

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Институт фармации

Абдуллина С.Г., Сидуллина С.А.

**ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
СКОРОПОРТЯЩИХСЯ И НЕСТОЙКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ И СПИРТОВЫХ
РАСТВОРОВ**

Учебное пособие для самостоятельной работы студентов
по дисциплине «Фармацевтическая химия»

Казань, 2021

УДК 615.011.5 (075.8)
ББК 52.81 я 73

Печатается по решению Центрального координационно-методического совета
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Рецензенты:

Хазиев Рамиль Шамильевич, к. биол. н., доцент Института фармации ФГБОУ
ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России;
Галеева Зульфия Мухаметовна, заведующая аптекой №361 ГУП «Медицинская
техника и фармация Татарстана».

Абдуллина С.Г., Сидуллина С.А.

Внутриаптечный контроль качества скоропортящихся и нестойких
лекарственных средств, концентрированных и спиртовых растворов: учебное
пособие для самостоятельной работы студентов по дисциплине
«Фармацевтическая химия» / Абдуллина С.Г., Сидуллина С.А. – Казань:
ИД «МеДДоК», 2021. – 100 с.

Учебное пособие «Внутриаптечный контроль качества скоропортящихся и
нестойких лекарственных средств, концентрированных и спиртовых растворов»
по дисциплине «Фармацевтическая химия» предназначено для самостоятельной
работы студентов, обучающихся по специальности 33.05.01 «Фармация».

© Абдуллина С.Г., Сидуллина С.А., 2021
© Казанский государственный медицинский университет, 2021
© ООО «Издательский дом «МеДДоК», 2021

Содержание

Введение	4
1. Общие положения внутриаптечного контроля качества лекарственных средств	5
2. Теоретические основы внутриаптечного контроля качества лекарственных средств	11
3. Контроль качества воды очищенной и воды для инъекций	21
4. Анализ скоропортящихся и нестойких лекарственных средств	27
4.1. Внутриаптечный контроль качества растворов водорода пероксида	34
4.2. Внутриаптечный контроль качества растворов формальдегида	38
4.3. Внутриаптечный контроль качества нашатырно-анисовых капель	41
4.4. Внутриаптечный контроль качества раствора йода спиртового 5%	43
4.5. Внутриаптечный контроль качества раствора аммиака 10%	45
4.6. Внутриаптечный контроль качества растворов кислоты хлористоводородной	47
4.7. Внутриаптечный контроль качества жидкости Демьяновича	51
5. Внутриаптечный контроль качества концентрированных растворов	54
6. Внутриаптечный контроль качества спиртовых растворов	67
7. Текущий контроль усвоения знаний	72
Список литературы	80
Приложение	81

Введение

Обеспечение населения безопасными, эффективными, качественными и доступными лекарственными средствами (ЛС) – одна из важных задач здравоохранения нашей страны. Нарушение условий производства и хранения ЛС может привести к появлению примесей, которые могут быть токсичны и нанести значительный вред здоровью. В большинстве крупных городов России созданы Центры контроля качества ЛС (ЦКК), которые проводят контроль качества ЛС, поступающих от оптовых фармацевтических поставщиков и мониторинг качества лекарственных препаратов непосредственно в аптечных организациях. Изготовление ЛС по индивидуальным прописям, в виде внутриаптечной заготовки, а также концентратов и полуфабрикатов считается законченным только после оценки их качества провизором-аналитиком. Подходы и принципы организации контроля качества ЛС в условиях аптеки – внутриаптечный контроль качества (ВАКК) и в условиях ЦКК (фармакопейный анализ) несколько отличаются. Фармакопейный анализ проводится по методикам государственной фармакопеи (ГФ), а внутриаптечный контроль качества ЛС регламентируется Приказом Минздрава РФ №751н от 26.10.2015 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». В данном учебном пособии будут рассмотрены основные принципы и особенности ВАКК, контроль качества воды очищенной и воды для инъекций, концентрированных и спиртовых растворов, скоропортящихся и нестойких ЛС.

Учебное пособие составлено в соответствии с программой по дисциплине «Фармацевтическая химия» по специальности 33.05.01 Фармация и предназначено для самостоятельной работы студентов фармацевтических вузов и факультетов.

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Основные требования к организации изготовления и контроля качества ЛС в условиях аптечных организаций приведены в Приказе Минздрава РФ №751н от 26.10.2015 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». Качество изготовленного в аптеке ЛС определяется его соответствием требованиям данного документа.

Контроль качества ЛС тесно связан с организацией и процессом изготовления лекарственной формы (ЛФ). В частности, на всех штангласах указываются: наименование ЛС, дата заполнения, дата окончания срока годности, подпись лица, заполнившего штанглас и подтверждающего, что в штангласе содержится именно указанное ЛС. На штангласах с ЛС, предназначенными для изготовления растворов для инъекций и инфузий, дополнительно указывается «Для инъекций». Штангласы с жидкими ЛС обеспечиваются каплемерами или пипетками. Число капель в определенном объёме или массе обозначается на штангласе.

Контроль качества изготавливаемых в аптеке лекарственных препаратов (ЛП) осуществляется посредством:

- 1) приёмочного контроля;
- 2) письменного контроля;
- 3) опросного контроля;
- 4) органолептического контроля;
- 5) физического контроля;
- 6) химического контроля;
- 7) контроля при отпуске ЛП.

Все изготовленные ЛП подлежат *обязательному* письменному контролю, органолептическому контролю и контролю при отпуске. Все остальные виды контроля проводятся в зависимости от вида лекарственной формы.

