

## **Введение**

Фармацевтическая химия в системе высшего фармацевтического образования занимает особое место: она кумулирует знания, полученные на базисных химических кафедрах, отличается значительным объёмом изучаемого материала, высокой информативностью, постоянным обновлением содержания.

Её успешное освоение требует знаний общетеоретических, химических, а также медико-биологических дисциплин.

Одним из главных условий изучения любой дисциплины является систематическая учебная работа студента. Особенность работы студента-заочника заключается в ориентации, в основном, на самостоятельную работу, поэтому большое значение имеет её правильная организация.

Среди задач фармацевтической химии – таких как изыскание новых лекарственных средств и их синтез, изучение фармакокинетики и т.д., одно из важнейших мест занимает анализ качества лекарств.

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

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

В экстемпоральной рецептуре аптек определённый объём составляют многокомпонентные лекарственные формы: инъекционные растворы, глазные капли, лекарства, изготавливаемые по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных учреждений, внутриаптечные заготовки и т.д. Лекарственные формы, как правило, содержат несколько веществ из различных групп химических соединений, для идентификации и количественного определения которых необходимы быстрые и достоверные методики анализа.

Внутриаптечная рецептура лабильна и отличается разнообразием. В отличие от индивидуальных лекарственных средств создать нормативную документацию на каждую встречающуюся в лечебной практике пропись невозможно, что вызывает определённые трудности в работе провизора-аналитика. Поэтому одна из задач настоящего учебного пособия заключается в обучении и формировании у будущих специалистов творческого подхода к анализу лекарственных смесей.

### **1. Общие положения по анализу лекарственных средств**

Одним из важнейших факторов, определяющих качество лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, является постановка и выполнение внутриаптечного контроля. Лекарства аптечного производства подвергаются нескольким видам контроля в зависимости от характера лекарственной формы. Осуществляются следующие виды контроля: письменный, опросный, органолептический, физический, химический и контроль при отпуске.

Самым надёжным и эффективным на всех участках работы является химический контроль, позволяющий установить соответствие лекарственного средства выписанному рецепту и доброкачественность его изготовления.

Внутриаптечный химический контроль заключается в определении подлинности лекарственных веществ при помощи реакций осаждения, цветных и флуоресцентных, а также их количественного содержания в лекарственных формах с использованием различных титриметрических, рефрактометрического, фотоколориметрического, визуального колориметрического и нефелометрического методов.

### **1.1. Определение подлинности веществ в лекарственных смесях**

При внутриаптечном контроле качества лекарственных средств применяется экспресс-метод анализа. Метод заключается в использовании приёмов, обеспечивающих быстрое проведение контроля при минимальной затрате анализируемых веществ и реактивов, с целью исключения необходимости повторного изготовления проверенной лекарственной формы для больного.

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

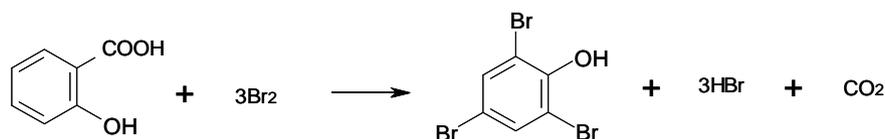
Анализ лекарственной формы, состоящей из одного ингредиента, прост и сводится к проведению специфической реакции на данный ингредиент.

Гораздо чаще в состав лекарства входит несколько компонентов, что создает определённые трудности при их идентификации. Сложность анализа лекарственных смесей связана с тем, что один ингредиент часто мешает открытию другого по разным причинам. Так, два или несколько ингредиентов могут реагировать с одним и тем же реактивом.

Например, в лекарственной форме, в состав которой входят салициловая кислота и резорцин, оба вещества образуют с железа (III) хлоридом синее фиолетовое окрашивание. По той же причине невозможно идентифицировать амидопирин в присутствии анальгина с помощью окислителей, натрия бензоат в смеси с натрия салицилатом с помощью железа (III) хлорида, хлориды в присутствии бромидов при помощи серебра нитрата и т.д.

