина гидрохлорида (по гидрохлориду) отдельно раствор ртути нитрата другой концентрации и приготовленный из условных частиц $\frac{1}{2}$ и другой навески, то формула расчёта содержания второго компонента (кислоты никотиновой) имеет вид

$$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times C_1 \times F_{\text{экв.1}} \times a_2}{C_2 \times F_{\text{экв.2}} \times a_1} \right] \times T_2 \times P}{a_2}$$

$m_2 = [V_2 \times K_2 - (V_1 \times K_1 \times C_1 \times F_{\text{экв.1}} \times a_2) / (C_2 \times F_{\text{экв.2}} \times a_1)] \times T_2 \times P / a_2 = [2,1 \text{ мл} \times 0,99 - (1,1 \text{ мл} \times 1,01 \times 0,05 \text{ моль/л} \times \frac{1}{2} \times 0,2 \text{ г} / (0,1 \text{ моль/л} \times 1 \times 0,1 \text{ г}))] \times 0,012311 \text{ г/мл} \times 0,37 \text{ г} / 0,2 \text{ г} = 0,035 \text{ г}$. В рецепте прописано 0,02 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании кислоты аскорбиновой:

0,02 г – 100%

(0,035 г – 0,02 г) – X%. $X = +75\%$.

Прописанная масса 0,02 г (свыше 0,02 г до 0,05 г) соответствует отклонению $\pm 15\%$. Практическое отклонение в содержании $+75\%$. По количествен-

По количественному содержанию кислоты никотиновой лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Количественному определению сахар не подвергают.

Вывод: по количественному содержанию пиридоксина гидрохлорида и кислоты никотиновой данная лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

3.4. Сочетание титриметрических и инструментальных методов анализа экстемпоральных лекарственных форм

В практике фармацевтического анализа количественного определения компонентов экстемпоральных лекарственных форм нередко встречается сочетание методик инструментальных и титриметрических методов анализа.

Пример 225

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы:

Рибофлавина 0,002

Кислоты аскорбиновой 0,02

Кислоты никотиновой 0,03

Натрия хлорида 0,05

Воды очищенной до 10 мл.

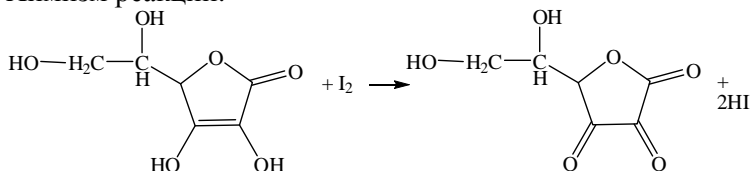
Рассчитайте содержание действующих веществ в лекарственной форме, если на суммарное титрование кислоты аскорбиновой и кислоты никотиновой в 1 мл лекарственной формы затрачено 1,8 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 1,01$), а на титрование кислоты аскорбиновой в 1 мл глазных капель – 0,95 мл 0,02 моль/л раствора йода ($УЧ = 1/2$) с $K = 0,99$. На суммарное титрование кислоты аскорбиновой и натрия хлорида в 1 мл глазных капель пошло 0,9 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата с $K = 1,00$. Оптическая плотность раствора лекарственной формы при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм составила 0,460, оптическая плотность стандартного 0,004% раствора рибофлавина составляет 0,560. Рассчитайте допустимые значения в содержании каждого ингредиента (г) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015. Оцените качество приготовления лекарственной формы по количественному содержанию ингредиентов. М.м. кислоты аскорбиновой = 176,12 г/моль; М.м. кислоты никотиновой = 123,11 г/моль; М.м. натрия хлорида = 58,44 г/моль.

Вначале определяют содержание веществ титриметрическими методами анализа, используя при этом три пенициллиновых флакончика: первый – для йодиметрии кислоты аскорбиновой, второй – для совместного титрования кислоты аскорбиновой и кислоты никотиновой методом прямой алкалометрии; третий – для совместного титрования кислоты аскорбиновой и натрия хлорида методом прямой аргентометрии.

После титриметрических методов анализа приступают к фотоэлектроколориметрии на содержание окрашенного вещества – рибофлавина.

Первое титрование – прямая йодиметрия кислоты аскорбиновой.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из условных частиц $= 1/2$.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times \text{УЧ} = 1 \times 1/2 = 1/2$.

М.э. (кислоты аскорбиновой) $= 1/2 \times \text{М.м. (кислоты аскорбиновой)} = 176,13 / 2 = 88,065 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 88,065 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,02 \text{ М} / 1000 = 0,0017613 \text{ г/мл.}$

Суммарный объем лекарственной формы $V_{\text{лек.формы}} = 10 \text{ мл.}$

$$m_1 = \frac{V \times K \times T \times V_{\text{лек.формы}}}{a}$$

$m_1 = V \times K \times T \times V_{\text{лек.формы}} / a = 0,95 \text{ мл} \times 0,99 \times 0,0017613 \text{ г/мл} \times 10 \text{ мл} / 1 \text{ мл} = 0,017 \text{ г.}$ В рецепте прописано 0,02 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании кислоты аскорбиновой:

0,02 г – 100%.

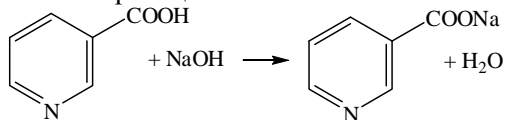
(0,017 г – 0,02 г) – X%. $X = -15\%$.

Прописанная масса 0,02 г (до 0,02 г) соответствует отклонению $\pm 20\%$.

По количественному содержанию кислоты аскорбиновой лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

Второе титрование – совместное титрование двух кислот методом алкалиметрии.

Химизм реакции по кислоте никотиновой:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (кислоты никотиновой) $= 1 \times \text{М.м. (кислоты никотиновой)} = 123,11 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 123,11 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,02 \text{ М} / 1000 = 0,0024622 \text{ г/мл.}$

Так как для совместного и раздельного титрования по кислоте аскорбиновой и никотиновой использовалась одинаковая навеска капель глазных – по 1 мл и

одинаковые концентрации титрованных растворов по 0,02 моль/л, но факторы эквивалентности разные (раствор йода приготовлен из УЧ = 1/2, а раствор натрия гидроксида из реальных частиц = 1), то используется формула

$$m_2 = \frac{\left[V_2 \times K_2 - \frac{V_1 \times K_1 \times F_{\text{экв.1}}}{F_{\text{экв.2}}} \right] \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}}}{a}$$

$m_2 = [V_2 \times K_2 - ((V_1 \times K_1 \times F_{\text{экв.1}}) / F_{\text{экв.2}})] \times T_2 \times V_{\text{лек.формы}} / a = [1,8 \text{ мл} \times 1,01 - ((0,95 \text{ мл} \times 0,99 \times 1) / 2)] \times 0,0024622 \text{ г/мл} \times 10 \text{ мл} / 1 \text{ мл} = 0,033 \text{ г}$.
В рецепте прописано 0,03 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании кислоты никотиновой:

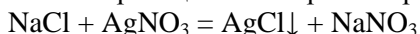
0,03 г – 100%.

$(0,033 \text{ г} - 0,03 \text{ г}) - X\%$. $X = +10\%$.

Прописанная масса 0,03 г (от 0,02 г до 0,2 г) соответствует отклонению $\pm 15\%$. По количественному содержанию кислоты никотиновой лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

Третье титрование – совместное титрование кислоты аскорбиновой и натрия хлорида методом аргентометрии.

Химизм реакции по натрия хлориду:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (NaCl) = $1 \times \text{М.м. (NaCl)} = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,005844 \text{ г/мл}$.

Так как для совместного и раздельного титрования по кислоте аскорбиновой и натрия хлориду использовалась одинаковая навеска каплеглазных – по 1 мл, но разные концентрации титрованных растворов – 0,02 моль/л и 0,1 моль/л и факторы эквивалентности разные (раствор йода приготовлен из УЧ = 1/2, а раствор серебра нитрата из реальных частиц = 1), то используется формула

$$m_3 = \frac{\left[V_3 \times K_3 - \frac{V_1 \times K_1 \times C_1 \times F_{\text{экв.1}}}{C_3 \times F_{\text{экв.3}}} \right] \times T_3 \times V_{\text{лек.формы}}}{a}$$

$m_3 = [V_3 \times K_3 - ((V_1 \times K_1 \times C_1 \times F_{\text{экв.1}}) / (C_3 \times F_{\text{экв.3}}))] \times T_3 \times V_{\text{лек.формы}} / a = [0,9 \text{ мл} \times 1 - (0,95 \text{ мл} \times 0,99 \times 0,02 \text{ моль/л} \times 1 / (0,1 \text{ моль/л} \times 2 \times 1))] \times 0,005844 \text{ г/мл} \times 10 \text{ мл} / 1 \text{ мл} = 0,047 \text{ г}$. В рецепте прописано 0,05 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании натрия хлорида:

0,05 г – 100%.

$(0,047 \text{ г} - 0,05 \text{ г}) - X\%$. $X = -6\%$.

Прописанная масса 0,05 г (свыше 0,02 г до 0,2 г) соответствует отклонению $\pm 15\%$. По количественному содержанию натрия хлорида лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

Фотоэлектроколориметрия раствора рибофлавина.

К 0,5 мл каплей глазных прибавляют 9,5 мл воды очищенной и измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода очищенная. В нашем случае оптическая плотность $D_{\text{иссл.}} = 0,460$.

Параллельно измеряют оптическую плотность ($D_{\text{станд.}}$) раствора, состоящего из 2,5 мл 0,004% стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды очищенной. В нашем случае оптическая плотность $D_{\text{станд.}} = 0,560$.

Построение калибровочного графика.

В мерные колбы вместимостью 25 мл вносят 2,5, 3,75, 5,00, 6,25, 12,5 и 18,75 мл стандартного раствора рибофлавина и доводят объем водой очищенной до метки. Оптическую плотность измеряют с помощью фотоэлектроколориметра при длине волны 440 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 5 мм. Раствор сравнения – вода очищенная.

Навеску исследуемого рибофлавина массой 0,01 г растворяют в мерной колбе вместимостью 250 мл. 12,5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу объемом 25 мл, доводят водой очищенной до метки и далее поступают как при построении калибровочного графика. Содержание рибофлавина находят по графику и по формуле и делают пересчет на содержание в процентах.

Приготовление стандартного раствора рибофлавина: навеску рибофлавина (точная навеска) 0,01 г растворяют в 150 мл воды очищенной в мерной колбе вместимостью 250 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объём раствора доводят до метки в 250 мл водой очищенной.

Формула для расчёта

$$m_4 = \frac{D_{\text{иссл.}} \times 0,0001 \text{ г} \times 10 \text{ мл}}{D_{\text{станд.}} \times 0,5 \text{ мл}} \quad (4.15)$$

$m_4 = D_{\text{иссл.}} \times 0,0001 \text{ г} \times 10 \text{ мл} / D_{\text{станд.}} \times 0,5 \text{ мл} = 0,460 \times 0,0001 \text{ г} \times 10 \text{ мл} / 0,560 \times 0,5 \text{ мл} = 0,0016 \text{ г}$. В рецепте прописано 0,002 г.

По приказу Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 рассчитываем отклонение в содержании натрия хлорида:

0,002 г – 100%.

$(0,0016 \text{ г} - 0,002 \text{ г}) - X\%$. $X = -20\%$.

Прописанная масса 0,002 г (до 0,02 г) соответствует отклонению $\pm 20\%$. По количественному содержанию рибофлавина лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

Вывод: по количественному содержанию рибофлавина, кислот никотиновой, аскорбиновой и натрия хлорида данная лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

3.5. Общий (средний) титр

В практике фармацевтического анализа экстенпоральных лекарственных форм часто приходится иметь дело с многокомпонентными лекарственными

препаратами, состоящими из ингредиентов с близкими химическими свойствами, разделение которых затруднено или невозможно (соли галогеноводородных кислот алкалоидов, гетероциклических азотистых оснований, смесь сульфаниламидов, соли одноименных галогеноводородных кислот, щелочных металлов и др.). В таких случаях трудно или невозможно провести раздельное количественное определение ингредиентов титриметрическими методами. Как исключение в подобных лекарственных формах разрешается рассчитывать суммарное содержание лекарственных веществ, используя средний ориентировочный титр (T_{cp}), который представляет количество смеси определяемых веществ (г), соответствующее 1 мл титранта.

Существуют три формулы расчёта для определения среднего (общего) титра:

1. Если молекулярные массы двух веществ, титруемых суммарно, отличаются незначительно и вещества прописаны врачом в одинаковых количествах.

$$T_{cp.} = \frac{T_1 + T_2}{2} \quad (4.16)$$

2. Если молекулярные массы двух веществ, титруемых суммарно, отличаются незначительно и вещества прописаны врачом в разных количествах.

$$T_{cp.} = \frac{T_1 \times c_1 + T_2 \times c_2}{c_1 + c_2} \quad (4.17)$$

3. Если молекулярные массы двух или трёх веществ, титруемых суммарно, различны и вещества прописаны врачом в разных количествах.

$$T_{cp.} = \frac{c_1 + c_2}{c_1 / T_1 + c_2 / T_2} \quad (4.18)$$

Если средний титр будет использоваться для расчёта результатов титрования смеси каких-либо ингредиентов экстенпоральной лекарственной формы, которых невозможно оттитровать раздельно, необходимо использовать следующую формулу, дающую более точное значение и, следовательно, более точные результаты количественного определения:

$$T_{cp} = \frac{T_1 \times T_2 \times \dots \times T_n \times (c_1 + c_2 + \dots + c_n)}{T_2 \times c_1 + T_1 \times c_2 + \dots + T_n \times c_n} \quad (4.19)$$

Особенности расчёта среднего титра при анализе экстенпоральных лекарственных форм:

1. Нельзя анализировать лекарственные формы по среднему титру, если в её состав входят наркотические, психотропные, ядовитые и сильнодействующие вещества.

2. Можно анализировать сильнодействующие вещества из общего списка, если они прописаны в равных количествах и имеют близкие молярные массы.

Пример 226

Рассчитайте средний титр компонентов лекарственной формы состава:

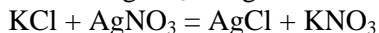
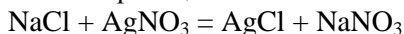
Натрия хлорида 3,0

Калия хлорида 3,0

Воды очищенной до 200 мл,

если при аргентометрическом титровании израсходовано 2,26 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата с $K = 1,00$. На анализ было взято 0,5 мл аликвоты микстуры. М.м. (натрия хлорид) = 58,44 г/моль, М.м. (калия хлорид) = 74,55 г/моль.

Химизм реакций:



– для натрия хлорида:

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (NaCl) = $1 \times \text{М.м. (NaCl)} = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T_1 = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,005844 \text{ г/мл.}$

– для калия хлорида:

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (KCl) = $1 \times \text{М.м. (KCl)} = 74,55 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T_2 = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 74,55 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,007455 \text{ г/мл.}$

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

$T_{\text{ср.}} = T_1 + T_2 / 2 = 0,005844 \text{ г/мл} + 0,007455 \text{ г/мл} / 2 = 0,0066495 \text{ г/мл.}$

Вывод: средний титр 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по натрия и калия хлоридам составляет 0,0066495 г/мл.

Пример 227

Рассчитайте средний титр компонентов инфузионного препарата «аце-соль», титруемых совместно, состава:

Натрия хлорида 5,0

Калия хлорида 1,0

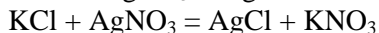
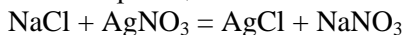
Натрия ацетата 2,0

Воды для инъекций до 1000 мл,

если при аргентометрическом титровании израсходовано 0,5 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата с $K = 1,00$. На анализ было взято 0,5 мл аликвоты раствора. М.м. (натрия хлорид) = 58,44 г/моль, М.м. (калия хлорид) = 74,55 г/моль.

Предложен на анализ трёхкомпонентный раствор. При этом два компонента: натрия и калия хлориды – титруются совместно.

Химизм реакций:



– для натрия хлорида:

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

$M.э. (NaCl) = 1 \times M.м. (NaCl) = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T_1 = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,005844 \text{ г/мл.}$

– для калия хлорида:

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

$M.э. (KCl) = 1 \times M.м. (KCl) = 74,55 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T_2 = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 74,55 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,007455 \text{ г/мл.}$

Рассчитаем в пересчёте на г фактическое теоретическое содержание каждого титруемого компонента суммарно во взятой аликвоте инфузионного раствора:

– для натрия хлорида

$$V_{\text{теор.}} = \frac{a \times C}{T \times V_{\text{лек. формы}}} \quad (4.20)$$

$V_{\text{теор.}} = (a \times C) / (T \times V_{\text{лек. формы}}) = (0,5 \text{ мл} \times 5 \text{ г}) / (0,005844 \text{ г/мл} \times 1000 \text{ мл}) = 0,43 \text{ мл.}$

$$c_1 = \frac{V_{\text{теор.}} \times K \times T \times V_{\text{лек. формы}}}{a}$$

$c_1 = V_{\text{теор.}} \times K \times T \times V_{\text{лек. формы}} / a = 0,43 \text{ мл} \times 1,00 \times 0,005844 \text{ г/мл} \times 1000 \text{ мл} / 0,5 \text{ мл} = 5,03 \text{ г.}$ Прописанное врачом в рецепте содержание 5 г.

– для калия хлорида

$$V_{\text{теор.}} = \frac{a \times C}{T \times V_{\text{лек. формы}}}$$

$V_{\text{теор.}} = (a \times C) / (T \times V_{\text{лек. формы}}) = (0,5 \text{ мл} \times 1 \text{ г}) / (0,007455 \text{ г/мл} \times 1000 \text{ мл}) = 0,067 \text{ мл.}$

$$c_2 = \frac{V_{\text{теор.}} \times K \times T \times V_{\text{лек. формы}}}{a}$$

$c_2 = V_{\text{теор.}} \times K \times T \times V_{\text{лек. формы}} / a = 0,067 \text{ мл} \times 1,00 \times 0,007455 \text{ г/мл} \times 1000 \text{ мл} / 0,5 \text{ мл} = 0,99 \text{ г.}$ Прописанное врачом в рецепте содержание 1 г.

$$T_{\text{ср.}} = \frac{T_1 \times c_1 + T_2 \times c_2}{c_1 + c_2}$$

$T_{\text{ср.}} = (T_1 \times c_1 + T_2 \times c_2) / (c_1 + c_2) = (0,005844 \text{ г/мл} \times 5,03 \text{ г} + 0,007455 \text{ г/мл} \times 0,99 \text{ г}) / (5,03 \text{ г} + 0,99 \text{ г}) = 0,005980 \text{ г/мл.}$

Вывод: средний титр 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по натрия и калия хлоридам составляет 0,005980 г/мл.

Пример 228

Рассчитайте средний титр компонентов плазмозамещающего и противошокового инфузионного препарата – жидкости Банайтиса, титруемых совместно, с учётом безводного кальция хлорида, состава:

Натрия хлорида 0,5

Кальция хлорида 0,15

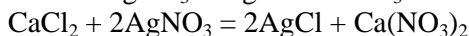
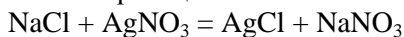
Спирта этилового 60% – 12 мл

Раствора глюкозы 25% – 65 мл,

если при argentометрическом титровании израсходовано 1,46 мл 0,01 моль/л раствора серебра нитрата с $K = 1,00$. На анализ было взято 0,1 мл аликвоты раствора. М.м. (натрия хлорида) = 58,44 г/моль, М.м. (кальция хлорида б-водного) = 219,14 г/моль.

Предложен на анализ многокомпонентный раствор. При этом два компонента: натрия и кальция хлориды – титруются совместно.

Химизм реакций:



– для натрия хлорида:

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (NaCl) = $1 \times \text{М.м. (NaCl)} = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.\text{э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T_1 = M.\text{э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,01 \text{ М} / 1000 = 0,0005844 \text{ г/мл.}$$

– для кальция хлорида:

$K_{\text{стех.}} = 1:2 = 1/2$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1/2$.

М.м. (CaCl₂)_{безвод.} = М.м. (CaCl₂•6H₂O) – 6 × М.м. (H₂O) = 219,14 г/моль – 6 × 18,01 г/моль = 111,08 г/моль.

М.э. (CaCl₂) = $1/2 \times \text{М.м. (CaCl}_2) = 111,08 / 2 = 55,54 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.\text{э.} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T_2 = M.\text{э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 55,54 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,01 \text{ М} / 1000 = 0,0005554 \text{ г/мл.}$$

Рассчитаем в пересчёте на г фактическое теоретическое содержание каждого титруемого компонента суммарно во взятой аликвоте инфузионного раствора:

$V_{\text{лек. формы}} = 12 \text{ мл} + 65 \text{ мл} = 77 \text{ мл.}$

– для натрия хлорида

$$V_{\text{теор.}} = \frac{a \times C}{T \times V_{\text{лек. формы}}}$$

$$V_{\text{теор.}} = (a \times C) / (T \times V_{\text{лек. формы}}) = (0,1 \text{ мл} \times 0,5 \text{ г}) / (0,0005844 \text{ г/мл} \times 77 \text{ мл}) = 1,11 \text{ мл.}$$

$$c_1 = V_{\text{теор.}} \times K \times T \times V_{\text{лек. формы}} / a = 1,11 \text{ мл} \times 1,00 \times 0,0005844 \text{ г/мл} \times 77 \text{ мл} / 0,1 \text{ мл} = 0,499 \text{ г.}$$

Прописанное врачом в рецепте содержание 0,5 г.

$$V_{теор.} = \frac{a \times C}{T \times V_{лек.формы}}$$

$$C_2 = \frac{V_{теор.} \times K \times T \times V_{лек.формы}}{a}$$

Рассчитываем средний титр:

$$T_{cp.} = \frac{c_1 + c_2}{c_1 / T_1 + c_2 / T_2}$$

Вывод: средний титр 0,01 М раствора серебра нитрата по натрия и кальция хлоридам составляет 0.000577 г/мл.

Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, который израсходуется на совместное титрование ингредиентов в смеси, если на анализ взята навеска 0,1 г:

Кислоты аскорбиновой 0,05

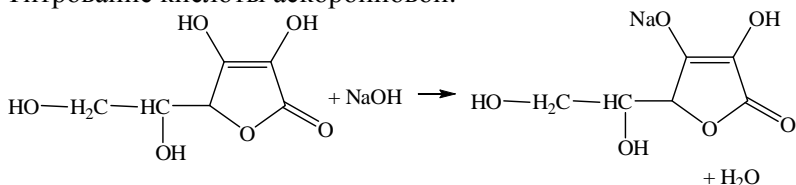
Кислоты никотиновой 0,02

Пиридоксина гидрохлорида 0,05

Сахар 0,2.

Химизм реакций:

Титрование кислоты аскорбиновой:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{эKB.}} = K_{\text{стex.}} = 1.$$
$$\text{М.э. (кислоты аскорбиновой)} = 1 \times \text{М.м. (кислоты аскорбиновой)} = 176,13 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{M.э. \times C_{mump.}}{1000}$$

$$T_1 = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 176,13 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,017613 \text{ г/мл.}$$

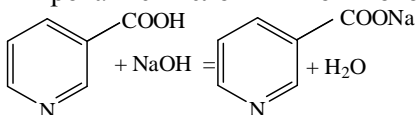
Рассчитаем содержание кислоты аскорбиновой во взятой навеске.

$$\text{Общая масса порошка } P = 0,05 \text{ г} + 0,02 \text{ г} + 0,05 \text{ г} + 0,2 \text{ г} = 0,32 \text{ г.}$$

$$0,32 \text{ г} - 0,05 \text{ г.}$$

$$0,1 \text{ г} - a_1 \text{ г. } a_1 = 0,1 \text{ г} \times 0,05 \text{ г} / 0,32 \text{ г} = 0,016 \text{ г.}$$

Титрование кислоты никотиновой:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

$$M.э. (\text{кислоты никотиновой}) = 1 \times M.м. (\text{кислоты никотиновой}) = 123,11 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T_2 = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 123,11 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,012311 \text{ г/мл.}$$

Рассчитаем содержание кислоты никотиновой во взятой навеске.

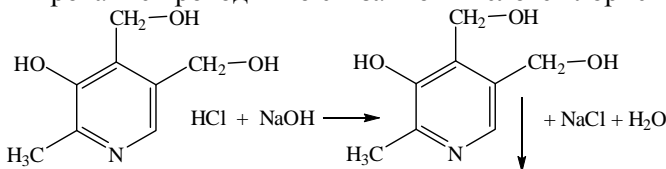
$$\text{Общая масса порошка } P = 0,05 \text{ г} + 0,02 \text{ г} + 0,05 \text{ г} + 0,2 \text{ г} = 0,32 \text{ г.}$$

$$0,32 \text{ г} - 0,02 \text{ г.}$$

$$0,1 \text{ г} - a_2 \text{ г. } a_2 = 0,1 \text{ г} \times 0,02 \text{ г} / 0,32 \text{ г} = 0,00625 \text{ г.}$$

Титрование пиридоксина гидрохлорида:

Титрование проводят по связанной кислоте хлористоводородной.



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

$$M.э. (\text{пиридоксина гидрохлорида}) = 1 \times M.м. (\text{пиридоксина гидрохлорида}) = 205,64 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{M.э. \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T_3 = M.э. \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 205,64 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,020564 \text{ г/мл.}$$

Рассчитаем содержание пиридоксина гидрохлорида во взятой навеске.

$$\text{Общая масса порошка } P = 0,05 \text{ г} + 0,02 \text{ г} + 0,05 \text{ г} + 0,2 \text{ г} = 0,32 \text{ г.}$$

$$0,32 \text{ г} - 0,05 \text{ г.}$$

$$0,1 \text{ г} - a_3 \text{ г. } a_3 = 0,1 \text{ г} \times 0,05 \text{ г} / 0,32 \text{ г} = 0,016 \text{ г.}$$

$$V_{\text{общ}} = \frac{a_1 \times a_2 \times a_3}{T_1 \times T_2 \times T_3} \quad (4.21)$$

$$V_{\text{общ.}} = (a_1 + a_2 + a_3) / (T_1 + T_2 + T_3) = (0,016 \text{ г} + 0,00625 \text{ г} + 0,016 \text{ г}) / (0,017613 \text{ г/мл} + 0,012311 \text{ г/мл} + 0,020564 \text{ г/мл}) = 0,75 \text{ мл.}$$

Вывод: на совместное титрование ингредиентов лекарственной формы затрагивается 0,75 мл 0,1 моль/л раствора NaOH.

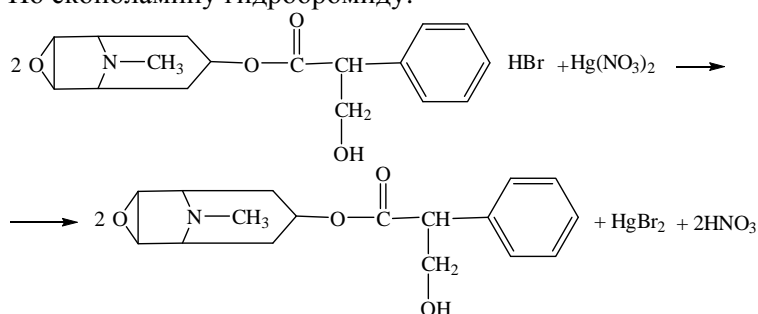
Пример 230

Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора ртути (II) нитрата, который израсходуется на совместное титрование ингредиентов лекарственной смеси: раствора скополамина гидробромида 0,5% – 10 мл; натрия хлорида 0,085, если на определение взято 1 мл раствора. М.м. скополамина гидробромида = 438,30 г/моль; М.м. натрия хлорида = 58,44 г/моль.

Титрование проводится по связанному гидробромиду (для скополамина).

Химизм реакций:

По скополамину гидробромиду:



$K_{\text{стех.}} = 2:1 = 2$. Раствор титранта приготовлен из условных частиц УЧ = $\frac{1}{2}$.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times \text{УЧ} = 2 \times \frac{1}{2} = 1$.

М.э. (скополамина гидробромида) = $1 \times \text{М.м. (скополамина гидробромида)} = 438,30 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T_1 = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 438,30 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,043830 \text{ г/мл.}$

Рассчитаем содержание в г скополамина гидробромида во взятой аликвоте:
 $0,5\% \times 10 \text{ мл} / 100\% = 0,05 \text{ г.}$

В аликвоте:

10 мл – 0,05 г.

1 мл – a_1 . $a_1 = 0,005 \text{ г.}$

$2\text{NaCl} + \text{Hg}(\text{NO}_3)_2 = \text{HgCl}_2 + 2\text{NaNO}_3$

$K_{\text{стех.}} = 2:1 = 2$. Раствор титранта приготовлен из условных частиц УЧ = $\frac{1}{2}$.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} \times \text{УЧ} = 2 \times \frac{1}{2} = 1$.

М.э. (NaCl) = $1 \times \text{М.м. (NaCl)} = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T_2 = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 58,44 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,005844 \text{ г/мл.}$

В аликвоте:

10 мл – 0,085 г.

1 мл – a_2 . $a_2 = 0,0085 \text{ г.}$

$$V_{\text{общ.}} = \frac{a_1 \times a_2}{T_1 \times T_2} \quad (4.22)$$

$V_{\text{общ.}} = (a_1 + a_2) / (T_1 + T_2) = (0,005 \text{ г} + 0,0085 \text{ г}) / (0,043830 \text{ г/мл} + 0,005844 \text{ г/мл}) = 0,27 \text{ мл.}$

Вывод: на совместное титрование ингредиентов лекарственной формы затратится 0,27 мл 0,1 моль/л раствора ртути нитрата.

3.6. Подбор индикаторов для фиксации точки конца титрования при анализе экстемпоральных лекарственных форм титриметрическими методами

В фармацевтической практике встречаются ситуации, при которых требуется кислотно-основным методом титрования количественно определить несколько веществ, схожих по данным свойствам без предварительного разделения компонентов.

Для того чтобы легче ориентироваться в выборе схем количественного анализа веществ без разделения на компоненты, необходимо предложить классификацию веществ кислотного и основного характера для выбора методик количественного определения.

Классификация веществ кислотного и основного характеров в фармацевтическом анализе

1. Органические кислоты: карбоновые (молочная, глюконовая, лимонная и др.), барбитураты (фенобарбитал, барбитал и др.), фенолы (резорцин, пирокатехин, фенол и др.), сульфаниламиды (этазол, норсульфазол и др.).

2. Соли органических кислот: соли карбоновых кислот (кальция глюконат, кальция лактат и др.), барбитураты (натрия барбитурат, этаминал-натрий и др.), сульфаниламидов (этазол-натрий, сульфацил-натрий и др.), фенолы (натрия салицилат и др.).

3. Органические основания: природные или алкалоиды (атропин, скополамин, эфедрин и др.), синтетические (амидопирин и др.).

4. Соли оснований с органическими и неорганическими кислотами (новокаина гидрохлорид, атропина сульфат и др.).

5. Органические вещества, производные органических кислот, не образующие соли ни с кислотами, ни с щелочами (амиды, циклические уреиды, сложные эфиры, лактоны и др.).

6. Вещества неорганической природы (натрия йодид, калия бромид и др.).

Вещества первой группы растворимы в органических растворителях, но труднорастворимы в воде, растворимы в растворах щелочей с образованием солей, растворимых в воде. Исключение: кислота аскорбиновая и кислота лимонная, резорцин – хорошо растворимы в воде.

Вещества второй группы практически нерастворимы в органических растворителях, но хорошо растворимы в воде. Исключение: соли кальция медленно растворимы в воде, растворимость увеличивается при нагревании водного раствора, натрия салицилат и этаминал-натрий также растворимы в спирте этиловом. Важно: при добавлении сильной минеральной кислоты к раствору соли

органической кислоты происходит вытеснение слабой органической кислоты из её соли. Например, при добавлении к раствору натрия салицилата кислоты хлористоводородной, происходит выделение осадка кислоты салициловой из её соли, но не наоборот.

Вещества третьей группы хорошо растворимы в органических растворителях и растворах кислот (образующиеся соли очень хорошо растворимы в воде), но труднорастворимы в воде. Исключение: антипирин, метенамин, основания эфедрина и пилокарпина хорошо растворимы в воде; ксантиновые алкалоиды (кофеин, теобромин и теofilлин), как органические основания, хорошо растворимы в растворах оснований.

Вещества четвёртой группы труднорастворимы в органических растворителях и растворимы в воде. Исключение: апоморфина гидрохлорид, дибазол (бендазола гидрохлорид), хинина сульфат труднорастворимы в воде; аминазин (хлорпромазина гидрохлорид), папаверина гидрохлорид, хинина гидрохлорид растворимы в хлороформе. Растворы крепких щелочей при добавлении к водным растворам солей оснований с органическими и неорганическими кислотами вытесняют органические основания из их солей. Например, при добавлении раствора натрия гидроксида к раствору новокаина гидрохлорида происходит выделение осадка основания новокаина.

Вещества пятой группы хорошо растворимы в органических растворителях и труднорастворимы в воде.

Вещества шестой группы очень хорошо растворимы в воде, практически нерастворимы в органических растворителях. Первая подгруппа – соли щелочных металлов (например, натрия хлорид) очень хорошо растворимы в воде, вторая подгруппа – соли щелочноземельных металлов (например, кальция лактат) трудно растворимы в воде, но растворимость их увеличивается при нагревании раствора. Исключение: кальция цитрат при нагревании раствора выпадает в осадок, т. е. растворимость, наоборот, уменьшается. Йод, калия ацетат, калия йодид, кальция хлорид, натрия бромид, натрия йодид также растворимы в этаноле, йод также растворим в эфире и хлороформе.

Если в состав смеси входят вещества, отличающиеся по кислотным или основным свойствам незначительно, то их количественное определение в одной пробе и в одной навеске методом нейтрализации путём последовательного титрования.

При титровании сильным основанием сильной кислоты или наоборот можно применить любой кислотно-основной индикатор, так как вблизи точки конца титрования происходит резкий скачок pH. При титровании сильным основанием слабой кислоты или наоборот скачка резкого не происходит. В таких случаях выбор индикатора осуществляется по расчёту показателя pH в точке эквивалентности с использованием констант диссоциации по формулам

1. Титрование слабой кислоты сильным основанием:

$$pH = 7 + \frac{1}{2} pK_a + \frac{1}{2} \lg C \quad (4.23)$$

2. Титрование слабого основания сильной кислотой:

$$pH = 7 - \frac{1}{2} pK_b - \frac{1}{2} \lg C \quad (4.24)$$

3. Титрование солей, образованных сильным основанием и слабой кислотой:

$$pH = \frac{1}{2} pK_a - \frac{1}{2} \lg C \quad (4.25)$$

где

pK – отрицательный десятичный логарифм константы ионизации кислоты (pK_a) или основания (pK_b);

C – концентрация соли или кислоты, образующихся в конце титрования, моль/л.

Следовательно, при титровании слабой кислоты, или слабого основания, или его соли возможно ступенчатое титрование без предварительного разделения смеси, с использованием соответствующих кислотно-основных индикаторов.

При выборе кислотно-основного индикатора при ступенчатом титровании учитывается суммарный вклад каждого из кислотно-основного компонента смеси в суммарное значение pH. Если соотношение констант диссоциации кислотно-основных компонентов смеси менее 10^3 – 10^4 , ступенчатое титрование невозможно. В таком случае используется метод потенциометрического титрования, когда в электрохимической ячейке титруется смесь слабых кислот или слабых оснований.

Расчёт pH в первой точке эквивалентности проводится по формуле

$$pH_1 = \frac{pK_{a1} + pK_{a2}}{2} \quad (4.26)$$

Расчёт pH во второй точке эквивалентности производится по формулам, указанным выше.

Этапы расчётов следующие:

1. Подсчёт для каждого компонента смеси константы диссоциации (K_a).

Не для всех органических кислот и органических оснований в справочниках по аналитической химии указан коэффициент K_a . Константа диссоциации для кислоты (K_a) или основания (K_b) связана с константой ионизации соответствующей кислоты или основания формулой

$$pK_a = -\lg K_a \quad (4.27)$$

При расчёте pH следует знать, что для оснований используют коэффициент ионизации для оснований (K_b). Взаимосвязь коэффициентов ионизации для кислот (K_a) и оснований (K_b) представлена формулой

$$pK_a = 14 - pK_b \quad (4.28)$$

Выражаем из формулы K_a :

$$K_a = 10^{-pK_a} \quad (4.29)$$

2. Затем рассчитывается значение pH для того компонента, у которого значение pK_a больше.

3. Для определения второй точки эквивалентности необходимо рассчитать значение pH раствора соли кислоты или основания, образующейся в результате второго титрования. Для определения концентрации соли делают дополнительные расчёты: определить теоретический объём раствора титранта, эквивалентный количеству кислоты или основания по формуле

$$V = \frac{a}{T} \quad (4.30)$$

Определить теоретический объём раствора титранта, эквивалентный второму компоненту смеси, pK_a или pK_b которого имеет меньшее значение, по той же формуле расчёта; определить молярную концентрацию соли кислоты или основания; подставить значение молярной концентрации в формулу расчёта pH раствора.

4. Подобрать индикатор, интервал значений перехода окраски pH которого соответствует полученному значению.

В следующих двух подглавах будут представлены расчётные задачи определения содержания компонентов смеси слабых кислот и смеси слабых оснований, приведённых в пособии по фармацевтическому анализу многокомпонентных лекарственных форм проф. А. П. Арзамасцева и соавт. (2000 г.). Интервал значений pH среды, при котором изменяется окраска кислотно-основного индикатора, для подбора кислотно-основных индикаторов представлен в приложении 11.

3.6.1. Определение компонентов в смеси слабых органических кислот

Пример 231

Кислоты аскорбиновой 0,5

Кислоты ацетилсалициловой 0,5.

Определите возможность алкалиметрического титрования компонентов без предварительного их разделения. В случае возможности такого титрования подберите соответствующий кислотно-основной индикатор для каждого компонента смеси для фиксации точки конца титрования без разделения смеси.

Подсчёт для каждого компонента смеси константы диссоциации:

pK_a (кислота аскорбиновая по первой ступени диссоциации) = 4,04.

$K_a = 10^{-4,04} = 9,12 \times 10^{-5}$.

pK_a (кислота ацетилсалициловая) = 3,48.

$K_a = 10^{-3,48} = 3,31 \times 10^{-4}$.

Находим соотношение констант диссоциации данных соединений:

$9,12 \times 10^{-5} / 3,31 \times 10^{-4} = 0,28$.

Полученное значение менее 10^3 – 10^4 , ступенчатое титрование невозможно.

Вывод: алкалиметрическое титрование компонентов смеси без предварительного разделения невозможно.

Пример 232

Кислоты аскорбиновой 0,95

Фенобарбитала 0,05.

Около 0,2 г порошка растворяют в 10 мл нейтрализованного по тимол-фталейну спирта и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида и титруют с индикатором метиловым красным до жёлтого окрашивания. Определите возможность алкалиметрического титрования компонентов без предварительного их разделения. В случае возможности такого титрования подберите соответствующий кислотно-основной индикатор для каждого компонента смеси для фиксации точки конца титрования без разделения смеси.

1. Подсчёт для каждого компонента смеси константы диссоциации:

pK_a (кислоты ацетилсалициловой) = 3,48.

$K_a = 10^{-3,48} = 3,31 \times 10^{-4}$.

pK_a (фенобарбитала) = 7,43.

$K_a = 10^{-7,43} = 3,72 \times 10^{-8}$.

Находим соотношение констант диссоциации данных соединений:

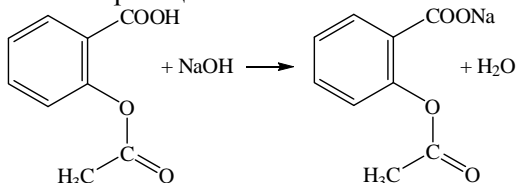
$3,31 \times 10^{-4} / 3,72 \times 10^{-8} = 8897,85$ или $8,89 \times 10^3$.

Полученное значение входит в интервал 10^3 – 10^4 , ступенчатое титрование без разделения смеси возможно.

2. Затем рассчитывается значение pH для того компонента, у которого значение pK_a больше.

Кислота ацетилсалициловая как вещество, обладающее более сильными кислотными свойствами, титруется раствором щёлочи первой

Химизм реакции:



Рассчитываем значение pH, исходя из значений pK_a двух компонентов:

$$pH_1 = \frac{pK_{a1} + pK_{a2}}{2}$$

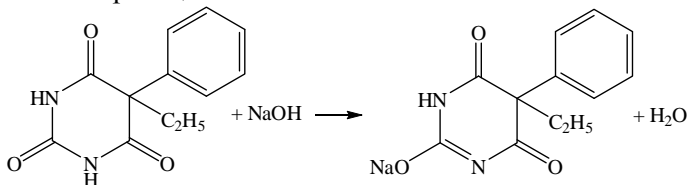
$pH_1 = (pK_{a1} + pK_{a2}) / 2 = (3,48 + 7,43) / 2 = 5,46$.

Этой величине pH соответствует индикатор метиловый красный. Интервал его изменения окраски составляет pH = 4,2–6,3.

3. Для определения второй точки эквивалентности необходимо рассчитать значение pH раствора соли кислоты, образующейся в результате второго титрования.

Расчёт значения pH раствора натриевой соли фенобарбитала.

Химизм реакции:



А) Определяют теоретический объём раствора 0,1 моль/л натрия гидроксида, эквивалентный количеству кислоты ацетилсалициловой.

Для количественного определения берут, например, 0,2 г порошка.

Суммарная масса порошка $P = 0,95 \text{ г} + 0,05 \text{ г} = 1 \text{ г}$.

1 г – 0,95 г кислоты ацетилсалициловой.

0,2 г – X г кислоты ацетилсалициловой. $X = 0,2 \text{ г} \times 0,95 \text{ г} / 1 \text{ г} = 0,19 \text{ г}$.

М.м. (кислоты ацетилсалициловой) = 180,16 г/моль.

$K_{\text{стех.}} = 1:1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (кислоты ацетилсалициловой) = $1 \times \text{М.м. (кислоты ацетилсалициловой)} = 180,16 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 180,16 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 100 = 0,018016 \text{ г/мл}$.

$V_{\text{теор.}} = a / T = 0,19 \text{ г} / 0,018016 \text{ г/мл} = 10,55 \text{ мл}$.

Б) Определяют теоретический объём 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству фенобарбитала:

Для количественного определения берут, например, 0,2 г порошка.

Суммарная масса порошка $P = 0,95 \text{ г} + 0,05 \text{ г} = 1 \text{ г}$.

1 г – 0,05 г фенобарбитала.

0,2 г – X г фенобарбитала. $X = 0,2 \text{ г} \times 0,05 \text{ г} / 1 \text{ г} = 0,01 \text{ г}$.

М.м. (фенобарбитала) = 232,24 г/моль.

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (фенобарбитала) = $1 \times \text{М.м. (фенобарбитала)} = 232,24 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 232,24 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,023224 \text{ г/мл}$.

$V_{\text{теор.}} = a / T = 0,01 \text{ г} / 0,023224 \text{ г/мл} = 0,43 \text{ мл}$.

Расчёты показывают, что на связывание кислотных компонентов смеси уходит $10,55 \text{ мл} + 0,43 \text{ мл} = 10,98 \text{ мл}$ 0,1М раствора натрия гидроксида.

Общий объём раствора после титрования составит: $10,98 \text{ мл} + 10 \text{ мл} = 20,98 \text{ мл}$ или 0,02098 л.

В) Определить молярную концентрацию соли кислоты (натриевой соли фенобарбитала):

$N (\text{фенобарбитал}) = m / M = 0,01 \text{ г} / 232,24 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} = 0,0000431 \text{ моль}$.

По закону эквивалентов:

$N (\text{фенобарбитал}) = N (\text{фенобарбитал-натрий}) = 0,0000431 \text{ моль}$.

Г) Рассчитываем концентрацию фенобарбитал-натрия:

$C (\text{фенобарбитал-натрий}) = N / V = 0,0000431 \text{ моль} / 0,02098 \text{ л} = 0,0021 \text{ моль/л}$.