Результаты органолептического, физического и 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 (см. приложение 1). Журнал должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя аптечной организации и печатью.

Письменный контроль

Письменный контроль (обязательный) заключается в оформлении паспорт письменного контроля (ППК), в котором указываются:

- 1) дата изготовления;
- 2) номер рецепта или требования;
- 3) наименования взятых ЛС на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций и их количества;
- 4) подписи лиц, изготовившего, расфасовавшего и проверившего лекарственную форму.

Все расчеты должны производиться до изготовления ЛФ и записываться на обратной стороне ППК. Паспорт заполняется немедленно после изготовления ЛФ, по памяти, на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций. При заполнении паспорта на гомеопатические лекарственные формы указываются гомеопатические названия последовательно взятых ЛС.

В случае использования полуфабрикатов и концентратов в ППК указываются их состав, концентрация, взятый объем или масса. При изготовлении порошков, суппозиториев и пилюль указывается общая масса, количество и масса отдельных доз. Общая масса пилюль или суппозиториев, концентрация и объем (или масса) изотонирующего и стабилизирующего веществ, добавленных в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий, должны быть указаны не только в паспортах, но и на рецептах. В паспорте следует указывать формулы расчета и использованные при этом коэффициенты водопоглощения для лекарственного растительного сырья, коэффициенты увеличения объема растворов при растворении лекарственных веществ, коэффициенты замещения при изготовлении суппозиториев. Ведение ППК, если лекарственные формы изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицом, также является обязательным. В этом случае паспорт заполняется в процессе изготовления лекарственной формы. ППК сохраняются в аптеке в течение двух месяцев.

Изготовленные ЛФ, рецепты/требования, ППК передаются на проверку провизору, который смотрит соответствие записей в ППК назначениям в рецепте, правильности произведенных расчетов. Если

провизором-аналитиком проведен полный химический контроль качества изготовленного ЛП, то на ППК проставляется номер химического анализа и подпись провизора-аналитика.

При изготовлении концентрированных растворов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки и фасовки все записи производятся в журнале лабораторных и фасовочных работ, оформляемом на бумажном носителе или в электронном виде.

Опросный контроль

Осуществляется выборочно и проводится после изготовления фармацевтом *не более пяти* ЛФ. Провизором называется первое входящее в состав ЛС вещество, а в случае сложного состава указывается и его количество, после чего фармацевтом называются остальные ЛС и их количества.

Органолептический контроль

Обязательным видом контроля является органолептический контроль, который заключается в проверке внешнего вида, запаха, однородности смешивания, на отсутствие механических включений в жидких лекарственных формах. Результаты контроля пишутся в журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов.

Физический контроль

Физический контроль заключается в проверке общей массы или объема, количества и массы отдельных доз (*не менее трех доз*), качества укупорки изготовленного ЛП. Физическому контролю подлежат выборочно ЛФ, приготовленные в течение рабочего дня, но *не менее 3%* от их количества.

Внутриаптечная заготовка подлежит физическому контролю в количестве *не менее трех упаковок* каждой серии.

Физический контроль обязательно осуществляется в отношении ЛФ для детей в возрасте до 1 года (содержащих наркотические, психотропные и сильнодействующие вещества), лекарственных форм, требующих стерилизации и суппозиторий.

Химический контроль

Полный химический контроль делится на качественный анализ ингредиентов прописи и количественный.

Качественному анализу в обязательном порядке подвергаются:

- вода очищенная и вода для инъекций ежедневно из каждого баллона на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Вода, предназначенная для изготовления стерильных растворов, должна быть также проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида;

- все лекарственные средства и концентрированные растворы, поступающие из помещений для хранения в помещения для изготовления лекарственных препаратов;

- концентрированные растворы, жидкие лекарственные средства в бюреточной установке и штангласах с пипетками при их заполнении;

- расфасованные лекарственные средства промышленного производства.

Вода очищенная и вода для инъекций должны ежеквартально подвергаться полному химическому контролю.

На этикетке штангласа в ассистентской комнате указываются следующие сведения:

- наименование;
- дата заполнения;
- подпись заполнившего штанглас;
- подпись проверившего подлинность;
- номер анализа;
- номер серии производителя;
- срок годности.

Штангласы, содержащие сильнодействующие, психотропные и наркотические вещества, должны содержать информацию о допустимых для разового приёма дозах. Отдельную пометку должны иметь растворы для инъекций.

Качественному анализу должны подвергаться *выборочно* различные ЛФ, изготовленные фармацевтом в течение рабочего дня, но *не менее 10%* от общего количества за день.

Результаты качественного анализа регистрируются в журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств, а также в журнале регистрации

результатов контроля лекарственных средств на подлинность (приложение 2).

Полному химическому контролю подвергаются в обязательном порядке:

- все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение значения рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ. Растворы после стерилизации проверяются по значению рН, подлинности и количественному содержанию действующих веществ;

- стерильные растворы для наружного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожогов и т.п.);

- глазные капли и мази, содержащие наркотические средства, психотропные, сильнодействующие вещества.

- При анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации;

- все лекарственные формы, предназначенные для лечения новорожденных детей и детей до 1 года;

- растворы атропина сульфата и кислоты хлористоводородной (для внутреннего применения), растворы серебра нитрата;

- все концентрированные растворы, тритурации;

- лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки каждой серии;

- стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций и инфузий, буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель;

- концентрация спирта этилового при разведении и при его поступлении в аптечную организацию;

- лекарственные формы, изготовленные по рецептам и требованиям, в количестве не менее трех лекарственных форм при работе в одну смену с учетом различных видов лекарственных форм.