Иногда препарат не удаётся обнаружить принятой для него реакцией в связи с тем, что выделяющееся в результате реакции вещество вступает во взаимодействие с другим компонентом лекарственной смеси.

Например, невозможно обнаружить калия бромид реакцией окисления калия перманганатом в кислой среде в присутствии больших количеств натрия салицилата, так как выделяющийся бром вступает в реакцию бромирования с салициловой кислотой:



В указанных случаях часто приходится прибегать к разделению компонентов с помощью воды, органических растворителей (эфир, хлороформ и т.д.), кислот, щелочей.

Однако метод разделения лекарственной смеси трудоёмок и длителен, в связи с чем весьма важно пользоваться реакциями, позволяющими провести идентификацию одного компонента в присутствии другого, а в некоторых случаях использовать возможность определения подлинности двух и более ингредиентов одним реактивом или одной реакцией. Для этой цели используют следующие возможности.

1. *Прибавляемый реактив реагирует сначала с одним ингредиентом, а затем – со вторым.* Так, в порошке следующего состава:

Кодеина	0,015
Ацетилсалициловой кислоты	0,3

прибавление к 0,01 г порошка 2-3 каплей реактива Марки вызывает появление сине-фиолетового окрашивания (кодеин), а при лёгком подогревании образуется красное окрашивание (ацетилсалициловая кислота).

2. *Прибавляемый реактив реагирует одновременно с двумя ингредиентами:* например, к 1-2 мл микстуры, в состав которой входят натрия бензоат и салицилат, прибавляют в пробирке 1 мл хлороформа и 3-4 капли раствора меди сульфата. При встряхивании водный слой окрашивается в зелёный цвет (салицилат-ион), хлороформный – в голубой (бензоат-ион).

3. *Прибавляемый реактив с одним из ингредиентов анализируемой лекарственной смеси является реактивом на второй ингредиент:* например, к 1-2 каплям микстуры, содержащей гексаметиленetetрамин и натрия салицилат, прибавляют в фарфоровой чашке 7-8 капель серной кислоты концентрированной и слегка подогревают.

Появляется красное окрашивание вследствие образования ауринового красителя за счёт конденсации салициловой кислоты и формальдегида, выделившегося в результате гидролиза гексаметиленetetрамина.

4. *Часто при прибавлении реактивов для идентификации одного компонента открывают последовательно остальные компоненты лекарственной смеси.*

Например, для идентификации анестезина в порошках состава:

Натрия гидрокарбоната	
Анальгина	
Анестезина	по 0,2

проводят реакцию азосочетания. К 0,01 г порошка прибавляют 3-4 капли 8,3% хлористоводородной кислоты разведенной, при этом наблюдается выделение пузырьков углекислого газа (гидрокарбонат-ион), затем после прибавления двух капель раствора натрия нитрита появляется быстро исчезающее сине-

фиолетовое окрашивание (анальгин), а от добавления щелочного раствора  $\beta$ -нафтола реакционная смесь окрашивается в красный цвет (анестезин).

При анализе в условиях аптеки реакции подлинности выполняют в склянках, на фильтровальной или газетной бумаге, предметном или часовом стеклах, в фарфоровой чашечке или в тигле, что позволяет работать с 1–2 каплями раствора или 0,002–0,02 г смеси.

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

## **1.2. Количественное определение лекарственных веществ в смесях**

При анализе в условиях аптеки для количественного определения ингредиентов смесей применяются титриметрические и физико-химические методы.