Д) Рассчитываем значение pH:

$$pH_2 = 7 + \frac{1}{2} pK_a + \frac{1}{2} \lg C$$

$$pH_2 = 7 + 0,5 \times pK_a + 0,5 \times \lg C = 7 + 0,5 \times 7,43 + 0,5 \times \lg 0,0021 = 7 + 3,715 - 1,34 = 9,38.$$

Этой величине рН соответствует индикатор тимолфталейн. Интервал его изменения окраски составляет рН = 9,3–10,5.

Вывод: алкалиметрическое титрование компонентов смеси без предварительного разделения возможно, при этом по первой ступени титрования используют индикатор метиловый красный, по второй – тимолфталейн.

3.6.2. Определение компонентов в смеси слабых органических оснований

Пример 233

Лекарственная смесь состава:

Гексаметиленetetрамина 0,5

Амидопирин 0,5.

Определите возможность ацидиметрического титрования компонентов без предварительного их разделения. В случае возможности такого титрования подберите соответствующий кислотно-основной индикатор для каждого компонента смеси для фиксации точки конца титрования без разделения смеси.

Подсчёт для каждого компонента смеси константы диссоциации:

pK_b (гексаметилентетрамин) = 7,7.

$K_b = 10^{-7,7} = 1,99 \times 10^{-8}$.

pK_b (амидопирин) = 9,0.

$K_b = 10^{-9,0} = 1,00 \times 10^{-9}$.

Находим соотношение констант диссоциации данных соединений:

$1,00 \times 10^{-9} / 1,99 \times 10^{-8} = 0,05$.

Полученное значение менее 10^3 – 10^4 , ступенчатое титрование невозможно.

Вывод: ацидиметрическое титрование компонентов смеси без предварительного разделения невозможно.

Пример 234

Лекарственная смесь состава:

Кодеина 0,25

Амидопирин 0,25.

0,05 г порошка растворяют в 1 мл этанола, приливают 5 мл воды очищенной и титруют кодеин 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной, а амидопирин – 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной.

Определите возможность ацидиметрического титрования компонентов без предварительного их разделения. В случае возможности такого титрования подберите соответствующий кислотно-основной индикатор для каждого компонента смеси для фиксации точки конца титрования без разделения смеси.

1. Подсчёт для каждого компонента смеси константы диссоциации:

pK_b (кодеин) = 6,05.

$K_b = 10^{-6,05} = 8,91 \times 10^{-7}$.

$pK_b(\text{амидопирин}) = 9,0$.

$K_b = 10^{-9,0} = 1,00 \times 10^{-9}$.

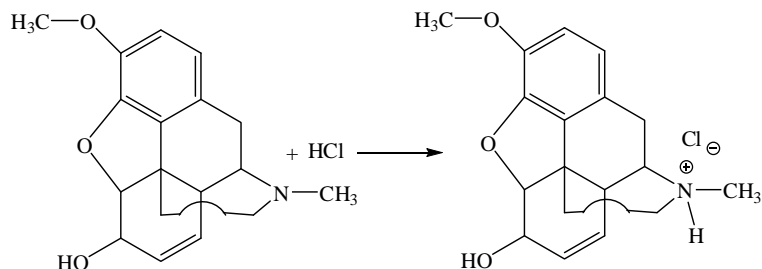
Находим соотношение констант диссоциации данных соединений:

$8,91 \times 10^{-7} / 1,00 \times 10^{-9} = 891,0$ или $0,891 \times 10^3$.

Полученное значение входит в интервал $10^3 - 10^4$, ступенчатое титрование без разделения смеси возможно.

2. Затем рассчитывается значение pH для того компонента, у которого значение pK_b больше: кодеин более сильное основание, чем амидопирин, и титруется раствором кислоты хлористоводородной первым в смеси.

Химизм реакции:



Значение pH рассчитывают:

$$pH_1 = \frac{(14 - pK_{b1}) + (14 - pK_{b2})}{2} = 14 - \frac{pK_{b1} + pK_{b2}}{2} \quad (4.31)$$

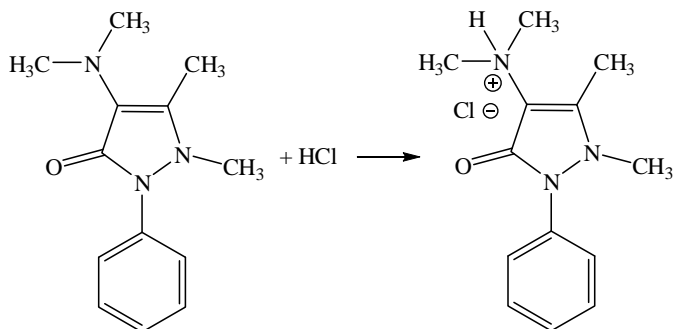
$$pH_1 = [14 - (pK_{b1} + pK_{b2})] / 2 = [14 - (6,05 + 9,0)] / 2 = 6,48.$$

Это значение соответствует интервалу изменения окраски индикатора бромтимолового синего (6,0–7,6).

3. Для определения второй точки эквивалентности необходимо рассчитать значение pH раствора амидопирина гидрохлорида, образующегося в результате второго титрования.

Расчёт значения pH раствора соли амидопирина гидрохлорида.

Химизм реакции:



А) Определяют теоретический объём раствора 0,01 М кислоты хлористоводородной, эквивалентный количеству кодеина.

Для количественного определения берут, например, 0,05 г порошка.

Суммарная масса порошка $P = 0,25 \text{ г} + 0,25 \text{ г} = 0,5 \text{ г}$.

0,5 г – 0,25 г кодеин.

0,05 г – X г кодеин.

$$X = 0,05 \text{ г} \times 0,25 \text{ г} / 0,5 \text{ г} = 0,025 \text{ г}.$$

М.м. (кодеина) = 317,39 г/моль.

$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

М.э. (кодеина) = 1 × М.м. (кодеина) = 317,39 г/моль•экв.

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 317,39 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,01 \text{ М} / 1000 = 0,0031739 \text{ г/мл}.$$

$$V_{\text{теор.}} = a / T = 0,025 \text{ г} / 0,0031739 \text{ г/мл} = 7,88 \text{ мл}.$$

Б) Определяют теоретический объём 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, эквивалентный количеству амидопирин.

Для количественного определения берут, например, 0,05 г порошка.

$$\text{Суммарная масса порошка } P = 0,25 \text{ г} + 0,25 \text{ г} = 0,5 \text{ г}.$$

0,5 г – 0,25 г амидопирин.

0,05 г – X г амидопирин.

$$X = 0,05 \text{ г} \times 0,25 \text{ г} / 0,5 \text{ г} = 0,025 \text{ г}.$$

М.м. (амидопирин) = 231,30 г/моль.

$K_{\text{стех.}} = 1:1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1.$$

М.э. (амидопирин) = 1 × М.м. (амидопирин) = 231,30 г/моль•экв.

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 231,30 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,023130 \text{ г/мл}.$$

$$V_{\text{теор.}} = a / T = 0,025 \text{ г} / 0,023130 \text{ г/мл} = 1,08 \text{ мл}.$$

Расчёты показывают, что на связывание основных компонентов смеси уходит 7,88 мл + 1,08 мл = 8,96 мл раствора кислоты хлористоводородной.

Общий объём раствора после титрования составит: 8,96 мл + 1 мл + 5 мл = 14,96 мл или 0,01496 л.

В) Определить молярную концентрацию соли органического основания (амидопирин гидрохлорида):

$$N (\text{амидопирин}) = m / M = 0,025 \text{ г} / 231,30 \text{ г/моль} = 0,000108 \text{ моль}.$$

По закону эквивалентов:

$$N (\text{амидопирин}) = N (\text{амидопирин гидрохлорид}) = 0,000108 \text{ моль}.$$

Г) Рассчитываем концентрацию амидопирин гидрохлорида:

$$C (\text{амидопирин гидрохлорид}) = N / V = 0,000108 \text{ моль} / 0,01496 \text{ л} = 0,0072 \text{ моль/л}.$$

Д) Рассчитываем значение pH:

$$pH_2 = 7 - \frac{1}{2} pK_b - \frac{1}{2} \lg C \quad (4.32)$$

$$pH_2 = 7 - 0,5 \times pK_b - 0,5 \times \lg C = 7 - 0,5 \times 9,0 - 0,5 \times \lg 0,0072 = 7 - 4,5 + 1,07 = 3,57.$$

Этой величине рН соответствует индикатор бромфеноловый синий. Интервал его изменения окраски составляет рН = 3,0–4,6.

Вывод: ацидиметрическое титрование компонентов смеси без предварительного разделения возможно, при этом по первой ступени титрования используют индикатор бромтимоловый синий, по второй – бромфеноловый синий.

3.7. Количественный фармацевтический анализ термолабильных, нестойких и скоропортящихся препаратов

В фармацевтическом анализе встречаются методы количественного определения термолабильных, нестойких и скоропортящихся препаратов, таких как: антибиотики пенициллинового, цефалоспоринового и др. рядов, 10% раствор аммиака, 3% раствор перекиси водорода, нашатырно-анисовые капли, 40% раствор формальдегида (формалин), известковая вода, раствор йода спиртовой 5 и 10%, раствор йода в растворе калия йодида, раствор йода в глицерине (раствор Люголя), а также коллоидные препараты серебра: протаргол и колларгол. Приведём несколько примеров анализа этих препаратов.

Пример 235

Приведите уравнения реакций количественного определения ингредиентов лекарственной формы.

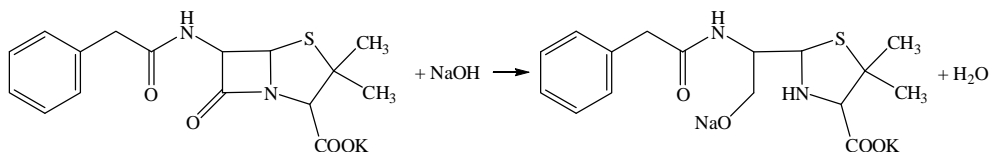
Бензилпенициллина калиевой соли 100 000 ЕД

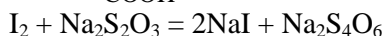
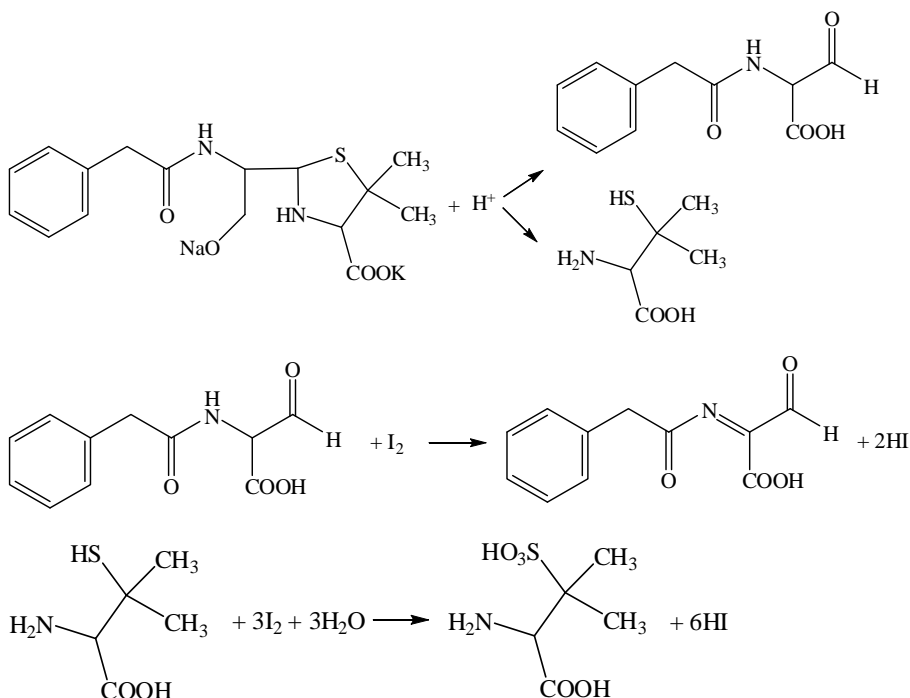
Норсульфазола

Стрептоцида по 1,0.

Рассчитайте содержание бензилпенициллина калиевой соли в лекарственной форме, если навеску порошка массой 0,2 г после соответствующей обработки довели до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл. На титрование избытка 0,01 моль/л раствора йода ($K = 1,01$), добавленного в количестве 10 мл к 5 мл аликвоты, пошло 6,95 мл 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата ($K = 1,00$), на титрование контрольного опыта – 9,8 мл того же титранта. Далее проводят обратную йодометрию с ГСО препарата, не подвергнутому щелочному гидролизу. Коэффициент пересчёта эквивалента ГСО бензилпенициллина натриевой соли на калиевую соль бензилпенициллина составляет 1,045 г. 1 ЕД бензилпенициллина натриевой соли составляет 0,0005988 мг.

Вначале к раствору лекарственной формы добавляют 2 мл 1 М раствора NaOH для начала процесса инактивации бензилпенициллина калиевой соли при комнатной температуре, и в дальнейшем проводят процесс окисления йодом натрий-калиевой соли пенициллиновой кислоты по схеме:





На процесс окисления бензилпенициллина калиевой соли расходуется 8 эквивалентов йода: 2 эквивалента – на окисление пенициллина до дегидропенициллина, 6 эквивалентов йода расходуется на окисление пеницилламина до пеницилламиновой кислоты. Рассчитываем М.э. в пересчёте на натриевую соль бензилпенициллина.

Следовательно, $F_{\text{экв.}} = 1/8$.

М.э. (бензилпенициллин-натрий) = $1/8 \times \text{М.м. (бензилпенициллин-натрий)} = 1/8 \times 356,38 \text{ г/моль} = 44,5475 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 44,5475 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,01 \text{ М} / 1000 = 0,0004455 \text{ г/мл.}$

$$C = \frac{(V_2 - V_1) \times (V_2 - V_{\text{контр.}}) \times K_1 \times T \times K_{\text{экв.}} \times V_{\text{колбы}} \times P}{a \times V_{\text{нал.}}} \quad (4.33)$$

Рассчитываем массу в г 100 000 ЕД бензилпенициллина калиевой соли: $100\,000 \text{ ЕД} \times 0,0005988 \text{ мг} = 59,88 \text{ мг} = 0,05988 \text{ г.}$

$P = 1 \text{ г} + 1 \text{ г} + 0,05988 \text{ г} = 2,05988 \text{ г}$ – суммарная масса лекарственной формы.

$C = [(V_2 - V_1) \times (V_2 - V_{\text{контр.}}) \times K_1 \times T \times K_{\text{экв.}} \times V_{\text{колбы}} \times K_2 \times P] / (a \times V_{\text{нал.}}) = [(10 \text{ мл} - 6,95 \text{ мл}) \times (10 \text{ мл} - 9,8 \text{ мл}) \times 1,00 \times 0,0004455 \text{ г/мл} \times 1,045 \text{ г} \times 25 \text{ мл} \times 1,01 \times 2,05988 \text{ г}] / (0,2 \text{ г} \times 5 \text{ мл}) = 0,043024 \text{ г.}$

Переводим полученное значение в г в ЕД антибиотика:

1 ЕД = 0,0005988 мг = 0,0000005988 г или $5,988 \times 10^{-7}$ г.

$0,043024 \text{ г} / 5,988 \times 10^{-7} \text{ г} = 71850,37 \text{ ЕД}$.

Вывод: содержание бензилпенициллина калиевой соли составляет 71850,37 ЕД.

Пример 236

Настоя травы термопсиса из 0,5 – 100 мл

Натрия гидрокарбоната 0,5

Нашатырно-анисовых капель 1 мл.

К 0,2 мл микстуры прибавляют 8,8 мл свежeproкипяченной охлажденной воды, 1 мл реактива Несслера и перемешивают. Через 5 мин измеряют оптическую плотность окрашенного раствора ($D_{\text{иссл.}} = 0,50$) при длине волны около 450 нм. В кювете с толщиной слоя 5 мм. Раствор сравнения: смесь из 1 мл реактива Несслера и 9 мл свежeproкипяченной охлажденной воды. Параллельно проводят реакцию с 0,2 мл 1% стандартного раствора нашатырно-анисовых капель (0,002 г) и с 0,2 мл стандартного раствора сухого экстракта термопсиса и измеряют оптические плотности этих эталонных растворов ($D_{2\text{станд.}} = 0,44$ и $D_{3\text{станд.}} = 0,46$).

Содержание нашатырно-анисовых капель ($C_{\text{иссл.}}$) в миллилитрах вычисляют по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{(D_{\text{иссл.}} - D_{3\text{станд.}}) \times 0,002 \text{ г} \times 100 \text{ мл}}{D_{2\text{станд.}} \times 0,2} \quad (4.34)$$

$C_{\text{иссл.}} = [(D_{\text{иссл.}} - D_{3\text{станд.}}) \times 0,002 \text{ г} \times 100 \text{ мл}] / (D_{2\text{станд.}} \times 0,2 \text{ мл}) = [(0,50 - 0,46) \times 0,002 \times 100] / (0,44 \times 0,2) = 0,91 \text{ мл}$.

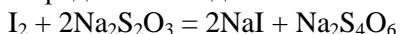
Вывод: содержание нашатырно-анисовых капель в микстуре на водном извлечении составляет 0,91 мл.

Пример 237

При анализе спиртового 5% раствора йода (состав: йода кристаллического 50 г, калия йодида 20 г, воды очищенной и спирта этилового 70% поровну до 1 л) 2 мл препарата помещают в коническую колбу на 200 мл и титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания раствора йода. К полученному раствору добавляют 25 мл воды очищенной. 5 мл кислоты уксусной, 5 капель индикатора натрия эозината и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до перехода окраски раствора от жёлтой до розовой. Рассчитайте содержание (в %) йода и калия йодида в препарате (в г), если на титрование пошло 7,8 мл раствора натрия тиосульфата ($K = 1,000$) и 10,2 мл раствора серебра нитрата ($K = 1,000$).

Химизм реакции:

Определение йода:



$K_{\text{стех.}} = 1:2 = \frac{1}{2}$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = \frac{1}{2}$.

М.э. (I_2) = $\frac{1}{2} \times \text{М.м.} (\text{I}_2) = \frac{1}{2} \times 253,80 \text{ г/моль} = 126,90 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M.э. \times C_{титр.}}{1000}$$

$$T = M.э. \times C_{титр.} / 1000 = 126,90 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,012690 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

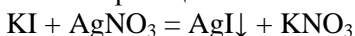
$$C = V \times K \times T \times 100\% / a = 7,8 \text{ мл} \times 1,000 \times 0,012690 \text{ г/мл} \times 100\% / 2 \text{ мл} = 4,95\%.$$

Норма содержания по ГФ Х – от 4,9 до 5,2%.

Определение калия йодида. В соответствии с ГФ Х (с. 377): разность между количеством мл раствора серебра нитрата и раствора натрия тиосульфата – это количество раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование калия йодида.

$$10,2 \text{ мл} - 7,8 \text{ мл} = 2,4 \text{ мл.}$$

Химизм реакции:



$K_{стех.} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{экв.} = K_{стех.} = 1.$$

$$M.э. (KI) = 1 \times M.м. (KI) = 1 \times 166,01 \text{ г/моль} = 166,01 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

$$T = \frac{M.э. \times C_{титр.}}{1000}$$

$$T = M.э. \times C_{титр.} / 1000 = 166,01 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,016601 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

$$C = V \times K \times T \times 100\% / a = 2,4 \text{ мл} \times 1,000 \times 0,016601 \text{ г/мл} \times 100\% / 2 \text{ мл} = 1,99\%.$$

Норма содержания по ГФ Х – от 1,9 до 2,1%.

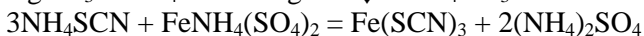
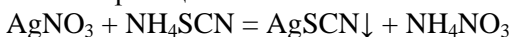
Вывод: содержание йода в 5% спиртовом растворе йода составляет 4,95%, калия йодида – 1,99%, что соответствует нормативу содержания этих веществ.

Пример 238

Раствор колларгола 2% – 30 мл.

К 1 мл лекарственной формы прибавляют 2 мл кислоты азотной концентрированной и нагревают на водяной бане до обесцвечивания раствора. К охлаждённому раствору прибавляют 10 мл воды очищенной, 10 капель раствора железоммониевых квасцов и титруют 0,1М раствором аммония тиоцианата (аммония роданида) до желтовато-розового окрашивания раствора ($K = 1,000$). На титрование пошло 1,3 мл 0,1 моль/л раствора аммония роданида. А.м. серебра составляет 107,90 г/моль.

Химизм реакций:



$K_{стех.} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$$F_{экв.} = K_{стех.} = 1.$$

Рассчитываем атомную массу эквивалента (А.э).

$$A.э. (Ag) = 1 \times A.м. (Ag) = 1 \times 107,90 \text{ г/моль} = 107,90 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$$

Так как колларгол содержит 70% серебра в виде серебра нитрата и 30% белкового компонента, то подсчёт итогового содержания может проходить по двум вариантам:

1. С подсчётом коэффициента пересчёта серебра нитрата на колларгол.

2. С подсчётом условного титра по серебру нитрату.

Первый вариант – расчёт коэффициента пересчёта (R):

$$R = 100\% / 70\% = 1,4286.$$

$$T = \frac{M.э. \times C_{титр.}}{1000}$$

Вместо молярной массы эквивалента используем атомную массу эквивалента.

$$T = A.э. \times C_{титр.} / 1000 = 107,90 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,010790 \text{ г/мл.}$$

Расчёт содержания колларгола по первому варианту:

$$C = \frac{V \times K \times T \times R \times V_{\text{лек. формы}}}{a}$$

$$C = V \times K \times T \times R \times V_{\text{лек. формы}} / a = 1,3 \text{ мл} \times 1,000 \times 0,010790 \text{ г/мл} \times 1,4286 \times 30 \text{ мл} / 1 \text{ мл} = 0,6 \text{ г.}$$

Второй вариант – расчёт условного титра.

$$T_{\text{усл.}} = M.э. \times C \times 100\% / 1000 \times 70\% = 107,90 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,1 \text{ М} \times 100\% / 1000 \times 70\% = 0,01541 \text{ г/мл.}$$

Расчёт содержания колларгола по второму варианту:

$$C = \frac{V \times K \times T_{\text{усл.}} \times V_{\text{лек. формы}}}{a}$$

$$C = V \times K \times T_{\text{усл.}} \times V_{\text{лек. формы}} / a = 1,3 \text{ мл} \times 1,000 \times 0,01541 \text{ г/мл} \times 30 \text{ мл} / 1 \text{ мл} = 0,6 \text{ г.}$$

Вывод: содержание серебра в виде серебра нитрата в колларголе в лекарственной форме составляет 0,6 г в пересчёте на сухое вещество.

Количественное определение препаратов перекиси водорода смотри на примере 218.

Глава 4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ, ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

В задачи будущего провизора-аналитика входят обязанности по фитохимическому анализу ЛРС, а именно: детектирование биологически активных соединений, установление наличия последних, а также их количественного определения.

На IV курсе в весеннем семестре предлагается выполнить курсовую работу по химическому, фармацевтическому и фитохимическому анализу субстанций, экстемпоральных лекарственных форм, а также ЛРС в рамках научных направлений кафедры фармации и фармакологии СГМУ (г. Архангельск) по фармацевтической химии, фармакогнозии и ресурсоведению.

Одними из научных направлений кафедры фармации и фармакологии, реализуемых дисциплинами «фармацевтическая химия» и «фармакогнозия» являются:

1. Научное наследие профессорско-преподавательского состава СГМУ, фармацевтической школы г. Архангельска и Архангельской области по разработке лекарственных субстанций, препаратов и лекарственного обеспечения населения Северо-Западного региона РФ.

2. Разработка и получение биологически активных добавок и лекарственных препаратов.

3. Фитохимический и ресурсоведческий анализ лекарственного растительного сырья Соловецкого архипелага, дендрологического сада Северного научно-исследовательского института лесного хозяйства, районов Архангельской области.

В данном разделе будут рассмотрены методы количественного определения биологически активных веществ и групп веществ в ЛРС на основе оригинальных методик, предложенных выпускниками факультета фармации и медицинской биологии СГМУ.

4.1. Количественное определение жирных масел

Количественное определение жирных масел основано на их способности растворяться в неполярных растворителях, таких как хлороформ, эфиры и др. Проводят анализ в аппарате Сокслета. К количественным показателям при анализе жирных масел относятся:

1. Кислотное число (КЧ).
2. Число омыления (ЧО).
3. Эфирное число (ЭЧ).
4. Йодное число (ЙЧ).

КЧ – количество мг КОН, необходимое для нейтрализации свободных жирных кислот, содержащихся в 1 г исследуемого ЛРС или исследуемого вещества.

Пример 239

Около 2 г (точная навеска) нерафинированного подсолнечного масла помещают в колбу вместимостью 250 мл и растворяют в 10 мл смеси равных объёмов 95% этанола и диэтилового эфира, предварительно нейтрализованных по фенолфталеину растворов натрия гидроксида 0,1 моль/л. При необходимости нагревают масло с обратным холодильником на водяной бане до полного растворения. Приливают 1 мл раствор фенолфталеин и титруют при постоянном перемешивании 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания, не исчезающего в течение 30 с. На титрование пошло 0,12 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида.

Используется формула

$$KЧ = \frac{V \times 5,61}{a} \quad (4.35)$$

5,61 – коэффициент пересчёта – количество мг КОН, соответствующее 1 мл 0,1 моль/л раствора NaOH.

$$KЧ = V \times 5,61 / a = 0,12 \text{ мл} \times 5,61 / 2 \text{ г} = 0,3366.$$

Вывод: кислотное число нерафинированного подсолнечного масла составляет 0,3366.

ЧО – количество мг КОН, необходимое для нейтрализации свободных кислот и кислот, образующихся при полном гидролизе сложных эфиров, содержащихся в 1 г ЛРС или исследуемого вещества. Чем меньше молекулярная масса исследуемого жира, тем выше ЧО. Примеси вазелина и вазелинового масла снижают ЧО, так как они не омыляются.

Пример 240

Около 2 г (точная навеска) масла персикового помещают в колбу вместимостью 200 мл, приливают 25 мл спиртового 0,5 моль/л раствора калия гидроксида, присоединяют к колбе обратный холодильник, погружают в кипящую водяную баню и нагревают в течение 1 ч, регулярно перемешивая. Параллельно нагревают 25 мл спиртового 0,5 моль/л раствора калия гидроксида. Оба раствора тотчас же после прекращения нагревания разбавляют 25 мл свежeproкипячёной горячей воды, прибавляют по 1 мл раствора фенолфталеина и титруют 0,5 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до обесцвечивания.

Используется формула

$$ЧО = \frac{(V_{\text{контр.}} - V) \times 28,05}{a} \quad (4.36)$$

28,05 – коэффициент пересчёта – количество мг КОН, соответствующее 0,5 моль/л раствора NaOH.

$$ЧО = [(V_{\text{контр.}} - V) \times 28,05] / a = [(17,5 \text{ мл} - 4 \text{ мл}) \times 28,05] / 2 = 189,34.$$

Вывод: число омыления масла персикового составляет 189,34.

ЭЧ – количество мг КОН, необходимое для нейтрализации кислот, образующихся при гидролизе сложных эфиров, содержащихся в 1 г ЛРС или исследуемого вещества. ЭЧ – это разница между ЧО и КЧ.

ЙЧ – количество г йода, связываемое 100 г ЛРС или исследуемого вещества. ЙЧ зависит от количества ненасыщенных углерод-углеродных связей в молекуле жирных кислот.

Пример 241

Около 0,5 г (точная навеска) миндального масла помещают в сухую колбу с притёртой пробкой вместимостью 250 мл, растворяют в 3 мл хлороформа, прибавляют 20 мл 0,1 моль/л раствора йодброма, закрывают пробкой, смоченной 10% раствором калия йодида, осторожно взбалтывают вращательными движениями и выдерживают в тёмном месте в течение 1 ч. Затем прибавляют последовательно 10 мл 10% раствора калия йодида, 50 воды очищенной и титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата, которого было затрачено 2,57 мл, при постоянном энергичном взбалтывании до светло-жёлтой окраски, после чего прибавляют 3 мл хлороформа, сильно взбалтывают, затем прибавляют 1 мл раствора крахмала и титруют до обесцвечивания. Параллельно проводят контрольный опыт, на который пошло 40 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата.

Используется формула

$$\text{ЙЧ} = \frac{(V_{\text{контр.}} - V) \times 0,01269 \times 100}{a} \quad (4.37)$$

$$\begin{aligned} \text{ЙЧ} &= (V_{\text{контр.}} - V) \times 0,01269 \times 100 / a = \\ &= (40 \text{ мл} - 2,57 \text{ мл}) \times 0,01269 \times 100 / 0,5 \text{ г} = 95. \end{aligned}$$

Вывод: йодное число миндального масла составляет 95.

Количественное содержание жирного масла в семенах изучают по методике, приведённой ниже.

Пример 242

Определяется содержание в семенах льна жирного масла по методу Рушковского (по массе обезжиренного остатка). 0,5 г семян льна растирают в ступке для пропитывания маслом стенок ступки. Растёртую массу выбрасывают, ступку очищают. Затем в ступке растирают 5 г сырья. 1,5 г (точная навеска) растёртой массы помещают в подписанный простым карандашом бумажный пакетик, предварительно высушенный до постоянной массы. Взвешивают пакетик вместе с навеской с погрешностью 0,0001 г. В один экстрактор аппарата Сокслета можно загрузить несколько таких пакетиков. К экстрактору присоединяют обратный холодильник и колбу. Собранный аппарат Сокслета помещают на водяную баню и через верхнее отверстие холодильника с помощью воронки наливают в колбу растворитель – 1,5 объёма экстрактора. При нагреве на водяной бане пары растворителя из колбы направляются в холодильник, а оттуда сконденсированный растворитель попадает каплями из пакетика, растворяя жирное масло и унося его с собой в колбу. Экстрагируют до полного извлечения жирного масла (около 8 ч продолжается экстракция). Чтобы убедиться, что экстракция закончилась следует осторожно разобрать прибор и дать упасть 1–2 каплям растворителя на часовое стекло. Если после испарения растворителя на часовом стекле не остаётся

жирного налёта масла, то экстракция считается законченной. Масса пакетики до высушивания составляет 5,37 г, после высушивания – 4,80 г.

По окончании экстракции пакетики с обезжиренными остатками вынимают из экстрактора, высушивают на стекле в вытяжном шкафу при 100–105°C до постоянной массы. Охлаждают в эксикаторе и взвешивают с погрешностью до 0,0002 г. Потеря в массе при высушивании составила 12%. Рассчитайте содержание жирного масла в семенах льна в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Используется формула

$$C = \frac{(m_{\text{пак1}} - m_{\text{пак2}}) \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)}$$

$$C = [(m_{\text{пак1}} - m_{\text{пак2}}) \times 100\% \times 100\%] / [a \times (100\% - b\%)] = \\ = [(5,37 \text{ г} - 4,80 \text{ г}) \times 100\% \times 100\%] / [1,5 \text{ г} \times (100\% - 12\%)] = 43,18\%.$$

Вывод: содержание жирного масла в семенах льна составляет 43,18% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

4.2. Количественное определение эфирных масел

Количественно эфирные масла определяют методом перегонки (дистилляции) с водяным паром из ЛРС с последующим определением их объёма. Концентрацию масла выражают в объёмно-весовых процентах в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Масса сырья, степень его измельчения, время перегонки, метод и возможные растворители указаны в соответствующей нормативно-технической документации на лекарственное растительное сырьё.

Определение проводят одним из четырех описанных ниже методов. Сырьё, содержащее эфирное масло, которое при перегонке претерпевает изменения, образует эмульсию, легко загустевает или имеет плотность, близкую к единице, анализируют методами 3 или 4.

Пример 243

Метод 1. Навеску измельчённых побегов багульника болотного 30 г (точная навеска) до размеров частиц в 1–3 см помещают в широкогорлую круглодонную или плоскодонную колбу вместимостью 1000 мл, приливают 300 мл воды очищенной и закрывают резиновой пробкой с обратным шариковым холодильником. В пробке снизу укрепляют металлические крючки, на которые при помощи тонкой проволоки подвешивают градуированный приёмник так, чтобы конец холодильника находился над воронкообразным расширением приёмника, не касаясь его. Приёмник свободно помещается в горле колбы, не касаясь стенок, и отстоит от уровня воды не менее чем на 50 мм. Цена деления градуировки приёмника составляет 0,025 мл. Время перегонки – 4 ч, после чего охлаждение холодильника прекращают с тем, чтобы закристаллизовавшаяся часть эфирного масла на стенках холодильника расплавилась и опустилась в приёмник. Объём масла в градуированной части приёмника измеряют после окончания перегонки и охлаждения прибора до комнатной температуры. Объём масла в градуированной части приёмника составляет 0,08 мл. Потеря в массе при высушивании

сырья составляет 13%. Рассчитайте содержание эфирного масла в побегах багульника болотного в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Используется формула

$$C = \frac{V_{\text{эф.масла}} \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)} \quad (4.38)$$

$$C = (V_{\text{эф. масла}} \times 100\% \times 100\%) / [a \times (100\% - b\%)] = \\ = (0,08 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / [30 \text{ г} \times (100\% - 13\%)] = 0,31\%.$$

Вывод: содержание эфирного масла в сырье багульника болотного составляет 0,31% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Пример 244

Метод 2. Прибор для определения эфирного масла состоит из круглодонной колбы вместимостью 1000 мл, паропроводной изогнутой трубки, холодильника, градуированной трубки приёмника, оканчивающейся внизу спускным краном и сливной трубкой. В верхней части трубки имеется расширение с боковой трубкой, которая служит для внесения растворителя эфирного масла в дистиллят и сообщения внутренней части прибора с атмосферой. Колба и паропроводная трубка сообщаются через нормальный шлиф. Градуированная трубка имеет цену деления 0,02 мл. Для заполнения прибора водой очищенной используется резиновая трубка с внутренним диаметром 5 мм, длиной 450 мм и воронка с диаметром 30–40 мм. Перед определением через прибор пропускают пар в течение 20 мин.

Аналитическую пробу сырья массой 15 г (точная навеска) цветков ромашки аптечной измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм. Навеску помещают в колбу, приливают 300 мл воды очищенной, колбу соединяют с паропроводной трубкой и заполняют водой градуированную и сливную трубки, оканчивающейся воронкой. Колбу с содержимым нагревают и кипятят с интенсивностью, при которой скорость стекания дистиллята составляет 60–65 капель в минуту в течение 2 ч.

Через 5 мин после окончания перегонки открывают кран, постепенно спуская дистиллят так, чтобы эфирное масло заняло градуированную часть трубки приёмника, и ещё через 5 мин замеряют объём эфирного масла. Объём масла в градуированной части приёмника составляет 0,11 мл. Потеря в массе при высушивании сырья составляет 10%. Рассчитайте содержание эфирного масла в цветках ромашки в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Используется формула

$$C = \frac{V_{\text{эф.масла}} \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)}$$

$$C = (V_{\text{эф. масла}} \times 100\% \times 100\%) / [a \times (100\% - b\%)] = \\ = (0,11 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / [15 \text{ г} \times (100\% - 10\%)] = 0,81\%.$$

Вывод: содержание эфирного масла в сырье ромашки аптечной составляет 0,81% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Пример 245

Метод 3. Навеску измельчённого сырья помещают в колбу, приливают 300 мл воды очищенной, колбу соединяют с паропроводной трубкой и заполня-

ют водой градуированную и сливную трубки через кран при помощи резиновой трубки, оканчивающейся воронкой. Затем через боковую трубку при помощи пипетки вливают в приёмник около 0,5 мл декалина и точно измеряют его объём, опуская для этого уровень жидкости в градуированную часть трубки.

Аналитическую пробу массой 10 г (точная навеска) плодов аниса обыкновенного измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Время перегонки – 2 ч. Объём раствора эфирного масла в декалине – 0,79 мл, объём декалина = 0,48 мл. Потеря в массе при высушивании сырья составляет 10%. Рассчитайте содержание эфирного масла в плодах аниса обыкновенного в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Используется формула

$$C = \frac{(V_{\text{эф. масла}} - V) \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)} \quad (4.39)$$

$$C = [(V_{\text{эф. масла}} - V) \times 100\% \times 100\%] / [a \times (100\% - b\%)] = \\ = [(0,79 \text{ мл} - 0,48 \text{ мл}) \times 100\% \times 100\%] / [10 \text{ г} \times (100\% - 10\%)] = 3,44\%.$$

Вывод: содержание эфирного масла в сырьё аниса обыкновенного составляет 3,44% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Пример 246

Метод 4. Прибор состоит из круглодонной колбы с коротким горлом вместимостью 1000 мл, паропроводной трубки, холодильника, отстойника с термометром до 100°C, ртутный шарик которого находится на уровне отверстия холодильника, градуированной трубки с ценой деления 0,001 мл, спускового крана и сливной трубки. Для заполнения прибора водой используется резиновая трубка с внутренним диаметром 4,5–5 мм, длиной 450 мм и воронка диаметром 30–40 мм. Перед каждым определением через прибор пропускают пар в течение 15–20 мин. После 6–8 определений прибор последовательно промывают ацетоном и водой очищенной.

Навеску измельчённого сырья помещают в колбу, прибавляют необходимое количество воды очищенной. Колбу соединяют с паропроводной трубкой и заполняют водой градуированную и сливную трубки через кран при помощи резиновой трубки, оканчивающейся воронкой до тех пор, пока в нижней воронкообразной части отстойника не наберётся слой воды высотой 8–12 мм. Во время перегонки этот уровень воды должен быть на одном и том же уровне. Колбу с содержимым нагревают и кипятят. В время перегонки температура в отстойнике не должна превышать 25°C. Через 5 мин после окончания перегонки открывают кран, постепенно спуская дистиллят так, чтобы эфирное масло заняло градуированную часть трубки. Ещё через 5 мин замеряют объём эфирного масла.

Аналитическую пробу массой 10 г (точная навеска) корневищ айра болотного измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм. Время перегонки – 1,5 ч. Объём раствора эфирного масла – 0,26 мл. Потеря в массе при высушивании сырья составляет 14%. Рассчитайте содержание эфирного масла в корневищах айра болотного в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Используется формула

$$C = \frac{V_{\text{эф.масла}} \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)}$$

$$C = (V_{\text{эф.масла}} \times 100\% \times 100\%) / [a \times (100\% - b\%)] = \\ = (0,26 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / [10 \text{ г} \times (100\% - 14\%)] = 3,02\%.$$

Вывод: содержание эфирного масла в сырье аира болотного составляет 3,02% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Количественное определение суммы сложных эфиров (валепотриатов, борнилизовалерианата, этилового эфира валереновой кислоты и др.) в корневищах с корнями валерианы (ГФ XI ст. 77).

Пример 247

Корневища с корнями валерианы измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,5 мм. Около 5 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл смеси хлороформ : этанол 95% (5 : 1), взбалтывают в течение 45 мин на вибрационном аппарате и фильтруют через бумажный фильтр, смоченный 5 мл смеси того же состава, в мерную колбу вместимостью 100 мл, избегая попадания частиц сырья на фильтр. Экстракцию повторяют еще раз, 40 мл смеси того же состава в течение 15 мин. Извлечение фильтруют в ту же мерную колбу, фильтр промывают 5 мл смеси состава хлороформ : этанол 95% (5 : 1), объем извлечения доводят той же смесью до метки и перемешивают. 5 мл полученного извлечения упаривают под вакуумом при температуре не выше 40–50°C до сухого остатка. К остатку прибавляют 5 мл щелочного раствора гидроксиламина и оставляют на 20 мин. Через 20 мин добавляют 10 мл 1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и 5 мл 1% раствора окисного железа в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной и перемешивают. Затем фильтруют через бумажный фильтр, предварительно смоченный водой (раствор А). Измеряют оптическую плотность раствора А с помощью спектрофотометра при длине волны 512 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют смесь из 5 мл щелочного раствора гидроксиламина, 10 мл 1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и 5 мл 1% раствора окисного железа в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной.

Оптическая плотность испытуемого раствора составляет 0,630. Удельный показатель поглощения продукта реакции этилового эфира кислоты валериановой с гидроксиламином и железа хлоридом (гидроксамат железа) составляет 10,5 (100 мл/г·см). Потеря в массе при высушивании сырья валерианы лекарственной составляет 14,5%. Рассчитайте содержание суммы сложных эфиров в корневищах с корнями валерианы лекарственной в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times a \times V_{\text{тит.}} \times (100\% - b\%)} \quad (4.40)$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%) / [E_{\text{исм}}^{1\%} \times a \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)] = \\ = (0,630 \times 100 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / [10,5 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 5 \text{ г} \times 5 \text{ мл} \times \\ \times (100\% - 14,5\%)] = 7,04\%.$$

Вывод: содержание сложных эфиров в сырье валерианы лекарственной составляет 28,07% в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты в пересчете на абсолютно сухое сырьё, что составляет более 25%.

4.3. Количественное определение простых фенолов

Определение арбутина в листьях толокнянки обыкновенной.

Пример 248

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 0,5 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды очищенной и нагревают на плитке, поддерживая слабое кипение в течение 30 мин. Горячее извлечение фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл через бумажный фильтр диаметром 7 мм, избегая попадания частиц сырья на фильтр. В колбу с сырьем повторно прибавляют 25 мл воды очищенной и кипятят 20 мин. Горячее извлечение вместе с сырьем переносят на тот же фильтр и остаток на фильтре дважды промывают горячей водой (по 10 мл). К фильтрату прибавляют 3 мл раствора свинца ацетата основного, перемешивают и по охлаждению доводят объем фильтрата водой очищенной до метки. Колбу помещают в кипящую водяную баню и выдерживают до полной коагуляции осадка. Горячую жидкость полностью отфильтровывают в сухую колбу через бумажный фильтр диаметром 10 см, прикрывая воронку часовым стеклом. После охлаждения к фильтрату прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, колбу взвешивают с погрешностью $\pm 0,01$ г, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на плитке в течение 1,5 ч, поддерживая равномерное и слабое кипение.

Колбу с содержимым охлаждают, доводят до первоначальной массы водой очищенной и жидкость полностью отфильтровывают в сухую колбу через бумажный фильтр диаметром 7 см. К фильтрату прибавляют 0,1 г цинковой пыли и встряхивают в течение 5 мин. Затем жидкость нейтрализуют по лакмусовой бумаге натрия гидрокарбонатом (около 1–1,5 г), прибавляют еще 2 г натрия гидрокарбоната и после его растворения фильтруют в сухую колбу через бумажный фильтр диаметром 7 см.

50 мл фильтрата переносят в плоскодонную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 200 мл воды очищенной и немедленно титруют из микроили полумикробюретки 0,1 моль/л раствором йода при встряхивании до появления синего окрашивания, не исчезающего в течение 1 мин (индикатор – крахмал). Объем 0,1 моль/л раствора йода, пошедшего на титрование навески сырья, составляет 1,32 мл. Титр: количество г арбутина, соответствующий 1 мл 0,1 моль/л раствора йода, составляет 0,01361 г. Потеря в массе при высушивании сырья составляет 10%. Рассчитайте содержание арбутина в листьях толокнянки обыкновенной в пересчете на абсолютно сухое сырьё.

Используют формулу

$$C = \frac{V \times T \times 2 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%}{a \times (100\% - b\%)} \quad (4.41)$$

$$C = (V \times T \times 2 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / [a \times (100\% - b\%)] = \\ (1,32 \text{ мл} \times 0,01361 \text{ г/мл} \times 2 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / [0,5 \text{ г} \times (100\% - 10\%)] = 7,98\%.$$

Вывод: содержание простых фенолов в пересчёте на арбутин в сырье толочнянки обыкновенной составляет 7,98% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

4.4. Количественное определение аминокислот

В выпускной (дипломной) квалификационной работе выпускницы 2013 г. факультета фармации и медицинской биологии СГМУ (г. Архангельск) К. Савченко «Разработка методики количественного определения витамина К в траве *Capsella bursa-pastoris* L.» рассматривалось определение химического состава ЛРС пастушьей сумки.