Особое внимание должно обращать на лекарственные формы для детей, применяемые в офтальмологической практике, содержащие наркотические и ядовитые средства, растворы для лечебных клизм.

Требования к контролю качества стерильных растворов

До и после стерилизации стерильных растворов выполняется их контроль на механические включения. Механическими включениями являются посторонние подвижные нерастворимые вещества, кроме пузырьков газа, случайно присутствующие в растворах лекарственных препаратов. Одновременно должны проверяться объем растворов в ёмкостях и качество их укупорки.

В процессе изготовления стерильные растворы должны подвергаться первичному контролю на механические включения после фильтрования и фасовки изготовленного раствора. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруется и вновь просматривается, затем укупоривается, маркируется и стерилизуется.

Растворы, изготовленные асептически, просматриваются один раз после фасовки. Первичному и вторичному контролю подлежат *100% ёмкостей с растворами*. В зависимости от объема ёмкости просматриваются одновременно от одной до пяти штук.

Контроль при отпуске лекарственных препаратов

Контролю подвергаются все изготовленные лекарственные препараты на соответствие:

- упаковки ЛП физико-химическим свойствам, входящих в него лекарственных средств;
- указанных в рецепте или требовании доз наркотических средств, психотропных, сильнодействующих веществ возрасту пациента;
- реквизитов рецепта сведениям, указанным на упаковке изготовленного ЛП;
- маркировки.

При выявлении одного из указанных несоответствий изготовленный ЛП не подлежит отпуску.

В Приказе №751н так же отражены вопросы изготовления ЛФ в условиях аптеки, маркировки ЛП, организации рабочих мест, в том числе и провизора-аналитика и имеются приложения.

2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Внутриаптечный контроль качества ЛС является одним из важнейших факторов, определяющих качество экстенпоральных (от лат. *ex tempore* – по мере надобности) ЛП.

Организация в аптеках аналитических кабинетов и столов позволяет провизору-аналитику на месте проводить контроль за правильным изготовлением экстенпоральной рецептуры, внутриаптечных заготовок и концентратов. Основными требованиями, предъявляемыми к внутриаптечному контролю качества, являются:

- минимальное время на анализ ЛФ;
- минимальная затрата анализируемой ЛФ;
- минимальная затрата реактивов и титрованных растворов.

Основные приемы проведения качественного анализа

Для качественного анализа ингредиентов ЛФ используют около 0,01 г исследуемого порошка или 1-2 капли жидкой ЛФ, 1-2 капли реактивов, при этом выбирая наиболее чувствительные и специфические качественные реакции в зависимости от природы анализируемого вещества. Предпочтительными являются реакции, которые позволяют либо открыть одной реакцией несколько компонентов смеси, либо открыть искомый компонент в присутствии остальных компонентов смеси. Если таких реакций нет, то применяют различные приёмы: разделение смеси, экстракцию и т.д. Реакции проводят в фарфоровой чашечке, на фильтровальной бумаге, предметном стекле или в пенициллиновых флаконах. Следует отметить, что в аптеках не проводят сложные аналитические реакции, требующие наличия тяги и других особых условий (таллейохинная проба, мурексидная проба и т.д.).

Основные приемы проведения количественного анализа

Количественное определение ингредиентов в ЛФ проводят по следующему алгоритму:

1. Выбор метода анализа.
2. Расчеты и составление методики анализа.
3. Титрование.
4. Расчеты результатов анализа.

5. Сравнение результатов анализа с нормами допустимых отклонений (НДО).

Выбор метода анализа

Для количественного определения ингредиентов смеси в условиях аптеки применяются титриметрические методы: ацидиметрия, алкалиметрия, перманганатометрия, йодометрия, йодиметрия, броматометрия, йодатометрия, аргентометрия, меркуриметрия, йодхлорметрия, комплексонометрия и т.д. (приложение 2).

Для удобства и быстроты выполнения анализа в аналитическом кабинете имеется набор пипеток по числу титрованных растворов. Следует отметить, что в аптеке при количественном определении довольно часто используется рефрактометрия и реже фотоэлектроколориметрия.

Несмотря на большое разнообразие лекарственных веществ, многие соединения, имеющие одинаковые функциональные группы или элементы структуры, можно определить одними и теми же методами, что создает особые условия при контроле качества лекарственных форм аптечного изготовления.

Для количественного анализа нужно не только выбрать наиболее точный и удобный метод, исходя из индивидуальных свойств анализируемого компонента смеси, но и учесть вид лекарственной формы, установить, позволят ли сопутствующие компоненты обеспечить необходимую точность анализа, учесть реакцию среды и т.д. Поэтому знание альтернативных вариантов определения титриметрическими методами, особенностей взаимодействия индикаторов, титрованных растворов при анализе смесей приобретает особое значение.

Расчеты и составление методики анализа

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

Предварительный расчёт объема титрованного раствора ($V_{т.р.}$), который должен быть затрачен на реакцию с анализируемым

компонентом в навеске ЛФ, имеет важное значение при анализе в условиях аптеки.

Так, при составлении методики провизор-аналитик должен чётко представлять теоретический объём титранта, который по правилам аптечного анализа должен укладываться в интервал от 0,5 мл (минимум) до 2,0 мл (максимум) – фактически это объём пипетки на 2 мл, из которой проводится титрование.