Из титриметрических методов для указанных целей применяется большинство известных способов титрования: ацидиметрия, алкалиметрия, перманганатометрия, йодометрия, броматометрия, йодатометрия, йодхлорметрия, аргентометрия, меркуриметрия, роданометрия, комплексонометрия, нитритометрия. Из физических методов наиболее часто используется рефрактометрия. Реже используется фотоэлектроколориметрия. Несмотря на большое разнообразие в химическом строении лекарственных веществ, многие соединения, имеющие одинаковые функциональные группы или элементы структуры, можно определить одними и теми же методами. При количественном анализе нужно не только выбрать наиболее точный и удобный метод, исходя из индивидуальных свойств анализируемого вещества, но и учесть вид лекарственной формы, установить, позволят ли сопутствующие ингредиенты обеспечить необходимую точность, учесть реакцию среды, наличие электролитов, веществ, анализируемых аналогично и т.д. Поэтому знание альтернативных вариантов определения различными титриметрическими методами, особенностей взаимодействия индикаторов, титрованных растворов при анализе смесей приобретает особое значение.

## **1.3. Расчёты при анализе титриметрическими методами**

При анализе многокомпонентных лекарственных форм используют различные варианты титрования: прямое, обратное, заместительное, с контрольным опытом и т.д. Способы расчета концентраций определяемого ингредиента зависят от вида лекарственной формы, величин эквивалентов (особенно при определении по разности) и т.д.

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

#### 1.4. Расчёты при титровании

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

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

$$X(\%) = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{a},$$

где  $X$  – концентрация определяемого вещества, %;

$V$  – объём титрованного раствора, мл;

$K$  – коэффициент поправки на титрованный раствор;

$T$  – титр по определяемому веществу (титриметрический фактор пересчёта);

$a$  – масса (г) или объём (мл) анализируемой смеси.

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

Титриметрический фактор пересчёта рассчитывают по формуле:

$$T = \frac{C(1/z) \cdot M(1/z)}{1000},$$

где  $C(1/z)$  – молярная концентрация титранта, моль/л;

$M(1/z)$  – молярная масса эквивалента определяемого вещества, г/моль.

Титриметрический фактор пересчёта – величина постоянная для данного лекарственного вещества, определяемого конкретным титриметрическим методом с известной концентрацией титранта. Поэтому провизоры-аналитики в своей работе пользуются таблицами с указаниями величин титра по определяемому веществу. Содержание ингредиентов в граммах (в жидких лекарственных формах, порошках, мазях) рассчитывают по формуле:

$$X(\text{г}) = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{a},$$

где  $X$  – масса определяемого лекарственного вещества, г;

$V$  – объём титрованного раствора, мл;

$P$  – объём жидкой лекарственной формы по прописи (мл) или общая масса

порошка, мази по прописи, г;

$a$  – объём (мл) или масса (г) лекарственной формы, отобранные для анализа;

$K$  – поправочный коэффициент.

Если при анализе жидкой лекарственной формы предварительно делали раз-ведение навески и для титрования использовали часть полученного разведения, то концентрацию определяемого вещества рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot V_{\text{м.к.}}}{a \cdot V_{\text{пип.}}},$$

где  $V_{\text{м.к.}}$  – объём мерной колбы, мл;

$V_{\text{пип.}}$  – объём разведённого раствора, отобранный для титрования (алик-вотная доля), мл.

При необходимости выразить содержание анализируемого вещества в граммах в числитель вместо цифры 100 подставляют величину общей массы  $P$  (г) или объёма (мл) лекарственной формы:

$V \cdot K \cdot T \cdot P \cdot V_{\text{м.к.}}$

$$X(\text{г}) = \frac{\quad}{a \cdot V_{\text{пип.}}},$$

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

$$X(\%) = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{a},$$

где  $V_1$  – объём первого титранта, взятого в избытке, мл;

$K_1$  – коэффициент поправки на первый титрованный раствор;

$V_2$  – объём второго титранта, затраченного на титрование из-бытка первого

титрованного раствора, мл;

$K_2$  – коэффициент поправки на второй титрованный раствор.