Количественное определение суммы аминокислот в сырье пастушьей сумки.

Пример 249

Для количественного определения суммы аминокислот в сырье пастушьей сумки использовали окрашенный продукт реакции водного экстракта пастушьей сумки со свежеприготовленным 0,2% раствором нингидрина. 1 г (точная навеска) измельчённого ЛРС заливали 50 мл воды очищенной, нагревали на водяной бане при температуре 60°C в течение 30 мин. Извлечение фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 50 мл, объём раствора доводили до метки водой очищенной (раствор А). 1 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и добавляли равное количество 0,2% свежеприготовленного раствора нингидрина. Смесь нагревали на водяной бане при температуре 60°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и доводили раствор до метки в 25 мл водой очищенной (раствор Б). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-56А при длине волны 570 нм. Раствор сравнения: водный экстракт пастушьей сумки, приготовленный путём разбавления 1 мл экстракта в мерной колбе до 25 мл объёма.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора аланина, приготовленного аналогично исследуемому раствору. Потеря в массе при высушивании составило 10,89%. Рассчитайте содержание суммы аминокислот, в пересчёте на аланин, в траве пастушьей сумки в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times 4 \cdot 10^{-6} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\% \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)} \quad (4.42)$$

0,000004 или $4,0 \times 10^{-6}$ – содержание аланина в 1 мл исследуемого раствора, г. Остальные обозначения смотри выше.

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times 4,0 \times 10^{-6} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\% \times 100\%) / \\ / [D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)] = \\ = (0,34 \times 4,0 \times 10^{-6} \times 50 \text{ мл} \times 25 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / \\ / [0,40 \times 1 \text{ г} \times 1 \text{ мл} \times (100\% - 10,89\%)] = 0,048\%.$$

Вывод: суммарное содержание аминокислот в пересчёте на аланин в воздушно-сухом сырье пастушьей сумки составляет 0,048%, что не превышает 0,1% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

4.5. Количественное определение органических кислот

В выпускной (дипломной) квалификационной работе выпускницы 2013 г. факультета фармации и медицинской биологии СГМУ (г. Архангельск) Е. В. Сеницыной «Изучение химического состава *Linnaea borealis* L.» рассматривалось определение химического состава ЛРС линнеи северной.

Количественное определение органических кислот в сырье линнеи северной методом прямой алкалиметрии.

Пример 250

Аналитическую пробу сырья измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с перфорациями размером 2 мм. 25 г измельчённого сырья травы линнеи северной поместили в колбу вместимостью 250 мл и заливали 200 мл воды очищенной. Смесь выдерживали в течение 2 ч на кипящей водяной бане, затем охлаждали до комнатной температуры и количественно перенесли в мерную колбу вместимостью 250 мл. Объём извлечения доводили водой очищенной до метки в 250 мл и тщательно перемешивали. Отбирали 10 мл извлечения, помещали в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляли 200–300 мл воды очищенной, 1 мл 1% спиртового раствора фенолфталеина, 2 мл 0,1% раствора метиленового синего и титровали 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до появления в пене лилово-красной окраски. Титр: количество яблочной кислоты в г, соответствующей 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, составляет 0,0067 г/мл. На титрование пошло 2,43 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида.

Используется формула

$$C = \frac{V \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%}{a \times V_{\text{тит.}}}$$

$$C = (V \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\%) / (a \times V_{\text{тит.}}) = \\ = (2,43 \text{ мл} \times 0,0067 \text{ г/мл} \times 250 \text{ мл} \times 100\%) / (25 \text{ г} \times 10 \text{ мл}) = 1,63\%.$$

Вывод: суммарное содержание органических кислот в воздушно-сухом сырье линнеи северной в пересчёте на кислоту яблочную составляет 1,63%, что не превышает 2%.

4.6. Количественное определение полисахаридов

Определение суммы гомополисахаридов в сырье подорожника большого.

Пример 251

Около 10 г (точная навеска) измельчённого сырья (диаметром 2 мм) помещают в колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 200 мл воды очищенной, колбу присоединяют к обратному холодильнику и кипятят при перемешивании на электрической плитке в течение 30 мин. Экстракцию повторяют ещё 2 раза, используя первый раз 200 мл, второй – 100 мл воды очищенной. Водные извлечения объединяют и центрифугируют с частотой вращения 5000 оборотов в минуту в течение 10 мин и декантируют в мерную колбу вместимостью 500 мл через 5 слоёв марли, вложенной в стеклянную воронку диа-

метром 55 мм и предварительно промытой водой очищенной. Фильтр промывают водой очищенной и доводят объём раствора водой до метки (раствора А).

25 мл раствора А помещают в центрифужную пробирку, прибавляют 75 мл 95% этанола, перемешивают, подогревают на водяной бане до 30°C в течение 5 мин. Через 1 ч содержимое центрифугируют с частотой вращения 5000 оборотов в минуту в течение 30 мин. Надосадочную жидкость фильтруют под вакуумом при остаточном давлении 10–16 кПа через высушенный до постоянной массы при температуре 100–105°C стеклянный фильтр ПОР-16 диаметром 40 мм. Осадок количественно переносят на фильтр и последовательно промывают 15 мл 95% этанола в воде очищенной (3 : 1), 10 мл ацетона, 10 мл этилацетата. Фильтр с осадком высушивают сначала на воздухе, затем при температуре 100–105°C до постоянной массы. Масса фильтра = 0,25 г, масса фильтра с осадком = 0,4 г. Потеря в массе при высушивании сырья составляет 14%. Рассчитайте содержание полисахаридов в сырье подорожника большого в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Используется формула

$$C = \frac{(m_2 - m_1) \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%}{a \times V_{\text{нп.}} \times (100\% - b\%)}$$

$$\begin{aligned} C &= [(m_2 - m_1) \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%] / [a \times V_{\text{нп.}} \times (100\% - b\%)] = \\ &= [(0,4 \text{ г} - 0,25 \text{ г}) \times 500 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%] / [10 \text{ г} \times 25 \text{ мл} \times (100\% - 14\%)] = \\ &= 34,88\%. \end{aligned}$$

Вывод: содержание гомополисахаридов в сырье подорожника большого составляет 34,88% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

4.7. Количественное определение витаминов

Количественное определение кислоты аскорбиновой в плодах шиповника (ГФ XI, ч. 2, с. 295).

Пример 252

Из грубо измельчённой аналитической пробы берут навеску плодов шиповника массой 20 г, помещают в фарфоровую ступку, где тщательно растирают со стеклянным порошком (около 5 г), постепенно добавляя 300 мл воды очищенной, и настаивают 10 мин. Затем смесь размешивают и извлечение фильтруют.

В коническую колбу вместимостью 100 мл вносят 1 мл полученного фильтрата, 1 мл 2% раствора кислоты хлористоводородной, 13 мл воды очищенной, перемешивают и фильтруют из микробюретки раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия с концентрацией 0,001 моль/л до появления слабо-розовой окраски, не исчезающей в течение 1 мин. Титрование продолжают не более 2 мин. В случае интенсивного окрашивания фильтрата или высокого содержания в нём кислоты аскорбиновой (расход раствора титранта более 2 мл), обнаруженного пробным титрованием, исходное извлечение разбавляют водой очищенной в 2 раза и более. На титрование кислоты аскорбиновой в аликвоте пошло 5,48 мл 0,001 моль/л раствора титранта. Титр: количество кислоты аскорбиновой 0,000088 г, соответствующее 1 мл 0,001 моль/л раствора титранта. Потеря в массе при высушивании сырья составляет 9,5%. Рассчитайте со-

держание кислоты аскорбиновой в плодах шиповника в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Примечания. Приготовление раствора 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия (0,001 моль/л): 0,22 г 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия растворяют в 500 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды при энергичном взбалтывании (для растворения навески раствор оставляют на ночь). Раствор фильтруют в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки. Срок годности раствора не более 7 сут при условии хранения его в холодном, тёмном месте.

Установка титра: несколько кристаллов (3–5) кислоты аскорбиновой растворяют в 50 мл 2% раствора кислоты серной; 5 мл полученного раствора титруют из микробюретки раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия до появления розового окрашивания, исчезающего в течение 1–2 мин.

Используется формула

$$C = \frac{V \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%}{a \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)}$$

$$\begin{aligned} C &= (V \times T \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%) / [a \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)] = \\ &= (5,48 \text{ мл} \times 0,000088 \text{ г/мл} \times 300 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / \\ &\quad / [20 \text{ г} \times 1 \text{ мл} \times (100\% - 9,5\%)] = 0,799\%. \end{aligned}$$

Вывод: содержание кислоты аскорбиновой в сырье шиповника составляет 0,799% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

4.8. Количественное определение фенилпропаноидов, лигнанов, кумаринов

Количественное определение оксикоричных кислот в траве эхинацеи пурпурной (ФС 42-2371-94).

Пример 253

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм. Около 2 г (точная навеска) сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 0,2 г кислоты щавелевой и приливают 20 мл 95% этанола. Колбу с содержимым закрывают пробкой и взвешивают. Затем колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают до слабого нагревания растворителя в течение 45 мин. После охлаждения колбу вновь закрывают пробкой, взвешивают, доводят массу до первоначальной 95% этанолом и перемешивают. Содержимое колбы профильтровывают через бумажный фильтр (раствор А).

На стартовую линию листа фильтровальной бумаги размером 15×15 см наносят в двух повторностях полосы не более 3 см по 0,02 мл раствора А. После высыхания пятен границы их отмечают графитовым карандашом и хроматографируют восходящим методом в хлороформе. Когда фронт растворителя пройдет 5 см, бумагу вынимают из камеры, высушивают на воздухе до удаления запаха хлороформа. Отмеченные участки стартовых пятен вырезают, помещают в колбы вместимостью 25 мл, приливают в каждую по 10 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и перемешивают на механическом встряхивателе в течение 30 мин (раствор Б).

Оптическую плотность полученных растворов (раствор Б) измеряют на спектрофотометре при длине волны 328 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Оптическая плотность исследуемого раствора составляет 0,460. Удельный показатель поглощения цикориевой кислоты составляет 782 (100 мл/г•см) при длине волны 328 нм. Потеря в массе при высушивании сырья эхинацеи пурпурной составляет 9%. Рассчитайте содержание оксикоричных кислот в сырье эхинацеи пурпурной в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times a \times (100\% - b\%)}$$

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%) / [E_{1\text{см}}^{1\%} \times a \times (100\% - b\%)] = \\ &= (0,460 \times 100 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / [782 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 2 \text{ г} \times (100\% - 9\%)] = \\ &= 3,23\%. \end{aligned}$$

Вывод: содержание суммы производных оксикоричных кислот в пересчёте на цикориевую кислоту в сырье эхинацеи пурпурной составляет 3,23% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё, что не менее 2,1%.

4.9. Количественное определение флавоноидов и дубильных веществ

Количественное определение флавоноидов в траве горца птичьего.

Пример 254

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 150 мл, прибавляют 30 мл 70% этанола, колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Затем колбу охлаждают до комнатной температуры под струей холодной воды и фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию повторяют еще 2 раза указанным выше способом. Объединенные извлечения повторно фильтруют через тот же фильтр в ту же мерную колбу, фильтр промывают 70% этанолом и доводят объем фильтрата тем же спиртом до метки (раствор А). 4 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2 мл 2% раствора алюминия хлорида в 95% этаноле и доводят объем раствора 95% этанолом до метки; через 20 мин измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют следующий раствор: 4 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 каплю разведённой хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора 95% этанолом до метки.

Оптическая плотность исследуемого раствора составляет 0,900. Удельный показатель поглощения комплекса авикулярина с алюминия хлоридом составляет 330 (100 мл/г•см) при длине волны 410 нм. Потеря в массе при вы-

сушивании сырья горца птичьего составляет 9%. Рассчитайте содержание флавоноидов в траве горца птичьего в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times a \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)}$$

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы}} \times 100\% \times 100\%) / [E_{1\text{см}}^{1\%} \times a \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)] = \\ &= (0,900 \times 100 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%) / \\ & / [330 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ г} \times 25 \text{ мл} \times (100\% - 9\%)] = 1,2\%. \end{aligned}$$

Вывод: содержание суммы флавоноидов в пересчёте на авикулярин в сырье горца птичьего составляет 1,2% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё, что не менее 0,5%.

Количественное определение дубильных веществ в коре дуба обыкновенного.

Пример 255

Около 2 г (точная навеска) измельченного сырья, просеянного сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, заливают 250 мл нагретой до кипения воды и кипятят с обратным холодильником на электрической плитке с закрытой спиралью в течение 30 мин при периодическом перемешивании. Жидкость охлаждают до комнатной температуры и процеживают около 100 мл в коническую колбу вместимостью 200–250 мл через вату так, чтобы частицы сырья не попали в колбу. Затем отбирают пипеткой 25 мл полученного извлечения в другую коническую колбу вместимостью 750 мл, прибавляют 500 мл воды, 25 мл раствора индигосульфокислоты и титруют при постоянном перемешивании 0,02 моль/л раствором перманганата калия до золотисто-желтого окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 моль/л раствора калия перманганата соответствует 0,004157 г дубильных веществ в пересчете на танин. На титрование в основном опыте пошло 13,4 мл 0,02% раствора калия перманганата, в контрольном – 9,8 мл. Потеря в массе при высушивании сырья дуба обыкновенного составляет 15%. Рассчитайте содержание суммы дубильных веществ в пересчёте на танин в коре дуба в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

Используется формула

$$C = \frac{(V - V_{\text{контр.}}) \times T \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\% \times 100\%}{a \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b)} \quad (4.43)$$

$$\begin{aligned} C &= [(V - V_{\text{контр.}}) \times T \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [a \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)] = [(13,4 \text{ мл} - 9,8 \text{ мл}) \times \\ & \times 0,004157 \text{ г/мл} \times 500 \text{ мл} \times 750 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [2 \text{ г} \times 25 \text{ мл} \times (100\% - 15\%)] = 15,3\%. \end{aligned}$$

Вывод: содержание дубильных веществ в коре дуба составляет 15,3% в пересчёте на абсолютно сухое сырьё.

В выпускной (дипломной) квалификационной работе выпускника 2016 г. фармацевтического факультета СГМУ (г. Архангельск) Д. В. Заяц «Фитохимическое и ресурсоведческое исследование лабазника вязолистного (*Filipen-*

dula ulmaria (L) Maxim)» рассматривалось определение химического состава ЛРС лабазника вязолистного, в том числе и количественное определение танинов (дубильных веществ).

Количественное определение танинов в ЛРС лабазника вязолистного.

Пример 256

1. Определение общего содержания (суммы) дубильных веществ

Определение дубильных веществ в исследуемом растительном сырье проводили методом Фолина-Чокальтеу в модификации Makkar. С этой целью около 0,5 г (точная навеска) ЛРС, измельченного до размера частиц, проходящих через лабораторные сита с размером отверстий 1 мм, помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 50 мл, добавляли 25 мл 70% раствора ацетона и помещали в лабораторное перемешивающее устройство (ЛАБ-ПУ2, Россия) на 60 мин. Полученное извлечение фильтровали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили 70% раствором ацетона до метки (раствор А).

0,1 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 0,25 мл раствора Фолина-Чокальтеу; 1,25 мл 20% раствора натрия карбоната и объем раствора в колбе доводили водой очищенной до метки. Оптическую плотность исследуемого раствора измеряли через 40 мин на спектрофотометре (СФ-56 А, Россия) в кварцевых кюветах с толщиной слоя 1 см при длине волны 760 нм относительно раствора сравнения, представляющего собой смесь реактивов без добавления извлечения из ЛРС. Содержание дубильных веществ в исследуемом растворе рассчитывали с учетом значений градуировочного графика.

Для приготовления РСО танина 0,05 г танина («Sigma Aldrich», CAS 1401-55-4), помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 30 мл воды очищенной. После растворения вещества объем раствора доводили до метки тем же растворителем.

Для построения градуировочного графика в мерные колбы вместимостью 10 мл помещали 0 мл, 0,1 мл, 0,2 мл, 0,3 мл, 0,4 мл и 0,5 мл РСО танина. В каждую колбу добавляли по 0,25 мл реактива Фолина-Чокальтеу, 1,25 мл 20% раствора натрия карбоната и объем растворов в колбах доводили водой очищенной до метки. Через 40 мин измеряли оптическую плотность полученных растворов при длине волны 750 нм (табл. 29).

Таблица 29

Условия приготовления калибровочных растворов для целей количественного определения танинов в ЛРС

Раствор Б, мл	Вода очищенная, мл	Реактив Фолина-Чокальтеу, мл	20% раствор натрия карбоната, мл	Полученная концентрация раствора, мкг/мл	Оптическая плотность
0	2	0,25	1,25	0	0
0,1	2	0,25	1,25	5	0,4439
0,2	2	0,25	1,25	10	0,8171
0,3	2	0,25	1,25	15	1,2549
0,4	2	0,25	1,25	20	1,5716
0,5	2	0,25	1,25	25	2,0543

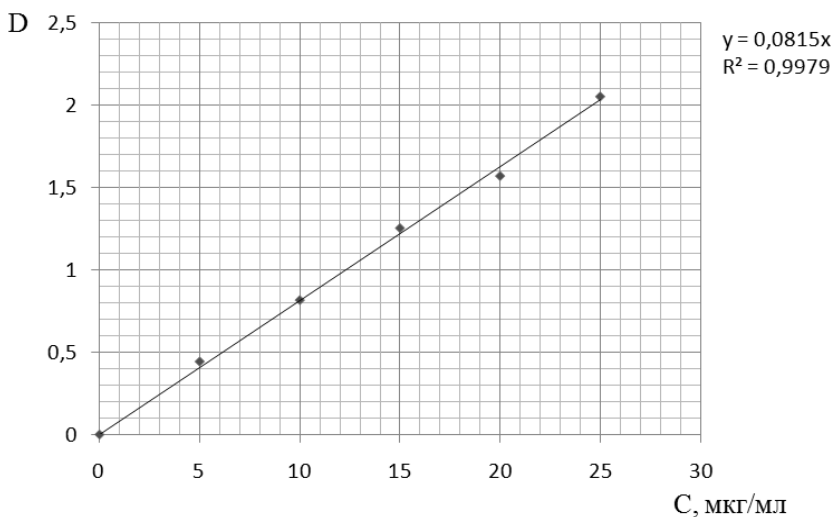


Рис. 19. Градуировочный график РСО таннина методом Фолина-Чокальтеу в модификации Makkar

2. Количественное определение конденсированных дубильных веществ

Для определения конденсированных танинов (проантоцианидинов) с целью определения проантоцианидинов 0,5 мл раствор А помещали в термостойкие мерные колбы вместимостью 10 мл со шлифом, добавляли 3 мл смеси н-бутанол : кислота хлористоводородная концентрированная (95 : 5) и 0,1 мл 2% раствора квасцов железосаммониевых в 2 М растворе кислоты хлористоводородной. Колбы закрывали пробками и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 ч. После этого колбы охлаждали, объем растворов в колбах доводили до метки 70% раствором ацетона. Оптическую плотность полученного раствора измеряли в кварцевой кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длине волны 540 нм. В качестве раствора сравнения использовалась та же смесь без нагревания.

3. Определение суммы фенолкарбоновых кислот

Определение суммы фенолкарбоновых кислот проводили методом прямой спектрофотометрии в пересчете на галловую кислоту. С этой целью точную навеску сырья (около 0,5 г), измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм, помещали в колбу со шлифом вместимостью 50 мл, добавляли 25 мл спирта этилового (спирт) 70%, нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения полученное извлечение декантировали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Процесс экстрагирования повторяли. Объединенные извлечения доводили до метки спиртом (раствор А).

2,5 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора до метки спиртом этиловым 70% (раствор Б).

5 мл раствора Б помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили объем раствора до метки 70% этиловым спиртом. Оптическую плот-

Определение общего содержания (суммы) дубильных веществ

По градуировочному графику РСО танина методом Фолина-Чокальтеу в модификации Маккаг находим, что значению оптической плотности экстракта соответствует содержание суммы дубильных веществ:

0,8012 – 9,83067 мкг/мл.

0,8019 – 9,83926 мкг/мл.

0,8887 – 10,90429 мкг/мл.

0,8642 – 10,60368 мкг/мл.

1,0573 – 12,97301 мкг/мл.

0,9413 – 11,54969 мкг/мл.

Используется формула:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{C \times a_{\text{станд.}} \times 100\% \times 100\%}{a \times V_{\text{градуир.}} \times (100\% - b\%)} \quad (4.44)$$

Первое исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (C \times a_{\text{станд.}} \times 100\% \times 100\%) / (a \times V_{\text{градуир.}} \times (100\% - b\%)) = \\ &= (9,83067 \text{ мкг/мл} \times 0,05 \text{ г} \times 100\% \times 100\%) / \\ &/ (0,4454 \text{ г} \times 10 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 12,28\%. \end{aligned}$$

Второе исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (C \times a_{\text{станд.}} \times 100\% \times 100\%) / (a \times V_{\text{градуир.}} \times (100\% - b\%)) = \\ &= (9,83926 \text{ мкг/мл} \times 0,05 \text{ г} \times 100\% \times 100\%) / \\ &/ (0,4578 \text{ г} \times 10 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 11,95\%. \end{aligned}$$

Третье исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (C \times a_{\text{станд.}} \times 100\% \times 100\%) / (a \times V_{\text{градуир.}} \times (100\% - b\%)) = \\ &= (10,90429 \text{ мкг/мл} \times 0,05 \text{ г} \times 100\% \times 100\%) / \\ &/ (0,4908 \text{ г} \times 10 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 12,27\%. \end{aligned}$$

Четвёртое исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (C \times a_{\text{станд.}} \times 100\% \times 100\%) / (a \times V_{\text{градуир.}} \times (100\% - b\%)) = \\ &= (10,60368 \text{ мкг/мл} \times 0,05 \text{ г} \times 100\% \times 100\%) / \\ &/ (0,4801 \text{ г} \times 10 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 12,29\%. \end{aligned}$$

Пятое исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (C \times a_{\text{станд.}} \times 100\% \times 100\%) / (a \times V_{\text{градуир.}} \times (100\% - b\%)) = \\ &= (12,97301 \text{ мкг/мл} \times 0,05 \text{ г} \times 100\% \times 100\%) / \\ &/ (0,5309 \text{ г} \times 10 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 13,59\%. \end{aligned}$$

Шестое исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (C \times a_{\text{станд.}} \times 100\% \times 100\%) / (a \times V_{\text{градуир.}} \times (100\% - b\%)) = \\ &= (11,54969 \text{ мкг/мл} \times 0,05 \text{ г} \times 100\% \times 100\%) / \\ &/ (0,4982 \text{ г} \times 10 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 12,90\%. \end{aligned}$$

Расчёт статистических показателей:

1. Расчёт среднего арифметического.

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n} \quad (4.45)$$

$$\begin{aligned} X &= (12,28\% + 11,95\% + 12,27\% + 12,29\% + 13,59\% + 12,90\%) / 6 = \\ &= 12,55\%. \end{aligned}$$

2. Расчёт среднеквадратического отклонения:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n}} \quad (4.46)$$

Для расчёта при количестве степеней свободы менее 30:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad (4.47)$$

$$\begin{aligned} \sigma &= [(12,28\% - 12,55\%)^2 + (11,95\% - 12,55\%)^2 + (12,27\% - 12,55\%)^2 + \\ &+ (12,29\% - 12,55\%)^2 + (13,59\% - 12,55\%)^2 + (12,90\% - 12,55\%)^2] / (6 - 1)^{0,5} = \\ &= [0,0729 + 0,36 + 0,0784 + 0,0676 + 1,0816 + 0,1225] / 5^{0,5} = [1,783 / 5]^{0,5} = \\ &= 0,60. \end{aligned}$$

3. Расчёт ошибки среднего арифметического:

$$S_{\bar{X}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (4.48)$$

$$S_X = \sigma / n^{0,5} = 0,60 / 6^{0,5} = 0,60 / 2,45 = 0,24.$$

Количественное определение конденсированных дубильных веществ.

Максимум оптической плотности электронного спектра поглощения продукта взаимодействия конденсированных дубильных веществ (проантоцианидинов) с железо-аммониевыми квасцами находился в области 540 ± 2 нм. Образец электронного спектра представлен на рис. 21.

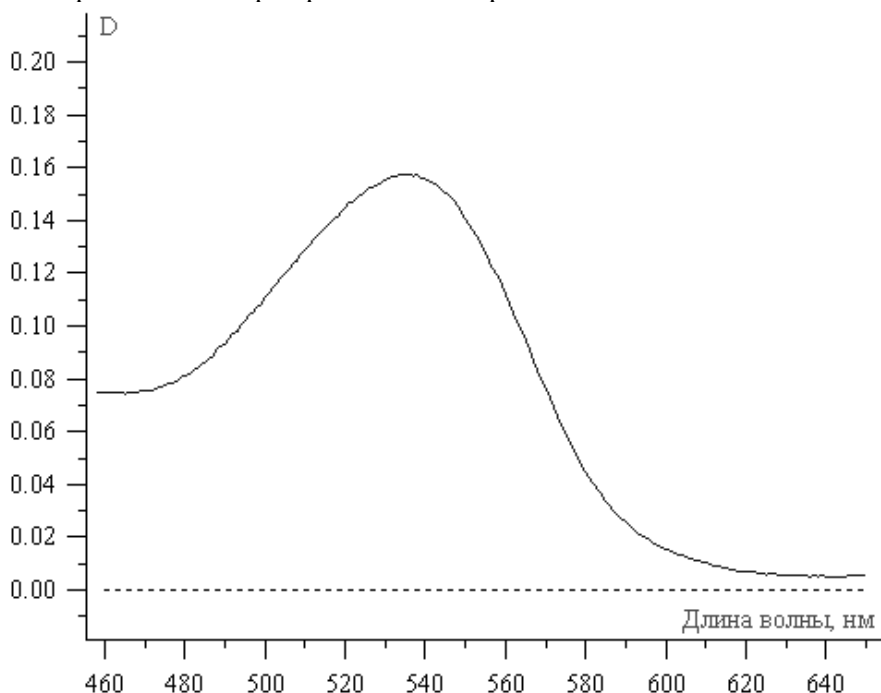


Рис. 21. Электронный спектр продуктов взаимодействия проантоцианидинов с железо-аммониевыми квасцами

При определении общего содержания (суммы) дубильных веществ (танинов) в воздушно-сухом сырье – траве лабазника вязолистного использовали следующие 6 навесок: 0,4454 г; 0,4578 г; 0,4908 г; 0,4801 г; 0,5309 г; 0,4982 г. Данным навескам ЛРС соответствуют следующие оптические плотности ацетонных экстрактов: 0,1305; 0,1403; 0,1283; 0,1346; 0,1573; 0,1383. Удельный показатель поглощения лейкоцианидина при длине волны 540 нм составляет 460 (100 мл/г•см). Потеря в массе при высушивании воздушно-сухого сырья травы лабазника вязолистного составляет 10,11%.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%}{a \times E_{1\text{см}}^{1\%} \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)} \quad (4.49)$$

Первое исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%) / (a \times E_{1\text{см}}^{1\%} \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)) = (0,1305 \times 50 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 100\%) / (0,4454 \text{ г} \times 460 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 0,5 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 0,71\%.$$

Второе исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%) / (a \times E_{1\text{см}}^{1\%} \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)) = (0,1403 \times 50 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 100\%) / (0,4578 \text{ г} \times 460 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 0,5 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 0,74\%.$$

Третье исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%) / (a \times E_{1\text{см}}^{1\%} \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)) = (0,1283 \times 50 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 100\%) / (0,4908 \text{ г} \times 460 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 0,5 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 0,63\%.$$

Четвёртое исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%) / (a \times E_{1\text{см}}^{1\%} \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)) = (0,1346 \times 50 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 100\%) / (0,4801 \text{ г} \times 460 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 0,5 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 0,68\%.$$

Пятое исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%) / (a \times E_{1\text{см}}^{1\%} \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)) = (0,1573 \times 50 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 100\%) / (0,5309 \text{ г} \times 460 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 0,5 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 0,72\%.$$

Шестое исследование:

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times 100\%) / (a \times E_{1\text{см}}^{1\%} \times V_{\text{пип.}} \times (100\% - b\%)) = (0,1383 \times 50 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 100\%) / (0,4982 \text{ г} \times 460 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 0,5 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)) = 0,67\%.$$

Расчёт статистических показателей:

1. Расчёт среднего арифметического.

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$$X = (0,71\% + 0,74\% + 0,63\% + 0,68\% + 0,72\% + 0,67\%) / 6 = 0,69\%.$$

2. Расчёт среднеквадратического отклонения:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n}};$$

$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$ (для расчёта при количестве степеней свободы менее 30).

$$\begin{aligned}\sigma &= [[(0,71\% - 0,69\%)^2 + (0,74\% - 0,69\%)^2 + (0,63\% - 0,69\%)^2 + \\ &+ (0,68\% - 0,69\%)^2 + (0,72\% - 0,69\%)^2 + (0,67\% - 0,69\%)^2] / (6 - 1)]^{0,5} = \\ &= [[0,0004 + 0,0025 + 0,0036 + 0,0001 + 0,0009 + 0,0004] / 5]^{0,5} = \\ &= [0,0079 / 5]^{0,5} = 0,04.\end{aligned}$$

3. Расчёт ошибки среднего арифметического:

$$S_{\bar{X}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$S_{\bar{X}} = \sigma / n^{0,5} = 0,04 / 6^{0,5} = 0,04 / 2,45 = 0,016.$$

Содержание гидролизующихся танинов рассчитывали по разности общего содержания дубильных веществ и суммы конденсированных танинов, а именно: $12,55\% - 0,69\% = 11,86\%$.

Количественное определение фенолкарбоновых кислот

В ходе предварительных исследований был получен УФ-спектр спиртового извлечения из травы лабазника вязолистного. Максимум оптической плотности данного спектра находился в интервале 273 ± 2 нм и совпадал с максимум оптической плотности УФ-спектра ГСО галловой кислоты (рис. 22). В связи с этим галловая кислота была выбрана нами в качестве стандартного вещества.

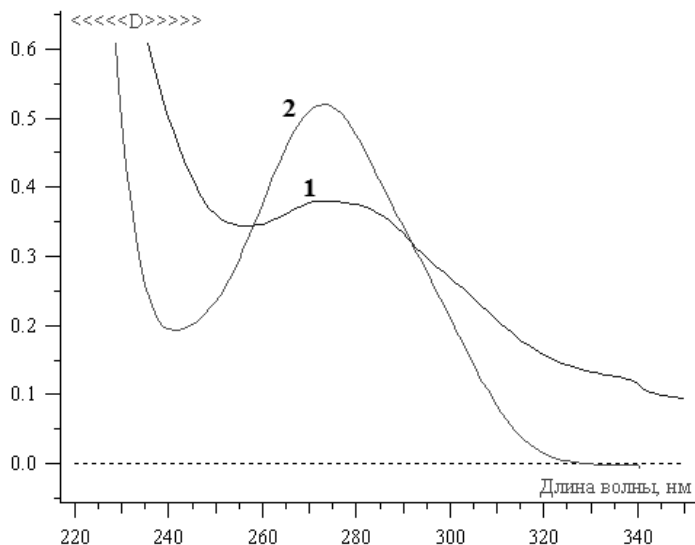


Рис. 22. УФ-спектры исследуемых растворов: 1 – УФ-спектр спиртового извлечения из воздушно-сухого сырья – травы лабазника вязолистного; 2 – УФ-спектр 0,001% раствора ГСО галловой кислоты.

При определении фенолкарбоновых кислот в воздушно-сухом сырье – траве лабазника вязолистного использовали следующие 6 навесок: 0,4704 г; 0,4960 г; 0,4703 г; 0,4609 г; 0,4812 г; 0,5033 г. Данным навескам ЛРС соответ-

ствуют следующие оптические плотности спиртовых экстрактов: 0,3653; 0,3789; 0,3445; 0,3660; 0,3470; 0,3669. Оптическая плотность раствора ГСО кислоты галловой составляет 0,4991. Потеря в массе при высушивании воздушно-сухого сырья травы лабазника вязолистного составляет 10,11%.

Содержание фенолкарбоновых кислот в исследуемом сырье в пересчете на галловую кислоту и абсолютно сухое сырье рассчитывали по следующей формуле:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}} \times V_{\text{аликв.станд.}} \times 100\% \times 100\%}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип1.}} \times V_{\text{пип2.}} \times V_{\text{1станд.}} \times V_{\text{2станд.}} \times (100\% - b\%)} \quad (4.50)$$

Первое исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= [D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}} \times V_{\text{аликв.станд.}} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип1.}} \times V_{\text{пип2.}} \times V_{\text{1станд.}} \times V_{\text{2станд.}} \times (100\% - b\%)] = \\ &= [0,3653 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 25 \text{ мл} \times 2 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [0,4991 \times 0,4704 \text{ г} \times 5 \text{ мл} \times 2,5 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)] = 8,65\%. \end{aligned}$$

Второе исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= [D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}} \times V_{\text{аликв.станд.}} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип1.}} \times V_{\text{пип2.}} \times V_{\text{1станд.}} \times V_{\text{2станд.}} \times (100\% - b\%)] = \\ &= [0,3789 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 25 \text{ мл} \times 2 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [0,4991 \times 0,4960 \text{ г} \times 5 \text{ мл} \times 2,5 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)] = 8,51\%. \end{aligned}$$

Третье исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= [D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}} \times V_{\text{аликв.станд.}} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип1.}} \times V_{\text{пип2.}} \times V_{\text{1станд.}} \times V_{\text{2станд.}} \times (100\% - b\%)] = \\ &= [0,3445 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 25 \text{ мл} \times 2 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [0,4991 \times 0,4703 \text{ г} \times 5 \text{ мл} \times 2,5 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)] = 8,16\%. \end{aligned}$$

Четвёртое исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= [D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}} \times V_{\text{аликв.станд.}} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип1.}} \times V_{\text{пип2.}} \times V_{\text{1станд.}} \times V_{\text{2станд.}} \times (100\% - b\%)] = \\ &= [0,3660 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 25 \text{ мл} \times 2 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [0,4991 \times 0,4609 \text{ г} \times 5 \text{ мл} \times 2,5 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)] = 8,85\%. \end{aligned}$$

Пятое исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= [D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}} \times V_{\text{аликв.станд.}} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип1.}} \times V_{\text{пип2.}} \times V_{\text{1станд.}} \times V_{\text{2станд.}} \times (100\% - b\%)] = \\ &= [0,3470 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 25 \text{ мл} \times 2 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [0,4991 \times 0,4812 \text{ г} \times 5 \text{ мл} \times 2,5 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)] = 8,04\%. \end{aligned}$$

Шестое исследование:

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= [D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}} \times V_{\text{аликв.станд.}} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип1.}} \times V_{\text{пип2.}} \times V_{\text{1станд.}} \times V_{\text{2станд.}} \times (100\% - b\%)] = \\ &= [0,3669 \times 0,05 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 25 \text{ мл} \times 2 \text{ мл} \times 100\% \times 100\%] / \\ & / [0,4991 \times 0,5033 \text{ г} \times 5 \text{ мл} \times 2,5 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times (100\% - 10,11\%)] = 8,12\%. \end{aligned}$$

Расчёт статистических показателей:

1. Расчёт среднего арифметического.

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$$X = (8,65\% + 8,51\% + 8,16\% + 8,85\% + 8,04\% + 8,12\%) / 6 = 8,39\%.$$

2. Расчёт среднеквадратического отклонения:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n}};$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad (\text{для расчёта при количестве степеней свободы ме-}$$

нее 30).

$$\begin{aligned} \sigma &= [[(8,65\% - 8,39\%)^2 + (8,51\% - 8,39\%)^2 + (8,16\% - 8,39\%)^2 + \\ &+ (8,85\% - 8,39\%)^2 + (8,04\% - 8,39\%)^2 + (8,12\% - 8,39\%)^2] / (6 - 1)]^{0,5} = \\ &= [[0,0676 + 0,0144 + 0,0529 + 0,2116 + 0,1225 + 0,0729] / 5]^{0,5} = \\ &= [0,5419 / 5]^{0,5} = 0,33. \end{aligned}$$

3. Расчёт ошибки среднего арифметического:

$$S_{\bar{X}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$S_X = \sigma / n^{0,5} = 0,33 / 6^{0,5} = 0,33 / 2,45 = 0,13.$$

Вывод: общее содержание дубильных веществ в воздушно-сухом сырье травы лабазника вязолистного составляет $12,55 \pm 0,24\%$. Содержание конденсированных танинов в воздушно-сухом сырье составляет $0,69 \pm 0,016\%$. Содержание гидролизующих танинов составляет $11,86\%$. Содержание фенолкарбоновых кислот составляет $8,39 \pm 0,13\%$ в пересчёте на абсолютно сухое сырьё – травы лабазника вязолистного.

4.10. Количественное определение алкалоидов

Пример детекции и количественного определения алкалоидов на примере алициклического алкалоида капсаицина в плодах *Capsicum annum*, *Capsicum frutescens* методом ВЭТСХ (application notes A-85.1 «Camag», Швейцария).

Пример 257

Этот метод используется для детекции и количественного определения капсаицина и дегидрокапсаицина методом ВЭТСХ и с последующим денситометрическим количественным определением. Образцы экстрактов из растений *Capsicum annum*, *Capsicum frutescens* хроматографированы на пластине RP-18 и количественно оценены в УФ-области при длине волны 200 нм.

Использованное оборудование компании «Camag» (Швейцария): «Automatic TLC Sampler 4» or «Linomat 5», «Automatic Developing Chamber ADC 2» or «Twin Trough Chamber 20 × 10 cm», «TLC Scanner 3» and «winCATS software».

Пробоподготовка: 10 мл стандартизированного экстракта плодов перцев *Capsicum annum*, *Capsicum frutescens* в соответствии с Европейской фармакопеей Vol. 7 (с содержанием 0,020 до 0,060%) или соответствующая сумма образцов смешаны с 10 мл n-гексана и в последующем разделены методом ВЭТСХ.

Стандартный раствор: приготовление раствора стандартного образца I: 2 мг капсаицина растворили в 100 мл трет-бутилметилового эфира и объём

раствора доведён до метки в 100 мл (концентрация 20 нг/мкл). Приготовление раствора стандартного образца II: 5 мл раствора I растворяют в 20 мл трет-бутилметилового эфира, и объём раствора доведён до метки в 20 мл (5 нг/мкл) (табл. 30).

Условия хроматографирования: неподвижная фаза – хроматографические пластины RP-18 размером 20 × 10 см («Merck»). Ход выполнения: 2 мкл раствора образца I, а также 2 мкл, 4 мкл, 8 мкл раствора стандартного образца II; 3 мкл, 4 мкл, 5 мкл раствора стандартного образца I нанесены на хроматографическую пластину при помощи автосемплера диаметром по 8 мм на расстоянии в 2 мм между пятнами и 8 мм от края пластины.

Таблица 30

Параметры растворов стандартных веществ

Раствор стандартного образца II (5 нг/мкл)			Раствор стандартного образца I (20 нг/мкл)		
2 мкл	4 мкл	8 мкл	3 мкл	4 мкл	5 мкл
10 нг	20 нг	40 нг	60 нг	80 нг	100 нг

Элюент: смесь метанол : вода очищенная (8:2). Пластина 20 × 10 см. Насыщение парами раствором для элюирования в автоматической камере с контролем влажности «ADS 2» в течение 20 мин через бумажный фильтр. Объём раствора для элюирования – 10 мл. Фронт растворителя – 70 мм. Сушка пластины в течение 5 мин холодным воздухом.

Условия денситометрии: сканер «TLC Scanner 3» с программой «win-CATS software». Спектр снимают при длине волны 200 нм, дейтериевая лампа. Оценка производится по высоте пика методом полиномиального регресса.

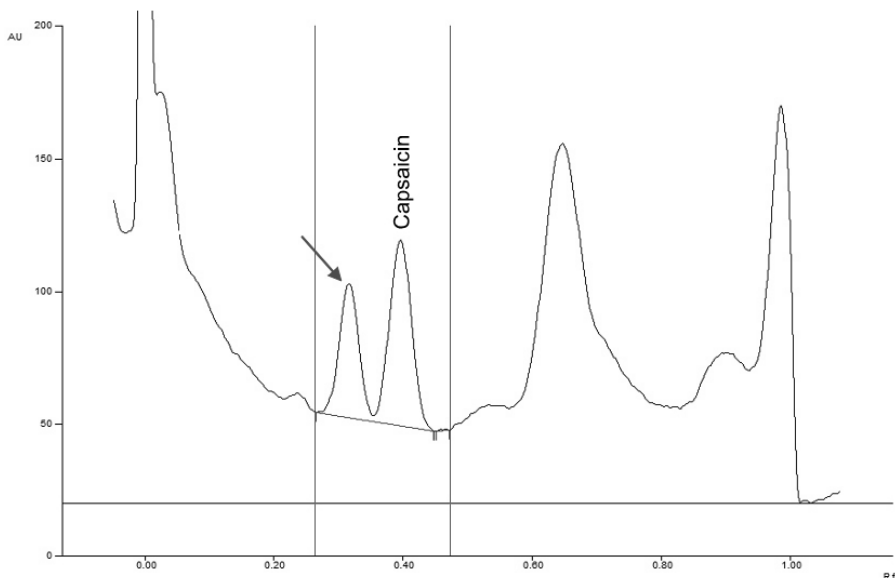


Рис. 23. Денситограмма раствора стандартного образца капсаицина в образце. Дегидрокапсаицин обозначен стрелкой. Пик его ниже пика капсаицина

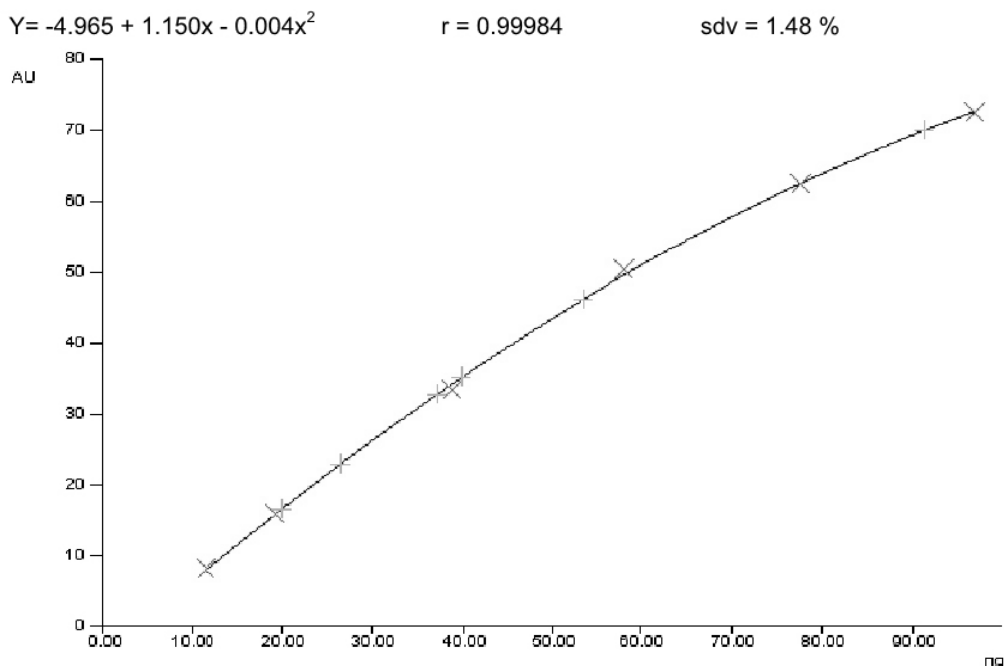


Рис. 24. Калибровочная кривая количественного определения капсаицина в экстрактах *Capsicum annuum*, *Capsicum frutescens*

4.11. Количественное определение лактонов

Количественное определение сесквитерпенового лактона артемизина в экстракте листьев *Arthemisia annua* методом ВЭТСХ (application notes A-86.1 «Camag», Швейцария).