Если объём титранта менее 0,5 мл, то увеличивают навеску лекарственной формы (она может быть 0,5 мл, 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл или 20 мл). Если навеску увеличить нельзя (например, в глазных каплях), то следует сделать разведение исходного 0,1 н. титрованного раствора до 0,02 н. или 0,01 н. в соответствии с приказом МЗ РФ №214 от 10.07.97. Если объём титранта более 2,0 мл, то можно уменьшить навеску лекарственной формы до 0,5 мл (для жидких ЛФ) или 0,05 г (для порошков и ЛФ, приготовленных по массе).

Если навеску уменьшить нельзя, то для титрования берут пипетку объёмом 5,0 мл или два раза титруют пипеткой на 2,0 мл (это будет более точное титрование, т.к. цена деления пипетки на 2 мл меньше цены деления пипетки на 5 мл).

Расход титрованного раствора на определяемый компонент в навеске ЛФ рассчитывают по формуле:

$$V_{\text{т.р.}}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{a}{T}$$

где, a – содержание определяемого компонента в:

- 1 мл жидкой ЛФ;
- 1 г для мазей и ЛФ, изготавливаемых по массе,
- 1 порошке – для порошков, г.

T – титр 0,1 н. титрованного раствора по определяемому веществу, г/мл.

Титр по определяемому веществу рассчитывается по формуле:

$$T = \frac{N \cdot M_{\text{ЭКВ}}}{1000}$$

где N – нормальная концентрация титранта (н.) (соответствует молярной концентрации эквивалента титранта, моль/л);

$M_{\text{ЭКВ}}$ – молярная масса эквивалента определяемого вещества, г/моль.

При составлении методики анализа удобнее пользоваться нормальной концентрацией, поэтому далее мы будем применять эту терминологию.

$$M_{\text{ЭКВ}} = f_{\text{ЭКВ}} \cdot M$$

где $f_{\text{ЭКВ}}$ – фактор эквивалентности определяемого вещества, который рассчитывается на основании стехиометрии реакции;

M – молярная масса определяемого вещества, г/моль.

$$f_{\text{ЭКВ}} = \frac{1}{z}$$

где z – число протонов или гидроксид-ионов, принимающих участие в кислотно-основной реакции (относительно одной молекулы) или число электронов, принимающих участие в окислительно-восстановительной реакции (относительно одной молекулы).

Титр – 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.

По проведенным расчетам составляют методику анализа.

Титрование

Титрование проводят с помощью пипетки объемом 2 мл в пенициллиновом флаконе или конической колбе. Для получения точных результатов необходимо правильно выбрать индикатор и прибавлять его в соответствующем количестве. Например, метиловый оранжевый (в разведении 1:5) или метиловый красный прибавляют по 1 капле на 2 мл титруемого объема; фенолфталеин, тимолфталеин, бромтимоловый синий, хромат калия, эозинат натрия – по 2-3 капли; железоаммонийные квасцы – 10 капель; крахмал свежеприготовленный – 5 капель.

В процессе титрования при необходимости могут быть добавлены:

- эфир в объеме, равном объему жидкой фазы в конце титрования;
- спирто-хлороформная смесь (1:2), предварительно нейтрализованная по фенолфталеину, в объеме 3-5 мл;

- спирт, предварительно нейтрализованный по фенолфталеину, в объёме, равном половине объема жидкой фазы в конце титрования;
- разведенная уксусная кислота 1-2 капли или до зеленовато-желтой окраски по бромфеноловому синему.

Для нейтрализации спирто-хлороформной смеси добавляют 1 каплю индикатора фенолфталеина и по каплям титрант соответствующей концентрации до слабо-розовой окраски смеси.

Расчеты результатов анализа

Содержание определяемого вещества (% или г) в ЛФ рассчитывают в тех единицах, в каких данное вещество прописано в рецепте. Провизор-аналитик проверяет работу фармацевта, который изготовил лекарственную форму и записал количество ингредиентов в ППК в граммах, поэтому чаще всего содержание ингредиента в лекарственной форме рассчитывают в граммах.

При прямом титровании содержание ингредиента (X , %) в ЛФ рассчитывают по формуле:

$$X_{(\%) } = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{a} \quad (1)$$

где V – объём титрованного раствора, мл;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора (в аптеке используют титрованные растворы с $K=1,0000$);

T – титр по определяемому веществу;

a – навеска анализируемой ЛФ, г или мл.

Содержание ингредиента (X , г) в ЛФ рассчитывают по формуле:

$$X_{(г)} = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{a} \quad (2)$$

где V – объём титрованного раствора, мл;

P – общий объём или масса ЛФ по прописи;

a – навеска анализируемой ЛФ, г или мл;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора.

Если при анализе ЛФ предварительно сделали разведение навески и на титрование взяли часть полученного разведенного раствора, то содержание ингредиента (X , %) или (X , г) рассчитывают, соответственно, по формулам:

$$X_{(\%) } = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot V_{\text{м.к.}}}{a \cdot V_{\text{тит.}}} \quad (3)$$

или

$$X_{(\text{г})} = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P \cdot V_{\text{м.к.}}}{a \cdot V_{\text{тит.}}} \quad (4)$$

где $V_{\text{м.к.}}$ – объём разведенного раствора, мл;

$V_{\text{тит.}}$ – объём разведённого раствора, взятый на титрование, мл.