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

$$X(\text{г}) = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot P}{a},$$

где  $P$  – объём жидкой лекарственной формы по прописи, мл, или общая масса

порошка, мази по прописи, г.

При анализе в условиях аптеки иногда проводят контрольный (холостой) опыт как при прямом, так и при обратном способах титрования. **Контрольный опыт** в случае прямого титрования проводят при:

- алкалиметрическом титровании веществ в мазях (контрольный опыт проводится с мазевой основой, обладающей собственной кислотностью);
- алкалиметрическом титровании с использованием растворителей, обладающих кислотными свойствами (спирт, ацетон);

- комплексонометрическом титровании в малых количествах солей  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  0,01 М раствором трилона Б;
- нитритометрическом определении малых количеств лекарственных веществ.

0,02 М раствором натрия нитрита с использованием внутренних индикаторов (например, тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим), так как некое количество титранта расходуется на нитрозирование тропеолина 00.

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

$$X(\%) = \frac{(V_o \cdot K_o - V_{к.о.} \cdot K_{к.о.}) \cdot T \cdot 100}{a},$$

$$X(\text{г}) = \frac{(V_o \cdot K_o - V_{к.о.} \cdot K_{к.о.}) \cdot T \cdot P}{a},$$

где  $V_o$  – объём титрованного раствора, израсходованный на титрование определяемого вещества, мл;

$V_{к.о.}$  – объём титрованного раствора, израсходованный на титрование контрольного опыта, мл;

$P$  – масса порошка или мази, г.

При анализе в условиях аптеки проведение контрольного опыта в случае обратного титрования необходимо при йодометрическом, броматометрическом, йодхлорметрическом, перманганатометрическом методах.

Концентрацию определяемого вещества в процентах и в граммах вычисляют с учётом контрольного опыта по формулам:

$$X(\%) = \frac{(V_{к.о.} - V_o) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a},$$

$$X(\text{г}) = \frac{(V_{к.о.} - V_o) \cdot K \cdot T \cdot P}{a},$$

где  $V_{к.о.}$  – объём второго титранта, пошедший на титрование контрольного опыта, мл;

$V_o$  – объём второго титранта, пошедший на титрование основного опыта, мл;

$P$  – масса порошка или мази, г.

### 1.5. Количественный анализ ингредиентов

Количественное определение лекарственной формы состоит из нескольких этапов: расчёта массы или объёма смеси, необходимой для анализа, титрования компонентов смеси, расчёта результатов анализа и выводов.

#### **Расчёт массы лекарственной формы для анализа**

Если анализируется жидкая лекарственная форма, то удобнее всего сначала рассчитать содержание определяемого вещества в 1 мл или в 1 г лекарственной формы и, разделив найденное количество на титр, определить, сколько миллилитров титрованного раствора будет израсходовано на титрование.

Например, анализируется натрия бромид в лекарственной форме:

Настоя корня валерианы	6,0–200,0
Натрия бромида	5,0

В 1 мл данной лекарственной формы содержится 0,025 г натрия бромида. При титровании натрия бромида серебра нитратом эквивалент натрия бромида равен молекулярной массе (102,9), а титр 0,1 моль/л раствора соответствует 0,01029 г. Таким образом, на титрование 1 мл данной микстуры будет израсходовано  $0,025/0,01029 = 2,4$  мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата.

Далее аналитик решает, сколько он может взять на анализ лекарственной формы, и легко рассчитывает, сколько будет израсходовано титрованного раствора. Так, можно взять на титрование 0,5 мл микстуры и титровать раствором серебра нитрата из пипетки на 2 мл.