Пример 258

Этот метод используется для детекции и количественного определения артемизина методом ВЭТСХ и с последующим денситометрическим количественным определением. Вещество извлечено из листьев в среде толуола ультразвуком. Метод предусматривает использование силикагеля. В качестве элюента используется смесь циклогексан – этилацетат – уксусная кислота (20:1:1). Дериватизация производилась модифицированным реактивом анисовым альдегидом, что позволяет производить количественную денситометрическую оценку по реакции флуоресценции в интервале от 520 до 540 нм.

Использованное оборудование компании «Camag» (Швейцария): «Automatic TLC Sampler 4» or «Linomat 5», «Automatic Developing Chamber ADC 2» or «Twin Trough Chamber 20 × 10 cm или 10 × 10 cm», «TLC Scanner 3» and «win-CATS software», «Immersion Device II», «Plate Heater III».

Пробоподготовка: к 200 мг воздушно-сухого сырья – листьев *Artemisia annua* приливают 10 мл толуола и проводят экстракцию ультразвуком в течение 10 мин. Толуольный экстракт центрифугировали и полученный супернатант (надосадочная жидкость) использовали для первичного скрининга на предмет обнаружения артемизина в листьях полыни однолетней. Для скрининга использовали экстракт с приблизительным содержанием артемизина от 30 до 100 нг в толуольном экстракте 1:5.

Стандартный раствор: для приготовления раствора стандартного образца I взято 10 мг (точная навеска) артемизина, навеска растворена в 100 мл толуола (100 нг/мкл). Раствор стандартного образца I разбавлен толуолом 1:10 (10 нг/мкл) – раствор стандартного образца II.

Условия хроматографирования: неподвижная фаза – хроматографические пластины с силикагелем 60 F₂₅₄ размером 20 × 10 см или 10 × 10 см («Merck»). Ход выполнения: 2 мкл раствора образца, а также 2 мкл, 4 мкл, 8 мкл раствора стандартного образца 2; 3 мкл, 4 мкл, 5 мкл раствора стандартного образца I нанесены на хроматографическую пластину при помощи автосемплера диаметром по 8 мм на расстоянии в 2 мм между пятнами и 8 мм от края пластины. Автосемплером нанесены пятна диаметром 8 мм с расстояниями между пятнами 2 мм, расстояние от нижнего края пластины 8 мм. Нанесение растворов стандартного образца: для калибровки использовали 2, 5 и 10 мкл раствора стандартного образца I, и 2, 5 мкл раствора стандартного образца II. Для испытания требуется 4 раствора стандартного вещества II концентраций 3, 5, 7, 10 мкл. Анализируемый раствор объёмом 2 мкл. Раствор элюента – смесь циклогексан – этилацетат – кислота уксусная (20:10:1). Используется хроматографическая пластина 10 × 10 см или 10 × 20 см, камера для хроматографирования «Twin Trough Chamber» с насыщением парами растворителя в течение 20 мин на фильтровальной бумаге. 5 мкл (и соответственно 10 мкл) элюента. Фронт растворителя – 70 мм. В течение 5 мин после элюирования пластину высушивают потоком холодного воздуха.

Дериватизация: модифицированный раствор анисового альдегида. Хроматографическая пластина после элюирования погружается в раствор анисового альдегида на 1 мин. После погружения пластина нагревается при 100°C в течение 12 мин. Исследование проводят при длине волны 366 нм.

Денситометрия: используется оборудование «Catag»: «Scanner 3» с программным обеспечением «winCATS software» в режиме флуоресценции в интервале длин волн от 520 до 540 нм, вольфрамовая лампа. Количественную оценку проводят по высоте хроматографического пика.

Статистические расчёты по методу Michaelis-Menten (для скрининга) и линейная регрессия (для испытуемого раствора).

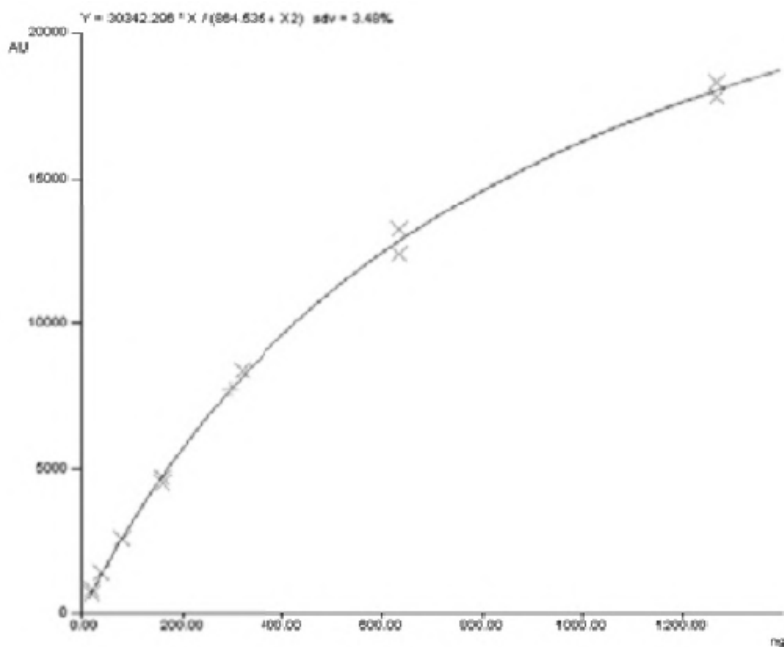


Рис. 25. Калибровочная кривая скрининга артемизина. Диапазон калибровки с содержанием 20 нг (в 0,05% содержанием влаги в листьях) до теоретической суммы 1300 нг (3,25%).

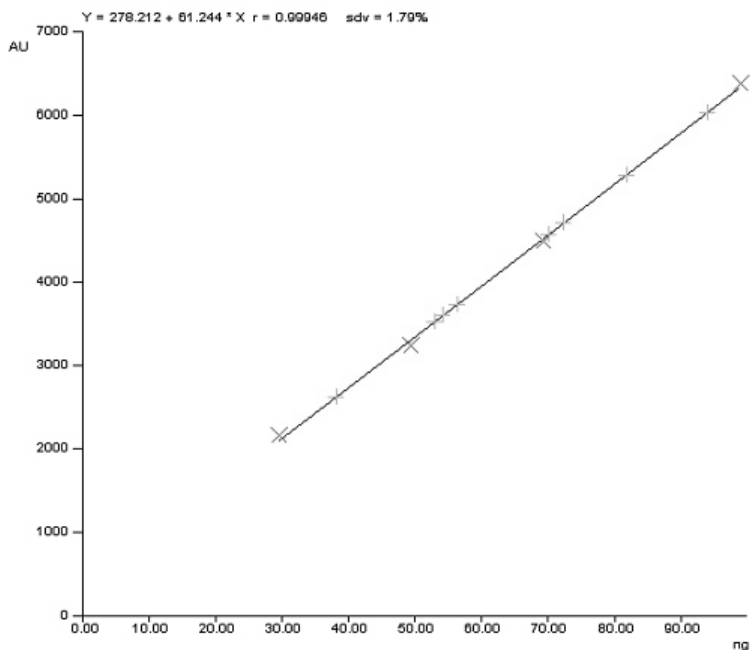


Рис. 26. Калибровочная кривая 8 образцов экстрактов из листьев полыни однолетней

Для скринингового испытания используется расчётная формула:

$$C = \frac{a_1 \times V_{\text{станд.}} \times 100}{a \times V_{\text{иссл.}}} \quad (4.51)$$

Для испытуемого раствора используется расчётная формула:

$$C = \frac{a_1 \times V_{\text{станд.}} \times 500}{a \times V_{\text{иссл.}}} \quad (4.52)$$

где

a_1 – абсолютная сумма массы веществ на пластине, мг; $V_{\text{станд.}}$ – объём раствора стандартного образца, мл; a – навеска, мг; $V_{\text{иссл.}}$ – объём исследуемого раствора, мл.

Вывод: содержание артемизина в воздушно-сухом сырье листьев полыни составляет от 0,48 до 1,18%.

4.12. Количественное определение агликонов гликозидов

Количественное определение агликонов на примере денситометрии экстрактов гинкго двулопастного на предмет детекции и количественного денситометрического определения гинкголидов А, В, С (application notes A-92.1 «Camag», Швейцария).

Пример 259

Этот метод используется для детекции и количественного определения гинкголидов А, В, С методом ВЭТСХ и с последующим денситометрическим количественным определением. Этот метод подходит для определения количества агликонов гликозидов в сухом экстракте гинкго двулопастного.

Использованное оборудование компании «Camag» (Швейцария): «Automatic TLC Sampler 4» or «Linomat 5», «Automatic Developing Chamber ADC 2» or «Twin Trough Chamber 20 × 10 cm», «TLC Scanner 3» and «winCATS software».

Пробоподготовка: 0,1 г сухого экстракта подвергают ультразвуковой обработке в течение 10 мин в 10 мл метанола. Подвергают центрифугированию. Супернатант (надосадочная жидкость) используется для идентификации и денситометрического количественного определения.

Стандартный раствор: для приготовления раствора стандартного образца взято 5 мг стандартного образца бибобилида, по 1 мг гинкголида А, В и С в 20 мкл метанола.

Условия хроматографирования: приготовление растворов стандартных веществ – 8 г натрия уксуснокислого растворяют в 200 мл смеси этанол – вода очищенная (3:2). Хроматографические пластины погружают на 2 с в раствор элюента и подвергают последующему высушиванию при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем пластины нагревают при температуре 90°C в течение 30 мин в сушильном шкафу. Неподвижная фаза – пластина с силикагелем 60 F₂₅₄, пластины размером 20×10 см («Merck»), импрегнированные натрия ацетатом. Внесение образцов: от 5 до 15 мкл испытуемого раствора и 2, 5, 7, 10 и 25 мкл раствора стандартного вещества наносятся на пластину. Размер пятен – по 8 мм. Расстояние между пятнами – 2 мм. Расстояние от нижнего края пластины – 8 мм. Раствор элюента – толуол : этилацетат : ацетон : метанол (20:10:10:1,2). Пластина хроматографируется в камере

«ADC 2», насыщается в течение 20 мин. Высота фронта растворителя – 70 мм. Пластина высушивается струёй холодного воздуха в течение 5 мин. Детекция проводится при длине волны 366 нм.

Дериватизация: для дериватизации используют уксуснокислый ангидрид, который автоматически распыляется на пластину. На пластину распыляется уксуснокислый ангидрид, и нагревают пластину при температуре 180°C.

Денситометрия: проводится при помощи сканера «Cataag TLC Scanner» с программным обеспечением «winCATS» при длине волны 300 нм (после дериватизации) с использованием дейтериевой лампы.

Оценка результатов: по высоте хроматографического пика с использованием статистического критерия полимодальной (линейной) регрессии.

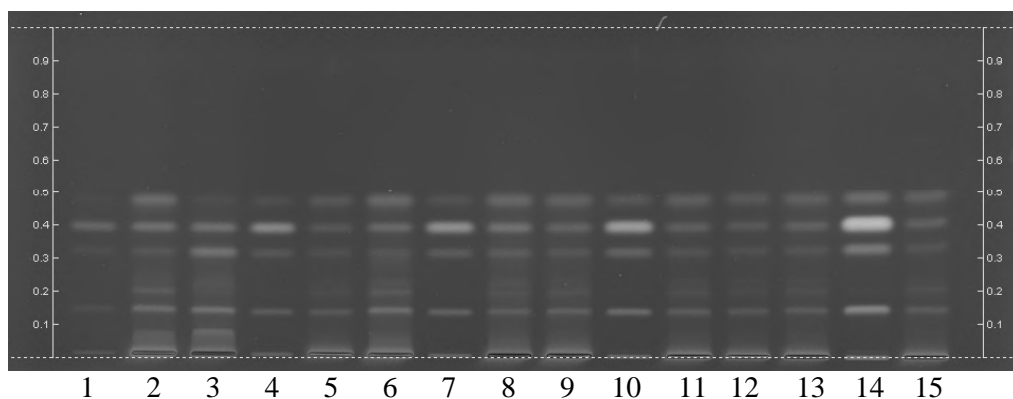


Рис. 27. Вид хроматограммы в УФ-спектре после дериватизации

Таблица 31

Параметры треков при идентификации гинкголидов А, В, С

Трек	Объём исследуемого раствора, мкл	Введённые образцы
1	2	Смешанный раствор стандартных веществ (билобалид, гинкголиды А, В, С) с пониженным значением индекса Rf
2	5	Сухой экстракт Гинкго 1
3	5	Сухой экстракт Гинкго 2
4	5	Раствор смеси стандартных образцов веществ
5	15	Сухой экстракт Гинкго 3
6	5	Сухой экстракт Гинкго 4
7	7	Раствор смеси стандартных образцов веществ
8	5	Сухой экстракт Гинкго 5
9	15	Сухой экстракт Гинкго 6
10	10	Раствор смеси стандартных образцов веществ
11	10	Сухой экстракт Гинкго 7
12	15	Сухой экстракт Гинкго 3
13	10	Сухой экстракт Гинкго 7
14	25	Раствор смеси стандартных образцов веществ
15	10	Сухой экстракт Гинкго 7

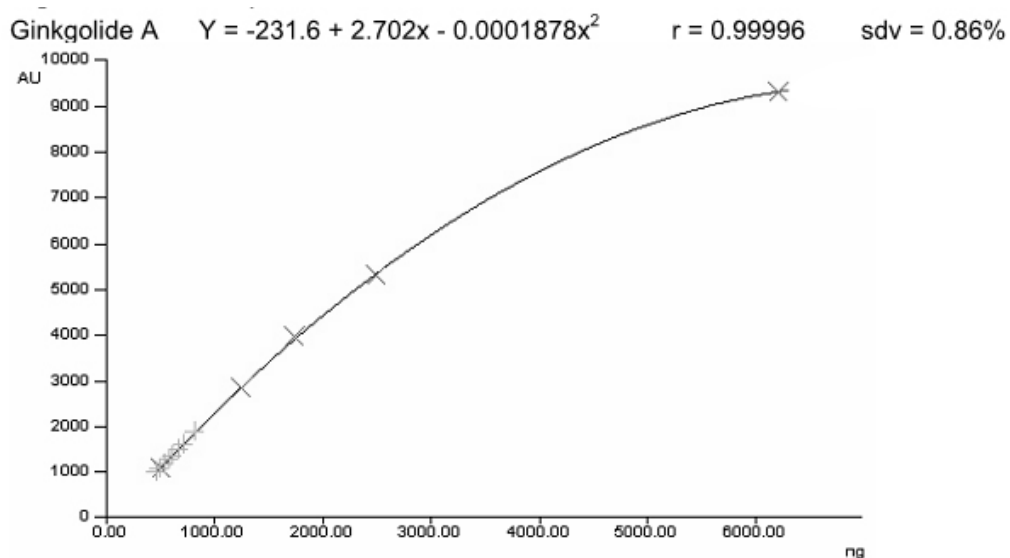


Рис. 28. Калибровочная кривая при длине волны 300 нм после дериватизации для гинкголида А

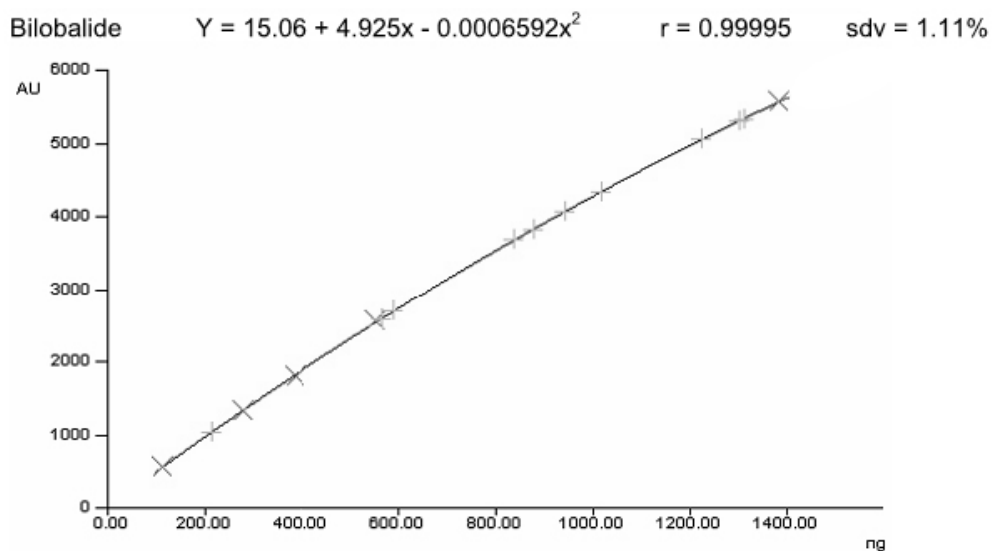


Рис. 29. Калибровочная кривая при длине волны 300 нм после дериватизации для билобалида

Ginkgolide B $Y = -1.006 + 3.969x - 0.0008115x^2$ $r = 0.99988$ $sdv = 1.73\%$

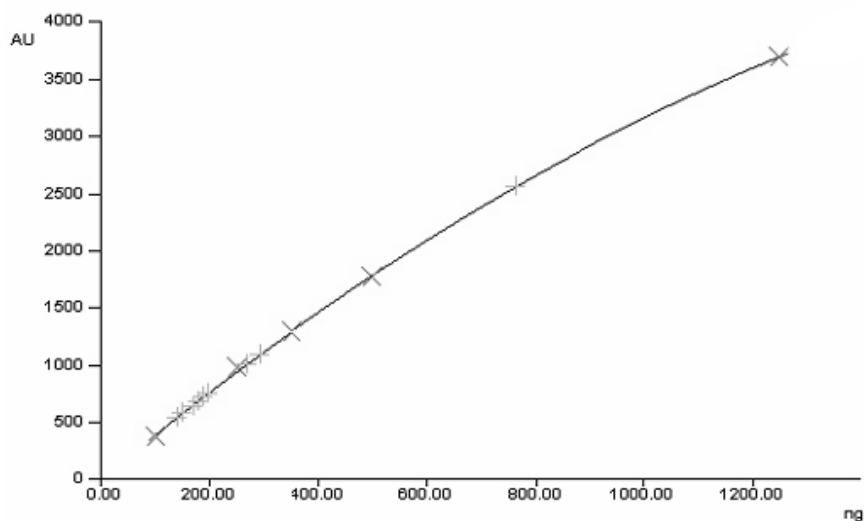


Рис. 30. Калибровочная кривая при длине волны 300 нм после дериватизации для гинкголида В

Ginkgolide C $Y = -30.2 + 2.889x - 0.0004281x^2$ $r = 0.99994$ $sdv = 1.23\%$

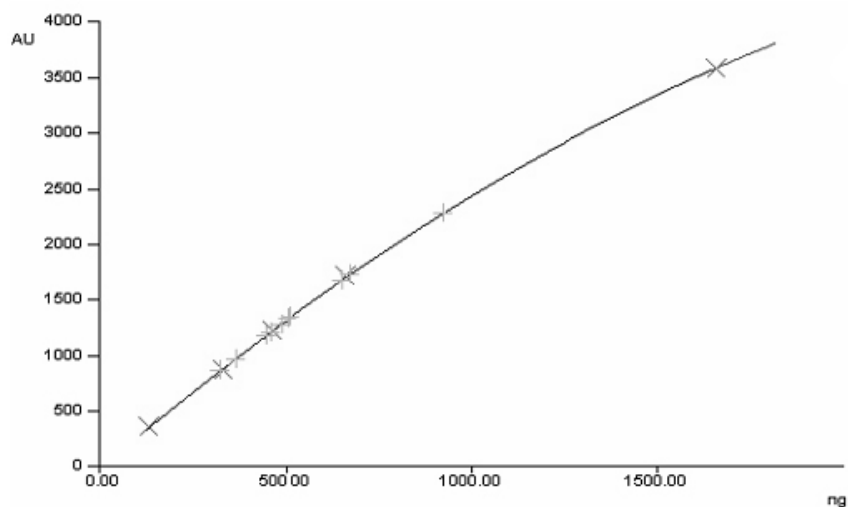


Рис. 31. Калибровочная кривая при длине волны 300 нм после дериватизации для гинкголида С

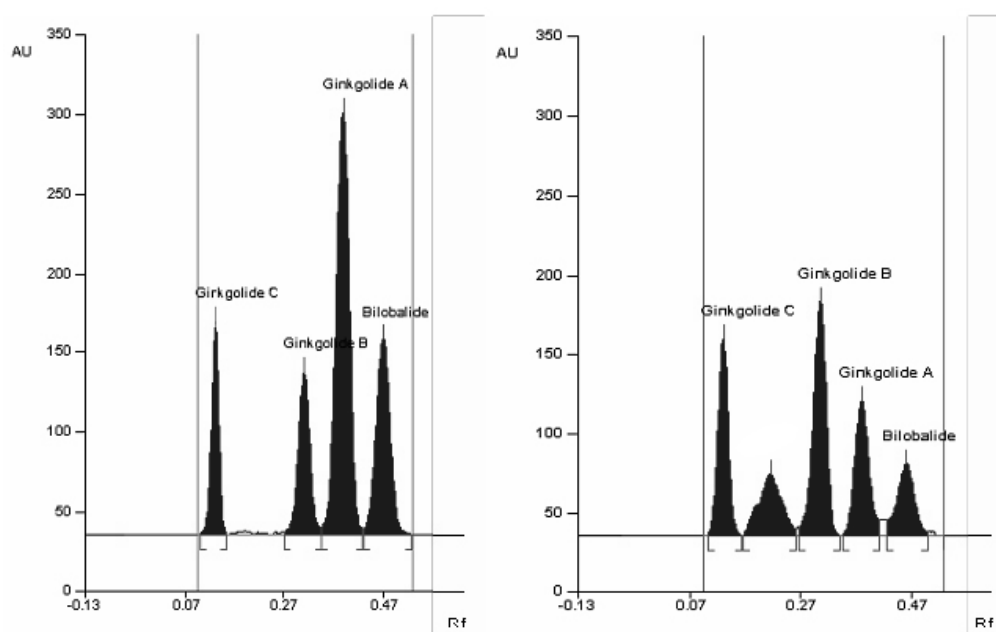


Рис. 32. Денситограмма раствора стандартного образца (слева) и сухого экстракта Гинкго

Глава 5. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИЛИ СТАНДАРТНЫХ ПРОПИСЕЙ

Формируемые общепрофессиональные и профессиональные компетенции: ОПК-5, ПК-1, ПК-2, ПК-8, ПК-10, ПК-11, ПК-12.

Готовая лекарственная форма или стандартная пропись – лекарственная форма, выпускаемая химико-фармацевтической промышленностью, лекарственная форма определённого состава, приведённая в фармакопее.

Особой разновидностью готовой лекарственной формы или стандартной прописи является мануальная пропись.

Мануальная пропись – пропись, приведённая в специальном сборнике (мануале), не входящая в фармакопею, широко используемая в клинической практике, как правило, называемая по фамилии врача, впервые предложившего её, и выпускаемая химико-фармацевтической промышленностью.

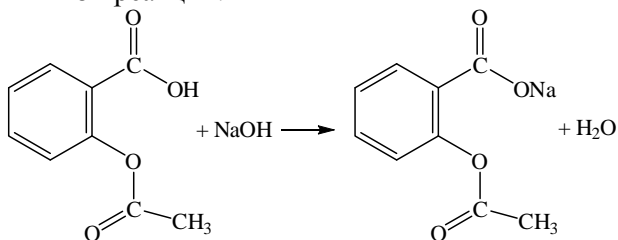
5.1. Анализ таблетированных, капсулированных и дражированных лекарственных форм

5.1.1. Титриметрические методы анализа

Пример 260

Сделайте заключение о качестве таблеток кислоты ацетилсалициловой по 0,5 г, если при количественном анализе на навеску порошка растертых таблеток 0,2005 г израсходовалось 10,60 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л ($K = 1,000$). Средняя масса одной таблетки 0,525 г. Согласно ФС, в 1 таблетке должно содержаться кислоты ацетилсалициловой от 0,475 г до 0,525 г. М.м. кислоты ацетилсалициловой = 180,16 г/моль.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (кислоты ацетилсалициловой) = $1 \times \text{М.м. (кислоты салициловой)} = 180,16 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 180,16 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,018016 \text{ г/мл.}$

$$C = \frac{V \times K \times T \times P}{a}$$

$$C = V \times K \times T \times P / a = 10,60 \text{ мл} \times 1,000 \times 0,018016 \text{ г/мл} \times 0,525 \text{ г} / 0,2005 \text{ г} = 0,5 \text{ г.}$$

Вывод: содержание кислоты ацетилсалициловой в таблетках кислоты ацетилсалициловой по 0,5 г соответствует требованию фармакопейной статьи на препарат, так как его содержание должно быть от 0,475 г до 0,525 г.

5.1.2. Спектрофотометрические методы анализа

Пример 261

Сделайте заключение о качестве таблеток нитроксилина, если при спектрофотометрическом определении точную массу порошка растертых таблеток, равную 0,3975 г, поместили в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавили 20 мл воды очищенной, перемешали, довели 0,2 моль/л раствором натрия гидроксида до метки и профильтровали. 2 мл фильтрата развели до 250 мл 0,2 моль/л раствором натрия гидроксида. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная при 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, составила 0,405. Оптическая плотность раствора рабочего стандартного образца, содержащего 0,000003 г нитроксилина в 1 мл, составила 0,395. Средняя масса одной таблетки 0,195 г. Согласно требованиям НД содержание нитроксилина в одной таблетке должно быть от 0,04625 до 0,05375 г.

Для расчёта используется формула определения содержания активного вещества (нитроксилина) с учётом разведения:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{тит.}}} \quad (5.1)$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{тит.}}) = \\ = (0,405 \times 0,000003 \text{ г/мл} \times 250 \text{ мл} \times 250 \text{ мл} \times 0,195 \text{ г}) / (0,395 \times 0,3975 \text{ г} \times 2 \text{ мл}) = \\ = 0,0472 \text{ г.}$$

Вывод: содержание нитроксилина в таблетках нитроксилина по 0,05 г соответствует требованию фармакопейной статьи на препарат, так как его содержание должно быть от 0,04625 г до 0,05375 г.

Пример 262

Таблетки этацизина 0,05 г, покрытые оболочкой. 0,2315 г порошка растертых таблеток поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, взболтали с 50 мл раствора кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,1 моль/л, довели объем колбы тем же растворителем до метки, перемешали и профильтровали. 1 мл полученного фильтрата поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл и довели объем колбы тем же растворителем до метки. У полученного раствора измерили оптическую плотность при длине волны 267 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – раствор кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,1 моль/л. Параллельно измерили оптическую плотность раствора РСО этацизина. Рассчитайте содержание действующего вещества, если $D_{\text{иссл.}} = 0,455$; $D_{\text{станд.}} = 0,485$; $C_{\text{станд.}} (C_{\text{PCO}}) = 0,001\%$, средняя масса одной таблетки 0,245 г.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{тит.}}} \times 100\% \quad (5.2)$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}} \times 100\%) = \\ = (0,455 \times 0,001\% \times 100 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 0,245 \text{ г}) / (0,485 \times 0,2315 \text{ г} \times 1 \text{ мл} \times 100\%) = \\ = 0,0496 \text{ г.}$$

Вывод: содержание этацизина в таблетках этацизина составляет 0,0496 г.

Пример 263

Таблетки преднизолона по 0,001 г. Навеску в 0,2530 г порошка растертых таблеток поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, взболтали с 50 мл метилового спирта, довели объем колбы тем же растворителем до метки, перемешали и профильтровали. 10 мл полученного фильтрата поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл и довели объем колбы тем же растворителем до метки. У полученного раствора измерили оптическую плотность при длине волны 242 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – метиловый спирт. Параллельно измерили оптическую плотность раствора РСО преднизолона. Сделайте заключение о качестве препарата, если $D_{\text{иссл.}} = 0,425$, $D_{\text{станд.}} = 0,435$, $C_{\text{станд.}} (C_{\text{PCO}}) = 0,0000105 \text{ г/мл}$. Средняя масса одной таблетки 0,0515 г. Содержание преднизолона в одной таблетке по ФС должно быть от 0,00090 до 0,00110 г.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}} \quad (5.3)$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times C_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times P) / (D_{\text{станд.}} \times a \times V_{\text{пип.}}) = \\ = (0,425 \times 0,0000105 \text{ г/мл} \times 100 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 0,0515 \text{ г}) / \\ / (0,435 \text{ г} \times 0,2530 \text{ г} \times 10 \text{ мл}) = 0,00104 \text{ г.}$$

Вывод: содержание преднизолона в таблетках преднизолона по 0,001 г соответствует требованию фармакопейной статьи на препарат, так как его содержание должно быть от 0,00090 г до 0,00110 г.

Пример 264

Таблетки пикамилонa по 0,02 г. Навеску в 0,0815 г порошка растертых таблеток поместили в мерную колбу вместимостью 500 мл, взболтали с 200 мл воды очищенной, довели объем колбы водой до метки, перемешали и профильтровали. У полученного фильтрата измерили оптическую плотность при длине волны 262 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода очищенная. Параллельно измерили оптическую плотность раствора РСО пикамилонa. Сделайте заключение о качестве препарата, если $D_{\text{иссл.}} = 0,475$; $D_{\text{станд.}} = 0,380$, средняя масса одной таблетки 0,0825 г. Содержание пикамилонa в одной таблетке по ФС должно быть от 0,018 до 0,022 г.

Приготовление раствора РСО: навеску РСО пикамилонa, равную 0,0805 г, поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворили в воде очищенной и довели объем колбы водой очищенной до метки. 2 мл полученного раствора поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл и довели объем колбы водой очищенной до метки.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв.станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times P}{D_{\text{станд.}} \times V_{1\text{станд.}} \times V_{2\text{станд.}} \times a} \quad (5.4)$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв.станд.}} \times V_{\text{колбы1}} \times P) / (D_{\text{станд.}} \times V_{1\text{станд.}} \times V_{2\text{станд.}} \times a) = (0,475 \times 0,0805 \text{ г} \times 2 \text{ мл} \times 500 \text{ мл} \times 0,0825 \text{ г}) / (0,380 \times 50 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 0,0815 \text{ г}) = 0,0204 \text{ г}.$$

Вывод: содержание пикамилоната в таблетках пикамилоната по 0,02 г соответствует требованию НД, так как его содержание должно быть от 0,018 до 0,022 г.

Анализ таблеток модифицированным методом Фирордта в анализе таблеток «Ибуклин» (авт.: Е. А. Илларионова, А. Н. Теплых, 2008). В работе использовали субстанции ибупрофена и парацетамола, отвечающие требованиям НТД, таблетки «Ибуклин», титрованные растворы 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида и 0,1 моль/л кислота хлористоводородная, приготовленные из фиксаналов, спирт этиловый 95%. Оптическая плотность и электронные спектры фиксировались в толщине поглощающего слоя в 1 см на фоне растворителя.

Ибупрофен и парацетамол обладают поглощением в УФ-свете, поэтому были изучены спектральные характеристики данных лекарственных веществ в области от 220 нм до 400 нм в интервале рН от 1,0 до 13,2.

Изучены спектры поглощения лекарственного вещества ибупрофена в интервалах длин волн от 220 до 400 нм в 4 растворителях при разных значениях рН раствора:

1. Вода очищенная (рН = 7,4).
2. 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной (рН = 1,3).
3. 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида (рН = 13,2).
4. Спирт этиловый 95% (рН = 4,7).

На рис. 33 представлены спектры поглощения ибупрофена в данных четырёх растворителях в интервалах длин волн.

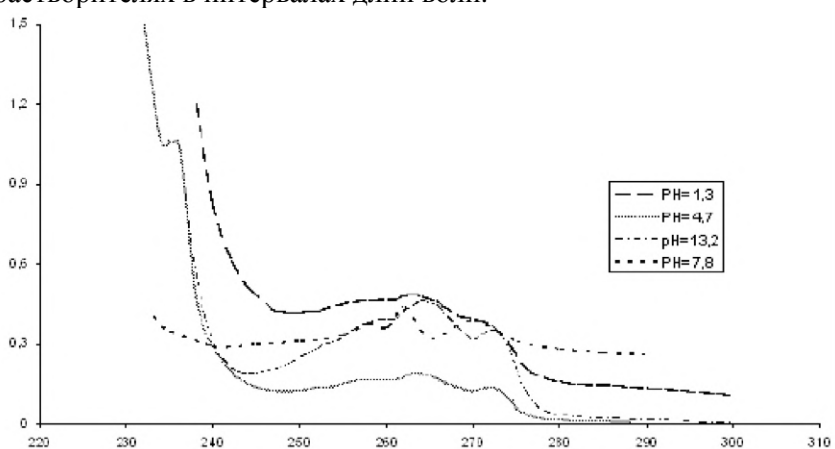


Рис. 33. Спектры поглощения лекарственного вещества ибупрофена в растворителях в интервалах длин волн от 220 до 400 нм

Спектры поглощения ибупрофена в интервалах рН от 1,3 до 13,2 и интервале длин волн от 220 до 400 нм в 4 растворителях характеризуются двумя полосами поглощения с максимумами при 264 нм и 272 нм и минимумом поглощения при 249 нм. В интервале рН от 6,0 до 13,2 на спектре поглощения ибупрофена наблюдается «плечо» в интервале длин волн от 257 до 261 нм.

Данное исследование проводилось для изучения стабильности ибупрофена в растворителях. Показано, что ибупрофен наиболее устойчив в 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида. Именно этот растворитель является наиболее оптимальным для данного вещества.

На рис. 34 представлены спектры поглощения парацетамола в данных четырёх растворителях в интервалах длин волн.

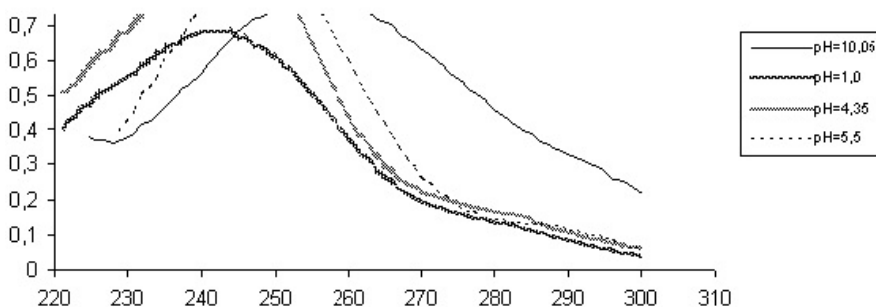


Рис. 34. Спектры поглощения лекарственного вещества парацетамола в растворителях в интервалах длин волн от 220 до 400 нм

При рН = 1,0 спектр поглощения парацетамола характеризуется одной полосой поглощения с максимумом при длине волны 240 нм. При увеличении рН до 10,05 происходит постепенный батохромный сдвиг максимума поглощения до 257 нм. Следует отметить, что изменение рН от 1,0 до 5,5 сопровождается увеличением интенсивности поглощения, а дальнейшее изменение рН до 10,05 приводит к уменьшению интенсивности поглощения. Таким образом, спектр поглощения парацетамола зависит от рН среды. С учётом того, что коэффициент ионизации pK_b парацетамола равен 9,5, оптимальным значением будет интервал рН от 7,5 до 11,5. Парацетамол является слабым органическим основанием

$$pOH = pK_b(\text{основания}) + \lg \frac{[\text{основание}]}{[\text{протонированное основание}]} \quad (5.5)$$

$$\frac{[\text{основание}]}{[\text{протонированное основание}]} = 10^{(pK_b - pH)} \quad (5.6)$$

Данное исследование проводилось для изучения стабильности парацетамола в растворителях. Показано, что парацетамол наиболее устойчив в 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида. Именно этот растворитель является наиболее оптимальным для данного вещества.

На рис. 35 показано, что в выбранном растворителе (0,1 моль/л раствора натрия гидроксида) для ибупрофена и парацетамола спектры поглощения лекарственных веществ перекрываются, что делает невозможным применение одноволнового анализа.

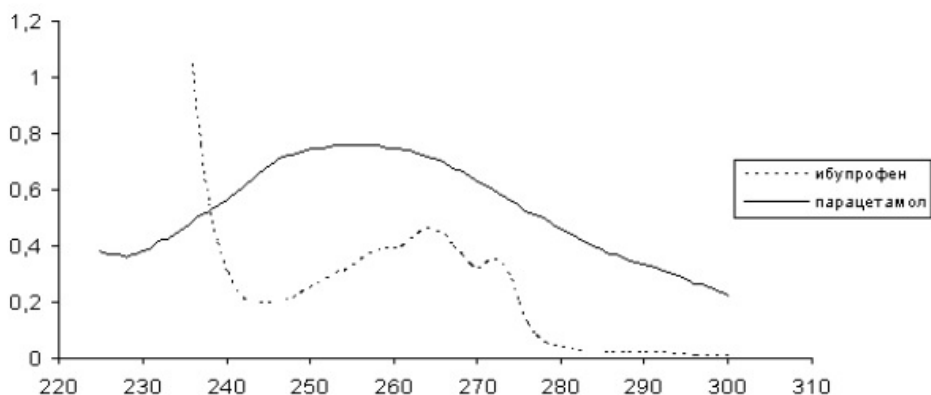


Рис. 35. Спектры поглощения ибупрофена и парацетамола в 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида

Для разработки спектрофотометрических методик анализа активных компонентов таблеток «Ибуклин», содержащих ибупрофен и парацетамол, применён метод наименьших квадратов, реализуемые в модифицированном методе Фирордта. Одним из важных этапов при разработке модифицированного метода Фирордта является выбор аналитических длин волн.

Для реализации модифицированного метода Фирордта были выбраны аналитические длины волн (табл. 32).

Таблица 32

Аналитические длины волн и информационные коэффициенты для анализа таблеток «Ибуклин» в 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида

Название вещества	Длина волны, нм							
	254		274		264		282	
	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	г	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	г	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	г	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	г
Ибупрофен	13,28	0,0138	8,72	0,01232	17,72	0,01936	1,68	0,00428
Парацетамол	75,9	0,987	55,9	0,988	71,8	0,98063	31,2	0,98571

Для анализа таблеток «Ибуклин» в качестве аналитических длин волн выбраны 274 нм для парацетамола и 264 нм для ибупрофена. При них наблюдаются максимальные значения информационных коэффициентов.

Система уравнений модифицированного метода Фирордта при соблюдении закона Бугера – Ламберта – Бера изложена в п. 2.4.4 настоящей работы.

Анализ модифицированным методом Фирордта двухкомпонентной смеси лекарственных веществ состоит в параллельном измерении оптических плотностей исследуемого раствора и раствора стандартного образца данного вещества (модельная смесь) при указанных длинах волн. Несмотря на глубо-

кое математическое обоснование метода Фирордта, его использование для определения ибупрофена не представляется возможным, так как его вклад в общую оптическую плотность составляет меньше 50%. Это связано с низким коэффициентом поглощения ибупрофена по сравнению с парацетамолом. В конечном разведении фоновое поглощение ибупрофена составляет менее 0,5% по сравнению с поглощением парацетамола. Однако его спектроаналитические данные были включены под знак суммы в формуле, и, соответственно, ибупрофен был внесен в раствор стандартного образца. Согласно уравнению, система уравнений для определения парацетамола модифицированным методом Фирордта имеет вид:

$$\frac{D_{иссл.}^{274}}{D_{станд.}^{274}} = 0,98767 \times \frac{C_{иссл.}(парацетамол)}{C_{станд.}(парацетамол)} + 0,01232 \times \frac{C_{иссл.}(ибупрофен)}{C_{станд.}(ибупрофен)} \quad (5.7)$$

$$\frac{D_{иссл.}^{264}}{D_{станд.}^{264}} = 0,98063 \times \frac{C_{иссл.}(парацетамол)}{C_{станд.}(парацетамол)} + 0,01936 \times \frac{C_{иссл.}(ибупрофен)}{C_{станд.}(ибупрофен)} \quad (5.8)$$

где

0,98767; 0,01232; 0,98063; 0,01936 – расчетные коэффициенты.

Решая систему уравнений методом наименьших квадратов через определитель системы Δ и определитель при неизвестном Δn :

$$\Delta = 0,98767 / 0,98063 \quad 0,01232 / 0,01936$$

$$\Delta n = \frac{(D_{иссл.}^{274} / D_{станд.}^{274}) \times 0,01232}{(D_{иссл.}^{264} / D_{станд.}^{264}) \times 0,01936} \quad (5.9)$$

Формула для расчёта парацетамола:

$$\frac{C_{иссл.}(парацетамол)}{C_{станд.}(парацетамол)} = 2,75 \times \frac{D_{иссл.}^{274}}{D_{станд.}^{274}} - 1,75 \times \frac{D_{иссл.}^{264}}{C_{станд.}^{264}} \quad (5.10)$$

где

2,75 и 1,75 – расчетные коэффициенты.

Пример 265

Состав таблеток «Ибуклин»:

Парацетамола 0,125 г

Ибупрофена 0,1 г

Вспомогательные вещества – сколько нужно.

Анализу подвергаются таблетки «Ибуклин», содержащие в качестве активных компонентов ибупрофен и парацетамол, по следующей методике: точную навеску порошка растертых таблеток (около 0,15 г) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл с помощью этанола, растворяют, доводят объем раствора до метки тем же растворителем, перемешивают и фильтруют. 1 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем до метки 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида. Измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длинах волн 264 и 274 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартных образцов.

Приготовление растворов стандартных веществ ибупрофена и парацетамола. Точную навеску (около 0,104 г) парацетамола и ибупрофена (около 0,083 г) переносят с помощью этанола в мерную колбу вместимостью 100 мл. Прибавляют 20 мл 96% этанола, растворяют и доводят до метки тем же растворителем. 1 мл полученного раствора переносим в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводим объем раствора до метки 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида и перемешиваем. Измеряют оптическую плотность раствора с помощью спектрофотометра при длине волн 264 и 274 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 0,1 моль/л раствор гидроксида натрия. Определены значения оптических плотностей модельной смеси стандартных веществ парацетамола и ибупрофена с целью спектрофотометрического определения одного компонента – парацетамола (табл. 33).

Таблица 33

Метрологические характеристики модельной смеси стандартных веществ парацетамола и ибупрофена для количественного определения парацетамола в таблетках «Ибуклин»

Навески стандартных веществ для приготовления модельной смеси, г		$D_{иссл.}^{264}$	$D_{станд.}^{264}$	$D_{иссл.}^{274}$	$D_{станд.}^{274}$	X	X, %
1.	Парацетамол 0,104	0,692	0,679	0,539	0,534	0,1032	99,22
	Ибупрофен 0,075						
2.	Парацетамол 0,1058	0,696	0,700	0,540	0,538	0,10612	100,3
	Ибупрофен 0,072						
3.	Парацетамол 0,103	0,672	0,678	0,532	0,537	0,10295	99,95
	Ибупрофен 0,07						
4.	Парацетамол 0,105	0,682	0,675	0,535	0,530	0,10540	99,82
	Ибупрофен 0,079						
5.	Парацетамол 0,106	0,702	0,679	0,538	0,536	0,10642	100,4
	Ибупрофен 0,085						
6.	Парацетамол 0,106	0,689	0,696	0,540	0,539	0,10632	100,3
	Ибупрофен 0,085						
7.	Парацетамол 0,107	0,696	0,700	0,538	0,535	0,10665	99,67
	Ибупрофен 0,080						
Метрологические характеристики		$\bar{X} = 0,1052$; $S^2 = 0,00000249$; $S = 0,0016$; $S_{\bar{X}} = 0,006$; $\Delta X = 0,015$; $E, \% = 1,388$, $S_r = 0,015$					

Количественное определение второго компонента – ибупрофена – определяли алкалиметрически, титруя навеску таблеток 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида после экстрагирования эфиром из таблеток «Ибуклин».

Результаты спектрофотометрического определения парацетамола в таблетках «Ибуклин» модифицированным методом Фирордта (табл. 34).