При обратном способе титрования проводят контрольный опыт. Концентрацию вещества в данной ситуации определяют по формулам:

$$X_{(\%) } = \frac{(V_{\text{к.оп.}} - V_{\text{оп.}}) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a} \quad (5)$$

или

$$X_{(\text{г})} = \frac{(V_{\text{к.оп.}} - V_{\text{оп.}}) \cdot K \cdot T \cdot P}{a} \quad (6)$$

Контрольный опыт в случае прямого титрования проводят при:

- алкалиметрическом титровании веществ в мазах (контрольный опыт проводится с мазовой основой, обладающей собственной кислотностью);
- при алкалиметрическом титровании с использованием растворителей, обладающих кислотными свойствами (спирт, ацетон, спирто-хлороформная смесь, глицерин);
- при комплексонометрическом титровании 0,01 н. раствором эдетата натрия малых количеств солей кальция, магния, цинка;
- при нитритометрическом титровании 0,02 н. раствором нитрита натрия малых количеств ингредиентов с использованием внутренних индикаторов (например, тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим), так как некоторое количество титранта расходуется на нитрозирование тропеолина 00.

Содержание ингредиента (X , %) или (X , г) в ЛФ в таких случаях вычисляют, соответственно, по формулам:

$$X_{(\%) } = \frac{(V_{\text{оп.}} - V_{\text{к.оп.}}) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a} \quad (7)$$

или

$$X_{(\text{г})} = \frac{(V_{\text{оп.}} - V_{\text{к.оп.}}) \cdot K \cdot T \cdot P}{a} \quad (8)$$

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

$V_o.$ – объём титранта, пошедший на титрование опыта, мл.

Ингредиенты, которые отдельно невозможно определить, титруют в сумме с другими компонентами, затем их содержание рассчитывают по разности, при этом необходимо обязательно учесть возможные различия в:

- навесках,
- факторах эквивалентности,
- концентрации титрантов.

Расчет содержания ингредиента в ЛФ с применением суммарного титрования ведут по формулам:

$$X_{(2,\%)} = \frac{(V_{1+2} \cdot K - \frac{a_{1+2}}{a_1} \cdot \frac{f_{\text{ЭКВ}}(1)}{f_{\text{ЭКВ}}(2)} \cdot \frac{N_1}{N_2} \cdot V_1 \cdot K) \cdot T_2 \cdot 100}{a_{1+2}} \quad (9)$$

или

$$X_{(2,\text{г})} = \frac{(V_{1+2} \cdot K - \frac{a_{1+2}}{a_1} \cdot \frac{f_{\text{ЭКВ}}(1)}{f_{\text{ЭКВ}}(2)} \cdot \frac{N_1}{N_2} \cdot V_1 \cdot K) \cdot T_2 \cdot P}{a_{1+2}} \quad (10)$$

где $X_{(2,\%)}$ и $X_{(2,\text{г})}$ – содержание 2-го ингредиента, % или г;

V_{1+2} и K – объём титрованного раствора, израсходованный на титрование суммы ингредиентов, мл, и его поправочный коэффициент, соответственно;

V_1 и K – объём титрованного раствора, израсходованный на титрование 1-го ингредиента независимым методом, мл, и его поправочный коэффициент, соответственно;

$f_{\text{ЭКВ}}(1)$ и $f_{\text{ЭКВ}}(2)$ – факторы эквивалентности 1-го и 2-го ингредиентов;

a_1 и a_{1+2} – навески ЛФ при титровании 1-го ингредиента независимым методом и при суммарном титровании 1-го и 2-го ингредиентов, соответственно, г или мл;

T_2 – титр по определяемому веществу для 2-компонента (титруемого только в сумме);

N_1 и N_{1+2} – нормальные концентрации титрованных растворов в независимом и суммарном титровании, соответственно.

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

$$T_{\text{ср.}} = \frac{a_1 + a_2}{\frac{a_1}{T_1} + \frac{a_2}{T_2}} \quad (11)$$

где a_1 – прописанная масса 1-го ингредиента, г;

a_2 – прописанная масса 2-го ингредиента, г;

T_1 – титр по определяемому веществу 1-го ингредиента;

T_2 – титр по определяемому веществу 2-го ингредиента.

Содержание в ЛФ комбинированных лекарственных веществ: кофеин-бензоата натрия, эуфиллина, колларгола и т.д. рассчитывают по одному из компонентов с применением условного титра ($T_{\text{усл.}}$). Условный титр рассчитывают с учетом процентного содержания определяемого компонента в комбинированном лекарственном веществе исходя из соотношения:

$$\frac{n\%}{T_{\text{т.р./о.к.}}} = \frac{100\%}{T_{\text{усл.}}}$$

Тогда

$$T_{\text{усл.}} = \frac{T_{\text{т.р./о.к.}} \cdot 100}{n} \quad (12)$$

где $T_{\text{т.р./о.к.}}$ – титр титрованного раствора по определяемому компоненту в комбинированном лекарственном веществе, г/мл;

n – содержание определяемого компонента в комбинированном лекарственном веществе, %.

В аптечном анализе для количественного определения ингредиентов в жидких лекарственных формах часто используют метод рефрактометрии, если концентрация компонентов не ниже 5%.

С помощью рефрактометра определяют показатель преломления смеси и показатель преломления воды при одинаковой температуре.