Навеску лекарственной формы на суммарное титрование компонентов смеси рассчитывают таким же образом: определяют содержание каждого компонента в 1 мл микстуры, делят на соответствующий титр и складывают полученные объёмы. Например, анализируется микстура:

Калия бромида	3,0
Калия йодида	2,0
Воды дистиллированной	100,0

Расчёт навески на суммарное титрование: в 1 мл микстуры содержится 0,03 г калия бромида и 0,02 г калия йодида. Титр 0,1 моль/л раствора калия бромида – 0,0119 г, расход титрованного раствора:  $0,03/0,0119 = 2,52$  мл на 1 мл микстуры; титр 0,1 моль/л раствора калия йодида – 0,0166 г, расход титрованного раствора:  $0,02/0,0166 = 1,21$  мл. Всего на 1 мл микстуры будет израсходовано  $2,52 + 1,21 = 3,73$  мл титрованного раствора.

При анализе порошковых лекарственных форм удобнее рассчитывать, сколько титрованного раствора будет израсходовано на титрование того или иного компонента, содержащегося в 1 порошке.

Например, анализируются порошки:

Промедола	0,02
Сахара	0,3

Эквивалент промедола при титровании раствором серебра нитрата равен молекулярной массе (311,85), а титр 0,1 моль/л раствора промедола – 0,03119 г. Следовательно, на титрование промедола в 1 порошке будет израсходовано  $0,02/0,03119 = 0,64$  мл.

Если после анализа порошки необходимо отпустить больному и невозможно израсходовать на анализ весь порошок, то можно взять часть его, например 0,1 г, и титровать 0,02 моль/л раствором серебра нитрата.

Навески порошков для анализа в аптеке необходимо брать на аптечных ручных весочках.

Титрование компонентов лекарственной смеси проводят из пипеток на 2 мл. Для получения точных результатов необходимо правильно выбрать индикатор и прибавлять его в соответствующем количестве. Например, метилового оранжевого или метилового красного прибавляют 1 каплю на 2 мл титруемого объема, фенолфталеина – 3–5 капель, железоаммониевых квасцов – 10–15 капель, крахмала – 5–7 капель.

Если в состав лекарственной смеси входит несколько компонентов, то те ин-гредиенты, которые возможно определить отдельно, титруют принятыми для них методами и их содержание рассчитывают по приведенным выше формулам. Ингредиенты, которые отдельно невозможно определить, титруют в сумме с другими компонентами, а содержание их затем рассчитывают по разности:

$$X(\Gamma) = \frac{(V_1 * K_1 - V_2 * K_2) * T * P}{a},$$

где  $V_1$  – объём титрованного раствора, израсходованный на титрование суммы, мл;

$V_2$  – объём титрованного раствора, израсходованный на определение одного ингредиента, мл.

Например, в лекарственной смеси состава:

Кальция хлорида 3,0

Калия йодида

Калия бромида по 2,0

Воды очищенной 100,0

титруют сумму галогенидов серебра нитратом, кальция хлорид – комплексонометрически, а калия йодид – меркуриметрически без индикатора. Содержание калия бромида рассчитывают по разности, пользуясь формулой:

$$X(\Gamma) = \frac{(V * K - V_1 * K_1 - V_2 * K_2) * T * P}{a},$$

где  $V$  – объём титрованного раствора серебра нитрата, израсходованный на титрование суммы галогенидов, мл;

$V_1$  – объём титрованного раствора трилона Б, израсходованный на титрование кальция хлорида, мл;

$V_2$  – объём титрованного раствора ртути (II) нитрата, израсходованный на определение калия йодида, мл.

Если на определение одного ингредиента и на суммарное определение компонентов смеси взяты разные массы навесок, то для расчёта содержания второго ингредиента их необходимо привести к одной навеске.

Например, анализируется микстура состава:

Кальция хлорида	3,0
Калия бромида	2,0
Воды очищенной	100,0

На суммарное титрование галогенидов взята навеска  $a$ , определение кальция хлорида проводили с навеской  $a_1$ . При расчёте содержания калия бромида по разности (X) приводят к одной навеске и вычисляют по формуле:

$$X(\text{г}) = \frac{(V \cdot K - a/a_1 \cdot V_1 \cdot K_1) \cdot T \cdot P}{a},$$

где  $V$  – объём титрованного раствора, израсходованный на титрование сум-мы компонентов в навеске  $a$ , мл;

$V_1$  – объём титрованного раствора, пошедший на определение одного компонента в навеске  $a_1$ , мл;

Для суммарного и отдельного определения ингредиентов лекарственной смеси часто используют разные методики, при которых эквиваленты препаратов различны.