Таблица 35

**Метрологические характеристики спектрофотометрического
определения парацетамола в таблетках «Ибуклин» модифицированным
методом Фирордта**

$D_{иссл.}^{264}$	$D_{станд.}^{264}$	$D_{иссл.}^{274}$	$D_{станд.}^{274}$	а	а _{станд.}	Р
0,687	0,679	0,539	0,534	0,151	0,104	0,361
0,689	0,700	0,536	0,538	0,155		
0,675	0,678	0,540	0,537	0,161		
0,679	0,675	0,532	0,530	0,157		
0,690	0,679	0,532	0,539	0,146		
0,700	0,696	0,536	0,539	0,150		
0,693	0,700	0,536	0,535	0,162		
Метрологические характеристики: \overline{X} = 96,73; S ² = 2,7458; S = 1,6571; $S_{\overline{X}}$ = 0,6263; ΔX = 1,5345; E = 1.583%, S _r = 0.017						

При алкалиметрическом титровании были затрачены следующие объёмы 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида: 3,7 мл; 3,9 мл; 3,7 мл; 3,9 мл; 4,0 мл; 3,7 мл; 3,9 мл. Навески препарата: 0,7115 г, 0,7205 г, 0,7095 г, 0,7122 г, 0,7305 г, 0,7091 г, 0,7179 г. Титр 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида по ибупрофену составляет 0,02063 г/мл.

Рассчитывают концентрацию стандартного раствора парацетамола:

$$C_{станд.} = \frac{a_{станд.} \times V_{пип.}}{V_{колбы1} \times V_{колбы2}} \quad (5.11)$$

$$C_{станд.} = (a_{станд.} \times V_{пип.}) / (V_{колбы1} \times V_{колбы2}) = (0,104 \text{ г} \times 1 \text{ мл}) / (100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл}) = 0,0000104 \text{ г/мл.}$$

Количественное определение модифицированным методом Фирордта парацетамола спектрофотометрией (табл. 35):

Формула для расчёта парацетамола:

$$\frac{C_{иссл.}(\text{парацетамол})}{C_{станд.}(\text{парацетамол})} = 2,75 \times \frac{D_{иссл.}^{274}}{D_{станд.}^{274}} - 1,75 \times \frac{D_{иссл.}^{264}}{C_{станд.}^{264}} \quad (5.12)$$

Таблица 35

**Метрологические характеристики содержания парацетамола
в таблетках «Ибуклин» модифицированным методом Фирордта**

$D_{иссл.}^{264}$	$D_{станд.}^{264}$	$D_{иссл.}^{274}$	$D_{станд.}^{274}$	а	астанд.	Р	X	X,%
0,687	0,679	0,539	0,534	0,151	0,104	0,361	0,1240	99,20
0,689	0,700	0,536	0,538	0,155			0,12319	98,55
0,675	0,678	0,540	0,537	0,161			0,11929	95,43
0,679	0,675	0,532	0,530	0,157			0,11957	95,65
0,690	0,679	0,532	0,539	0,146			0,12033	96,26
0,700	0,696	0,536	0,539	0,150			0,12190	97,52
0,693	0,700	0,536	0,535	0,162			0,11849	94,79
Метрологические характеристики: $\bar{X} = 96,73$; $S^2 = 2,7458$; $S = 1,6571$; $S_{\bar{X}} = 0,6263$; $\Delta X = 1,5345$; $E = 1,583\%$; $S_r = 0,017$								

Пример 266

Драже хлорпромазина гидрохлорида (аминазина) по 0,1 г. 25 драже поместили в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворили в растворе кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,01 моль/л и довели объем колбы тем же растворителем до метки. 5 мл полученного раствора поместили в мерную колбу вместимостью 1000 мл и довели объем колбы тем же растворителем до метки. 10 мл полученного раствора поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл и довели объем колбы тем же растворителем до метки. У полученного раствора измерили оптическую плотность при длине волны 255 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – раствор кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,01 моль/л. Сделайте заключение о качестве препарата, если оптическая плотность исследуемого раствора 0,385; удельный показатель поглощения раствора аминазина составляет 672 (100 мл/г•см). В одном драже по ФС должно быть от 0,085 до 0,115 г аминазина.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}}}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times n \times V_{1\text{аликв.}} \times V_{2\text{аликв.}} \times 100} \quad (5.13)$$

$$C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}}) / \\ / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times n \times V_{1\text{аликв.}} \times V_{2\text{аликв.}} \times 100) = (0,385 \times 200 \text{ мл} \times 1000 \text{ мл} \times 100 \text{ мл}) / \\ / (672 (100 \text{ мл/г} \cdot \text{см}) \times 1 \text{ см} \times 25 \text{ драже} \times 5 \text{ мл} \times 10 \text{ мл} \times 100) = 0,092 \text{ г.}$$

Вывод: содержание аминазина в драже аминазина по 0,1 г соответствует требованию фармакопейной статьи на препарат, так как его содержание должно быть от 0,085 г до 0,115 г.

5.1.3. Хроматографические методы анализа

Пример 267

Определение количественного содержания действующих веществ в составе таблеток от похмелья.

Состав на одну таблетку:

глицин, содержание от 0,15 до 0,3 г

лимонная кислота, содержание от 1,5 до 1,8 г

янтарная кислота, содержание от 0,07 до 0,09 г.

Определение содержания компонентов проводим методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе.

Условия хроматографирования: колонка из нержавеющей стали «Vydak c18» (250 x 3,9 мм) с размером частиц 5 мкм, спектрофотометрический детектор с рабочей длиной волны 210 нм, объём пробы 10–20 мкл, скорость потока (расход подвижной фазы) 0,7 мл/мин, подвижная фаза: 0,2 моль/л раствор калия дигидрофосфата, температура 17–23°C.

Приготовление подвижной фазы: 27,22 г калия фосфата однозамещённого (ГОСТ 4198-75) растворяют в воде очищенной в мерной колбе вместимостью 1000 мл, доводят водой очищенной объём раствора до метки. pH полученного раствора доводят потенциометрически до значения 2,4; прибавляют

по каплям кислоту ортофосфорную концентрированную (ГОСТ 6552-80). Раствор фильтруют. Срок годности раствора 1 мес.

Приготовление РСО: около 0,02 г (точная навеска) субстанций глицина, лимонной кислоты и янтарной кислоты помещают в пенициллиновую банку и добавляют 10 мл подвижной фазы. Растворяют с использованием ультразвуковой бани (15 мин).

Приготовление испытуемого раствора: около 0,2 г (точная навеска) порошка измельчённых 10 таблеток помещают в пенициллиновую банку, растворяют в 10 мл подвижной фазы с использованием ультразвуковой бани (15 мин).

Полученные значения площадей пиков действующих веществ и их стандартных образцов в двух сериях измерений глицина – 177760,0 мм², 201195,0 мм²; РСО глицина в трёх сериях измерений – 383815,0 мм², 422867,0 мм², 431869,0 мм². В двух сериях измерений кислоты лимонной – 3366606,0 мм², 3652801,0 мм²; РСО кислоты лимонной в трёх сериях измерений – 1213200,0 мм², 1204226,0 мм², 1204148,0 мм². В двух сериях кислоты янтарной – 87577,0 мм², 97100,0 мм², в трёх сериях измерений РСО кислоты янтарной – 572357,0 мм², 622186,0 мм², 603873,0 мм².

Методика: отдельно хроматографируют стандартный и испытуемый раствор в равных объёмах (около 10 мкл). Содержание веществ: глицина (С₁), лимонной кислоты (С₂), янтарной кислоты (С₃) рассчитывают по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times P}{S_{\text{станд.}} \times a} \quad (5.14)$$

Глицин:

$$S_{\text{ср. РСО}} = S_{\text{станд.}} = 383815,0 + 422867,0 + 431869,0 / 3 = 412850,0.$$

$$S_{\text{ср. испытат. р-ра}} = S_{\text{иссл.}} = 177760,0 + 201195,0 / 2 = 189477,5.$$

$$C_1 = (189477,5 \times 0,0256 \times 4,0) / (412850 \times 0,1704) = 0,28 \text{ г/табл.}$$

Лимонная кислота:

$$S_{\text{ср. РСО}} = S_{\text{станд.}} = 1213200,0 + 1204226,0 + 1204148,0 / 3 = 1207191,0.$$

$$S_{\text{ср. испытат. р-ра}} = S_{\text{иссл.}} = 3366606,0 + 3652801,0 / 2 = 3509703,5.$$

$$C_2 = (3509703,5 \times 0,0242 \text{ г} \times 4,0 \text{ г}) / (1207191,0 \times 0,1704 \text{ г}) = 1,65 \text{ г/табл.}$$

Янтарная кислота:

$$S_{\text{ср. РСО}} = S_{\text{станд.}} = 572357,0 + 622186,0 + 603873,0 / 3 = 599472,0.$$

$$S_{\text{ср. испытат. р-ра}} = S_{\text{иссл.}} = 87577,0 + 97100,0 / 2 = 92338,5.$$

$$C_3 = (92338,5 \times 0,0233 \text{ г} \times 4,0 \text{ г}) / (599472,0 \times 0,1704 \text{ г}) = 0,084 \text{ г/табл.}$$

Результаты анализа содержания компонентов таблеток от похмелья отражены в табл. 36.

Таблица 36

Результат анализа методом ВЭЖХ

Компонент	Нормативное содержание, г	Полученные данные, г
Глицин	0,15–0,3	0,28
Кислота лимонная	1,5–1,8	1,65
Кислота янтарная	0,07–0,09	0,084

Вывод: содержание действующих веществ в таблетках от похмелья: глицин – 0,28 г; кислота лимонная – 1,65 г; кислота янтарная – 0,084 г, что соответ-

ствуется требованию НД.

На основании разработок специалистов Некоммерческого партнёрства «Альянс компетенций «Парк активных молекул» (г. Обнинск) синтезирована субстанция «Селенокс», приготовлена готовая лекарственная форма и оценено её качество.

Пример 268

Состав на одну капсулу: селенокса 25 мг в пересчете на безводное вещество (ФСП ЛСР-003486/10), бета-циклодекстрины (EP 5) до массы содержащего 285 мг.

Капсулы твердые желатиновые белого цвета 0-го размера (ЛСР-004576/08) или (НД 42-10132-05). Описание: капсулы одноцветные непрозрачные, практически без запаха. Поверхность капсул должна быть ровной однородной без видимых повреждений и включений. Желатин медицинский (ГОСТ 23058-89), титана диоксид (ФС 42-0104-03), или желатин USP / EP / EA (WHO), титана диоксид USP / NF; EP Sunset yellow FCF 95 / 45 / EC.

Определение проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154. От серии отбирают пробу капсул в количестве 30 штук. В каждой из 10 капсул определяют содержание селенокса. Содержание селенокса в одной капсуле может отклоняться не более чем на 15% от среднего содержания.

Определение проводят следующим образом: взвешивают одну капсулу, осторожно вытряхивают из нее содержимое. Взвешивают пустую оболочку. Из содержимого капсул берут точную навеску около 0,2 г, загружают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 35–40 мл метанола. В колбу загружают якорь магнитной мешалки, колбу ставят на водяную баню. Выдерживают 1 ч при перемешивании и температуре 60°C, затем содержимое колбы охлаждают до комнатной температуры, осторожно вынимают из колбы мешалку, промывая ее метанолом, доводят объем раствора метанолом до метки. Ставят колбу на ультразвуковую баню на 5 мин при комнатной температуре. Фильтруют содержимое колбы через PDF фильтр (0.45µm). 10 мкл отфильтрованного раствора вводят в жидкостной хроматограф с УФ-детектором. Делается не менее 3 вколов.

Приготовление раствора стандартного образца селенокса. Около 0,02 г (точная навеска) стандартного образца селенокса, высушенного до постоянного веса при 60°C, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл. Растворяют в 25 мл метанола, выдерживая на ультразвуковой бане в течение 5 мин при комнатной температуре. Доводят объем раствора метанолом до метки, перемешивают. Фильтруют через PDF фильтр (0.45µm). 10 мкл отфильтрованного раствора вводят в жидкостной хроматограф с УФ-детектором. Делается не менее 5 вколов. Раствор используют свежеприготовленным.

Условия хроматографирования: жидкостной хроматограф с УФ-детектором. Колонка – 4,6 × 250 мм. Сорбент – «Nucleodur» 100-5 CN-RP (5 µm). Аналитическая длина волны – 220 нм. Элюент – система ацетонитрил - вода очищенная (60:40). Скорость потока – 1,5 мл / мин. Продолжительность пропускания подвижной фазы – около 13 мин. Время удерживания примеси β-кетолы – 3,2–3,4 мин, время удерживания селенокса – 6,9–7 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора, кроме пика основного вещества, могут определяться примесь β -кетона и неидентифицированные примеси.

Полученные значения: площадь пика испытуемого образца: партия № 1 – 8844530 мм², партия № 2 – 1660450 мм², партия № 3 – 8845179 мм², площадь пика стандартного образца: партия № 1 – 8540930 мм², партия № 2 – 1611219 мм², партия № 3 – 8540930 мм². Масса стандартного образца селенокса: партия № 1 – 0,0256 г, партия № 2 – 0,0205 г, партия № 3 – 0,0256 г. Масса испытуемого образца: партия № 1 – 0,3094 г, партия № 2 – 0,240 г, партия № 3 – 0,3036 г. Степень чистоты фармацевтической субстанции селенокса – 0,988.

Содержание селенокса рассчитывают по формуле в нескольких партиях:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times \omega \times 100\%}{S_{\text{станд.}} \times a} \quad (5.15)$$

Партия № 1:

$$C_{\text{иссл.}} = (S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times \omega \times 100\%) / (S_{\text{станд.}} \times a) = \\ = (8844530 \text{ мм}^2 \times 0,0256 \text{ г} \times 0,998 \times 100\%) / (8540930 \text{ мм}^2 \times 0,3094 \text{ г}) = 8,6\%.$$

Партия № 2:

$$C_{\text{иссл.}} = (S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times \omega \times 100\%) / (S_{\text{станд.}} \times a) = \\ = (1660450 \text{ мм}^2 \times 0,0205 \text{ г} \times 0,998 \times 100\%) / (1611219 \text{ мм}^2 \times 0,240 \text{ г}) = 8,8\%.$$

Партия № 3:

$$C_{\text{иссл.}} = (S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times \omega \times 100\%) / (S_{\text{станд.}} \times a) = \\ = (8845179 \text{ мм}^2 \times 0,0256 \text{ г} \times 0,998 \times 100\%) / (8540930 \text{ мм}^2 \times 0,3036 \text{ г}) = 8,7\%.$$

Масса содержимого в капсуле: селенокса 25 мг + 285 мг бета-циклодекстрина = 300 мг или 0,300 г. Среднее содержание: 8,6% + 8,8% + 8,7% / 3 = 8,7%.

Вывод: содержание селенокса в капсулах селенокса по 300 мг составляет 8,7 мг.

Пример 269

Рассчитайте содержание пироксикама в капсулах по 20 мг, если растворы для ВЭЖХ-анализа готовили по следующим схемам.

Испытуемый раствор: точную навеску содержимого капсул 0,15000 г помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, затем объём раствора доводят водой очищенной до метки.

Раствор стандартного образца пироксикама: точную навеску 0,20000 г стандартного образца пироксикама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 25 мл воды очищенной, после чего объём раствора доводят до метки этим же растворителем (раствор А). 1 мл полученного раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки подвижной фазой и перемешивают (раствор Б). После хроматографирования по 20 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца пироксикама получены следующие результаты: площадь пика пироксикама в испытуемом растворе составила 19838 мм², площадь пика пироксикама на хроматограмме раствора стандартного образца – 1026 мм². Средняя масса содержимого капсул пироксикама составляет 0,155 г.

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{пип.}} \times P}{S_{\text{станд.}} \times V_{1\text{станд.}} \times V_{2\text{станд.}} \times a} \quad (5.16)$$

$$C_{\text{иссл.}} = (S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{пип.}} \times P) / (S_{\text{станд.}} \times V_{1\text{станд.}} \times V_{2\text{станд.}} \times a) = \\ = (19838 \text{ мм}^2 \times 0,20000 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 1 \text{ мл} \times 0,155 \text{ г}) / \\ / (1026 \text{ мм}^2 \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 0,15000 \text{ г}) = 0,01997 \text{ г} \approx 0,02 \text{ г или } 20 \text{ мг.}$$

Вывод: содержание пироксикама в капсулах пироксикама составляет 20 мг в пересчёте на среднюю массу содержимого капсул.

5.2. Анализ мягких лекарственных форм

5.2.1. Титриметрические методы анализа

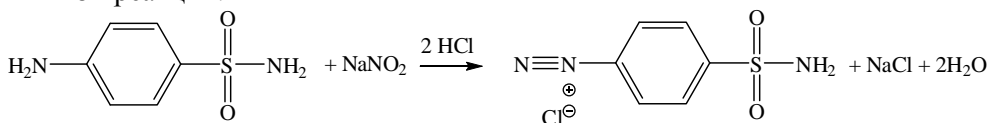
Пример 270

Мазь стрептоцидовая 10%. Состав: стрептоцида 10,0; вазелина медицинского 90,0.

Около 1 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды очищенной и нагревают при частом взбалтывании до полного расплавления основы. После охлаждения к раствору прибавляют 20 мл воды очищенной, 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 1,0 г калия бромида и при постоянном перемешивании титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита ($K = 1,000$), добавляя его вначале со скоростью 2 мл / мин, а в конце титрования (за 0,5 мл эквивалентного количества) 0,05 мл в мин. В качестве индикатора используют 0,2 мл раствора тропеолина 00 и 0,1 мл раствора метиленового синего. На титрование пошло 5,8 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита. Содержание стрептоцида в препарате должно быть от 9,5% до 10,5%.

В основе количественного определения стрептоцида лежит фармакопейный метод – нитритометрия.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1 = 1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (стрептоцида) = $1 \times \text{М.м. (стрептоцида)} = 172,20 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = \text{М.э.} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 172,20 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.} \times 0,1 \text{ М} / 1000 = 0,017220 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

$$C = V \times K \times T \times 100\% / a = 5,8 \text{ мл} \times 1,000 \times 0,017220 \text{ г/мл} \times 100\% / 1 \text{ г} = 9,99\%.$$

Вывод: содержание стрептоцида в 10% мази стрептоцидовой соответствует требованию фармакопейной статьи на препарат, так как его содержание должно быть от 9,5% до 10,5%.

5.2.2. Спектрофотометрические методы анализа

Пример 271

Свечи с папаверина гидрохлоридом 0,02 г. Состав: папаверина гидрохлорида 0,02 г; основа – достаточное количество до получения свечи массой 1,15–1,35 г.

Одну свечу помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 3 мин при периодическом подогревании, затем охлаждают на льду и фильтруют через плотный бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Таким же образом извлечение повторяют еще раз. Колбу с оставшейся массой промывают 25 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, присоединяя промывные воды к основному фильтрату. Объем раствора в колбе доводят до метки 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 309 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца РСО папаверина гидрохлорида. В качестве раствора сравнения применяют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной. $D_{\text{иссл.}} = 0,350$; $D_{\text{станд.}} = 0,450$.

Приготовление раствора РСО папаверина гидрохлорида: около 0,05 г (точная масса) папаверина гидрохлорида (ФС 42-3149-95) растворяют в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки.

Рассчитайте содержание папаверина гидрохлорида в пересчёте на одну ректальную свечу, если в одной свече должно быть от 0,018 г до 0,022 г (по среднему результату параллельных трёх измерений).

Содержание папаверина гидрохлорида в одной свече в граммах (С) вычисляют по формуле:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times a \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}}}{D_{\text{станд.}} \times V_{\text{4аликв.}} \times V_{\text{1аликв.}} \times V_{\text{2аликв.}}} \quad (5.17)$$

где

$V_{\text{колбы1}}$ – объём первого разведения при пробоподготовке (100 мл).

$V_{\text{колбы2}}$ – объём второго разведения при пробоподготовке (50 мл).

$V_{\text{колбы3}}$ – объём третьего разведения при приготовлении раствора РСО (2 мл).

$V_{\text{4аликв.}}$ – объём четвёртого разведения при пробоподготовке (5 мл).

$$\frac{C_{\text{иссл.}} = (D_{\text{иссл.}} \times a \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}} \times V_{\text{колбы3}}) / (D_{\text{станд.}} \times V_{\text{аликв.}} \times V_{\text{1аликв.}} \times V_{\text{2аликв.}}) = (0,350 \times 0,05 \text{ г} \times 100 \text{ мл} \times 50 \text{ мл} \times 2 \text{ мл}) / (0,450 \times 5 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 50 \text{ мл}) = 0,016 \text{ г.}}$$

Вывод: содержание папаверина гидрохлорида в одной ректальной свече по 0,02 г НЕ соответствует требованию фармакопейной статьи на препарат, так как его содержание должно быть в интервале от 0,018 г до 0,022 г.

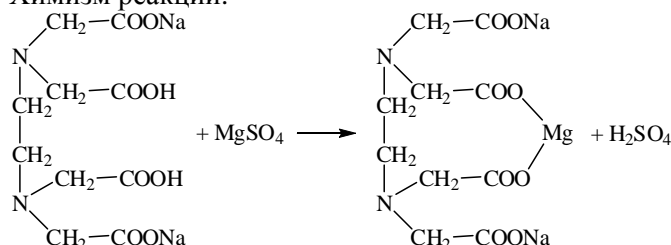
5.3. Анализ инъекционных и инфузионных лекарственных форм

5.3.1. Титриметрические методы анализа

Пример 272

Сделайте заключение о качестве раствора магния сульфата 25% для инъекций, если на титрование 1 мл препарата израсходовалось 20,00 мл раствора трилона Б с концентрацией 0,05 моль/л ($K = 1,000$). Согласно ФС, в 1 мл препарата должно быть от 0,242 г до 0,258 г магния сульфата. М.м. магния сульфата 246,48 г/моль.

Химизм реакции:



$K_{\text{стех.}} = 1:1$. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

$F_{\text{экв.}} = K_{\text{стех.}} = 1$.

М.э. (MgSO_4) = $1 \times \text{М.м.} (\text{MgSO}_4) = 246,48 \text{ г/моль} \cdot \text{экв.}$

$$T = \frac{M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}}}{1000}$$

$$T = M_{\text{э.}} \times C_{\text{титр.}} / 1000 = 246,48 \text{ г/моль} \cdot \text{экв} \times 0,05 \text{ М} / 1000 = 0,012324 \text{ г/мл.}$$

$$C = \frac{V \times K \times T}{a}$$

$$C = V \times K \times T / a = 20,0 \text{ мл} \times 1,000 \times 0,012324 \text{ г/мл} / 1 \text{ мл} = 0,2465 \text{ г.}$$

Вывод: по количественному содержанию магния сульфата в 25% растворе магния сульфата, раствор для инъекций удовлетворяет требованию НД, так как активного вещества должно быть от 0,242 г до 0,258 г.

5.3.2. Спектрофотометрические методы анализа

Пример 273

Раствор этацизина 2,5% для инъекций. 2 мл препарата поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл и довели объем колбы раствором кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,1 моль/л до метки. 1 мл полученного раствора поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл и довели объем колбы тем же растворителем до метки. У полученного раствора измерили оптическую плотность при длине волны 267 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – раствор кислоты хлористоводородной с концентрацией

0,1 моль/л. Рассчитайте содержание действующего вещества, если $D_{\text{иссл.}} = 0,495$; удельный показатель поглощения 480 (100 мл/г•см).

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times V_{1\text{аликв.}} \times V_{2\text{аликв.}} \times 100} \quad (5.18)$$

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (D_{\text{иссл.}} \times V_{\text{колбы1}} \times V_{\text{колбы2}}) / (E_{1\text{см}}^{1\%} \times L \times V_{1\text{аликв.}} \times V_{2\text{аликв.}} \times 100) = \\ &= (0,495 (100 \text{ мл/г}\cdot\text{см}) \times 50 \text{ мл} \times 100 \text{ мл}) / (480 \times 1 \text{ см} \times 2 \text{ мл} \times 1 \text{ мл} \times 100) = \\ &= 0,0258 \text{ г/мл.} \end{aligned}$$

Вывод: содержание этацизина в 1 мл раствора составляет 0,0258 г.

5.3.3. Рефрактометрические методы анализа

Пример 274

Сделайте заключение о качестве раствора кордиамина 250 мг/мл для инъекций рефрактометрическим методом. Испытуемый препарат и стакан с водой очищенной помещают возле рефрактометра в сосуд с водой при температуре 20°C на 1 ч. На призму рефрактометра наносят несколько капель воды очищенной и по шкале находят показатель преломления, равный 1,333. Призму вытирают досуха и наносят несколько капель раствора кордиамина для инъекций, находят показатель преломления по 3 определениям, равным 1,3826; 1,3825; 1,3827. Для расчёта берут среднее значение из всех определений.

Находят среднее арифметическое от 3 определений: $1,3826 + 1,3825 + 1,3827 / 3 = 1,3826$.

Используется формула

$$C = \frac{n - n_0}{0,002 \times 100}$$

где

0,002 – величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации раствора кордиамина на 1%.

$$C = (n - n_0) / (0,002 \times 100) = (1,3826 - 1,333) / (0,002 \times 100) = 0,248 \text{ г/мл.}$$

Вывод: содержание кордиамина в препарате 25% растворе кордиамина составляет 0,248 г/мл, что соответствует нормативному показателю содержания по ГФ Х – от 0,240 до 0,258 г в 1 мл.

5.3.4. Хроматографические методы анализа

Пример 275

Рассчитайте содержание натрия диклофенака (ортофена) в растворе для инъекций 25 мг/мл, если растворы для ВЭЖХ-анализа готовили по следующим схемам.

Испытуемый раствор: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, далее объём раствора доводят до метки водой очищенной.

Раствор стандартного образца натрия диклофенака: точную навеску 0,12500 г стандартного образца натрия диклофенака помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл воды очищенной, после чего объём раствора доводят до метки тем же растворителем (раствор А). 5 мл полученного раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, до-

вводят раствора подвижной фазой и перемешивают (раствор Б). После хроматографирования по 20 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца натрия диклофенака получены следующие результаты: площадь хроматографического пика испытуемого раствора натрия диклофенака составляет 17040 мм²; стандартного образца натрия диклофенака – 15500 мм².

Используется формула

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{пип.}}}{S_{\text{станд.}} \times V_{1\text{станд.}} \times V_{2\text{станд.}} \times a}$$

$$\begin{aligned} C_{\text{иссл.}} &= (S_{\text{иссл.}} \times a_{\text{станд.}} \times V_{\text{колбы}} \times V_{\text{пип.}}) / (S_{\text{станд.}} \times V_{1\text{станд.}} \times V_{2\text{станд.}} \times a) = \\ &= (17040 \text{ мм}^2 \times 0,12500 \text{ г} \times 50 \text{ мл} \times 5 \text{ мл}) / (15500 \text{ мм}^2 \times 50 \text{ мл} \times 25 \text{ мл} \times 1 \text{ мл}) = \\ &= 0,0274 \text{ г/мл} \approx 0,027 \text{ г/мл или } 27 \text{ мг/мл.} \end{aligned}$$

Вывод: фактическое содержание натрия диклофенака в 1 мл раствора натрия диклофенака составляет 27 мг.

5.4. Анализ капель

5.4.1. Хроматографические методы анализа

Пример 276

Идентификация и количественное определение содержания действующих веществ в составе капель для приёма внутрь «Корвалол» по ФС 42-2277-94.

Состав:

Этиловый эфир α-бромизовалериановой кислоты (ФС 42-3096-94) – 20 г.

Фенобарбитала (ФС 42-2424-93) – 18,26 г.

Натрия едкого (ГОСТ 4328-77, х.ч) – 3,15 г.

Масла мяты перечной (ГФ X, ст. 477) – 1,42 г.

Спирта этилового ректифицированного (ГОСТ 5962-67) – 580 мл.

Воды очищенной (ФС 42-2619-89) – 420 мл.

Условия хроматографирования: газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором, колонка длиной 3 м, внутренним диаметром 3 мм, заполненная сорбентом 5% ПЭГ-1500 на хроматоне N-AW, зернением ОД 6-0,20 мм, температура термостата колонки 120°C, температура испарителя 180°C, скорость газа-носителя азота 30 мл/мин.

Идентификация: пробу препарата 2 мл и 2 мл раствора образца свидетеля ментола вводят в газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором.

Количественное определение: 5 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 1 мл раствора внутреннего стандарта и перемешивают. По 5 мл полученного раствора и раствора РСО этилового эфира α-бромизовалериановой кислоты вводят попеременно в газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором, получают по три хроматограммы α-бромизовалериановой кислоты.

Результаты идентификации.

Наблюдают пик ментола. Отличие времени удерживания раствора ментола не превышает 2,0%.

Вывод: лекарственная форма приготовлена удовлетворительно по показателю «Подлинность».

Результаты количественного определения. Содержание этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты рассчитывают по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{S_{\text{станд.}}^{\text{''}} \times a \times S_{\text{иссл.}}}{S_{\text{станд.}}^{\text{'}} \times S_{\text{станд.}} \times V_{\text{нп.}}} \quad (5.19)$$

Содержание этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты в 1 мл препарата должно быть от 0,019 до 0,021 г.

$$C_{\text{иссл.}} = (3245,5 \times 0,1267 \text{ г} \times 1378,0) / (2759,5 \times 2055,0 \times 5 \text{ мл}) = 0,020 \text{ г.}$$

Вывод: лекарственная форма приготовлена удовлетворительно по показателю «Количественное содержание» 0,020 г (норма для этилового эфира α -бромизовалериановой кислоты в интервале от 0,019 г до 0,021 г).

5.5. Анализ газообразных лекарственных форм (аэрозолей)

5.5.1. Спектрофотометрические методы анализа

Пример 278 (для самостоятельного расчёта)

Анализируется аэрозоль «Ингалипт» состава:

Состав на один баллон: (15 мл); (30 мл):

Стрептоцида растворимого 0,375 г – 0,75 г.

Норсульфазола-натрия 0,375 г – 0,75 г.

Тимола 0,0075 г – 0,015 г.

Масла эвкалиптового 0,0075 г – 0,015 г.

Масла мяты перечной 0,0075 г – 0,015 г.

Спирта этилового 0,9 г – 1,8 г.

Сахара-рафинада 0,75 г – 1,5 г.

Глицерина 1,05 – 2,1 г.

Твина-80 0,45 – 0,9 г.

Воды очищенной до 15 мл – до 30 мл.

Азота от 0,15 до 0,2 г – от 0,3 до 0,4 г.

2 мл препарата и 2 мл раствора рабочих стандартных образцов (PCO) норсульфазола и стрептоцида растворимого помещают в мерные колбы вместимостью соответственно 200 и 100 мл, доводят объем водой очищенной до метки и перемешивают. По 2 мл каждого из полученных растворов переносят в мерные колбы вместимостью 100 мл, прибавляют по 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, доводят объемы растворов водой очищенной до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длинах волн 268 и 291 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют воду очищенную.

При количественном определении стрептоцида и норсульфазола используют следующие коэффициенты, вводимые в расчётную формулу: (–1,1270), 1,8770 – для норсульфазола-натрия, 1,6935, (–0,9435) – для стрептоцида растворимого.

Приготовление раствора PCO норсульфазола и стрептоцида растворимого: 0,4140 г (точная навеска) норсульфазола (ФС 42-2741-90), высушенного до постоянной массы при температуре 100°C, количественно переносят 20 мл 0,1 М раствора натра едкого в мерную колбу вместимостью 50 мл и взбалтывают до рас-

творения. 0,6250 г (точная навеска) стрептоцида растворимого (ГФ Х, ст. 635), высушенного до постоянной массы при температуре 100°C, количественно переносят 20 мл воды очищенной в ту же мерную колбу вместимостью 50 мл, взбалтывают до растворения, доводят объем раствора водой очищенной до метки и перемешивают. Срок годности раствора в защищенном от света месте 7 сут.

Используются формулы:

количественное определение норсульфазола-натрия (г/баллон):

$$C_{\text{иссл.}} = (-1,1270) \times \frac{D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1}}{D_{\text{станд.}}^{\lambda_1}} + 1,8770 \times \frac{D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2}}{D_{\text{станд.}}^{\lambda_2}} \quad (5.20)$$

где

–1,1270 и 1,8770 – расчётные коэффициенты (безразмерные величины).

λ_1 – длина волны 268 нм; λ_2 – длина волны 291 нм.

Количественное определение стрептоцида растворимого (г/баллон):

$$C_{\text{иссл.}} = (1,6935) \times \frac{D_{\text{иссл.}}^{\lambda_1}}{D_{\text{станд.}}^{\lambda_1}} + (-0,9435) \times \frac{D_{\text{иссл.}}^{\lambda_2}}{D_{\text{станд.}}^{\lambda_2}} \quad (5.21)$$

где

1,6935 и –0,9435 – расчётные коэффициенты (безразмерные величины).

λ_1 – длина волны 268 нм; λ_2 – длина волны 291 нм.

Предложен модифицированный метод Фирордта российскими учёными (А. С. Саушкина, В. А. Карпенко, г. Пятигорск) на анализ активных компонентов аэрозоля «Олазоль»: левомецетина, анестезина, каротиноидов масла облепихового. Оптимальные аналитические длины волн для количественного определения левомецетина, анестезина определены путём расчёта информационных коэффициентов Каца – Розкина. Разработана методика, позволяющая производить количественное определение левомецетина, анестезина в аэрозоле «Олазоль» без разделения в присутствии каротиноидов облепихового масла. Относительная погрешность при количественном определении левомецетина составляет $\pm 3,2\%$, анестезина – $\pm 1\%$. Одновременно модифицирован и способ расчёта количественного определения суммы каротиноидов в пересчёте на бета-каротин на основе удельного показателя погашения бета-каротина.

Изучение УФ-спектров в 95% этаноле показало, что полосы поглощения левомецетина и анестезина налагаются в диапазоне от 200 до 350 нм. При этом поглощением каротиноидами облепихового масла можно пренебречь. В табл. 37 приведены аналитические длины волн и информационные коэффициенты левомецетина и анестезина (растворитель – 95% этанол).

Таблица 37

**Аналитические длины волн и информационные коэффициенты
левомецетина и анестезина (растворитель – 95% этанол)**

Ингредиент	Длина волны (λ), нм	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	Информационный коэффициент (τ_i)	Аналитический коэффициент (a_i)
Левомецетин	274	329	0,723	6,4499
	293	218	0,855	5,4499
Анестезин	293	1286	0,145	2,0910
	274	857	0,277	1,0910

Пример 278

Подвергается фармацевтическому анализу аэрозоль «Олазол» (1 баллон 80 г) следующего состава:

Масла облепихового 7,2

Левомецетина 2,16

Анестезина 2,16

Кислоты борной 0,36

Триэтаноламина 2,16

Ланолина безводного 0,36

Кислоты стеариновой 2,88

Глицерина дистиллированного 7,2

Воды очищенной 47,52

Хладона 12 8,0

Методика анализа: около 1,6 г (точная навеска) лекарственного препарата вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл 95% этанола, доводят объём раствора до метки, перемешивают, фильтруют (раствор А). 1 мл раствора А доводят этанолом 95% до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной поглощающего слоя в 1 см при длине волны 274 и 293 нм. Раствор сравнения – 95% этанол. Параллельно в тех же условиях измеряют оптическую плотность многокомпонентного стандарта.

Методика приготовления стандартных спиртовых растворов левомецетина и анестезина (многокомпонентного стандарта): в мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 0,05 г (точная навеска) левомецетина; 0,05 г (точная навеска) анестезина, растворяют в 50 мл 95% этанола, доводят этим же растворителем до метки в 100 мл (раствор В). 1 мл раствора В доводят 95% этанолом до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл (раствор С).

Для количественной оценки в анализируемом растворе левомецетина, анестезина и суммы каротиноидов в пересчёте на бета-каротин была приготовлена модельная смесь «Олазол» и количественно расчёт производился по методу Фирордта: значения оптических плотностей модельной смеси в 6 измерениях для левомецетина при указанных значениях длинах волн: $D_{\text{иссл.}}^{274}$: 1,182; 1,184; 1,182; 1,196; 1,198; 1,167. $D_{\text{иссл.}}^{293}$: 1,492; 1,492; 1,497; 1,497; 1,512; 1,1473. Для анестезина $D_{\text{иссл.}}^{274}$: 1,182; 1,184; 1,182; 1,196; 1,198; 1,167. $D_{\text{иссл.}}^{293}$: 1,496; 1,492; 1,497; 1,497; 1,512; 1,473.

В результате трёх последовательных измерений оптической плотности спиртового раствора «Олазол» для целей количественного определения суммы каротиноидов были взяты следующие навески: 1,69310; 1,75375; 1,68775. Соответствующие им оптические плотности: 0,82329; 0,82129; 0,83180.

Расчёт значений оптических плотностей стандартных спиртовых растворов левомецетина и анестезина при длинах волн 274 и 293 нм.

$$D_{\text{станд.}} = E_{1\text{см}}^{1\%} \times C_{\text{станд.}} \times L$$

Расчёт концентрации стандартного раствора левомицетина (моль/л):

$$(0,05 \text{ г} \times 1 \text{ мл}) / (100 \text{ мл} \times 50 \text{ мл}) = 0,00001 \text{ г/мл} = 0,01 \text{ г/л.}$$

М.м. (левомицетин) = 323,13 г/моль.

$$0,01 \text{ г/л} / 323,13 \text{ г/моль} = 0,0000309 \text{ моль/л.}$$

Расчёт концентрации стандартного раствора анестезина (моль/л):

$$(0,05 \text{ г} \times 1 \text{ мл}) / (100 \text{ мл} \times 50 \text{ мл}) = 0,00001 \text{ г/мл} = 0,01 \text{ г/л.}$$

М.м. (анестезина) = 165,10 г/моль.

$$0,01 \text{ г/л} / 165,10 \text{ г/моль} = 0,000606 \text{ моль/л.}$$

Для стандартного раствора левомицетина при длине волны 274 нм:

$$D_{\text{станд.}} = 329 \times 0,0000309 \text{ моль/л} \times 1 \text{ см} = 0,0102.$$

Для стандартного раствора левомицетина при длине волны 293 нм:

$$D_{\text{станд.}} = 218 \times 0,0000309 \text{ моль/л} \times 1 \text{ см} = 0,0067.$$

Для стандартного раствора анестезина при длине волны 274 нм:

$$D_{\text{станд.}} = 857 \times 0,0000309 \text{ моль/л} \times 1 \text{ см} = 0,026.$$

Для стандартного раствора анестезина при длине волны 293 нм:

$$D_{\text{станд.}} = 1286 \times 0,0000309 \text{ моль/л} \times 1 \text{ см} = 0,040.$$

Результаты количественного определения модельной смеси «Олазол» методом Фирордта (табл. 38).

Расчёты количественного определения левомицетина в модельной смеси:

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{\left[6,4499 \times \frac{D_{\text{иссл.}}^{274}}{D_{\text{станд.}}^{274}} - 5,4499 \times \frac{D_{\text{иссл.}}^{293}}{D_{\text{станд.}}^{293}} \right] \times a_{\text{станд.}} \times 100\%}{a} \quad (5.22)$$

Таблица 38

Результаты количественного определения модельной смеси

«Олазол» по методу Фирордта

$D_{\text{иссл.}}^{274}$	$D_{\text{иссл.}}^{293}$	$C_{\text{иссл.}}, \%$	Метрологические характеристики
Левомицетин			
1,182	1,492	98,42	$\bar{X} = 100,6$
1,184	1,492	101,27	$S_x = 3,0619$
1,182	1,497	98,00	$S_{\bar{x}} = 1,2497$
1,196	1,497	106,47	$\Delta \bar{X} = 3,2118$
1,198	1,512	101,51	$\varepsilon = 3,2$
1,167	1,1473	98,83	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 100,6 \pm 3,2$
Анестезин			
1,182	1,496	102,05	$\bar{X} = 101,5$
1,184	1,492	101,31	$S_x = 0,9474$
1,182	1,497	102,18	$S_{\bar{x}} = 0,3867$
1,196	1,497	100,91	$\Delta \bar{X} = 0,9938$
1,198	1,512	102,84	$\varepsilon = 1,0$
1,167	1,473	100,19	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 101,5 \pm 1,0$

Содержание левомицетина в трёх последовательных измерениях составляет: 1,99 г, 2,12 г, 2,10 г. Среднее значение: 2,07 г.

Содержание анестезина в трёх последовательных измерениях составляет: 2,04 г, 2,33 г, 2,09 г. Среднее значение: 2,15 г.

Для количественного определения суммы каротиноидов масла облепихового определяют оптическую плотность раствора А на спектрофотометре в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см и длине волны 450 нм. Раствор сравнения – 95% этанол. Удельный показатель поглощения бета-каротина при длине волны 450 нм составляет 2500.

Содержание суммы каротиноидов рассчитывают по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times 100 \text{ мл} \times 100 \text{ мл} \times 1000}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times 100 \text{ мл} \times a} = \frac{D_{\text{иссл.}} \times 40}{a} \quad (5.23)$$

$$C_{\text{иссл.}} = D_{\text{иссл.}} \times 40 / a = 0,82329 \times 40 / 1,69310 = 19,45 \text{ мг\%}.$$

$$C_{\text{иссл.}} = D_{\text{иссл.}} \times 40 / a = 0,82129 \times 40 / 1,75375 = 18,73 \text{ мг\%}.$$

$$C_{\text{иссл.}} = D_{\text{иссл.}} \times 40 / a = 0,83180 \times 40 / 1,68775 = 19,71 \text{ мг\%}.$$

Среднее значение трёх измерений: 19,27 мг%.

Вывод: содержание в образцах аэрозоля «Олазоль» левомицетина составляет 2,07 г (норма – 1,84–2,48 г / 80 г), анестезина – 2,15 г (норма – 1,84–2,48 г / 80 г), суммы каротиноидов масла облепихового в пересчёте на бета-каротин – 19,27 мг% (норма – не менее 11,02 мг / 80 г). По количественному содержанию левомицетина, анестезина и суммы каротиноидов аэрозоль «Олазоль» приготовлен удовлетворительно.

5.6. Анализ пластырей медицинских, салфеток медицинских

5.6.1. Спектрофотометрические методы анализа

Пример 279

Салфетки полифункциональные «Колетекс». ТУ 17-09-14-375-91. Салфетки представляют собой текстильную основу, содержащую иммобилизованные лекарственные средства. Салфетки предназначены для использования в качестве лечебно-профилактического средства для первичного закрытия травмированных тканей, ушитых ран, для закрытия инфицированных и гранулирующих ран, трофических язв, в повязках пластырного типа.

Салфетки содержат фурагин, хлоргексидина биглюконат, флакумин и др. активные вещества. В качестве текстильного носителя используется трикотажное полотно из текстурированной полиамидной нити, полифункциональное трикотажное полотно из смеси хлопковискозной пряжи и полиэфирных волокон. Полисахариды: натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, натрия альгинат.

Определение поверхностного содержания фурагина.

Приготовление стандартного раствора фурагина и построение его калибровочного графика. В предварительно взвешенную мерную колбу помещают 0,002 г РСО фурагина и снова взвешивают. Приливают 90–100 мл воды очищенной, растворяют фурагин при постоянном перемешивании магнитной мешалкой. Рассчитывают концентрацию фурагина в 1 мл раствора, она должна находиться в пределах от 0,00002 до 0,000005 г/мл. Используется только свежеприготовленный раствор фурагина. В химический стакан ёмкостью 50 мл помещают от 1 до 5 мл стандартного раствора фурагина с интервалом 1 мл и

приливают воду очищенную до 5 мл. Измеряют на спектрофотометре оптическую плотность или концентрацию фурагина в полученных калибровочных растворах при длине волны 396 нм. Раствор сравнения – вода очищенная, и строят калибровочный график или определяют множитель перевода оптической плотности в концентрацию по шкале прибора.

Ход испытаний: участок салфетки площадью 10 кв. см помещают в химический стакан вместимостью 150 мл. Стакан ставят на магнитную мешалку, приливают 50 мл воды очищенной и перемешивают в течение 15 мин. Экстракт сливают в стакан вместимостью 150 мл. Стакан и салфетку ополаскивают 10 мл воды очищенной и сливают в стакан с экстрактом. На спектрофотометре измеряют концентрацию фурагина в экстракте или оптическую плотность (в этом случае концентрация определяется по калибровочному графику).