Содержание ингредиента ($X, \%$) или ($X, \text{г}$), объёмно-аналитическое определение которого затруднено, рассчитывают с учетом концентрации (%) остальных ингредиентов смеси, найденных титриметрическим методом, по формулам:

$$X_{(\%) } = \frac{(n - n_0) - C_1 \cdot F_1 - C_2 \cdot F_2 - \dots - C_n \cdot F_n}{F} \quad (13)$$

или

$$X_{(г)} = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1 - C_2 \cdot F_2 - \dots - C_n \cdot F_n] \cdot V_{л.ф.}}{F \cdot 100} \quad (14)$$

где n – показатель преломления лекарственной смеси;

n_0 – показатель преломления воды;

$C_1, C_2 \dots C_n$ – концентрации 1-го, 2-го ... n -го ингредиентов в смеси, определяемых титриметрическим методом, %;

$F_1, F_2 \dots F_n$ – факторы показателей преломления 1-го, 2-го ... n -го ингредиентов в смеси, определяемых титриметрическим методом;

F – фактор показателя преломления ингредиента, определяемого рефрактометрически.

$V_{л.ф.}$ – объём лекарственной формы, мл.

При анализе порошков, в состав которых входят растворимые в воде ингредиенты, точную навеску одного порошка растворяют в мерном цилиндре ёмкостью 5 или 10 мл с таким расчётом, чтобы полученная концентрация ингредиентов была не ниже 5% и определяют показатель преломления полученного раствора.

Содержание ингредиента ($X, г$), объёмно-аналитическое определение которого затруднено, рассчитывают с учётом объёма воды, в котором растворяли порошок, и с учетом концентрации (%) остальных ингредиентов смеси, найденных титриметрическим методом, по формуле:

$$X_{(г)} = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1 - C_2 \cdot F_2 - \dots - C_n \cdot F_n] \cdot V \cdot P}{F \cdot 100 \cdot a} \quad (15)$$

где n – показатель преломления лекарственной смеси;

n_0 – показатель преломления воды;

$C_1, C_2 \dots C_n$ – концентрации 1-го, 2-го ... n -го ингредиентов в смеси, определяемых титриметрическим методом, %;

$F_1, F_2 \dots F_n$ – факторы показателей преломления 1-го, 2-го ... n -го ингредиентов в смеси, определяемых титриметрическим методом;

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

V – объём приготовленного раствора, мл;

P – масса порошка по прописи, г;

a – навеска порошка, взятая для приготовления раствора, г.

*Сравнение результатов анализа
с нормами допустимых отклонений*

Нормы допустимых отклонений для каждого ингредиента ЛФ рассчитывают в соответствии с Приказом №751н от 26.10.2015 г. с учетом массы ингредиента, входящего в состав ЛФ, при этом, чем больше масса ингредиента, тем меньше допустимое отклонение (приложение 5).

Оценка качества изготовленной ЛФ делается на основе сопоставления найденного содержания ингредиентов в ЛФ с допустимыми отклонениями. Если содержание ингредиентов в лекарственной форме входит/не входит в НДО, то провизор-аналитик делает заключение «Лекарственная форма приготовлена удовлетворительно/неудовлетворительно».

3. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ И ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Приказ Минздрава РФ №309 от 21.10.97 (ред. от 24.04.2003) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» содержит основные требования, предъявляемые к санитарному режиму аптечного производства и личной гигиене работников аптек. Для изготовления неинъекционных стерильных и нестерильных ЛС используют воду очищенную, которую в аптеке получают методом дистилляции. Для приготовления стерильных неинъекционных ЛС, изготавливаемых в асептических условиях, воду необходимо стерилизовать. Для изготовления растворов для инъекций используют воду для инъекций.

Получение и хранение воды очищенной

Получение и хранение воды очищенной должно производиться в специально оборудованном для этой цели помещении, получение воды для инъекций должно осуществляться в помещении дистилляционной асептического блока, где категорически запрещается выполнять какие-либо работы, не связанные с перегонкой воды. Помещения асептического блока должны отвечать следующим требованиям:

- помещения асептического блока должны размещаться в изолированном отсеке и иметь отдельный вход или отделяться от других помещений производства шлюзами;
- перед входом в асептический блок должны лежать резиновые коврики или коврики из пористого материала, смоченные дезинфицирующими средствами;
- в шлюзе должны быть предусмотрены: скамья для переобувания с ячейками для спецобуви, шкаф для халата и биксов с комплектами стерильной одежды; раковина (кран с локтевым приводом), воздушная электросушилка и зеркало; гигиенический набор для обработки рук; инструкции о порядке переодевания и обработке рук, правила поведения в асептическом блоке;
- трубопроводы для воды очищенной следует прокладывать таким образом, чтобы можно было легко проводить уборку;
- для исключения поступления воздуха из коридоров и производственных помещений в асептический блок в последнем необходимо предусмотреть приточно-вытяжную вентиляцию, при

которой движение воздушных потоков должно быть направлено из асептического блока в прилегающие к нему помещения, с преобладанием притока воздуха над вытяжкой;

- для дезинфекции воздуха и различных поверхностей в асептических помещениях устанавливают бактерицидные лампы.

Руководителем аптеки назначается лицо, ответственное за получение воды очищенной.