Например, анализируется микстура состава:

Гексаметилентетрамина	3,0
Натрия гидрокарбоната	2,0
Воды очищенной	100,0

Гексаметилентетрамин определяют методом йодхлорметрии.  $\text{Э} = M/4$ . Сумму гексаметилентетрамина и натрия гидрокарбоната титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты.

При титровании хлористоводородной кислотой эквивалент гексаметилентетрамина равен молекулярной массе.

В таких случаях при расчёте содержания вещества, определяющегося суммарно, необходимо приведение к одному эквиваленту. Так, расчёт количества натрия гидрокарбоната (X) в данной лекарственной смеси проводят по формуле:

$$X(\text{г}) = \frac{(V \cdot K - 1/4 \cdot V_1 \cdot K_1) \cdot T \cdot P}{a},$$

где  $V$  – объём титрованного раствора хлористоводородной кислоты, израсходованный на титрование суммы ингредиентов, мл;

$V_1$  – объём титрованного раствора йодмоноклорида, израсходованный на определение гексаметилентетрамина, мл.

Если отдельное и суммарное титрование ингредиентов проводится в разных навесках и одновременно при различии эквивалентов, то при рас-

чѐте компонен-та, определявшегося суммарно, необходимо приведение к одному эквиваленту и к одной навеске. В приведѐнной выше прописи гексаметилентетрамин определяют методом йодхлорметрии в 1 мл микстуры, а суммарное титрование компонентов смеси проводят в 5 мл.

В этом случае содержание натрия гидрокарбоната (X) рассчитывают по формуле:

$$X(\text{г}) = \frac{(V.K - 5/1.4 \cdot V1.K1) \cdot T \cdot P}{5},$$

где V – объѐм титрованного раствора хлористоводородной кислоты, израсходо-

ванный на титрование суммы ингредиентов в 5 мл микстуры, мл;

V1 – объѐм титрованного раствора йодмоноклорида, израсходованный на

определение гексаметилентетрамина в 1 мл микстуры, мл.

Если два вещества, входящие в состав лекарственной смеси, титруются одним и тем же титрованным раствором, а метод для раздельного определения одного из них отсутствует, то рассчитывают суммарное содержание компонентов по среднему титру, который рассчитывают по формуле:

14

$$T_{\text{ср.}} = \frac{a + b}{\frac{a}{T1} + \frac{b}{T2}},$$

где a – прописанная масса первого компонента, г;

b – прописанная масса второго компонента, г;

T1 – титр первого компонента;

T2 – титр второго компонента.

Например, при анализе раствора Рингера сумму натрия хлорида и калия хлорида титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата и рассчитывают по среднему ориентировочному титру:

0,9 + 0,02

$$T_{\text{ср.}} = \frac{0,9 + 0,02}{\frac{0,9}{0,005844} + \frac{0,02}{0,007456}} = 0,00587$$

Предварительный расчѐт расхода титрованного раствора

Предварительный расчѐт объѐма титрованного раствора (Vтеор.), который должен быть затрачен на титрование массы (объѐма) лекарственной смеси, при анализе в условиях аптеки имеет важное значение. Так, при составлении схемы анализа химик-аналитик должен чѐтко представлять

теоретический объём титранта и если  $V_{\text{теор.}}$  составляет менее 0,5 мл, а массу (объём) лекарственной формы увеличить нельзя, следует сделать разведение исходного титрованного раствора. Условия выполнения количественного определения ингредиентов лекарственной смеси необходимо подбирать с учётом того, чтобы  $V_{\text{теор.}}$  составлял не менее 0,5 мл (чтобы не увеличивать ошибку определения), а оптимальный  $V_{\text{теор.}}$  – около 1мл. Значение  $V_{\text{теор.}}$  можно рассчитать по формуле:

а

$$V_{\text{теор.}} = \frac{a}{T},$$

где а – содержание определяемого вещества в 1 мл или 1 г лекарственной формы;

T – титр по определяемому веществу.