Концентрация суммарная экстракта составила 0,000004 г/мл. Площадь салфетки, взятая на анализ, составила 10 см².

Определение содержания фурагина на поверхности салфетки производят по формуле

$$C_{\text{иссл.}} = \frac{C_{\text{экстр.}} \times V_{\text{экстр.}}}{S} \quad (5.24)$$

$$C_{\text{иссл.}} = C_{\text{экстр.}} \times V_{\text{экстр.}} / S = 0,000004 \text{ г/мл} \times 150 \text{ мл} / 10 \text{ см}^2 = 0,00006 \text{ г/см}^2.$$

Вывод: поверхностное содержание фурагина в салфетке «Колетекс» составило 0,00006 г/см².

Глава 6. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА МАТЕРИАЛОВ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ОПРЕДЕЛЕНИЙ

Любая статистическая обработка результатов исследований начинается с правильного составления статистических таблиц с последующим переносом данных из таблицы в электронные таблицы статистических компьютерных программ. Второй этап – проверка вида распределения данных по критериям Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка или F-критерия Фишера (нормальное или ненормальное распределение). Результаты химического эксперимента имеют зачастую нормальное распределение, следовательно, согласно ГФ рассчитываются t-критерием Стьюдента для зависимых выборок.

Цель всех химических исследований – расчёт результатов, значения которых будут наиболее близки к концентрации раствора вещества. Идеальный расчёт – подсчёт среднего значения при бесконечно большом количестве измерений. В практике химического анализа эксперт имеет ограниченное число измерений, которое называется выборкой.

Прежде чем рассчитать среднее арифметическое значение серии из n результатов химических исследований, последние должны быть оценены на предмет наличия промахов, т. е. грубых отклонений. Прوماхи рассчитываются по размаху варьирования.

Размах варьирования – это разница между двумя крайними значениями полученных результатов, расположенных в результате ранжирования от меньшего к большему значению. Далее для подозрительного значения рассчитывают Q-критерий, который определяется отношением

$$Q = \frac{x_2 - x_1}{x_{\max} - x_{\min}} \quad (5.25)$$

где

x_1 – подозрительное значение; x_2 – ближайшее значение к подозрительному значению.

Значение Q сопоставляют с табличными значениями. Полученное значение будет являться ошибочным, если $Q > Q_{\text{табл.}}$ при данном числе определений n и выбранной доверительной вероятности.

Доверительная вероятность p – это соответствие экспериментального результата истинной величине. Как правило, она имеет значение 0,95 или 95%.

Метрологические характеристики для статистического подсчёта результатов химического эксперимента:

1. Среднее арифметическое значение – значение, которое при выборке соответствует истинному значению:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (5.26)$$

2. Стандартное отклонение – мера рассеивания относительного среднего арифметического:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

3. Относительное стандартное отклонение:

$$s_r = \frac{s}{\bar{X}} \quad (5.27)$$

Стандартное отклонение и относительное стандартное отклонение характеризуют воспроизводимость результатов химического анализа; чем они меньше, тем лучше воспроизводимость.

4. Стандартное отклонение среднего:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n \times (n-1)}} \quad (5.28)$$

5. Доверительный интервал – интервал, в котором с данной доверительной вероятностью находится истинное значение определяемой величины:

$$\bar{X} \pm \Delta x = \bar{X} \pm t_{p,n} s_{\bar{x}} = \bar{X} \mp \frac{t_{p,n} s}{\sqrt{n}} \quad (5.29)$$

где

$t_{p,n}$ – коэффициент Стьюдента при заданной доверительной вероятности и числу степеней свободы (количеству проведенных исследований).

6. Относительная погрешность среднего результата:

$$\delta_{\bar{x}} = \frac{\Delta x \times 100\%}{\bar{X}} \quad (5.30)$$

Пример 280

Провести статистическую обработку результатов химического исследования: определения массовой доли субстанции в лекарственном препарате. Получены следующие значения: 96,6%, 95,4%, 95,5%, 96,5%, 96,2%, 94,6%, 96,7%.

1. Ранжируем ряд полученных значений от меньшего к большему значению:

94,6%, 95,4%, 95,5%, 96,2%, 96,5%, 96,6%.

2. Рассчитываем размах варьирования:

96,6% – 94,6% = 2%.

3. Рассчитываем Q-значение для самого меньшего, как подозрительного, значения, т. е. для 94,6%.

$$Q = \frac{x_2 - x_1}{x_{\max} - x_{\min}}$$

$Q = (x_2 - x_1) / (x_{\max} - x_{\min}) = (95,4\% - 94,6\%) / (96,6\% - 94,6\%) = 0,4$.

Табличное значение $Q_{\text{табл.}}$ для числа степеней свободы ($n = 7$) при уровне доверительной вероятности в 95% составляет 0,48. $Q < Q_{\text{табл.}}$ Следовательно

но, проверяемое значение не является промахом и его следует оставить для статистических расчётов (табл. 39).

Таблица 39

Данные по статистическому расчёту химического эксперимента

№ п/п	Среднее значение исследований, %	$x_i - \bar{X}, \%$	$(x_i - \bar{X})^2, \%$
1	96,60	$96,60 - 95,93 = +0,67$	0,4489
2	95,40	$95,40 - 95,93 = -0,53$	0,2809
3	95,50	$95,50 - 95,93 = -0,43$	0,1849
4	96,50	$96,50 - 95,93 = +0,57$	0,3249
5	96,20	$96,20 - 95,93 = +0,27$	0,0729
6	94,60	$94,60 - 95,93 = -1,33$	1,7689
7	96,70	$96,70 - 95,93 = +0,77$	0,5929
–	95,93	–	$\sum (x_i - \bar{X})^2 = 3,6743$

4. Расчёт стандартного отклонения:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

$$s = (3,6743 / 7 - 1)^{0,5} = 0,78$$

5. Расчёт относительного стандартного отклонения:

$$s_r = \frac{s}{\bar{X}}$$

$$s_r = s / \bar{X} = 0,78 / 95,93 = 0,00813$$

6. Расчёт стандартного отклонения среднего:

$$s_{\bar{X}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n \times (n-1)}}$$

$$s_{\bar{X}} = s / n^{0,5} = 0,78 / 7^{0,5} = 0,78 / 2,65 = 0,2943.$$

7. Расчёт доверительного интервала:

$$\bar{X} \pm \Delta x = \bar{X} \pm t_{p,n} s_{\bar{X}} = \bar{X} \mp \frac{t_{p,n} s}{\sqrt{n}}$$

$$\Delta W = t_{0,95;7} s_w = 2,57 \times 0,2943 = 0,756.$$

$$W(\%) = 95,93 \pm 0,756.$$

8. Расчёт относительной погрешности среднего результата:

$$\delta_{\bar{X}} = \frac{\Delta x \times 100\%}{\bar{X}}$$

$$\delta x = \Delta x \times 100\% / \bar{X} = 0,756 \times 100\% / 95,93\% = 0,79\%.$$

Глава 7. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ

Задачи для самостоятельной подготовки имеют сквозную нумерацию через все основные темы по фармацевтической химии и семестры в количестве 107.

Определение золы, потери в массе при прокаливании, остатка после прокаливании

1. Рассчитайте содержание общей золы в траве пустырника, если масса тигля – 17,8432 г, навеска травы пустырника – 2,1084 г. Масса тигля после озоления и прокаливании до постоянного значения составила: первое взвешивание – 18,0634 г; второе взвешивание – 18,0631 г. Влажность травы пустырника – 13%. Соответствует ли содержание общей золы требованиям ФС (не более 12%)? **Ответ:** $X = 11,99\%$.

2. Рассчитайте остаток после прокаливании угля активированного (не более 4%), если масса тигля с навеской вещества до прокаливании – 36,8744 г, после прокаливании – 35,9143 г. Масса тигля – 35,8762 г. **Ответ:** $X = 3,28\%$.

3. Соответствует ли магнезия оксид требованиям ФС по показателю «Потеря в массе при прокаливании» (не более 5,0%), если масса тигля с навеской вещества до прокаливании составила – 24,7692 г, после прокаливании – 24,7442 г, масса пустого тигля – 24,2588 г? **Ответ:** $X = 95\%$. Не соответствует требованию НД.

4. При определении общей золы в корне женьшеня масса пустого тигля 13,8576 г, масса тигля с навеской – 16,7382 г. Масса тигля после озоления и прокаливании до постоянного значения – 13,9686 г. Соответствует ли корень женьшеня требованиям ФС по показателю «Зола общая» (не более 5%), если влажность анализируемого сырья – 12,5%? **Ответ:** $X = 4,4\%$. Соответствует требованию НД.

Определение потери в массе при высушивании, содержания влаги и летучих веществ

5. При определении потери в массе при высушивании магнезия пероксида масса бюкса – 18,3176 г, масса бюкса с навеской вещества до высушивания – 18,8342 г, после высушивания: первое взвешивание – 18,8086 г, второе взвешивание – 18,8084 г. Рассчитайте потерю в массе при высушивании магнезия пероксида в %. Соответствует ли она требованию ФС (должно быть не более 4,5%)? **Ответ:** $C_x = 5,0\%$. Не соответствует требованию ФС.

6. При определении воды по методу К. Фишера на титрование навески бенфотиамин массой 0,05078 г пошло 1,45 мл реактива, на контрольный опыт – 0,4 мл. При установке титра реактива К. Фишера на титрование навески воды массой 0,04214 г пошло 10,8 мл реактива, а контрольном опыте – также 0,4 мл. Соответствует ли субстанция бенфотиамин требованию ФС по показателю «Вода» (должно быть не более 9,00%)? **Ответ:** $T_{\text{реакт.}} = 0,004050$ г/мл. $C_x = 8,4\%$. Соответствует требованию ФС.

7. Соответствует ли влажность дёгтя берёзового требованию ФС (не более 0,5%), если при определении её методом дистилляции использована навеска анализируемого образца массой 10,5042 г, масса воды в градуированной пробирке приёмника составляет 0,05 мл? **Ответ:** $C_x = 0,48\%$. Соответствует требованию ФС.

8. При определении показателя «Потеря в массе при высушивании» для субстанции натрия цитрата для инъекций массой 0,50295 г. Масса пустого бюкса – 19,35784 г, масса бюкса с навеской после высушивания до постоянного значения – 19,74631 г. Соответствует ли субстанция данному показателю в соответствии с требованием ФС (должно быть не менее 25% и не более 28%)? **Ответ:** $C_x = 24,75\%$. Не соответствует требованию ФС.

9. Соответствует ли кориандровое масло требованию ФС по показателю содержания влаги (должно быть не более 0,5%), если для её определения методом дистилляции была взята навеска масла массой 50,0954 г? Объём воды в градуированной пробирке приёмника составил 0,225 мл. **Ответ:** $C_x = 0,45\%$. Соответствует требованию ФС.

Титрованные растворы. Установка титра.

Стандартизация титрованных растворов

10. Рассчитайте навеску калия бромата для приготовления 500 мл титрованного раствора с концентрацией 0,1 моль/л ($УЧ = \frac{1}{6} KBrO_3$). М.м. калия бромата = 167,01 г/моль. **Ответ:** $a_{\text{задан.}} = 1,39$ г.

11. Какую навеску калия перманганата (М.м. = 158,0 г/моль) необходимо взять, чтобы приготовить 2 л титрованного раствора с концентрацией 0,1 моль/л ($УЧ = \frac{1}{5} KMnO_4$). Как довести значение поправочного коэффициента до нормы, если он равен 1,06. **Ответ:** $a_{\text{задан.}} = 6,32$ г, $V_{\text{воды}} = 0,38$ мл.

12. Как приготовить 1 моль/л раствора серебра нитрата при наличии фиксанала, содержащего 0,1 моль / 0,5 л указанного вещества. **Ответ:** $V_{\text{колбы}} = 50$ мл.

13. Рассчитайте титр 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной по натрия бензоату с М.м. = 144,11 г/моль. **Ответ:** $T = 0,014411$ г/мл.

14. Рассчитайте титр-соответствие 0,1 моль/л раствора калия бромата ($УЧ = 1/6$) по салициловой кислоте (М.м. = 144,11 г/моль), тимолу (М.м. = 150,22 г/моль). **Ответ:** $T = 0,02302$ г/мл и $T = 0,003756$ г/мл соответственно.

15. При стандартизации раствора 0,1 моль/л натрия гидроксида на титрование 0,49846 г калия гидрофталата (М.м. = 204,23 г/моль) пошло 23,7 мл приготовленного раствора натрия гидроксида. Приведите уравнения проходящих реакций. Рассчитайте поправочный коэффициент (К) приготовленного титрованного раствора и при необходимости приведите расчёты и условия приведения его до нормального значения, если для приготовления 2 л этого титрованного раствора использована навеска кристаллического натрия гидроксида массой 32,00 г. **Ответ:** $K = 1,03$. Разбавить, добавив 60 мл воды очищенной.

16. Рассчитайте объём мерной колбы, при использовании которой можно приготовить 1 моль/л раствора натрия тиосульфата из фиксанала, содержащего 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата. **Ответ:** мерная колба вместимостью 100 мл.

17. Рассчитайте объём мерной колбы, с помощью которой можно приготовить раствор кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,5 моль/л из фиксанала, содержащего 0,1 моль/л кислоты хлористоводородной. **Ответ:** мерная колба вместимостью 200 мл.

18. При стандартизации 2 л 0,1 моль/л раствора натрия нитрита на титрование 0,1965 г кислоты сульфаниловой (М.м. = 173,19 г/моль) пошло

11,05 мл приготовленного раствора натрия нитрита. Рассчитайте поправочный коэффициент К. Что нужно сделать, чтобы поправочный коэффициент довести до нормального значения? Приведите расчёты. **Ответ:** $K = 1,027$. Разбавить, прибавив 54 мл воды очищенной.

19. Рассчитайте поправочный коэффициент К для 0,5 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, если на титрование навески массой 0,59911 г натрия карбоната (М.м. = 105,99 г/моль) пошло 23,80 мл приготовленного раствора кислоты хлористоводородной. Приведите расчёты доведения К до нормального значения, если для приготовления титрованного раствора 210 мл концентрированной кислоты хлористоводородной довели объём до метки в мерной колбе вместимостью 5 л? **Ответ:** $K = 0,95$. Укрепить раствор, добавив 10,5 мл раствора кислоты хлористоводородной концентрированной.

20. При стандартизации раствора калия йодата с концентрацией 0,1 моль/л (УЧ = $\frac{1}{6}$ KIO_3) по методике ГФ XI на титрование 20,0 мл приготовленного раствора калия йодата затрачено 19,2 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата ($K = 1,00$). Приведите уравнения происходящих реакций. Рассчитайте поправочный коэффициент (К) приготовленного титрованного раствора. При необходимости приведите расчет доведения К до нормы. Для приготовления 3 л указанного титрованного раствора была взята навеска калия йодата массой 10,701 г. **Ответ:** С.э. = 0,100 н. Доведение К до нормы не требуется.

21. Рассчитайте поправочный коэффициент 0,5 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, если на титрование 0,59911 г натрия карбоната (М.м. = 105,99 г/моль) пошло 23,80 мл приготовленного раствора. Приведите расчет доведения К до нормы, если для приготовления титрованного раствора 210 мл концентрированной хлористоводородной кислоты довели водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 5 л. **Ответ:** $K = 1,104$. V (воды) = 520 мл.

Определение азота в азотсодержащих органических лекарственных веществах методом Кьельдаля

22. Дайте обоснование количественному определению пирacetama по методике ФС 42-1943-99: около 0,15 г вещества (точная навеска) растворяют в 4 мл воды очищенной в колбе Кьельдаля. Колбу присоединяют к прибору для определения азота; из воронки медленно прибавляют 45 мл 30% раствора натрия гидроксида и отгоняют аммиак в приёмник с 15 мл раствора кислоты борной и 0,3 мл индикатора. Отгонку ведут до получения 150 мл отгона. Отгон титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной. Рассчитайте молярную массу эквивалента и титр по определяемому веществу. М.м. пирacetama = 142,2 г/моль. **Ответ:** М.э. = 142,2 г/моль•экв, $T = 0,01422$ г/мл.

23. Дайте обоснование методу Кьельдаля на примере оксафенамида по методике ГФ X (с. 502): около 0,25 г препарата (точная навеска) помещают в колбу Кьельдаля емкостью 250 мл, прибавляют 1 г растертой смеси калия сульфата и меди сульфата, взятых в отношении 10:1, 0,2 г селена и 7 мл кислоты серной концентрированной. Колбу закрывают воронкой и содержимое кипятят в течение 2–3 ч. Затем смесь охлаждают, приливают 20 мл воды очищенной, присоединяют к прибору для определения азота. Через воронку прибавляют 40 мл 30% раствора натрия гидроксида и продолжают перегонку до получения 100 мл от-

гона. Отгон титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной. Ответ подтвердите химизмом реакций. Выведите молярную массу эквивалента и титр по определяемому веществу. М.м. оксафенамида = 229,24 г/моль. **Ответ:** М.э. = 229,24 г/моль•экв, $T = 0,022924$ г/мл.

24. Приведите уравнения реакций количественного определения салициламида (М.м. = 137,14 г/моль) по методу Кьельдаля, укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, объём 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной ($K = 1,02$), который пойдёт на титрование навески салициламида массой 0,2032 г. **Ответ:** М.э. = 137,14 г/моль•экв, $T = 0,013714$ г/мл, $V = 14,52$ мл.

*Определение допустимого предела примесей при приготовлении
эталонных растворов*

25. Рассчитайте предельно допустимое содержание хлорид-ионов в препарате «кислота глютаминовая», если, согласно ФС, испытания на них проводят следующим образом: 0,1 г препарата взбалтывают с 25 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытания на хлорид-ионы. Эталонный раствор на хлориды содержит 0,002 мг хлорид-иона в 1 мл. М.м. натрия хлорида = 58,44 г/моль, из них доля хлорид-иона = 35,5 г/моль. **Ответ:** $a_{\text{пред.}} = 1,25 \cdot 10^{-6}\%$.

26. Рассчитайте навеску для приготовления 250 мл эталонного раствора хлорид-иона. 0,002 мг хлор-иона в 1 мл раствора дают по реакции с реагентом хорошо заметную опалесценцию. М.м. соли = 58,44 г/моль. А.м. хлора = 35,45 г/моль. **Ответ:** a (соль) = 0,0825 г.

27. Рассчитайте навеску кальция карбоната, необходимую для приготовления эталонного раствора А на ионы кальция (100 мл), если концентрация эталонного раствора Б составляет 0,03 мг в 1 мл. Раствор Б готовится разведением 10,0 мл раствора А до 1 л. М.м. кальция карбоната = 100,09 г/моль, доля ионов кальция в кальции карбонате – 40,08%. **Ответ:** $a = 0,7485$ г.

28. Рассчитайте навеску для приготовления 500 мл эталонного раствора сульфат-иона. 0,01 мг сульфат-иона в 1 мл раствора дают по реакции с реагентом через 10 мин заметную муть. М.м. соли = 174,27 г/моль. М.м. сульфат-иона = 96,07 г/моль. **Ответ:** a (соль) = 0,91 г.

29. Рассчитайте навеску для приготовления 100 мл эталонного раствора кальций-иона. 0,03 мг кальций-иона в 1 мл раствора дают по реакции с реагентом хорошо заметную муть. М.м. соли = 100,09 г/моль. М.м. кальций-иона = 40,08 г/моль. **Ответ:** a (соль) = 0,75 г.

30. Рассчитайте навеску для приготовления 500 мл эталонного раствора железо (III)-иона из 0,1% раствора железо (III)-иона. 0,003 мг железо (II)- или (III)-иона в 1 мл раствора дают по реакции с реагентом ясное желтое окрашивание. **Ответ:** $a = 1,5$ г.

31. Рассчитайте навеску для приготовления 1000 мл эталонного раствора цинк-иона. 0,005 мг цинк-иона в 1 мл раствора дают по реакции с реагентом хорошо заметную муть. М.м. соли = 81,37 г/моль. М.м. цинк-иона = 65,37 г/моль. **Ответ:** a (соль) = 0,62 г.

32. Рассчитайте навеску для приготовления 200 мл эталонного раствора свинец-иона. 0,0005 мг свинец-иона в 1 мл раствора дают по реакции с реагентом при наблюдении в слое толщиной от 6 до 8 см заметное буроватое окрашивание. М.м. соли = 379,33 г/моль. М.м. свинец-иона = 207,20 г/моль. **Ответ:** а (соль) = 0,018 г.

33. Рассчитайте навеску в мл для приготовления 1000 мл титрованного раствора кислоты серной с концентрацией 0,1 моль/л ($УЧ = \frac{1}{2} H_2SO_4$) из 95% раствора (плотность 1,8340 г/мл). М.м. кислоты серной = 98,07 г/моль. **Ответ:** а (соль) = 0,018 г.

34. Для приготовления эталонного раствора кальций-иона 0,749 г карбоната кальция взбалтывают с 10 мл воды очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл, добавляют кислоту хлористоводородную до растворения, а затем доводят водой очищенной до метки (раствор А). 10 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят водой очищенной до метки (раствор Б). Рассчитайте содержание кальций-иона в мг в 1 мл раствора Б. **Ответ:** $V_{\text{задан.}} = 2,81$ мл.

35. Для приготовления эталонного раствора кальций-иона 0,749 г кальция карбоната взбалтывают с 10 мл воды очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл, добавляют кислоту хлористоводородную до растворения, а затем доводят водой очищенной до метки (раствор А). 1 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят водой до метки (раствор Б). Рассчитайте содержание кальций-иона в мг в 1 мл раствора Б. **Ответ:** а (соль) = 0,0299 г.

Алкоголиметрия в фармацевтическом анализе. Учёт этанола

36. Показатель преломления водно-спиртового раствора составляет 1,34300 при температуре 18°C. Определите содержание этанола в исследуемом растворе при 20°C. **Ответ:** $C_m^{\%} = 18,00\%$.

37. Показатель преломления водно-спиртового раствора составляет 1,34395 при температуре 25°C. Определите содержание этанола в исследуемом растворе при 20°C. **Ответ:** $C_m^{\%} = 21,42\%$.

Электрохимические методы анализа

38. Для определения содержания фенола часто используют кулонометрическое титрование по реакции бромирования. Для выполнения определения 100 мл пробы подкислили до $pH = 4,00$, ввели избыток калия бромиды и оттитровывали фенол электрогенерированным на платиновом аноде бромом. При силе тока в 0,0515 А на титрование затрачено 7 мин 35 с. Рассчитайте содержание (мкг/мл) фенола в воде, приняв плотность воды равной 1 г/мл. **Ответ:** 38 мкг/мл.

Титриметрические методы анализа фармацевтических субстанций в водных растворах

39. Дайте обоснование аргентометрическому методу количественного определения кальция хлорида. Напишите химизм реакции, выведите молярную массу эквивалента и рассчитайте титр анализируемого вещества по 0,1 моль/л

рабочему раствору. М.м. кальция хлорида 6-водного = 219,08 г/моль. **Ответ:** М.э. = 109,54 г/моль•экв, $T = 0,010954$ г/мл.

40. Дайте обоснование меркуриметрическому методу количественного определения натрия хлорида. Напишите химизм реакции, выведите молярную массу эквивалента и рассчитайте титр анализируемого вещества по 0,1 моль/л рабочему раствору. М.м. натрия хлорида = 58,44 г/моль. **Ответ:** М.э. = 58,44 г/моль•экв, $T = 0,005844$ г/мл.

41. Сделайте заключение о качестве дипрофиллина, если на титрование 0,1198 г лекарственного вещества израсходовалось 18,20 мл раствора кислоты хлористоводородной с концентрацией 0,1 моль/л, $K = 1,0000$. Согласно НД, содержание дипрофиллина должно быть не менее 98,5% в субстанции. М.м. дипрофиллина = 254,25 г/моль. **Ответ:** $C = 96,56\%$. Не соответствует НД.

Неводное титрование в фармацевтическом анализе

42. Дайте обоснование ацидиметрическому методу неводного титрования кислоты аминокaproновой по методике ФС 42-2720-96: около 0,1 г вещества (точная навеска) растворяют в 15 мл кислоты уксусной ледяной и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлорной до перехода фиолетового окрашивания в голубовато-зелёное (индикатор кристаллический фиолетовый). М.м. кислоты аминокaproновой = 131,2 г/моль. Напишите химизм реакций, выведите молярную массу эквивалента и рассчитайте титр анализируемого раствора по рабочему раствору. **Ответ:** М.э. = 131,2 г/моль•экв, $T = 0,01312$ г/мл.

43. Согласно USP, субстанция «кокаина гидрохлорид» должна содержать не менее 99,0 и не более 101,1% кокаина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество. Навеску анализируемой субстанции растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты и ртути ацетата (40:10). Добавляют две капли индикатора – кристаллического фиолетового. Титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлорной. Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр соответствия и теоретический объем титранта при количественном определении кокаина гидрохлорида методом кислотно-основного титрования в неводной среде, если масса навески составляет 0,501 г, $K = 1,006$, М.м. кокаина гидрохлорида = 339,8 г/моль. Каково содержание действующего вещества во взятой навеске, если на титрование израсходован объем титранта 14,89 мл? Сделайте вывод о соответствии данной субстанции требованиям НД. **Ответ:** М.э. = 339,8 г/моль•экв, $T = 0,03398$ г/мл, $V_{\text{теор.}} = 14,74$ мл, $C = 101,6\%$. Не соответствует НД.

44. Согласно USP субстанция «атропина сульфат» должна содержать не менее 98,5% и не более 101,0% атропина сульфат в пересчете на сухое вещество. Навеску анализируемой субстанции массой 0,9550 г растворяют в ледяной уксусной кислоте. Титруют 0,1 моль/л раствором хлорной кислоты ($K = 1,000$). Точку эквивалентности определяют потенциометрически. М.м. атропина сульфата = 694,8 г/моль. Каково содержание действующего вещества во взятой навеске, если на титрование израсходован объем титранта 13,5 мл? Сделайте вывод о соответствии данной субстанции требованиям НД. **Ответ:** М.э. = 694,8 г/моль•экв, $T = 0,06948$ г/мл, $C = 98,22\%$. Не соответствует НД.

Расчёт объёма раствора титранта, который может пойти на титрование навески лекарственного вещества

45. Сделайте предварительный расчет объема 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, который должен израсходоваться при количественном определении раствора хинина дигидрохлорида 50% для инъекций. На анализ взято 25 мл раствора, полученного разведением навески 5 мл лекарственной формы в мерной колбе вместимостью 100 мл. М.м. хинина дигидрохлорида = 397,35 г/моль. **Ответ:** $V = 31,46$ мл.

Рефрактометрия

46. При температуре 25°C показатель преломления раствора равен 1,3372, фактор показателя преломления 0,0016. Рассчитайте концентрацию водного раствора при 25°C. **Ответ:** $C = 2,94\%$.

47. Рассчитайте концентрацию раствора кальция хлорида, пользуясь рефрактометрической таблицей, если показатель преломления раствора равен 1,3453. Табличные данные: $n = 1,3445 - 10\%$; $n = 1,3457 - 11,0\%$. **Ответ:** $C = 10,6\%$.

48. 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 рефрактометрический фактор глюкозы. **Ответ:** $F = 0,00142$.

49. Кордиамин и растворы глюкозы для инъекций, согласно НД, количественно определяют методом рефрактометрии. Рассчитывают содержание лекарственного вещества в г в 1 мл раствора. Приведите общую формулу расчета и сделайте заключение о качестве изготовления 5% раствора глюкозы, если n раствора = 1,3403, n воды очищенной = 1,333, F глюкозы безводной = 0,00142, а содержание глюкозы в 1 мл должно быть от 0,0485 до 0,0515 г. **Ответ:** $C = 0,0514$ г/мл. Соответствует НД.

50. Проведите количественное определение ингредиентов в лекарственной смеси следующего состава:

Калия йодида 4,0

Натрия бромида 6,0

Воды очищенной – 200 мл.

Содержание калия йодида определено аргентометрически и равно 4,1 г. Рассчитайте содержание натрия бромида в г, если показатель преломления смеси в растворе составляет $n = 1,3396$, показатель преломления воды очищенной $n_0 = 1,3330$. F калия йодида = 0,00130, F калия бромида = 0,00120. **Ответ:** $C = 6,67$ г.

51. Определить рефрактометрически содержание глюкозы в порошке состава:

Фенобарбитала 0,01

Кальция глюконата 0,25

Глюкозы 0,25.

Содержание фенобарбитала определено методом нейтрализации после отделения его от других компонентов диэтиловым эфиром и равно 0,01 г, каль-

ция глюконата – комплексонометрически, и равно 0,25 г. 0,2 г порошка растворяют в 1,5 мл воды очищенной при нагревании на водяной бане. После охлаждения объём полученного раствора доводят до 2 мл и определяют показатель преломления раствора при 20°C. Рассчитайте содержание глюкозы рефрактометрическим методом. Показатель преломления смеси $n = 1,3472$. Фактор показателя преломления глюкозы составляет $F = 0,00142$; кальция глюконата $F = 0,0016$. **Ответ:** $C = 0,22$ г.

52. Проведите количественное определение ингредиентов в лекарственной смеси следующего состава:

Натрия бромида 2,0

Магния сульфата 5,0

Раствора глюкозы 20% – 200,0.

Содержание натрия бромида проведено меркуриметрически и равно 2 г, магния сульфата – комплексонометрически и равно 5,5 г. Показатель преломления смеси в растворе $n = 1,3622$, показатель преломления воды очищенной $n_0 = 1,333$. Определение проведено при температуре 20°C. F натрия бромида = 0,00133, F магния сульфата = 0,00095, F глюкозы = 0,00142. Рассчитайте содержание глюкозы в микстуре. **Ответ:** $C = 35,8$ г.

53. Проведите количественное определение ингредиентов в лекарственной смеси следующего состава:

Метионина

Глюкозы по 0,25.

Содержание метионина проведено методом нейтрализации по Серенсену и составляет 0,245 г, глюкозу определяют рефрактометрически. 0,16 г порошка растворяют в 1–1,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида при нагревании на водяной бане. После охлаждения раствор доводят раствором натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л до 2 мл и определяют показатель преломления раствора при 20°C. Показатель преломления смеси в растворе $n = 1,3453$, показатель преломления воды очищенной составляет $n_0 = 1,333$. F глюкозы = 0,00142, F метионина = 0,00160. **Ответ:** $C = 0,17$ г.

54. Проведите количественное определение ингредиентов в лекарственной смеси следующего состава:

Кислоты глутаминовой 1,0

Раствора глюкозы 10% – 100,0.

Содержание глутаминовой кислоты определено методом нейтрализации и равно 1 г. Глюкозу определяют рефрактометрически. Показатель преломления смеси в растворе составляет $n = 1,3477$, показатель преломления воды очищенной $n_0 = 1,333$. F глюкозы = 0,00142, F кислоты глутаминовой = 0,00180. **Ответ:** $C = 9,1$ г.

55. Проведите количественное определение ингредиентов смеси состава:

Кофеин-бензоата натрия 1,0

Амидопирин 2,0

Натрия бромида 4,0

Раствора глюкозы 25% – 200,0.

Кофеин-бензоат натрия и амидопирин определяют методом нейтрализации. Кофеин-бензоата натрия содержится 1,05 г, а амидопирин 2,0 г. Натрия бромид определяют меркуриметрически, и его содержание равно 4,5 г. Глюкозу определяют рефрактометрически. Показатель преломления раствора составляет $n = 1,3720$, показатель преломления воды очищенной $n_0 = 1,333$. F амидопирин = 0,00225, F натрия бромида = 0,00134, F кофеина-натрия бензоата = 0,00192, F глюкозы = 0,00142. **Ответ:** $C = 46,13$ г.

56. Проведите количественное определение ингредиентов смеси состава:
Фенобарбитала 0,01
Кальция глюконата 0,25
Глюкозы 0,25.

Фенобарбитал определен методом нейтрализации после отделения его от других ингредиентов эфиром. Содержание его равно 0,01 г. Кальция глюконат определен комплексонометрически. Содержание его равно 0,251 г.

Глюкозу определяют рефрактометрически. 0,2 г порошка растворяют в 1,5 мл воды при нагревании на водяной бане. После охлаждения объем раствора доводят водой очищенной до 2 мл, определяют показатель преломления раствора и воды при 20°C. Показатель преломления смеси в растворе $n = 1,3472$, показатель преломления воды очищенной $n_0 = 1,333$. F кальция глюконата = 0,0016. **Ответ:** $C = 0,085$ г.

57. Дайте заключение о качестве кордиамина по количественному определению (согласно НД содержание кордиамина должно быть 0,240–0,258 г в 1 мл препарата), если при рефрактометрическом определении показатель преломления раствора при температуре 20°C составил 1,3840, показатель преломления воды очищенной = 1,333, F кордиамина = 0,002. **Ответ:** $C = 0,255$ г/мл. Соответствует требованию НД.

58. Сделайте заключение о качестве кордиамина (диэтиламида никотиновой кислоты) 25% для инъекций, если показатель преломления препарата $n = 1,3820$, показатель преломления воды очищенной $n_0 = 1,3330$, фактор показателя преломления кордиамина 0,00200. Содержание лекарственного вещества в 1 мл препарата по ФС должно быть от 0,240 до 0,258 г. **Ответ:** $C = 0,245$ г/мл. Соответствует требованию НД.

59. Лекарственная форма (глазные капли) состава:
Рибофлавина 0,002
Кислоты аскорбиновой 0,02
Раствора глюкозы 2% – 10 мл.

Рассчитайте содержание глюкозы в препарате, если его показатель преломления = 1,3366, показатель преломления воды очищенной = 1,333. Содержание кислоты аскорбиновой, найденное алкалиметрическим методом, составляет 0,0215 г; F 1% раствора кислоты аскорбиновой = 0,00160. F глюкозы = 0,00142. **Ответ:** $C = 0,19$ г.

Поляриметрия

60. Дайте заключение о качестве морфина гидрохлорида по величине удельного вращения (согласно НД, $[\alpha]$ должно быть от -97° до -99°), если при поляриметрическом определении у 2% водного раствора измеренный угол вра-

щения составил $-1,96^\circ$. Толщина поглощающего слоя в трубке составляет 10 см. **Ответ:** $[\alpha] = -98^\circ$. Соответствует требованию НД.

61. Рассчитайте угол вращения 50% водного раствора скополамина гидробромида, если удельное вращение равно 25, толщина слоя жидкости 10 см. **Ответ:** $\alpha = +12,5^\circ$.

62. Рассчитайте величину удельного вращения метотрексата и сделайте заключение о качестве, если угол вращения 1% раствора в растворе натрия карбоната составил $+0,48^\circ$. Длина трубки поляриметра 190 мм. Согласно ФС, величина удельного вращения должна составлять от $+19^\circ$ до $+24^\circ$. **Ответ:** $[\alpha] = +25,26^\circ$. Не соответствует требованию НД.

63. Рассчитайте концентрацию камфоры в растворе, если угол вращения $-3,5^\circ$, удельное вращение $-39,5^\circ$, толщина слоя 9 см. **Ответ:** $C = 9,85\%$.

64. Рассчитайте угол вращения раствора ментола, если концентрация раствора 10%, удельное вращение $= -49^\circ$, толщина слоя 20 см. **Ответ:** $\alpha = -9,8^\circ$.

Фотоколориметрия

65. Рассчитайте содержание левомецитина в субстанции: точную навеску (0,1 г) левомецитина растворяют в 50 мл воды очищенной в мерной колбе на 100 мл при нагревании на водяной бане и после охлаждения объем доводят водой очищенной до метки водой очищенной (раствор А). 10 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора до метки водой очищенной (раствор В). К 5 мл раствора В прибавляют 1 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и постепенно 0,1 г цинковой пыли и оставляют на 15 мин. Жидкость переносят количественно в мерную колбу вместимостью 25 мл, объем доводят до метки, перемешивают и фильтруют. К 1,5 мл фильтрата прибавляют 1 мл 0,1% раствора нитрита натрия и через 3 мин объем доводят до 8 мл. Затем добавляют 2 мл 1% свежеприготовленного щелочного раствора β -нафтола и перемешивают. Через 10 мин измеряют оптическую плотность на ФЭК при 364 нм в кювете с толщиной слоя 5 мм. В качестве контрольного раствора – смесь из 1 мл 0,1% раствора нитрита натрия, 7 мл воды очищенной и 2 мл раствора β -нафтола. Параллельно проводят реакцию с 1,5 мл 0,2% раствора левомецитина (из точной навески 0,1). Данные для расчета: $D_{\text{иссл.}} = 0,32$ – оптическая плотность исследуемого раствора левомецитина; $D_{\text{станд.}} = 0,35$ – оптическая плотность стандартного раствора левомецитина; $a = 0,1017$ – навеска; $C = 0,00002$ г/мл – концентрация стандартного раствора левомецитина. **Ответ:** $C = 0,0183$ г.

Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра

66. Рассчитайте удельный показатель поглощения раствора метандростенолона, если оптическая плотность равна 0,520 при длине волны 245 нм, концентрация раствора 0,001% в 95% этаноле, толщина слоя 10 мм. **Ответ:** $E_{1\%}^{1\text{см}} = 520$ (100 мл/г•см).

67. В препарате «дигитоксин» (ФС 42-2415-85) рассчитать удельный показатель поглощения: около 0,02 г препарата (точная навеска), высушенного при температуре 100–105°C, растворяют в 95% этаноле в мерной колбе вместимостью 50 мл. 5 мл этого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят до метки 95% этанолом. К 5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл раство-

ра натрия пикрата, выдерживают 20 мин при комнатной температуре. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 495 нм и толщине слоя 10 мм равна 0,880. **Ответ:** $E_{1\text{см}}^{1\%} = 440$ (100 мл/г·см).

68. При количественном определении рутина в таблетках «Аскорутин» состав: кислоты аскорбиновой 0,05 г, рутина 0,05 г, вспомогательных веществ до получения таблетки массой 0,33 г спектрофотометрическим методом оптическая плотность раствора, полученного из 0,0305 г порошка растертых таблеток, разведенных в 250 раз, при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм равна 0,380. Оптическая плотность 0,02% раствора РСО рутина, измеренная в тех же условиях, равна 0,395. Средняя масса одной таблетки 0,327. Сделайте заключение о качестве препарата по содержанию рутина, которого в одной таблетке должно быть от 0,04625 до 0,05375 г. **Ответ:** $C_{\text{иссл.}} = 0,516$ г. Не соответствует требованию НД.

69. Таблетки преднизолона 0,001 г. 0,2530 г порошка растертых таблеток поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, взболтали с 50 мл метилового спирта, довели объем колбы тем же растворителем до метки, перемешали и профильтровали. 10 мл полученного фильтрата поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл и довели объем колбы тем же растворителем до метки. У полученного раствора измерили оптическую плотность при длине волны 242 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – метиловый спирт. Параллельно измерили оптическую плотность раствора РСО преднизолона. Сделайте заключение о качестве препарата, если $D_{\text{иссл.}} = 0,425$, $D_{\text{станд.}} = 0,435$, $C_{\text{станд.}} (C_{\text{PCO}}) = 0,0000105$ г/мл. Средняя масса таблетки = 0,0515 г. Содержание преднизолона в одной таблетке по ФС должно быть от 0,00090 до 0,00110 г. **Ответ:** $C_{\text{иссл.}} = 0,001$ г.

Гравиметрия

70. Приведите методику и уравнения реакций количественного определения хинина гидрохлорида (М.м. хинина гидрохлорида двуводно-го = 396,92 г/моль) методом гравиметрии. Рассчитайте фактор пересчёта хинина-основания на хинина гидрохлорид безводный, содержание хинина гидрохлорида в анализируемом образце в пересчёте на сухое вещество (в %), если при использовании навески массой 0,5158 г масса остатка (гравиметрическая форма), доведённая до постоянного значения, составила 0,4168 г. Потеря в массе при высушивании хинина гидрохлорида – 10,0%. М.м. $\text{HCl} = 36,46$ г/моль; М.м. $\text{H}_2\text{O} = 18,01$ г/моль. **Ответ:** $F_{\text{грав.}} = 1,0998$, $\omega = 98,75\%$.

71. Приведите методику и уравнения реакций количественного определения бензилпенициллина в бензилпенициллина натриевой соли (М.м. = 356,38 г/моль) методом гравиметрии согласно ГФ Х: рассчитайте содержание бензилпенициллина в испытуемом образце, если масса навески бензилпенициллина натриевой соли 0,06738 г, масса гравиметрической формы 0,07515 г, гравиметрический фактор – 0,7962. Потеря в массе при высушивании составляет 0,8%. Соответствует ли содержание бензилпенициллина в образце по методике ГФ Х (должно быть не менее 90%)? **Ответ:** $\omega = 89,52\%$. Не соответствует требованию НД.

72. Предложите методику определения весовым методом массовой доли кальция в 10% водном растворе ($\rho = 1,05$ г/мл) кальция лактата с М.м. = 218,2 г/моль. **Ответ:** $V_{\min} = 18,5$ мл.

73. Предложите методику определения весовым методом массовой доли серебра в препарате «протаргол», порошок которого содержит около 8% серебра. **Ответ:** $a_{\text{задан.}} = 4,7$ г.

Хроматография

74. При идентификации двухкомпонентной смеси, содержащей предположительно пропазин и дипразин, методом тонкослойной хроматографии с применением растворов-«свидетелей» указанных лекарственных веществ получена хроматограмма, на которой расстояние от линии старта до линии фронта растворителя равно 100 мм, а расстояние от линии старта до центра пятен компонента пропазина и дипразина и свидетелей (пропазина и дипразина) соответственно равны: L (пропазин) = 38 мм, L (дипразин) = 79 мм, L' (пропазин-«свидетель») = 40 мм, L' (дипразин-«свидетель») = 78 мм. Рассчитайте для каждого компонента смеси и свидетеля коэффициент удерживания R_f и определите, идентичны ли друг другу хроматографируемые вещества. **Ответ:** R_f (пропазин) = 0,38. R_f (пропазин-«свидетель») = 0,4. R_f (дипразин) = 0,79. R_f (дипразин-«свидетель») = 0,78. Вещества идентичны.

Титриметрические методы анализа экстенпоральных лекарственных форм

75. Гексаметиленetetрамина 0,5

Натрия салицилата 0,5

Натрия бромида 1,0

Воды очищенной до 100 мл.

Напишите уравнения реакций количественного определения натрия салицилата по приведённой ниже методике, рассчитайте молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу, составьте расчётную формулу и рассчитайте содержание его в лекарственной форме с учётом результатов титрования: в склянку с притёртой пробкой вносят 1 мл анализируемого раствора, 10 мл 0,1 н. раствора калия бромата, 0,5 г калия бромида, 5 мл 50% раствора кислоты серной. Смесь перемешивают и ставят в тёмное место. Через 15 мин добавляют 5 мл 10% раствора калия йодида и выделившийся йод оттитровывают 0,1 н. раствором натрия тиосульфата по индикатору крахмалу. На титрование израсходовано 8,1 мл натрия тиосульфата. М.м. натрия салицилата = 160,11 г/моль. **Ответ:** М.э. = 26,69 г/моль•экв, $T = 0,002669$ г/мл. $C = 2,16$ г.

76. Дайте оценку качества раствора дикаина (тетракаина) 0,25% – 10 мл по количественному содержанию согласно Приказу МЗ РФ № 751н от 26.10.2015, если на титрование 2 мл его израсходовано 1,7 мл 0,01 моль/л раствора натрия нитрита ($K = 0,9915$). М.м. дикаина гидрохлорида = 300,83 г/моль. **Ответ:** $C = 0,025$ г. Приготовлен удовлетворительно.

77. Дайте оценку качества раствора калия бромида 10% – 150 мл по количественному содержанию согласно Приказу МЗ РФ № 751н, если на титрование 10 мл разведённого 5:100 раствора израсходовалось 4,1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата ($K = 1,0005$). М.м. калия бромида = 119,01 г/моль. **Ответ:** $C = 14,65$ г. Приготовлен удовлетворительно.