Получение воды очищенной и для инъекций производится с помощью аквадистилляторов или других разрешенных для этой цели установок. Подготовку к работе и порядок работы на них осуществляют в соответствии с указаниями, изложенными в паспорте, и инструкцией по эксплуатации. При получении воды с помощью аквадистиллятора ежедневно перед началом работы необходимо в течение 10-15 мин проводить пропаривание при закрытых вентилях подачи воды в аквадистиллятор и холодильник. Первые порции полученной воды в течение 15-20 мин сливают. После этого времени начинают сбор воды. Сборники соединяют с аквадистиллятором с помощью стеклянных трубок, шлангов из силиконовой резины или другого индифферентного к воде очищенной материала, разрешенного к применению в медицине и выдерживающего обработку паром. Полученную воду очищенную и для инъекций собирают в чистые простерилизованные или обработанные паром сборники промышленного производства (в порядке исключения – в стеклянные баллоны). Сборники должны иметь четкую надпись: «Вода очищенная», «Вода для инъекций». Если одновременно используют несколько сборников, их нумеруют. На этикетке ёмкостей для сбора и хранения воды для инъекций должно быть обозначено, что содержимое не простерилизовано.

Стеклянные сборники плотно закрывают пробками с двумя отверстиями: одно для трубки, по которой поступает вода, другое для стеклянной трубки, в которую вставляется тампон из стерильной ваты, который ежедневно меняют. Сборники устанавливают на баллоноопрокидыватели.

Подачу воды на рабочие места осуществляют по трубопроводам или в баллонах. Трубопроводы должны быть изготовлены из материалов, разрешенных к применению в медицине и не изменяющих свойств воды. При значительной длине трубопровода для удобства мойки, дезинфекции и отбора пробы воды очищенной

на микробиологический анализ через каждые 5-7 метров следует предусматривать тройники с внешним выводом и краном.

Мытье и дезинфекцию трубопровода производят перед сборкой, в процессе эксплуатации не реже 1 раза в 14 дней, а также при неудовлетворительных результатах микробиологических анализов.

Для обеззараживания трубопроводов из термостойких материалов через них пропускают острый пар из парогенератора или автоклава. Отсчет времени обработки ведут с момента выхода пара с концевой участка трубопровода. Обработку проводят в течение 30 минут.

Трубопроводы из полимерных материалов и стекла можно стерилизовать 6% раствором перекиси водорода в течение 6 часов с последующим тщательным промыванием водой очищенной. После чего осуществляют проверку на отсутствие восстанавливающих веществ. Регистрацию обработки трубопровода ведут в специальном журнале.

Для очистки от пирогенных веществ стеклянные трубки и сосуды обрабатывают подкисленным раствором калия перманганата в течение 25-30 минут. Для приготовления раствора к 10 частям 1% раствора калия перманганата добавляют 6 частей 1,5% раствора кислоты серной. После обработки сосуды и трубки тщательно промывают свежеприготовленной водой для инъекций.

В Приказе Минздрава РФ №309 от 21.10.97 (ред. от 24.04.2003) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» указано: «Воду очищенную используют свежеприготовленной или хранят в закрытых ёмкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойства воды и защищающих её от инородных частиц и микробиологических загрязнений, не более 3 суток. Воду для инъекций используют свежеприготовленной или хранят при температуре от 5 до 10 °С или от 80 до 95 °С в закрытых ёмкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды, защищающих её от попадания механических включений и микробиологических загрязнений, не более 24 часов».

Анализ воды очищенной и воды для инъекций

Внутриаптечный контроль воды очищенной и воды для инъекций проводится в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ №751н от 26.10.2015 г. из каждого баллона на

отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Вода, предназначенная для изготовления стерильных растворов, должна быть также проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида. Вода очищенная и вода для инъекций должны ежеквартально подвергаться полному химическому контролю по методикам действующей фармакопеи.

Описание. Бесцветная, прозрачная жидкость без запаха.

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

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

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

Углерода диоксид. При взбалтывании воды очищенной с равным объёмом раствора кальция гидроксида (известковой воды) в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение 1 ч.

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

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

мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой, свободной от нитратов, до метки.

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

Примечание. Приготовление стандартного раствора аммония (1 ppm аммоний-иона). 0,741 г аммония хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объём раствора водой, свободной от аммиака, до метки.

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

Сульфаты. К 10 мл воды очищенной прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3% и 0,1 мл 6,1% раствора бария хлорида. В течение не менее 1 ч не должно наблюдаться помутнение.

Кальций и магний. К 100 мл воды очищенной прибавляют 2 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10,0, 50 мг индикаторной смеси эриохрома черного Т и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата; должно наблюдаться чисто синее окрашивание раствора (без фиолетового оттенка).

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,25 ЕЭ/мл (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Испытание проводят для воды

очищенной, предназначенной для использования в производстве растворов для диализа.

Не менее двух раз в квартал вода очищенная и вода для инъекций направляются в местную санитарно-бактериологическую лабораторию для бактериологического исследования. Ежеквартально вода для инъекций контролируется на пирогенность (Методические указания №3182-84 от 29.12.1984 г. по микробиологическому контролю воды для инъекций в аптеках).

Вода для инъекций должна быть апиrogenной и не должна содержать антимикробных консервантов или других добавок.

Вода для инъекций должна выдерживать испытания, приведенные в статье «Вода очищенная» (полностью см. действующую ГФ РФ).

Вода очищенная и вода для инъекций хранятся и распределяются в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации.

Результаты контроля качества регистрируются в журнале регистрации результатов контроля воды очищенной, воды для инъекций, который должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя учреждения и печатью вышестоящей организации (приложение 3).