При анализе двух- и трёхкомпонентных лекарственных смесей часто используют метод рефрактометрии. Для количественного анализа жидких лекарственных форм, в которых концентрация компонентов не ниже 4%, определяют показатель преломления смеси и при той же температуре показатель преломления воды. Затем 1 или 2 компонента определяют методом титрования, а содержание компонента (X), объёмно-аналитическое определение которого затруднено, вычисляют по формуле:

$$X(\%) = \frac{(n - n_0) - C_1F_1}{F},$$

15

или

$$X(\%) = \frac{(n - n_0) - C_1F_1 - C_2F_2}{F},$$

где n – показатель преломления лекарственной смеси;

$n_0$  – показатель преломления воды;

C1 и C2 – концентрации ингредиентов, определяемых титрованием, %;

F1 и F2 – соответствующие факторы показателей преломления ингредиентов, определяемых путём титрования;

F – фактор показателя преломления вещества, определяемого рефрактометрически.

При анализе порошковых лекарственных смесей, в состав которых входят растворимые в воде ингредиенты, точную массу одного порошка растворяют в мерном цилиндре ёмкостью 5 или 10 мл с таким расчётом, чтобы полученная концентрация компонентов была не ниже 3%, и определяют показатель преломления полученного раствора. Затем один компонент смеси определяют объёмно-аналитическим методом, а второй –

рассчитывают по показателю преломления раствора, пользуясь приведенной выше формулой с учётом объёма воды, в котором растворяли порошок:

$$X(\text{г}) = \frac{[(n - n_0) - C_1 F_1] \cdot V \cdot P}{F \cdot 100 \cdot a},$$

где  $C_1$  – концентрация ингредиента, определяемого титрованием, %;

$F_1$  – фактор показателя преломления этого вещества для найденной при Титровании концентрации;

$F$  – фактор показателя преломления вещества, определяемого рефрактометрически с учётом приготовленной концентрации;

$V$  – объём приготовленного раствора, мл;

$P$  – масса порошка по прописи, г;

$a$  – масса порошка, взятая для приготовления раствора, г.

Например: Антипирина 0,3  
Анальгина 0,2

---


$$P = 0,5$$

Массу одного предварительно взвешенного порошка (допустим 0,48 г) растворяют в мерном цилиндре на 10 мл в 5 мл воды, после чего доводят объём раствора водой до 10 мл и перемешивают. В 2 мл полученного раствора титруют анальгин хлористоводородной кислотой и определяют процентное содержание его в растворе (допустим 1,9%).

Для анализа антипирина определяют показатель преломления приготовленного раствора ( $n$ ) и при той же температуре – показатель преломления воды ( $n_0$ ). Содержание антипирина в граммах ( $X$ ) рассчитывают по формуле:

$$X(\text{г}) = \frac{[(n - n_0) - 1,9 \cdot F_1] \cdot 10 \cdot 0,5}{F \cdot 100 \cdot 0,48},$$

где  $n$  – показатель преломления лекарственной смеси;

$n_0$  – показатель преломления воды;

1,9 – концентрация анальгина в порошке, определённая титрованием, %;

$F_1$  – фактор показателя преломления 2% раствора анальгина;

$F$  – фактор показателя преломления 3% раствора антипирина;

10 – объём приготовленного раствора, мл;

0,5 – масса порошка по прописи, г;

0,48 – масса порошка, взятая для приготовления раствора, г.