Определение объёма титранта, который может пойти на титрование лекарственного вещества

78. Рассчитайте объём пробы (мл) 10% раствора сульфацида натрия (альбуцида), которую необходимо взять, чтобы при ацидиметрическом определении израсходовалось 3,95 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной. М.м. сульфацида-натрия 254,24 г/моль. **Ответ:** $a = 1,004$ мл.

79. Сделайте предварительный расчёт объёма 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, который должен израсходоваться при количественном определении раствора натрия гидрокарбоната 3% – 200 мл, если на анализ взято 10 мл разведённого 10:100 раствора. М.м. натрия гидрокарбоната = 84,01 г/моль. **Ответ:** $V = 3,57$ мл.

80. Рассчитайте объём 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, который израсходуется при количественном определении раствора йода спиртового 5%.

Состав:

Йода – 50,0

Калия йодида – 20,0

Воды очищенной и этанола 95% поровну до 1 л.

По методике ГФ Х (с. 355): 2 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл с притёртой пробкой и титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (без индикатора). К полученному раствору прибавляют 25 мл воды очищенной, 2 мл разведённой кислоты уксусной, 5 капель натрия эозината и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до перехода окраски осадка от жёлтой до розовой. А.м. йода = 126,9 г/моль, М.м. калия йодида = 166,01 г/моль. **Ответ:** $V = 10,29$ мл.

81. Для количественного определения 10% – 200 мл раствора калия йодида 5 мл его развели в мерной колбе объёмом 50 мл. Установите с помощью предварительных расчётов интервал объёмов 0,1 моль/л раствора серебра нитрата ($K = 1,0020$), который будет обеспечивать качество лекарственной формы по количественному содержанию согласно Приказу МЗ РФ № 751н, если на анализ взято 10 мл разведённого раствора. М.м. калия йодида = 166,01 г/моль. **Ответ:** $V_{\min} = 5,89$ мл, $V_{\max} = 6,13$ мл.

Определение интервала объёмов раствора титранта, который будет обеспечивать качество субстанции или лекарственной формы

82. Установите с помощью предварительных расчётов интервал объёма 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата ($K = 0,9998$), который будет обеспечивать качество раствора формальдегида по количественному содержанию согласно методике ГФ Х (с. 628): навеска, взятая для определения, составляет 1,0053 г; помещают в мерную колбу ёмкостью 100 мл и разводят водой очищенной до объёма 100 мл. К 5 мл этого раствора в колбе с притёртой пробкой прибавляют 20 мл 0,1 н. раствора йода и 10 мл 1 н. раствора натрия гидроксида, взбалтывают и оставляют в тёмном месте на 10 мин. Затем прибавляют 11 мл 1 н. раствора кислоты серной и выделившийся йод титруют 0,1 н. раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – крахмал). М.м. формальдегида = 30,03 г/моль. Содержание формальдегида по ГФ Х должно быть 36,5–37,5%. **Ответ:** $V_{\min} = 12,22$ мл, $V_{\max} = 12,55$ мл.

83. Рассчитайте интервал объемов раствора калия перманганата с концентрацией 0,1 моль/л ($УЧ = \frac{1}{5} KMnO_4$) с $K = 1,000$, который будет обеспечивать качество 3% раствора пероксида водорода по количественному содержанию при титровании 10 мл раствора, приготовленного разведением навески 10 мл препарата водой очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл, с учетом требования ФС (пероксида водорода должно быть 2,7–3,3%). М.м. пероксида водорода = 34,01 г/моль. **Ответ:** $V_{min} = 7,93$ мл, $V_{max} = 9,69$ мл.

84. Рассчитайте интервал объемов раствора кислоты хлорной с концентрацией 0,1 моль/л с $K = 1,000$, который будет обеспечивать качество морфина гидрохлорида по количественному содержанию при навеске 0,1493 г с учетом требований ФС (в субстанции должно быть морфина гидрохлорида не менее 98,5% в пересчете на сухое вещество). Потеря в массе при высушивании 14,5%. М.м. морфина гидрохлорида 3-водного = 375,85 г/моль. **Ответ:** $V_{min} = 3,91$ мл, $V_{max} = 3,99$ мл.

Задачи на совместное титрование

85. Лекарственная форма состава:

Раствора пилокарпина гидрохлорида 2% – 10 мл

Натрия хлорида 0,046.

Сделайте заключение о качестве препарата, если на титрование 1 мл израсходовалось 0,80 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л, а при втором определении на такую же навеску – 1,65 мл раствора серебра нитрата с концентрацией 0,1 моль/л. М.м. пилокарпина гидрохлорида = 244,73 г/моль; М.м. NaCl = 58,44 г/моль. **Ответ:** C (пилокарпина г/х) = 0,2 г. C (натрия хлорида) = 0,049 г. Приготовлена удовлетворительно.

86. Лекарственная форма состава:

Раствора прокаина гидрохлорида 2% – 10 мл

Дифенгидрамина гидрохлорида 0,2.

Сделайте заключение о качестве препарата, если на титрование 2 мл израсходовалось 1,50 мл раствора натрия нитрита с концентрацией 0,1 моль/л, а при втором определении на титрование 1 мл – 1,45 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л. М.м. прокаина гидрохлорида = 291,82 г/моль. М.м. дифенгидрамина гидрохлорида = 272,78 г/моль. **Ответ:** C (прокаина гидрохлорида) = 0,22 г. C (дифенгидрамина гидрохлорида) = 0,19 г. Приготовлена удовлетворительно.

87. Лекарственная форма состава:

Раствора этилморфина гидрохлорида 2% – 10 мл

Натрия хлорида 0,06.

Сделайте заключение о качестве, если на титрование 1 мл израсходовалось 1,55 мл раствора серебра нитрата с концентрацией 0,1 моль/л, а при втором титровании расход раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,05 моль/л на 1 мл препарата составил 1,04 мл. М.м. этилморфина гидрохлорида = 385,89 г/моль. М.м. натрия хлорида = 58,44 г/моль. **Ответ:** C (этилморфина гидрохлорида) = 0,2 г. C (натрия хлорида) = 0,06 г. Приготовлена удовлетворительно.

88. Лекарственная форма состава:

Кислоты аскорбиновой 0,1

Кислоты никотиновой 0,05

Глюкозы 0,25.

Сделайте заключение о качестве, если при определении суммы ингредиентов на титрование 0,10 г препарата израсходовано 2,43 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л, при определении кислоты аскорбиновой в оттитрованном растворе на титрование израсходовано 2,84 мл раствора йода с концентрацией 0,1 моль/л ($УЧ = \frac{1}{2} I_2$). М.м. кислоты аскорбиновой = 176,13 г/моль. М.м. кислоты никотиновой = 123,11 г/моль. **Ответ:** С (кислоты аскорбиновой) = 0,1 г. С (кислоты никотиновой) = 0,049. Приготовлена удовлетворительно.

Общий (средний) титр

89. Лекарственная форма состава:

Калия хлорида 1,5

Натрия хлорида 4,75

Натрия ацетата 3,6

Воды для инъекций до 1 л.

Сделайте заключение о качестве препарата по содержанию калия хлорида и натрия хлорида, если на титрование 1 мл израсходовалось 1,05 мл раствора серебра нитрата с концентрацией 0,1 моль/л. М.м. KCl = 74,56 г/моль, М.м. NaCl = 58,44 г/моль. **Ответ:** $T_{\text{ср.}} = 0,00655$ г/мл.

Анализ таблетированных и дражжированных лекарственных форм

90. Рассчитайте содержание фтивазида по 0,1 г в пересчёте на среднюю массу одной таблетки, если массу порошка растёртых таблеток 0,1502 г оттитровывали 0,1 моль/л раствором кислоты хлорной, которой было израсходовано 5,1 мл. Масса двадцати таблеток = 2,105 г. М.м. фтивазида = 289,3 г/моль. **Ответ:** С = 0,12 г.

91. Таблетки хинина сульфата 0,25 г. Рассчитайте объем раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л ($K = 1,000$), который израсходуется на титрование 0,6001 г порошка растертых таблеток. Средняя масса таблеток 0,300 г. М.м. хинина сульфата = 783,00 г/моль. **Ответ:** V = 12,77 мл.

92. Таблетки дротаверина гидрохлорида 0,04 г. Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток, которую нужно взять, чтобы на титрование израсходовалось 6,70 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,02 моль/л ($K = 1,000$). Средняя масса таблеток 0,138 г. М.м. дротаверина гидрохлорида = 433,85 г/моль. **Ответ:** a = 0,2 г.

93. Таблетки тримеперидина гидрохлорида (промедола) 0,025 г. Сделайте заключение о качестве таблеток, если на титрование 0,3820 г порошка растертых таблеток израсходовалось 3,00 мл раствора кислоты хлорной с концентрацией 0,1 моль/л ($K = 1,000$). Средняя масса таблеток 0,098 г. Согласно ФС, в 1 таблетке должно содержаться от 0,0225 до 0,0275 г тримеперидина гидрохлорида (промедола). М.м. тримеперидина гидрохлорида (промедола) = 311,85 г/моль. **Ответ:** С = 0,024 г. Соответствует требованию НД.

94. Таблетки кофеина-бензоата натрия 0,1 г. Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток, которую следует взять, чтобы с ней связалось 3,80 мл раствора йода с концентрацией 0,1 моль/л ($УЧ = \frac{1}{2} I_2$) с $K = 1,000$. Средняя масса таблеток 0,120 г. М.м. кофеина = 194,19 г/моль, содержание в лекарственном веществе 40%. М.м. натрия бензоата = 144,11 г/моль, содержание – 60%. **Ответ:** $a = 0,022$ г.

95. Таблетки рибофлавина 0,005 г. Рассчитайте содержание рибофлавина в одной таблетке, если для определения по методу ФС навеску порошка растертых таблеток 0,8200 г растворили в воде очищенной в мерной колбе вместимостью 500 мл, 10 мл полученного раствора перенесли в мерную колбу вместимостью 50 мл и довели объем раствора водой очищенной до метки. Величина оптической плотности полученного раствора – 0,510 при толщине слоя 10 мм. Удельный показатель поглощения рибофлавина – 850 (100 мл/г•см). Средняя масса таблеток 0,305 г. **Ответ:** $C_{иссл.} = 0,005579$ г.

96. Таблетки нитрофурала (фурацилина) 0,02 г для наружного употребления.

Сделайте заключение о качестве по содержанию действующего вещества, если при проведении анализа 0,8252 г порошка растертых таблеток растворяют в горячей воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, берут 5 мл полученного раствора и 5,00 мл раствора йода с концентрацией 0,01 моль/л ($УЧ = \frac{1}{2} I_2$) с $K = 1,000$. При титровании израсходовалось 3,10 мл раствора натрия тиосульфата с концентрацией 0,01 моль/л ($K = 1,000$); на контрольный опыт – 4,95 мл. Средняя масса таблеток составляет 0,831 г. Согласно ФС, содержание фурацилина в одной таблетке должно быть от 0,018 до 0,022 г. М.м. нитрофурала (фурацилина) = 198,14 г/моль. **Ответ:** $C = 0,01846$ г. Соответствует требованию НД.

Анализ мягких лекарственных форм

97. Мазь этилморфиновая 1% – 10,0. Какую навеску мази следует взять для определения, чтобы израсходовалось 10,30 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,02 моль/л ($K = 1,000$). М.м. этилморфина гидрохлорида = 313,391 г/моль. **Ответ:** $a = 0,065$ г.

98. Лекарственная форма состава:

Нитрофурала (фурацилина) 0,2

Масла вазелинового 0,6

Вазелина 99,2.

Сделайте заключение о качестве препарата. К 2 г мази добавили 10 мл воды очищенной и нагрели на водяной бане до расплавления основы (не выше 80°C). Раствор охладили, профильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Извлечение повторили несколько раз, после чего довели содержимое колбы водой очищенной до метки. К 2 мл полученного раствора прибавили 6 мл воды очищенной и 2 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны около 450 нм, составила 0,410. Параллельно измеренная оптическая плотность раствора, приготовленного из 0,5 мл 0,02% стандартного раствора фурацилина, 7,5 мл воды очищенной и 2,0 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,1 моль/л, составила 0,500. **Ответ:** $C = 0,2023$ г.

99. Мази фурацилиновой 0,2% – 25,0. Предложите способы доказательства подлинности фурацилина (нитрофурала) в препарате. Сделайте заключение о качестве мази, если к 0,5 г препарата прибавили 5 мл раствора йода с концентрацией 0,01 моль/л ($УЧ = \frac{1}{2} I_2$) с $K = 1,000$. На титрование израсходовалось 3,00 мл раствора натрия тиосульфата с концентрацией 0,01 моль/л ($K = 1,000$), на контрольный опыт – 5,05 мл этого же титранта. М.м. фурацилина (нитрофурала) = 198,14 г/моль. **Ответ:** $C = 0,05$ г. Соответствует требованию НД.

Анализ инъекционных и инфузионных лекарственных форм

100. Раствор апрофена 1% для инъекций. Рассчитайте интервал объемов раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,05 моль/л ($K = 1,000$), обеспечивающий качество, если навеска препарата – 5 мл. Согласно ФС, в 1 мл раствора должно содержаться от 0,0097 до 0,0103 г апрофена. М.м. апрофена = 361,92 г/моль. **Ответ:** $V_{\min} = 2,68$ мл, $V_{\max} = 2,85$ мл.

101. Раствор кофеина-бензоата натрия 20% для инъекций. Какую навеску следует взять, чтобы с ней связалось 16,50 мл раствора йода с концентрацией 0,1 моль/л ($УЧ = \frac{1}{2} I_2$) с $K = 1,000$? М.м. кофеина = 194,19 г/моль, содержание в лекарственном веществе 40%. М.м. натрия бензоата = 144,11 г/моль, содержание – 60%. **Ответ:** $a = 0,8$ г.

102. Лекарственная форма состава:

Прокаина гидрохлорида (новокаина) 5,0

Раствора кислоты хлористоводородной (0,1 моль/л) до $pH = 3,8-4,5$ (4,0 мл)

Воды для инъекций до 1 л.

Сделайте заключение о качестве препарата, если на навеску 0,25 мл израсходовалось 0,80 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,01 моль/л ($K = 1,0040$), индикатор – метиловый красный, а при втором титровании на 2,0 мл раствора – 1,80 мл раствора натрия нитрита с концентрацией 0,02 моль/л ($K = 1,0050$). М.м. прокаина гидрохлорида (новокаина) = 272,78 г/моль. М.м. хлористоводорода = 36,46 г/моль. **Ответ:** C (новокаин) = 4,93 г, C (HCl) = 0,52 мл. Соответствует требованию НД по содержанию новокаина.

103. Стабилизатор для раствора глюкозы (стабилизатор Вейбеля):

Натрия хлорида 5,2

Кислоты хлористоводородной разведенной 8,2–8,4% – 4,4 мл

Воды для инъекций до 1 л.

Сделайте заключение о качестве стабилизатора, если на навеску 1 мл израсходовалось 1,05 мл раствора натрия гидроксида с концентрацией 0,01 моль/л ($K = 1,005$), при втором титровании на такую же навеску – 1,0 мл раствора серебра нитрата с концентрацией 0,1 моль/л ($K = 1,000$). М.м. натрия хлорида = 58,44 г/моль. М.м. хлористоводорода = 36,46 г/моль. **Ответ:** C (NaCl) = 5,227 г, C (HCl) = 0,3847 мл. Соответствует требованию НД по содержанию натрия хлорида.

104. Лекарственная форма состава:

Кислоты аскорбиновой 100,0

Натрия гидрокарбоната 47,7

Натрия сульфита безводного 2,0

Воды для инъекций до 1 л.

Рассчитайте объем раствора йода с концентрацией 0,1 моль/л ($УЧ = 1/2 I_2$) с $K = 1,000$, который израсходуется на титрование 0,5 мл препарата. Титрование проводилось в присутствии раствора формальдегида. М.м. кислоты аскорбиновой = 176,13 г/моль. М.м. натрия сульфита безводного = 126,04 г/моль.

Ответ: $V_{общ} = 3,38$ мл.

105. Анализ количественного содержания адреналина гидротартрата в растворе для инъекций 0,18% проводился по следующей методике: 5 мл препарата развели водой очищенной в мерной колбе до 100 мл. К 10 мл полученного раствора добавили 0,2 мл железо-цитратного реактива и 1 мл аминокислотной буферной смеси, оставили на 10 мин. Затем измерили D на фотоэлектроколориметре при $\lambda = 540$ нм в кювете 1 см. Контрольный раствор – вода очищенная. Одновременно измеряли D стандартного раствора адреналина гидротартрата, приготовленного аналогично испытуемому раствору. Концентрация раствора стандартного образца 0,0091%. При измерении получили следующие результаты: $D_{иссл.} = 0,45$; $D_{станд.} = 0,42$. Рассчитайте содержание адреналина гидротартрата в растворе для инъекций и сделайте вывод о соответствии требованиям ФС (допустимый интервал концентраций 0,0016–0,0020 г/мл). **Ответ:** $C = 0,00195$ г/мл. Соответствует требованию НД.

106. Дайте заключение о качестве кордиамина по количественному определению (согласно НД содержание кордиамина должно быть 0,240–0,258 г в 1 мл препарата), если при рефрактометрическом определении показатель преломления раствора при температуре 20°C составил 1,3840, показатель преломления воды очищенной = 1,333, фактор показателя преломления кордиамина = 0,002. **Ответ:** $C = 0,255$ г/мл. Соответствует требованию НД.

107. Рассчитайте содержание никетамида (диэтиламида никотиновой кислоты) в г в 1 мл, если n препарата = 1,3830; n воды очищенной = 1,333. F водного раствора диэтиламида никотиновой кислоты = 0,002. **Ответ:** $C = 25\%$.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Значения плотностей некоторых жидких лекарственных средств

(Приказ Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015.

«Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность», приложение № 5)

Наименование жидкого лекарственного средства	Плотность, г/см ³ (г/мл)
Бензилбензоат	1,0478
Валидол	0,894–0,907
Винилин (Бальзам Шостаковского)	0,903–0,921
Глицерин	1,225–1,235
Деготь березовый	0,925–0,950
Димексид	1,101
Жидкость Бурова	1,036–1,040
Кислота хлористоводородная разведенная (8,2–8,4%)	1,038–1,039
Кислота хлористоводородная (24,8–25,2%)	1,122–1,124
Кислота уксусная разведенная (29,5–30,5%)	1,038–1,039
Кислота уксусная (98%)	1,055
Масло вазелиновое	0,875–0,890
Масло касторовое	0,948–0,968
Масло миндальное	0,913–0,918
Масло мяты перечной	0,900–0,910
Масло персиковое	0,914–0,920
Масло подсолнечное	0,920–0,930
Масло терпентинное очищенное (скипидар)	0,855–0,853
Масло эвкалиптовое	0,910–0,930
Метилсалицилат	1,178–1,185
Настойка валерианы	0,920
Настойка зверобоя	0,970
Настойка ландыша	0,910
Настойка мяты перечной	0,858
Настойка полыни	0,910
Настойка пустырника	0,910
Настойка эвкалипта	0,910
Нашатырно-анисовые капли	0,875
Пергидроль (27,5–30,0%)	1,096–1,105
Полиэтиленгликоль – 400 (полиэтиленоксид-400)	1,125
Раствор аммиака (9,5–10,5%)	0,956–0,959
Раствор ацетата свинца основного	1,223–1,228
Рыбий жир тресковый	0,917–0,927
Сироп сахарный	1,301–1,313
Сироп алтейный	1,322–1,327
Спирт камфорный 10%	0,884–0,888
Спирт этиловый 40%	0,949–0,951
Спирт этиловый 70%	0,885–0,887
Спирт этиловый 90%	0,827–0,831
Спирт этиловый 95%	0,809–0,813
Формалин (36,5–37,5%)	1,078–1,093
Хлороформ	1,474–1,483
Эфир медицинский	0,714–0,717

Показатели преломления водно-спиртовых растворов

(А. П. Арзамасцев и соавт., 2000)

Концентрация этанола, %	Показатель преломления при 20°С	Поправка показателя преломления на 1% этанола $K_1 \cdot 10^{-4}$	Температурный коэффициент $K_2 \cdot 10^{-4}$
0	1,33300	—	1,0
1	1,33345	4,5	1,0
2	1,33400	5,5	1,0
3	1,33444	4,4	1,1
4	1,33493	4,9	1,1
5	1,33535	4,2	1,2
6	1,33587	5,2	1,2
7	1,33641	5,4	1,3
8	1,33700	5,9	1,3
9	1,33760	6,0	1,3
10	1,33808	4,8	1,4
11	1,33870	6,2	1,4
12	1,33924	5,4	1,4
13	1,33977	5,3	1,4
14	1,34043	6,6	1,4
15	1,34096	5,3	1,5
16	1,34158	6,2	1,5
17	1,34209	5,1	1,5
18	1,34270	6,1	1,5
19	1,34330	6,0	1,5
20	1,34390	6,0	1,6
21	1,34452	6,2	1,6
22	1,34512	6,0	1,7
23	1,34573	6,1	1,8
24	1,34635	6,2	1,9
25	1,34697	6,2	2,0
30	1,35000	6,0	2,0
35	1,35320	6,4	2,1
40	1,35500	4,0	2,4
45	1,35700	4,0	2,4
50	1,35900	4,0	2,6
55	1,36060	3,2	2,6
60	1,36180	2,4	3,4
65	1,36300	2,4	3,6
70	1,36380	1,6	3,8
75	1,36450	1,4	4,0

Примечание: концентрация этанола выражена в об.%. .

**Поправки факторов показателей преломления (F) на содержание
некоторых лекарственных веществ в водно-спиртовых растворах
с массо-объёмной концентрацией (А. П. Арзамасцев и соавт., 2000)**

Концентрация лекарственного вещества, %	Разбавленный 2 : 1 раствор кислоты салициловой	Разбавленный 1 : 2 раствор ки- слоты борной	Разбавленный 1 : 2 раствор резорцина
1	0,00094	0,00014	0,00059
2	0,00188	0,00028	0,00118
3	0,00282	0,00042	0,00178
4	0,00376	0,00056	0,00236
5	0,00469		0,00296
10			0,00576
15			0,00872

Коэффициенты увеличения объема (КУО) лекарственных веществ

(Приказ Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015

«Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность», приложение № 6)

Наименование лекарственного средства	Водные растворы КУО, мл/г	Спиртовые растворы		Водные суспензии КУО, мл/г
		КУО, мл/г	Концентрация спирта, %	
Амизил	0,80	0,89	70	
Аммония хлорид	0,72			
Анальгин	0,68	0,67	30	
Анестезин		0,85	70, 90, 96	
Антипирин	0,85	0,88	70	
Барбамил	0,76			
Барбитал		0,77	70	
Барбитал-натрий	0,64			
Бензилпенициллина натриевая соль	0,68			
Бромкамфора		0,80	70	
Висмута нитрат основной				0,19
Гексаметиленetetрамин	0,78	0,79	70, 90	
Глюкоза (безводная)	0,64			
Глюкоза (влажность 10%)	0,69			
Глина белая				0,39
Дибазол	0,82	0,86	30	
Дикаин	0,86			
Димедрол	0,86	0,87	70, 90, 96	
Желатин	0,75			
Желатоза	0,73			
Изониазид	0,72			
Йод (в растворе калия йодида)	0,23			
Калия бромид	0,27	0,36	70	
Калия йодид	0,25			
Калия перманганат	0,36			
Калия хлорид	0,37			
Кальция глицерофосфат				0,46
Кальция глюконат	0,50			
Кальция карбонат				0,38
Кальция лактат	0,67			
Кальция хлорид	0,58			
Камфора		1,03	70, 90, 96	

Наименование лекарственного средства	Водные растворы КУО, мл/г	Спиртовые растворы		Водные суспензии КУО, мл/г
		КУО, мл/г	Концентрация спирта, %	
Карбамид	0,73			
Кислота ацетилсалициловая		0,72	90	
Кислота бензойная		0,87	70, 90, 96	
Кислота борная	0,68	0,65	70, 90, 96	
Кислота глютаминовая	0,62			
Кислота лимонная	0,62			
Кислота салициловая		0,77	70, 90, 96	
Колларгол	0,61			
Крахмал	0,68			0,67
Кофеин-бензоат натрия	0,65			
Левомецитин		0,66	70, 90, 96	
Магния оксид				0,34
Магния сульфат	0,50			
Мезатон	0,77			
Ментол		1,10	70, 90, 96	
Метилурацил				0,69*
Метилцеллюлоза	0,61			
Натрия ацетат	0,71			
Натрия ацетат (безводный)	0,52			
Натрия бензоат	0,60			
Натрия бромид	0,26	0,30	70	
Натрия гидрокарбонат	0,30			
Натрия гидроцитрат	0,46			
Натрия йодид	0,38			
Натрия нитрат	0,38			
Натрия нитрит	0,37			
Натрия нуклеинат	0,55			
Натрия пара-аминосалицилат	0,64			
Натрия салицилат	0,59			
Натрия сульфат (кристалло-гидрат)	0,53			
Натрия тетраборат	0,47			
Натрия тиосульфат	0,51			
Натрия хлорид	0,33			
Натрия цитрат	0,48			
Новокаин	0,81	0,81	70, 90, 96	
Новокаионамид	0,83			
Норсульфазол				0,65

Наименование лекарственного средства	Водные растворы КУО, мл/г	Спиртовые растворы		Водные суспензии КУО, мл/г
		КУО, мл/г	Концентрация спирта, %	
Норсульфазол-натрий	0,71			
Осарсол				0,59
Осарсол (в растворе натрия гидрокарбоната)	0,67			
Папаверина гидрохлорид	0,77	0,81	30	
Пахикарпина гидрохлорид	0,70			
Пепсин	0,61			
Пилокарпина гидрохлорид	0,77			
Пиридоксина гидрохлорид	0,71			
Поливинилпирролидон	0,81			
Сахароза	0,63			
Свинца ацетат	0,30			
Сера				0,48**
Серебра нитрат	0,18			
Спазмолитин	0,86			
Спирт поливиниловый	0,77			
Стрептомицина сульфат	0,58			
Стрептоцид				0,69
Стрептоцид растворимый	0,54			
Сульгин				0,65
Сульфадимезин				0,68
Сульфацил-натрий	0,62	0,65	70	
Тальк				0,34
Танин	0,65	0,60	70, 90, 96	
Термингидрат		0,77	96	
Тримекаин	0,89			
Тимол		1,01	70, 90, 96	
Уросульфат				0,66
Фенол кристаллический	0,90			
Фентанол	0,79			
Фталазол				0,65
Хинина гидрохлорид	0,81			
Хлорамин Б	0,61			
Хлоралгидрат	0,76	0,59	70, 90, 96	
Холина хлорид	0,89			
Цинка оксид				0,21
Цинка сульфат (кристаллогидрат)	0,41			

Наименование лекарственного средства	Водные растворы КУО, мл/г	Спиртовые растворы		Водные суспензии КУО, мл/г
		КУО, мл/г	Концентрация спирта, %	
Экстракт (концентрат) горичвета сухой стандартизованный 1:1	0,60			
Экстракт (концентрат) алтея сухой стандартизованный 1:1	0,61	0,61	12	
Эритромицин		0,84	70	
Этазол				0,65
Этазол-натрий	0,66			
Этилморфина гидрохлорид	0,76			
Эуфиллин	0,70	0,71	12	
Эфедрина гидрохлорид	0,84			

Примечание:

1. Коэффициент увеличения объема (КУО) лекарственного средства показывает увеличение объема раствора в мл при растворении 1 г лекарственного средства или вспомогательного вещества при 20⁰С (мл/г).

2. * – суспензия в 30% спирте; ** – суспензия в 70, 90, 96% спирте.

**Показатели преломления (n) воды очищенной для жёлтой линии
натрия ($\lambda = 589,3$ нм) в зависимости от температуры, °С**
(А. П. Арзамасцев и соавт., 2000)

°С	n	°С	n	°С	n
15	1,33339	19	1,33307	23	1,33271
16	1,33331	20	1,33299 \approx 1,333	24	1,33261
17	1,33324	21	1,33290	25	1,33250
18	1,33316	22	1,33280		

Приложение 6

Показатели преломления водных растворов лекарственных веществ с массо-объёмной концентрацией
(А. П. Арзамасцев и соавт., 2000)

Показатель преломления (20°C)	Концентрация раствора лекарственного вещества, %										
	Амидопирин	Аммония хлорид	Барбитал-натрий	Гексаметилен-тетрамин	Глицерол	Калия бромид	Калия йодид	Калия хлорид	Кальция хлорид • 6 Н ₂ O	Кислота аскорбиновая	Кислота борная
1,3340	0,44	0,50	0,55	0,60	0,70	0,83	0,77	0,77	0,85	0,62	1,49
1,3350	0,89	1,00	1,10	1,20	1,41	1,67	1,54	1,54	1,70	1,25	2,99
1,3360	1,33	1,50	1,65	1,79	2,11	2,51	2,31	2,31	2,55	1,88	4,48
1,3370	1,78	2,00	2,20	2,39	2,82	3,35	3,08	3,08	3,41	2,50	
1,3380	2,22	2,50	2,75	2,99	3,52	4,19	3,85	3,85	4,27	3,13	
1,3390	2,67	3,00	3,30	3,58	4,23	5,04	4,62	4,62	5,13	3,77	
1,3400	3,11	3,50	3,85	4,18	4,93	5,89	5,38	5,46	5,99	4,40	
1,3410	3,56	4,00	4,40	4,77	5,63	6,74	6,15	6,24	6,86	5,03	
1,3420	4,00	4,50	4,95	5,37	6,34	7,60	6,92	7,04	7,73	5,69	
1,3430	4,44	5,00	5,49	5,96	7,04	8,45	7,69	7,84	8,60	6,33	
1,3440	4,89	5,50	6,04	6,55	7,75	9,31	8,46	8,64	9,47	6,96	
1,3450	5,33	6,00	6,59	7,15	8,45	10,17	9,23	9,44	10,35	7,59	
1,3460		6,50	7,14	7,74	9,15	11,04	10,00	10,24	11,23	8,24	
1,3470		7,00	7,69	8,33	9,86	11,90	10,77	11,05	12,11	8,91	
1,3480		8,00	8,24	8,92	10,56	12,77	11,54	11,87	13,00	9,55	
1,3490		8,50	8,79	9,51	11,27	13,64	12,31	12,68	13,89	10,19	
1,3500		9,00	9,34	10,10	11,97	14,52	13,08	13,50	14,78		
1,3510		9,50	9,89	10,69	12,68	15,40	13,85	14,32	15,67		

Показатель преломле- ния (20°С)	Концентрация раствора лекарственного вещества, %										
	Амидо- пирин	Аммония хлорид	Барбитал- натрий	Гекса- метилен- тетрамин	Ллюкоза бесводная	Калия бромид	Калия йодид	Калия хлорид	Кальция хлорид • 6 Н ₂ O	Кислота аскорби- новая	Кислота борная
1,3520		10,00	10,44	11,28	13,38	16,28	14,62	15,14	16,57		
1,3530		10,50	10,99	11,87	14,08	17,16	15,38	15,97	17,47		
1,3540		11,00	11,54	12,45	14,79	18,04	16,15		18,37		
1,3550		11,50	12,09	13,04	15,49	18,93	16,92		19,27		
1,3560		12,00	12,64	13,63	16,20	19,82	17,69		20,18		
1,3570		13,00	13,19	14,21	16,90	20,71	18,46		21,09		
1,3580		13,50	13,74	14,80	17,61	21,61	19,23		22,01		
1,3590		14,00	14,29	15,38	18,31	22,51	20,00		22,92		
1,3600		14,50	14,84	15,97	19,01	23,41	20,77		23,85		
1,3610		15,00	15,38	16,55	19,72	24,32			24,77		
1,3620		15,50		17,14	20,42				25,70		
1,3630		16,00		17,72	21,13				26,63		
1,3640		17,00		18,30	21,83				27,56		
1,3650		17,50		18,88	22,54				28,50		
1,3660		18,00		19,47	23,24				29,44		
1,3670		19,00		20,05	23,94				30,38		
1,3680		19,50		20,63	24,65				31,32		
1,3690		20,00		21,21	25,35				32,27		
1,3700				21,79	26,06				33,23		
1,3710				22,36	26,76				34,18		

Показатель преломле- ния (20°С)		Концентрация раствора лекарственного вещества, %										
		Амидо- пипи	Аммоний хлорид	Барбитал- натрий	Гекса- метилен- тетрамин	Глюкоза безводная	Калия бромид	Калия йодид	Калия хлорид	Кальция хлорид • 6 N ₂ O	Кислота аскорби- новая	Кислота борная
1,3720					22,94	27,46				35,14		
1,3730					23,52	28,17				36,11		
1,3740					24,10	28,87				37,08		
1,3750					24,68	29,58				38,05		
1,3760					25,25	30,28				39,02		
1,3770					25,83	30,99				40,00		
1,3780					26,40	31,69				40,98		
1,3790					26,98	32,39				41,97		
1,3800					27,55	33,10				42,96		
1,3810					28,13	33,80				43,95		
1,3820					28,70	34,51				44,95		
1,3830					29,27	35,21				45,95		
1,3840					29,85	35,92				46,96		
1,3850					30,42	36,62				47,97		
1,3860					30,99	37,32				48,98		
1,3870					31,56	38,03				50,00		
1,3880					32,13	38,73				51,03		
1,3890					32,70	39,44				52,05		
1,3900					33,27	40,14						
1,3910					33,84	40,85						

Показатель преломле- ния (20°C)	Концентрация раствора лекарственного вещества, %										
	Амидо- пирин	Аммония хлорид	Барбитал- натрий	Текса- метиле- тетрамин	Ллюкоза бесводная	Калия бромид	Калия йодид	Калия хлорид	Кальция хлорид • 6 Н ₂ O	Кислота аскорби- новая	Кислота борная
1,3920				34,41	41,55						
1,3930				34,98	42,25						
1,3940				35,54	42,96						
1,3950				36,11	43,66						
1,3960				36,68	44,37						
1,3970				37,24	45,07						
1,3980				37,81	45,77						
1,3990				38,37	46,48						
1,4000				38,94	47,18						
1,4010				39,50	47,89						
1,4020				40,07	48,59						
1,4030					49,30						
1,4040					50,00						
1,4050					50,70						

Показатель преломле- ния (20°C)	Концентрация раствора лекарственного вещества, %									
	Кодеина фосфат • 1,5 H ₂ O	Кофеина бен- зоат натрия	Магния сульфат • 7 H ₂ O	Медн суль- фат • 5 H ₂ O	Натрия бен- зоат	Натрия бро- мид	Натрия гид- ро-карбонат	Натрия йодид	Натрия сали- цилат	Натрия тио- сульфат • 5 H ₂ O
1,3340	0,56	0,52	1,04	0,85	0,46	0,75	0,80	0,70	0,50	1,00
1,3350	1,11	1,04	2,10	1,68	0,92	1,50	1,60	1,40	1,00	1,80
1,3360	1,67	1,56	3,15	2,61	1,38	2,25	2,40	2,10	1,49	2,20
1,3370	2,22	2,08	4,22	3,51	1,85	3,00	3,20	2,80	1,99	3,00
1,3380	2,78	2,60	5,29	4,39	2,31	3,75	4,00	3,50	2,49	4,00
1,3390	3,33	3,12	6,37	5,31	2,77	4,51	4,80	4,20	2,99	5,00
1,3400	3,89	3,56	7,45	6,19	3,24	5,27	5,60	4,90	3,48	6,00
1,3410	4,44	4,17	8,55	7,14	3,70	6,02	6,40	5,59	3,98	6,80
1,3420	5,00	4,69	9,65	8,04	4,17	6,79	7,20	6,29	4,48	7,20
1,3430	5,56	5,21	10,75	8,89	4,64	7,55	8,00	6,99	4,98	8,00
1,3440	6,11	5,73	11,87	9,82	5,10	8,31	8,80	7,69	5,48	9,00
1,3450	6,67	6,25	12,99	10,71	5,57	9,08	9,60	8,39	5,98	10,00
1,3460	7,22	6,77	14,12	11,61	6,04	9,85	10,40	9,09	6,48	11,00
1,3470	7,78	7,29	15,26	12,50	6,51	10,62		9,79	6,98	11,80
1,3480	8,33	7,81	16,41	13,40	6,98	11,39		10,49	7,48	12,20
1,3490	8,89	8,33	17,57	14,30	7,44	12,16		11,19	7,98	13,00
1,3500	9,44	8,85	18,73		7,91	12,94		11,89	8,49	14,00
1,3510	10,00	9,38	19,90		8,39	13,71		12,59	8,99	15,00

Показатель преломле- ния (20°С)	Концентрация раствора лекарственного вещества, %									
	Кодеина фосфат • 1,5 Н ₂ О	Кофеина бен- зоат натрия	Магния сульфат • 7 Н ₂ О	Меди суль- фат • 5 Н ₂ О	Натрия бен- зоат	Натрия бро- мид	Натрия гид- ро-карбонат	Натрия йодид	Натрия сали- цилат	Натрия тио- сульфат • 5 Н ₂ О
1,3520	10,56	9,90	21,09	8,86	14,49	13,29	9,50	15,80		
1,3530	11,11	10,42	22,28	9,33	15,27	13,99	10,00	16,20		
1,3540		10,94	23,48	9,80	16,06	14,69	10,51	17,20		
1,3550		11,46	24,70	10,27	16,84	15,38	11,01	18,00		
1,3560		11,98	25,92	10,75	17,63	16,08	11,52	19,00		
1,3570		12,50	27,15	11,22	18,42	16,78	12,02	20,00		
1,3580		13,02	28,39	11,70	19,21	17,48	12,53	21,00		
1,3590		13,54	29,65	12,17	20,00	18,18	13,04	22,00		
1,3600		14,06	30,91	12,65	20,79	18,88	13,55	22,80		
1,3610		14,58	32,19	13,13	21,59	19,58	14,06	23,20		
1,3620		15,10	33,48	13,60	22,39	20,28	14,57	24,00		
1,3630		15,62	34,77	14,08	23,19		15,00	25,00		
1,3640		16,15	36,09	14,56	23,99		15,59	26,00		
1,3650		16,67	37,41	15,04	24,80		16,10	27,00		
1,3660		17,19	38,76	15,52	25,61		16,61	27,80		
1,3670		17,71	40,10	16,00			17,10	28,20		
1,3680		18,23	41,47	16,48			17,63	29,00		
1,3690		18,75	42,86	16,96			18,15	30,00		
1,3700		19,27	44,25	17,44			18,66	31,00		

Показатель		Концентрация раствора лекарственного вещества, %									
	преломле- ния (20°С)	Кодеина фосфат • 1,5 Н ₂ О	Кофеина бен- зоат натрия	Магния сульфат • 7 Н ₂ О	Меди суль- фат • 5 Н ₂ О	Натрия бен- зоат	Натрия бро- мид	Натрия гид- ро-карбонат	Натрия йодид	Натрия сали- цилат	Натрия тио- сульфат • 5 Н ₂ О
1,3710			19,79	45,66		17,93				19,18	32,00
1,3720			20,31	47,09		18,41				19,69	33,00
1,3730			20,83	48,54		18,89				20,21	34,00
1,3740			21,35	50,00		19,38					35,00
1,3750				51,48		19,86					36,00
1,3760						20,35					37,00
1,3770						20,84					38,00
1,3780						21,32					39,00
1,3790						21,81					40,00
1,3800						22,30					41,00
1,3810						22,79					42,00
1,3820						23,28					43,00
1,3830						23,77					44,00
1,3840						24,26					45,00
1,3850						24,75					46,00
1,3860						25,25					47,00
1,3870											48,00
1,3880											49,00
1,3890											50,00

Показатель преломления (20°C)		Концентрация раствора лекарственного вещества, %										
		Кодеина фосфат • 1,5 Н ₂ О	Кофеина бен-зоат натрия	Магния сульфат • 7 Н ₂ О	Медь сульфат • 5 Н ₂ О	Натрия бен-зоат	Натрия бро-мид	Натрия гид-ро-карбонат	Натрия йодид	Натрия сали-цилат	Натрия тио-сульфат • 5 Н ₂ О	
1,3900											51,00	
1,3910											52,00	
1,3920											53,00	
1,3930											54,00	
1,3940											55,00	
1,3950											56,00	
1,3960											57,00	
1,3970											58,00	
1,3980											59,00	
1,3990											60,00	
1,4000											61,00	
1,4010											62,00	
1,4020											63,00	

Показатель преломле- ния (20°C)	Концентрация раствора лекарственного вещества, %									
	Натрия хлорид	Натрия цитрат • 5,5 Н ₂ О	Натрия цитрат кис- лый • 1,5 Н ₂ О	Новокаин	Норсуль- фазол • 6 натрий • 6 Н ₂ О	Сульфацил- натрий • Н ₂ О	Раствор фармаль- дегида*	Хлорал- гидрат	Эфедрина гидрохлорид	
1,3340	0,59	0,50	1,00	0,45	0,58	0,50	0,92	0,90	0,50	
1,3350	1,18	1,00	1,50	0,90	1,17	1,00	1,83	1,80	1,00	
1,3360	1,78	2,00	2,00	1,35	1,75	1,60	2,74	2,65	1,50	
1,3370	2,37	2,50	3,00	1,80	2,33	2,10	3,64	3,50	2,00	
1,3380	2,97	3,00	3,50	2,25	2,92	2,60	4,54	4,35	2,50	
1,3390	3,58	4,00	4,00	2,70	3,50	3,10	5,44	5,25	3,00	
1,3400	4,18	4,50	5,00	3,15	4,08	3,60	6,34	6,15	3,50	
1,3410	4,79	5,00	6,00	3,60	4,67	4,10	7,23	7,00	4,00	
1,3420	5,41	6,00	6,50	4,05	5,25	4,60	8,12	7,90	4,50	
1,3430	6,02	6,50	7,00	4,50	5,86	5,10	9,01	8,80	5,00	
1,3440	6,64	7,00	8,00	4,95	6,44	5,60	9,91	9,70	5,50	
1,3450	7,26	7,50	8,50	5,40	7,03	6,10	10,80	10,60	6,00	
1,3460	7,88	8,00	9,00	5,85	7,63	6,60	11,68	11,50	6,50	
1,3470	8,51	9,00	10,00	6,30	8,21	7,10	12,55	12,40	7,00	
1,3480	9,14	10,00		6,80	8,79	7,60	13,43	13,30	7,50	
1,3490	9,78			7,25	9,38	8,10	14,30	14,15	8,00	
1,3500	10,41			7,70	9,96	8,60	15,17	15,00	8,50	
1,3510	11,05			8,15	10,55	9,10	16,05	15,90	9,00	
1,3520	11,70			8,65	11,18	9,60	16,90	16,80	9,50	

Показатель преломле- ния (20°С)	Концентрация раствора лекарственного вещества, %								
	Натрия хлорид	Натрия цитрат • 5,5 Н ₂ О	Натрия цитрат кис- лый • 1,5 Н ₂ О	Новокаин	Норсуль- фазол- натрий • 6 Н ₂ О	Сульфацил- натрий • Н ₂ О	Раствор фармаль- дегида*	Хлорал- гидрат	Эфедрина гидрохлорид
1,3530	12,35			9,15		10,10	17,77	17,70	10,00
1,3540	13,00			9,55		10,60	18,63	18,60	10,50
1,3550	13,65			10,00		11,10	19,49	19,50	
1,3560	14,31			10,45		11,60	20,34	20,40	
1,3570	14,97			10,90		12,10	21,19	21,30	
1,3580	15,64			11,35		12,60	22,05	22,20	
1,3590	16,31			11,80		13,10	22,90	23,10	
1,3600	16,99			12,25		13,60	23,74	24,00	
1,3610	17,66			12,70		14,10	24,58	24,85	
1,3620	18,35			13,15		14,60	25,41	25,75	
1,3630	19,03			13,60		15,10	26,26	26,60	
1,3640	19,72			14,05		15,60	27,09	27,50	
1,3650	20,42			14,50		16,10	27,93	28,40	
1,3660	21,12			14,95		16,60	28,76	29,30	
1,3670	21,82					17,10	29,58	30,20	
1,3680	22,53					17,60	30,45		
1,3690	23,24					18,10	31,24		
1,3700	23,96					18,60	32,08		
1,3710	24,68					19,10	32,90		

Показатель преломле- ния (20°C)		Концентрация раствора лекарственного вещества, %									
	Натрия хлорид	Натрия цитрат • 5,5 Н ² О	Натрия цитрат кис- лый • 1,5 Н ² О	Новокаин	Норсуль- фазол- натрий • 6 Н ² О	Сульфацил- натрий • Н ² О	Раствор фармаль- дегида*	Хлорал- гипрат	Эфедрина гидрохлорид		
1,3720	25,41					19,60	33,70				
1,3730						20,10	34,50				
1,3740						20,60	35,50				
1,3750						21,10	36,10				
1,3760						21,60	36,92				
1,3770						22,10	37,75				
1,3780						22,60	38,55				
1,3790						23,10	39,36				
1,3800						23,60	40,16				
1,3810						24,10					
1,3820						24,60					
1,3830						25,10					
1,3840						25,60					
1,3850						26,10					
1,3860						26,60					
1,3870						27,10					
1,3880						27,60					
1,3890						28,10					
1,3900						28,60					

Показатель преломле- ния (20°C)	Концентрация раствора лекарственного вещества, %									
	Натрия хлорид	Натрия цитрат • 5,5 Н ₂ O	Натрия цитрат кис- лый • 1,5 Н ₂ O	Новокаин	Норсуль- фазол • 6 Н ₂ O	Сульфацил- натрий • Н ₂ O	Раствор фармаль- дегида*	Хлорал- гипрат	Эфедрина гидрохло- рид	
1,3910						29,10				
1,3920						29,60				
1,3930						30,10				
1,3940						30,60				
1,3950						31,10				
1,3960						31,60				
1,3970						32,10				
1,3980						32,60				
1,3990						33,10				

Примечание:

*Чтобы найти содержание формальдегида в формалине в процентах, надо процентное содержание формальдегида, найденное по таблице, умножить на коэффициент 2,7. Этот коэффициент берут из расчёта среднего содержания формальдегида в формалине (37%).

Приложение 7

Показатели преломления водных растворов лекарственных веществ с массовой (весовой) концентрацией
(М. И. Кулешова и соавт., 1974)

Показатель преломления (20°С)	Концентрация раствора лекарственного вещества, %											
	Амидопирин	Гексаметилен-тетрамин	Глюкоза безводная	Калия бромид	Калия йодид	Кальция хлорид • 6 Н ₂ О	Кислота аскорбиновая	Кодеина фосфат • 1,5 Н ₂ О	Кофеина бензоат натрия	Магния сульфат • 7Н ₂ О	Медн сульфат • 5Н ₂ О	
1,3340	0,45	0,60	0,70	0,81	0,76	0,84	0,60	0,48	0,50	0,90	0,83	
1,3350	0,91	1,19	1,40	1,62	1,52	1,66	1,25	1,00	0,96	1,95	1,69	
1,3360	1,37	1,78	2,12	2,43	2,27	2,46	1,90	1,52	1,44	2,95	2,52	
1,3370	1,83	2,40	2,80	3,23	3,03	3,28	2,50	2,08	1,91	3,95	3,36	
1,3380	2,29	2,99	3,50	4,03	3,76	4,08	3,10	2,62	2,39	4,97	4,20	
1,3390	2,75	3,59	4,19	4,82	4,49	4,95	3,75	3,16	2,87	6,00	5,00	
1,3400	3,20	4,18	4,89	5,61	5,22	5,75	4,35	3,68	3,34	7,03	5,83	
1,3410	3,65	4,75	5,56	6,40	5,92	6,60	4,95	4,24	3,82	8,08	6,61	
1,3420	4,10	5,32	6,20	7,18	6,64	7,40	5,60	4,80	4,28	9,10	7,44	
1,3430	4,55	5,91	6,89	7,96	7,35	8,24	6,20	5,34	4,76	10,12	8,26	
1,3440	5,00	6,49	7,58	8,47	8,03	9,05	6,80	5,88	5,23	11,15	9,01	
1,3450		7,10	8,22	9,51	8,70	9,85	7,40	6,42	5,71	12,13	9,84	
1,3460		7,69	8,90	10,28	9,40	10,67	8,00	6,96	6,19	13,14	10,57	
1,3470		8,29	9,58	11,04	10,07	11,50	8,60	7,48	6,66	14,12	11,38	
1,3480		8,88	10,20	11,80	10,71	12,30	9,20	8,00	7,14	15,15		
1,3490		9,43	10,88	12,56	11,38	13,10	9,90	8,56	7,58	16,15		
1,3500		10,01	11,49	13,31	12,03	13,93	10,50	9,08	8,05	17,20		
1,3510		10,52	12,16	14,04	12,67	14,75	11,10	9,60	8,53	18,20		
1,3520		11,08	12,83	14,77	13,30	15,55	11,70	10,16	9,00	19,20		

Показатель
преломле-
ния (20°С)

Концентрация раствора лекарственного вещества, %

Амидо- пирин	Гекса- метилен- тетрамин	Ллюкоза	Калия бромид	Калия йодид	Кальция хлорид • 6 Н ₂ О	Кислота аскорби- новая	Кодеина фосфат • 1,5 Н ₂ О	Кофеина бензоат	натрия	Матиния сульфат • 7Н ₂ О	Меди сульфат • 5Н ₂ О
1,3530	11,91	13,51	15,50	13,94	16,35	12,40	10,70	9,43		20,19	
1,3540	12,16	14,10	16,23	14,58	17,15	13,00	11,24	9,90		21,17	
1,3550	12,76	14,76	16,96	15,22	17,92	13,60	11,78	10,37		22,15	
1,3560	13,28	15,33	17,69	15,86	18,70	14,30	12,32	10,84		23,15	
1,3570	13,89	16,00	18,42	16,48	19,45	14,95	12,86	11,32		24,15	
1,3580	14,34	16,56	19,14	17,10	20,20		13,40	11,80		25,12	
1,3590	14,88	17,21	19,84	17,70	20,95		13,94	12,26		26,12	
1,3600	15,42	17,88	20,60	18,30	21,70		14,48	12,68		27,10	
1,3610	15,92	18,54	21,34	18,88	22,50		15,00	13,14		28,08	
1,3620	16,45	19,10	22,04	19,47	23,25			13,61		29,05	
1,3630	17,02	19,74	22,74	20,06	24,03			14,08		30,00	
1,3640	17,64	20,39		20,66	24,77			14,50		31,00	
1,3650	18,09	20,91		21,66	25,55			14,96		31,95	
1,3660	19,05	21,57			26,35			15,42		32,93	
1,3670	19,45	22,14			27,10			15,88		33,90	
1,3680	19,72	22,73			27,85					34,85	
1,3690	20,19	23,27			28,63					35,80	
1,3700	20,77	23,87			29,40					36,75	
1,3710	21,29	24,50			30,15					37,70	
1,3720	21,82	25,10			30,90					38,65	

Показатель преломле- ния (20°С)	Концентрация раствора лекарственного вещества, %										
	Амидо- пирин	Гекса- метилен- тетрамин	Глюкоза	Калия бромид	Калия йодид	Кальция хлорид • 6 Н ₂ О	Кислота аскорби- новая	Кодеина фосфат • 1,5 Н ₂ О	Кофеина бензоат натрия	Магния сульфат • 7Н ₂ О	Меди сульфат • 5Н ₂ О
1,3730		22,35	25,64			31,67				39,60	
1,3740		22,87	26,18			32,40				40,55	
1,3750		23,41	26,82			33,13					
1,3760		23,93	27,42			33,84					
1,3770		24,46	28,03			34,57					
1,3780		25,01	28,66			35,30					
1,3790		25,48	29,13			36,04					
1,3800		25,99	29,75			36,75					
1,3810		26,52	30,37			37,46					
1,3820		27,06	30,94			38,20					
1,3830		27,56	31,47			38,91					
1,3840		28,05	32,08			39,65					
1,3850		28,58	32,70			40,34					
1,3860		29,09	33,19			41,07					
1,3870		29,54	33,75			41,80					
1,3880		29,97	34,37			42,54					
1,3890		30,59	34,93			43,25					
1,3900		31,14	35,43			43,99					
1,3910		31,56	35,94			44,71					
1,3920		32,10	36,44			45,45					

Показатель преломле- ния (20°С)	Концентрация раствора лекарственного вещества, %										
	Амидо- пирин	Гекса- метилен- тетрамин	Глюкоза бесводная	Калия бромид	Калия йодид	Кальция хлорид • 6 Н ₂ О	Кислота аскорби- новая	Кодеина фосфат • 1,5 Н ₂ О	Кофеина бензоат натрия	Матиния сульфат • 7Н ₂ О	Меди сульфат • 5Н ₂ О
1,3930		32,60	36,95			46,19					
1,3940		33,11	37,48			46,90					
1,3950		33,61	38,04			47,62					
1,3960		34,10	38,65			48,31					
1,3970		34,58	39,12			49,02					
1,3980		35,10	39,70			49,13					
1,3990		35,55	40,24								
1,4000		36,06	40,85								

Показатель
преломле-
ния (20°С)

Концентрация раствора лекарственного вещества, %

Натрия бензоат	Натрия бромид	Натрия гидро- карбонат	Натрия йодид	Натрия салцилат	Натрия хлорид	Новокаина гидрохлорид	Сульфацил- натрия • Н ₂ О	Хлорал- гидрат	Эфедрина гидрохлорид
1,3340	0,44	0,75	0,90	0,63	0,50	0,60	0,44	0,52	0,45
1,3350	0,89	1,49	1,60	1,29	1,00	1,15	0,87	1,04	0,94
1,3360	1,35	2,24	2,30	1,95	1,50	1,70	1,30	1,56	1,42
1,3370	1,80	2,94	3,00	2,68	2,00	2,25	1,74	2,08	1,91
1,3380	2,25	3,63	3,66	3,31	2,50	2,85	2,18	2,60	2,40
1,3390	2,70	4,37	4,35	3,99	3,00	3,45	2,62	3,11	2,88
1,3400	3,15	5,15	5,19	4,65	3,49	4,00	3,06	3,62	3,36
1,3410	3,60	5,75		5,30	3,98	4,55	3,50	4,13	3,85
1,3420	4,05	6,45		5,93	4,46	5,10	3,94	4,64	4,34
1,3430	4,52	7,08		6,57	4,93	5,70	4,40	5,13	4,81
1,3440	4,98	7,85		7,18	5,39	6,30	4,84	5,64	5,30
1,3450	5,42	8,46		7,80	5,85	6,84	5,28	6,15	5,79
1,3460	5,87	9,20		8,40	6,31	7,40	5,72	6,63	10,40
1,3470	6,31	9,81		9,02	6,76	8,00	6,16	7,11	11,20
1,3480	6,76	10,46		9,63	7,21	8,55	6,60	7,61	12,00
1,3490	7,21	11,12		10,25	7,66	9,10	7,04	8,10	12,80
1,3500	7,66	11,76		10,85	8,11	9,70	7,48	8,58	13,60
1,3510	8,10	12,41		11,42	8,56	10,25		9,09	14,40
1,3520	8,55	13,04		12,04	9,00	10,80		9,60	15,20

Показатель преломления (20°C)

Концентрация раствора лекарственного вещества, %

	Натрия бензоат	Натрия бромид	Натрия гидрокарбонат	Натрия йодид	Натрия калицитрат	Натрия хлорид	Новокаина гидрохлорид	Сульфат натрия • H ₂ O	Хлорал-гидрат	Эфедрина гидрохлорид
1,3530	8,98	13,66		12,65	9,43	11,40		10,10	16,00	
1,3540	9,42	14,30		13,23	9,86	12,00		10,55	16,80	
1,3550	9,87	14,91		13,78	10,29	12,52		11,00	17,60	
1,3560	10,31	15,52		14,35	10,72	13,00		11,50	18,40	
1,3570	10,73	16,14		14,90	11,15	13,60		11,94	19,20	
1,3580	11,15	16,76		15,49	11,58	14,15		12,44	20,00	
1,3590	11,57	17,39		16,04	12,00	14,70		12,93	20,80	
1,3600	12,00	18,00		16,60	12,42	15,32		13,35	21,60	
1,3610	12,45	18,62		17,18	12,84	15,85		13,84	22,40	
1,3620	12,90	19,24		17,74	13,25	16,40		14,29	23,20	
1,3630	13,33	19,85			13,66	16,95		14,79	24,00	
1,3640	13,76	20,46			14,07	17,50		15,20		
1,3650	14,20	21,08				18,05		15,69		
1,3660	14,65	21,70				18,60		16,14		
1,3670	15,08					19,15		16,59		
1,3680	15,50					19,70		17,07		
1,3690	15,93					20,30		17,48		
1,3700	16,37					20,85		17,96		
1,3710	16,81					21,40		18,38		
1,3720	17,25					21,95		18,84		

Показатель
преломле-
ния (20°С)

Концентрация раствора лекарственного вещества, %

	Натрия бензоат	Натрия бромид	Натрия гидро- карбонат	Натрия йодид	Натрия салцилат	Натрия хлорид	Новокаина гидрохло- рид	Сульфацил- натрия • Н ₂ О	Хлорал- гидрат	Эфедрина гидрохлорид
1,3730	17,67							19,28		
1,3740	18,10							19,71		
1,3750	18,52							20,15		
1,3760	18,95							20,57		
1,3770	19,36							21,05		
1,3780	19,77							21,53		
1,3790	20,19							21,96		
1,3800	20,61							22,38		
1,3810	21,03							22,85		
1,3820	21,45							23,27		
1,3830	21,86							23,70		
1,3840	22,28							24,12		
1,3850	22,70							24,52		
1,3860	23,11							25,00		
1,3870	23,53							25,35		
1,3880	23,95							25,82		
1,3890	24,37							26,26		
1,3900	24,80							26,68		
1,3910	25,21							27,08		
1,3920	25,63							27,49		

Показатель
преломле-
ния (20°С)

Концентрация раствора лекарственного вещества, %

Показатель преломле- ния (20°С)	Натрия бензоат	Натрия бромид	Натрия гидро- карбонат	Натрия йодид	Натрия салицилат	Натрия хлорид	Новокаина гидрохло- рид	Сульфацил- натрия • Н ₂ О	Хлорал- гидрат	Эфедрина гидрохлорид
1,3930								27,90		
1,3940								28,25		
1,3950								28,70		
1,3960								29,16		
1,3970								29,56		
1,3980								30,00		
1,3990								30,38		
1,4000								30,78		
1,4010								31,16		

Приложение 8

Факторы показателей преломления (F) растворов лекарственных веществ, приготовленных на 95% этаноле
(А. П. Арзамасцев и соавт., 2000)

Массо- объёмная кон- центрация, %	Факторы показателей преломления							
	Амидопирин	Анестезин	Антипирин	Бромкамфора	Метенамин	Камфора	Кислота бензойная	Кислота са- лициловая
1	0,00195	0,002225	0,00204	0,001102	0,00150	0,001063	0,00170	0,00159
2	0,00194	0,002200	0,00203	0,001094	0,00149	0,001056	0,00169	0,00158
3	0,00193	0,002175	0,00202	0,001086	0,00148	0,001049	0,00168	0,00157
4	0,00192	0,002150	0,00201	0,001078	0,00147	0,001042	0,00167	0,00156
5	0,00191	0,002125	0,00200	0,001070	0,00146	0,001035	0,00166	0,00155
6	0,00190	0,002100	0,00199	0,001062	0,00145	0,001028	0,00165	0,00154
7	0,00189	0,002075	0,00198	0,001054	0,00144	0,001021	0,00164	0,00153
8	0,00188	0,002050	0,00197	0,001046	0,00143	0,001014	0,00163	0,00152
9	0,00187	0,002025	0,00196	0,001038	0,00142	0,001007	0,00162	0,00151
10	0,00186	0,002000	0,00195	0,001030	0,00141	0,001000	0,00161	0,00150
Массо- объёмная кон- центрация, %	Факторы показателей преломления							
	Кодеин	Ментол	Новокаин	Стрептоцид	Терпингидрат	Тимол	Фенилсалицилат	Фенобарбитал
1	0,00193	0,001164	0,00220	0,00224	0,001075	0,00168	0,00190	0,00189
2	0,00192	0,001148	0,00217	0,00212	0,001070	0,00167	0,00189	0,00189
3	0,00191	0,001132	0,00215	0,00200	0,001065	0,00166	0,00188	0,00187
4	0,00190	0,001116	0,00212		0,001060	0,00165	0,00187	0,00186
5	0,00189	0,001100	0,00210		0,001055	0,00164	0,00186	0,00185
6	0,00188	0,001084	0,00208		0,001050	0,00163	0,00185	0,00184
7	0,00187	0,001068	0,00205		0,001045	0,00162	0,00184	0,00183
8	0,00186	0,001052	0,00203		0,001040	0,00161	0,00183	0,00182
9	0,00185	0,001036	0,00200		0,001035	0,00160	0,00182	0,00181
10	0,00184	0,001020	0,00198		0,001030	0,00159	0,00181	0,00180

Факторы показателей преломления (F) водных растворов лекарственных веществ с массо-объёмной концентрацией (А. П. Арзамасцев и соавт., 2000)

Концент-рация, %		Факторы показателей преломления лекарственных веществ							
Амидопи-рин		Аммиака раствор	Аммония хлорид	Анальгин • Н ₂ О	Антипирин	Барбамил	Барбитал-натрий	Метена-мин	
1	0,00225	0,00050	0,00200	0,00194	0,00225	0,00181	0,00182	0,00167	
2						0,00180			
3									
4									
5				0,00194	0,00226	0,00179		0,00168	
6									
7		0,00188	0,00227	0,00178	0,00169				
8									
9									
10		0,00190	0,00193	0,00170					
15		0,00187							
20		0,00180							
25			0,00192	0,00171					
30									
40									
50				0,00172					
Глицерин		Глюкоза без-водная	Глюкоза, содержащая 10% влаги*	Димедрол	Димексид	Изониазид	Калия ацетат	Калия бромид	
1	0,001169	0,00142	0,00128	0,00220		0,00200	0,00130	0,00120	
2	0,001152					0,00215	0,00125		
3	0,001147					0,00213	0,00123		
4	0,001148					0,00215	0,00120		
5	0,001150					0,001280	0,00214		0,00116
6	0,001152				0,00213	0,00113			

Концент- рация, %	Факторы показателей преломления лекарственных веществ							
	Глицерин	Глюкоза безводная	Глюкоза, содержащая 10% влаги*	Димедрол	Димексид	Изониазид	Калия ацетат	Калия бромид
7	0,001153					0,00211	0,00110	
8	0,001154					0,00210	0,00111	0,00118
9	0,001155						0,00110	
10	0,001156	0,00142	0,00128	0,00220	0,001290	0,00210	0,00110	0,00118
15	0,001164							0,00117
20	0,001169				0,001340			0,00116
25					0,001356			
30	0,001172	0,00142	0,00128		0,001363			
40	0,001167				0,001375			
50	0,001156				0,001393			
	Калия йодид	Калия хлорид	Калия глюконат • H ₂ O	Калия хлорид • 6H ₂ O	Кислота аминокап- роновая	Кислота аскорбино- вая	Кислота борная	Кислота глютами- новая
1			0,00164	0,00118		0,00160	0,00067	0,00180
2		0,00130	0,00163		0,00185			
3			0,00162			0,00159		
4	0,00130		0,00161	0,00117				
5		0,00128	0,00160					
6			0,00159			0,00158		
7			0,00158					
					0,00185	0,00158		
8	0,00130	0,00128	0,00157	0,00116				
9			0,00156					
10		0,00127	0,00155			0,00157		

Концент- рация, %	Факторы показателей предомления лекарственных веществ							
	Калия йодид	Калия хлорид	Кальция глюконат • H ₂ O	Кальция хлорид • 6H ₂ O	Кислота аминокап- роновая	Кислота аскорбино- вая	Кислота борная	Кислота глутами- новая
15		0,00126		0,00115				
20				0,00114				
25				0,00113				
30				0,00112				
40				0,00110				
50				0,00108				
	Кислота никотиновая	Кодеина фосфат • 1,5 H ₂ O	Кофеин- бензоат натрия	Магния сульфат • 7 H ₂ O	Меди сульфат • 5 H ₂ O	Метионин **	Натрия бензоат	Натрия бромид
1	0,00210		0,00192	0,00096	0,00117	0,00150	0,00217	0,00134
2				0,00095	0,00116	0,00160	0,00216	
3					0,00115	0,00170		
4				0,00095	0,00114	0,00180	0,00216	0,00133
5					0,00113			
6								
7								
8								
9			0,00192	0,00094			0,00215	
10					0,00112			0,00132
15				0,00092			0,00213	0,00131
20				0,00090			0,00211	0,00130
25				0,00089			0,00210	0,00129
30				0,00088			0,00209	
40				0,00085			0,00206	
50				0,00082				

Концент- рация, %	Факторы показателей преломления лекарственных веществ							
	Натрия гидрокар- бонат	Натрия йодид	Натрия нуклеинат безводный	Натрия нуклеинат, содержащий 14% вла- ги***	Натрия параамино- салицилат • 2 H ₂ O	Натрия салицилат	Натрия тетраборат • 10 H ₂ O	Натрия тиосуль- фат • 5 H ₂ O
1	0,00125	0,00143	0,00175	0,00151	0,00198	0,00201	0,00110	0,00100
2								0,00124
3			0,00174	0,00150				0,00133
4			0,00172	0,00148			0,00107	0,00125
5			0,00171	0,00147			0,00106	0,00120
6						0,00200	0,00103	0,00117
7							0,00100	0,00121
8								0,00125
9								0,00122
10								
15						0,00199		0,00120
20						0,00198		
25								
30								0,00120
40								
50								0,00115
60								0,00112
								0,00110

Концент- рация, %	Факторы показателей преломления лекарственных веществ								
	Натрия хлорид	Натрия цитрат • 5,5 Н ₂ О	Натрия цит- рат кислый (Натрия гидро- цитрат) • 1,5 Н ₂ О	Новокаин	Новокаина- мид	Норсуль- фазол- натрий • 6 Н ₂ О****	Норсуль- фазол на- трий безвод- ный	Пилюкар- пина гид- рохлорид	
1	0,00170	0,00200	0,00100	0,00222	0,00230	0,00171	0,00238	0,00160	
2	0,00169	0,00150	0,00150					0,00165	
3	0,00168	0,00167	0,00133					0,00166	
4	0,00167	0,00150	0,00150	0,00221	0,00230	0,00171	0,00237	0,00167	
5		0,00160	0,00140					0,00166	
6	0,00166	0,00150	0,00133					0,00221	0,00230
7	0,00165	0,00157	0,00143	0,00171					
8	0,00164	0,00162	0,00138	0,00170					
9		0,00156	0,00144	0,00171					
10		0,00150	0,00140	0,00220					
15	0,00160			0,00221					
20	0,00157								
25	0,00154								
	Резорцин	Салицид раствори- мый • Н ₂ О	Сахароза	Стрептоцид раствори- мый	Сульфацил- натрий • Н ₂ О	Тиамина бромид • 0,5 Н ₂ О	Фетанол	Формаль- дегид рас- твор *****	
	0,00200	0,00230	0,00143	0,00190	0,00200	0,00200		0,00109	
					0,00190	0,00195			
					0,00193	0,00193			
				0,00195	0,00192	0,00195			
				0,00188	0,00190				
6				0,00197					

Концент- рация, %	Факторы показателей преломления лекарственных веществ							Формаль- дегид рас- твор *****
	Резорцин	Салюзид- раствори- мый • Н ₂ О	Сахароза	Стрептоцид- раствори- мый	Сульфацил- натрий • Н ₂ О	Тиамин бромид • 0,5 Н ₂ О	Фетанол	
7		0,00230	0,00143	0,00188	0,00197		0,00111	
8					0,00198			
9								
10								
15				0,00199			0,00112	
20						0,00113		
25						0,00114		
30						0,00115		
40			0,00142			0,00116		
50						0,00117		
	Хлорал- гидрат	Этазол- натрий	Этилмор- фина гидро- хлорид • 2 Н ₂ О	Эфедрина гидрохло- рид				
1	0,00111	0,00200	0,00190	0,00200				
2	0,00112		0,00185					
3	0,00114	0,00200	0,00183	0,00200				
4	0,00115							
5	0,00114		0,00182					
6								
7		0,00181						
8		0,00183						
9								
10								
15	0,00113							

Концент- рация, %	Факторы показателей преломления лекарственных веществ				
	Хлорал- гидрат	Этазол- натрий	Этилмор- фина гидро- хлорид • 2 H ₂ O	Эфедрина гидрохлорид	
20					
25					
30					

Примечания:

*коэффициент пересчёта на глюкозу безводную – 1,11;

**в 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида;

***коэффициент пересчёта на безводный натрия нуклеинат – 1,16;

****массовая доля кристаллизационной воды – 28,05%; коэффициент пересчёта на безводный норсульфазол-натрий – 1,39;

*****чтобы найти содержание формалина в растворе в процентах, надо процентное содержание формальдегида, найденное по таблице, умножить на коэффициент 2,7. Этот коэффициент берут из расчёта содержания формальдегида в формалине в 37%.

**Формулы для расчётов факторов показателей преломления (F)
водных растворов лекарственных веществ с массо-объёмной концентрацией
(А. П. Арзамасцев и соавт., 2000)**

Лекарственное вещество	Формула для расчёта фактора показателя преломления	Максимальная концентрация раствора вещества, для которой формула справедлива, %
Метенамин	$F = 0,00167 + 1,3 \cdot 10^{-6} \cdot C$	40
Кальция хлорид $\cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$	$F = 0,00118 - 2,0 \cdot 10^{-6} \cdot C$	50
Магния сульфат $\cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$	$F = 0,00096 - 2,8 \cdot 10^{-6} \cdot C$	50
Натрия бензоат	$F = 0,00217 - 2,8 \cdot 10^{-6} \cdot C$	40
Натрия бромид	$F = 0,00134 - 2,0 \cdot 10^{-6} \cdot C$	25
Натрия хлорид	$F = 0,00170 - 6,5 \cdot 10^{-6} \cdot C$	25

**Нормы отклонений, допустимые при изготовлении
лекарственных препаратов**

(Приказ Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015
«Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов
для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными
предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую
деятельность», приложение № 1)

**Отклонения, допустимые в массе отдельных доз
(в том числе при фасовке) порошков**

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

Примечание:

1. Отклонения допускаются, в том числе при фасовке порошковыми дозаторами.

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

**Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных
средств в порошках и суппозиториях (при изготовлении методом
выкатывания или выливания)**

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	± 20
Свыше 0,02 до 0,05	± 15
Свыше 0,05 до 0,2	± 10
Свыше 0,2 до 0,3	± 8
Свыше 0,3 до 0,5	± 6
Свыше 0,5 до 1	± 5
Свыше 1 до 2	± 4
Свыше 2 до 5	± 3
Свыше 5 до 10	± 2
Свыше 10	± 1

Примечание:

1. Определяют среднюю массу взвешиванием (с точностью до 0,01 г) не менее 10 суппозиторияев. При изготовлении менее 10 штук взвешивают все суппозитории.

2. Отклонения в массе суппозиторияев от средней массы определяют взвешиванием каждого суппозитория с минимальной выборкой 5 штук.

3. Допустимые отклонения от средней массы не должны превышать $\pm 5\%$.

4. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных средств в суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания), определяются на дозу каждого лекарственного средства, входящего в эти лекарственные формы.

Отклонения, допустимые в общем объеме жидких лекарственных форм при изготовлении массо-объемным способом

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
До 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 50	± 4
Свыше 50 до 150	± 3
Свыше 150 до 200	± 2
Свыше 200	± 1

Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах при изготовлении массо-объемным способом

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	± 20
Свыше 0,02 до 0,1	± 15
Свыше 0,1 до 0,2	± 10
Свыше 0,2 до 0,5	± 8
Свыше 0,5 до 0,8	± 7
Свыше 0,8 до 1	± 6
Свыше 1 до 2	± 5
Свыше 2 до 5	± 4
Свыше 5	± 3

Отклонения, допустимые в общей массе жидких лекарственных форм при изготовлении способом по массе

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 50	± 5
Свыше 50 до 150	± 3
Свыше 150 до 200	± 2
Свыше 200	± 1

Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах при изготовлении способом по массе и в мазях

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	± 20
Свыше 0,1 до 0,2	± 15
Свыше 0,2 до 0,3	± 12
Свыше 0,3 до 0,5	± 10
Свыше 0,5 до 0,8	± 8
Свыше 0,8 до 1	± 7
Свыше 1 до 2	± 6

Продолжение табл.

Прописанная масса, г	Отклонения, %
Свыше 2 до 10	± 5
Свыше 10	± 3

Примечание:

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

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

Отклонения, допустимые в общей массе мазей

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

Отклонения, допустимые в концентрированных растворах

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

Объединённая таблица отклонений

Прописанная масса, г	Порошки, суп-позитории, пилули, %	Жидкие ЛФ (массо-объемный способ), %	Жидкие ЛФ (изготовленные по массе), %	Мази, %
До 0,02	± 20	± 20	± 20	± 20
Свыше 0,02–0,05	± 15	± 15	± 20	± 20
Свыше 0,05–0,1	± 10	± 15	± 20	± 20
Свыше 0,1–0,2	± 10	± 10	± 15	± 15
Свыше 0,2–0,3	± 8	± 8	± 12	± 12
Свыше 0,3–0,5	± 6	± 8	± 10	± 10
Свыше 0,5–0,8	± 5	± 7	± 8	± 8
Свыше 0,8–1,0	± 5	± 6	± 7	± 7
Свыше 1,0–2,0	± 4	± 5	± 6	± 6
Свыше 2,0–5,0	± 3	± 4	± 5	± 5
Свыше 5,0–10,0	± 2	± 3	± 5	± 5
Свыше 10,0	± 1	± 3	± 3	± 3

Погрешности при измерении величины рН

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

Примечание:

Измерения рН проводят в сравнении с водой очищенной или водой для инъекций.

Интервалы значений pH перехода окрасок кислотно-основных индикаторов

Название индикатора	Интервал перехода окраски	Название индикатора	Интервал перехода окраски
Метиловый фиолетовый	0,13–0,5	Лакмус (азолитмин)	4,5–8,3
Крезоловый красный	0,2–1,8	Бромкрезоловый пурпурный	5,2–6,8
Метиловый фиолетовый	1,0–1,5	Бромтимоловый синий	6,0–7,6
Тимоловый синий	1,2–2,8	Нейтральный красный	6,8–8,0
Тропеолин 00	1,3–3,2	Феноловый красный	6,8–8,4
Метиловый фиолетовый	2,0–3,0	Крезоловый красный	7,2–8,8
Диметиловый жёлтый	3,0–4,0	α -нафтолфталеин	7,3–8,7
Бромфеноловый синий	3,0–4,6	Тимоловый синий	8,0–9,6
Конго красный	3,0–5,2	Фенолфталеин	8,2–10,0
Метиловый оранжевый	3,1–4,4	Тимолфталеин	9,4–10,6
Бромкрезоловый зелёный	3,8–5,4	Ализариновый жёлтый ЖЖ	10,1–12,0
Бромкрезоловый синий	3,8–5,4	Нильский голубой	10,1–11,1
Лакмод	4,0–6,4	Диазофиолетовый	10,1–12,0
Метиловый красный	4,4–6,3	Эпсилон-блю	11,6–13,0
Хлорфеноловый красный	5,0–6,6	Индигокармин	11,6–14,0

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Альберт, А.* Константы ионизации кислот и оснований : пер. с англ. / А. Альберт, Е. Сергент ; под ред. Б. А. Порай-Кошица. – М. ; Л. : Химия, 1964. – 181 с.
2. *Арзамасцев, А. П.* Стандартные образцы лекарственных веществ / А. П. Арзамасцев, П. Л. Сенов. – М. : Медицина, 1978. – 248 с.
3. *Арзамасцев, А. П.* Анализ лекарственных смесей / А. П. Арзамасцев, В. М. Печенников, Г. М. Родионова [и др.]. – М. : Компания «Спутник +», 2000. – 275 с.
4. *Беликов, В. Г.* Фармацевтическая химия : в 2 ч. Ч. 1. Общая фармацевтическая химия : учебник для фармацевтических институтов и факультетов мед. вузов. – М. : Высшая школа, 1993. – 432 с.
5. *Беликов, В. Г.* Фармацевтическая химия : в 2 ч. Ч. 2. Специальная фармацевтическая химия : учебник для вузов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
6. *Беликов, В. Г.* Фармацевтическая химия : учеб. пособие. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 614 с.
7. *Блинникова, А. А.* Рефрактометрический метод в анализе лекарственных средств, концентратов, спирто-водных растворов : учеб. пособие / под ред. Е. А. Краснова. – Томск : Изд-во СибГМУ, 2002. – 36 с.
8. *Блинникова, А. А.* Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств : учеб. пособие. – Томск : Изд-во СибГМУ, 2005. – 96 с.
9. *Брутко, Л. И.* Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов / Л. И. Брутко, С. В. Гриценко. – М. : Медицина, 1978. – 255 с.
10. *Бушкова, М. Н.* Анализ лекарств в условиях аптеки. – Киев : Здоров'я, 1975. – 408 с.
11. *Витенберг, И. Г.* Контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках : методические рекомендации к лабораторному практикуму / И. Г. Витенберг, Н. И. Котова, В. Ю. Подушкин [и др.]. – 4-е изд. – СПб. : Изд-во СПХФА, 2012. – 76 с.
12. Государственная фармакопея РФ. – XII изд. : Вып. 1. – М. : Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – 704 с.
13. Государственная фармакопея РФ. – XII изд. : Вып. 2. – М. : Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2010. – 600 с.
14. Государственная фармакопея СССР. – X изд. // МЗ СССР. – 10-е изд. – М. : Медицина, 1968. – 1079 с.
15. Государственная фармакопея СССР. – XI изд. : Вып. 1. Общие методы анализа // МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М. : Медицина, 1987. – 336 с.
16. *Дудко, В. В.* Анализ лекарственных веществ по функциональным группам : учеб. пособие / В. В. Дудко, Л. А. Тихонова ; под ред. С. И. Краснова, М. С. Юсубова. – Томск : Изд-во НТЛ, 2004. – 140 с.
17. *Ермилова, Е. В.* Анализ лекарственных средств : учеб. пособие / Е. В. Ермилова, Т. В. Кадырова, В. В. Дудко. – Томск : Изд-во СибГМУ, 2010. – 201 с.

18. *Компанцева, Е. В.* Руководство к производственной практике по внутриаптечному контролю качества лекарственных средств : учеб. пособие / Е. В. Компанцева, Т. Т. Лихота, Г. И. Лукьянчикова [и др.] ; под ред. Е. В. Компанцевой. – Пятигорск, 2006. – 268 с.
19. Контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках : методические рекомендации к лабораторному практикуму / И. Г. Витенберг, Н. И. Котова, В. Ю. Подушкин [и др.]. – 4-е изд. – СПб. : Изд-во СПХФА, 2012. – 76 с.
20. Контроль качества лекарственных средств промышленного производства : учеб. пособие / И. Г. Витенберг, Е. И. Саканян, Т. Ю. Ильина [и др.]. – СПб. : Изд-во СПХФА, 2006. – 104 с.
21. Контроль качества лекарственных средств промышленного производства : учеб. пособие / И. Г. Витенберг, Е. И. Саканян, Т. Ю. Ильина [и др.]. – СПб. : Изд-во СПХФА, 2011. – 104 с.
22. *Крамаренко, В. Ф.* Фотометрия в фармацевтическом анализе / В. Ф. Крамаренко, В. И. Попова. – Киев : Здоров'я, 1972. – 192 с.
23. *Краснова, Е. А.* Фармацевтическая химия в вопросах и ответах. Азот-содержащие гетероциклические лекарственные вещества : учеб. пособие / Е. А. Краснова, В. И. Великанова ; под ред. В. Д. Филимонова. – Томск : СибГМУ, 2009. – 338 с.
24. *Крыльский, Д. В.* Практикум по фармацевтической химии (лекарственные вещества с гетероциклической структурой) : методическое пособие / Д. В. Крыльский, А. И. Сливкин, Т. А. Брежнева [и др.]. – Воронеж : Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2008. – 72 с.
25. *Кулешова, М. И.* Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках : пособие / М. И. Кулешова, Л. Н. Гусева, О. К. Сивицкая. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1989. – 288 с.
26. *Максютина, Н. П.* Методы анализа лекарств / Н. П. Максютина, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко [и др.]. – Киев : Здоров'я, 1984. – 221 с.
27. *Мелентьева, Г. А.* Учебное пособие по фармацевтической химии / Г. А. Мелентьева, М. А. Краснова ; под ред. П. Л. Сенова. – М. : Медицина, 1973. – 215 с.
28. *Мельникова, Н. Б.* Фармакопейный анализ органических лекарственных веществ : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса фармацевтического факультета. – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2009. – 65 с.
29. *Нестерова, Т. А.* Методы количественного определения лекарственных веществ в субстанциях и лекарственных формах индивидуального изготовления (для интернов и слушателей ФПК) : учеб.-метод. пособие по специальности 060108 (040500) – фармация / Т. А. Нестерова, В. А. Карпенко. – Воронеж : Изд-во ВГМУ, 2006. – 84 с.
30. *Пегова, И. А.* Контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках. Методические рекомендации к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов 4–5 курсов фармацевтического факультета / И. А. Пегова, С. В. Кононова, Т. Н. Попова [и др.]. – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2005. – 163 с.

31. *Погодина, Л. И.* Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск : Высшая школа, 1985. – 240 с.
32. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособие / Э. Н. Аксёнова, О. П. Андрианова, А. П. Арзамасцев [и др.] ; под ред. А. П. Арзамасцева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2004. – 384 с.
33. *Саканян, Е. И.* Анализ неизвестных лекарственных веществ с применением химических и физико-химических методов : учеб. пособие / Е. И. Саканян, Е. С. Бушуев, Р. В. Шебатин [и др.]. – СПб. : Изд-во СПХФА, 2005. – 88 с.
34. *Саушкина, А. С.* Руководство по решению практических задач фармацевтического анализа : учеб.-метод. пособие по фармацевтической химии для студентов и преподавателей фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов медицинских институтов / под ред. В. Г. Беликова. – Пятигорск : Изд-во ПГФА, 1996. – 194 с.
35. *Сиггиа, С.* Количественный органический анализ по функциональным группам : пер. с англ. / С. Сиггиа, Д. Г. Ханна. – М. : Химия, 1983. – 672 с.
36. *Синев, Н. Д.* Технология и анализ лекарств / Н. Д. Синев, И. Я. Гуревич. – Л. : Медицина, 1989. – 368 с.
37. *Сливкин, А. И.* Контроль качества экстемпоральных лекарственных форм / А. И. Сливкин, Н. П. Садчикова. – Воронеж : Изд-во ВГУ, 2003.
38. *Смирнов, В. А.* Анализ лекарственных средств. Ч. II. Определение общих технологических примесей в лекарственных веществах : учеб. пособие. – Самара : Изд-во СамГМУ, 2008. – 66 с.
39. *Струсовская, О. Г.* Контроль качества лекарственных форм индивидуального изготовления : методические указания для студентов VI курса заочной формы обучения фармацевтического факультета по выполнению курсовой работы. – Архангельск : Изд-во СГМУ, 2007. – 26 с.
40. *Струсовская, О. Г.* Общие методы установления качества лекарственных веществ. Издание 2. Пересмотренное и дополненное в соответствии с требованиями ГФ XII Российской Федерации : методические указания к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов III курса фармацевтического факультета. – Архангельск : Изд-во СГМУ, 2009. – 29 с.
41. *Струсовская, О. Г.* Особенности анализа готовых лекарственных форм : методические указания к лабораторным занятиям для студентов IV курса фармацевтического факультета. – Ч. 1. – Архангельск : Изд-во СГМУ, 2006. – 55 с.
42. *Струсовская, О. Г.* Особенности анализа готовых лекарственных форм : методические указания к лабораторным занятиям для студентов IV курса фармацевтического факультета. – Ч. 2. – Архангельск : Изд-во СГМУ, 2006. – 39 с.
43. Фармацевтический анализ лекарственных средств / В. А. Шаповалова, В. А. Заболотный, И. Т. Депешко [и др.] ; под общ. ред. В. А. Шаповаловой. – Харьков : ИМП «Рубикон», 1995. – 400 с.
44. Фармацевтическая химия : учеб. пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 640 с.

45. *Харитонов, Ю. Я.* Аналитическая химия (аналитика) : в 2 кн. Кн. 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ : учебник. – 2-е изд., испр. – М. : Высшая школа, 2003. – 612 с.

46. *Харитонов, Ю. Я.* Аналитическая химия (аналитика) : в 2 кн. Кн. 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа : учебник. – 2-е изд., испр. – М. : Высшая школа, 2003. – 559 с.

47. *Хоружая, Т. Г.* Алкоголиметрия (определение содержания этанола, укрепление, разведение и учет этанола) : учеб. пособие / Т. Г. Хоружая, В. С. Чучалин. – Томск : Изд-во СибГМУ, 2006. – 24 с.

48. *Хомов, Ю. А.* Рациональные приемы доказательства подлинности и количественного определения лекарственных веществ в смесях : пособие / Ю. А. Хомов, Н. Ф. Арефина. – Пермь : Изд-во ПГФА, 2007. – 136 с.

49. *Ярыгина, Т. И.* Фармацевтический анализ по функциональным группам и общие титриметрические методы анализа : учеб.-метод. пособие для студентов очного факультета / Т. И. Ярыгина, Г. Г. Перевозчикова, О. Е. Саттарова [и др.] ; под общ. ред. Т. И. Ярыгиной, Л. М. Коркодиновой. – Пермь : Изд-во ПГФА, 2004. – 72 с.

Нормативные правовые документы

1. Приказ Министерства здравоохранения СССР № 223 от 12.08.1991 «Об утверждении „Сборника унифицированных лекарственных прописей“».

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 751н от 26.10.2015 «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Антон Евгеньевич СУХАНОВ

**КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
И ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗЫ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СЫРЬЯ**
Учебное пособие

Зав. редакцией
медицинской литературы *В. Л. Михалева*
Ответственный редактор *Т. С. Спирина*
Корректор *Ю. Н. Теплова*
Выпускающий *В. А. Иутин*

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»
lan@lanbook.ru; www.lanbook.com
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 1, лит. А
Тел./факс: (812) 336-25-09, 412-92-72
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

ГДЕ КУПИТЬ

ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИЙ:

*Для того, чтобы заказать необходимые Вам книги, достаточно обратиться
в любую из торговых компаний Издательского Дома «ЛАНЬ»:*

по России и зарубежью
«ЛАНЬ-ТРЕЙД». 196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 1, лит. А
тел.: (812) 412-85-78, 412-14-45, 412-85-82; тел./факс: (812) 412-54-93
e-mail: trade@lanbook.ru; ICQ: 446-869-967

www.lanbook.com
пункт меню «Где купить»
раздел «Прайс-листы, каталоги»

в Москве и в Московской области
«ЛАНЬ-ПРЕСС». 109387, Москва, ул. Летняя, д. 6
тел.: (499) 178-65-85, 722-72-30; e-mail: lanpress@lanbook.ru

в Краснодаре и в Краснодарском крае
«ЛАНЬ-ЮГ». 350901, Краснодар, ул. Жлобы, д. 1/1
тел.: (861) 274-10-35; e-mail: lankrd98@mail.ru

ДЛЯ РОЗНИЧНЫХ ПОКУПАТЕЛЕЙ:

интернет-магазин
Издательство «Лань»: <http://www.lanbook.com>
магазин электронных книг
Global F5: <http://globalf5.com/>

Подписано в печать 05.04.19.
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 70×100^{1/16}.
Печать офсетная. Усл. п. л. 35,75. Тираж 100 экз.

Заказ № 269-19.

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета в АО «Т8 Издательские Технологии».
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.