4. АНАЛИЗ СКОРОПОРТЯЩИХСЯ И НЕСТОЙКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В условиях аптеки анализируют стандартные растворы (перекиси водорода, аммиака, формальдегида) и лекарственные формы промышленного изготовления (нашатырно-анисовые капли, раствор йода). К скоропортящимся и нестойким относятся следующие стандартные фармакопейные растворы:

- пергидроль – водорода пероксид с содержанием не менее 30,0 и не более 40,0% водорода пероксида;

Таблица 1

Стандартные растворы

Химическое название	Концентрация, %	Условное название
1 группа		
Acidum hydrochloricum Кислота хлористоводородная	24,8–25,2	–
Acidum hydrochloricum dilutum Кислота хлористоводородная разведенная	8,2–8,4	–
2 группа		
Ammonium causticum solutum concentrata Раствор аммиака концентрированный	25–27	–
Liquor Ammonii caustici Ammonium causticum solutum Раствор аммиака	9,5–10,5	–
Acidum aceticum Кислота уксусная	не менее 98,0	–
Acidum aceticum dilutum Кислота уксусная разведенная	29,5–30,5	–
3 группа		
Sol. Aluminium subacetatis Раствор алюминия ацетата основного	7,6–9,2	Liquor Burovi Жидкость Бурова
Sol. Kalii acetatis Раствор калия ацетата	33,0–35,0	Liquor Kalii acetatis Жидкость калия ацетата

Sol. Formaldehydi Раствор формальдегида	36,5–37,5	Formalinum Формалин
Sol. Hydrogenii peroxydi concentrata Раствор перекиси водорода концентрированный	27,5–30,1	Perhydrolum Пергидроль
Sol. Hydrogenii peroxydi Раствор перекиси водорода	2,7–3,3	–

• раствор водорода пероксида для местного и наружного применения с содержанием не менее 2,5 и не более 3,5% водорода пероксида;

- нашатырно-анисовые капли для приема внутрь;
- концентрированный раствор аммиака;
- нашатырный спирт – раствор аммиака 10% для наружного применения и ингаляций;
- раствор йода спиртового 5% для наружного применения;
- раствор формальдегида 37% для наружного применения.

Стандартные фармакопейные растворы (жидкости) – это водные растворы заводского производства некоторых лекарственных веществ в строго определенной концентрации, указанной в соответствующих статьях ГФ. Перечень стандартных растворов и их классификация представлены в табл. 1.

Эти жидкости аптеки получают обычно в готовом виде.

В рецептах могут выписываться стандартные жидкости и растворы иной концентрации. Стандартные растворы легко смешиваются с водой, поэтому приготовление растворов иной концентрации не представляет каких-либо трудностей и фактически сводится к разбавлению стандартных жидкостей водой. Расчеты по разбавлению стандартных жидкостей имеют свои особенности. Они проводятся в соответствии с указаниями действующей ГФ, разъяснениями Фармакопейного комитета при МЗ РФ, а также положениями Инструкции по изготовлению жидких лекарств массо-объемным методом (Приказ МЗ РФ №308 от 1997 г). Контроль качества и хранение стандартных растворов осуществляют в соответствии с требованиями фармакопеи и Приказом МЗ РФ №751н.

В центре контроля качества анализ скоропортящихся и нестойких ЛС заводского изготовления проводится по методикам ФС или другой НД. Основные моменты данных методик используются и при

внутриаптечном контроле качества. Поэтому сначала разберем методики, приведенные в соответствующих НД.

Водорода пероксид (ФС. 2.2.0005.15)

Hydrogenii peroxidum



М.м. 34,01

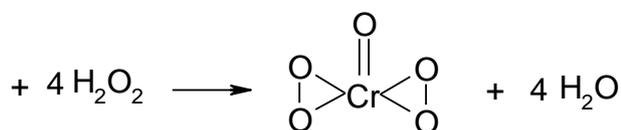
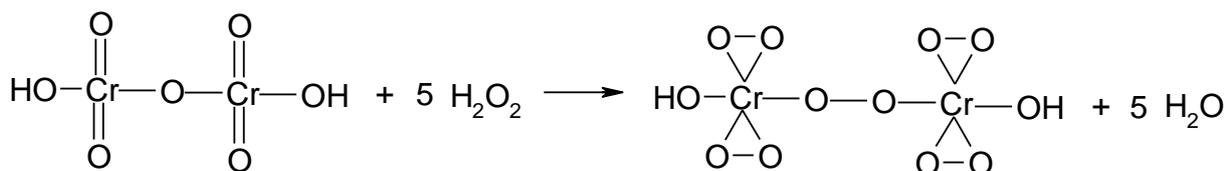
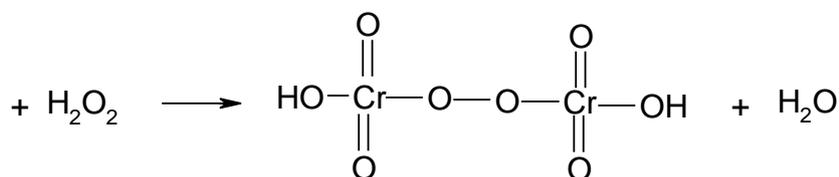
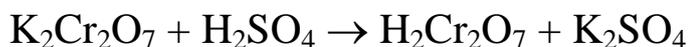
Субстанция содержит не менее 30,0 и не более 40,0 % водорода пероксида H_2O_2 .

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность. 1. *Качественная реакция.* К 1 мл субстанции прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16% и 0,25 мл 0,02 М раствора калия перманганата; раствор должен постепенно обесцветиться с выделением газа:



2. *Качественная реакция.* К 0,1 мл субстанции прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16 %, 2 мл эфира, 0,2 мл 5 % раствора калия дихромата и взбалтывают; эфирный слой должен окраситься в синий цвет:



□

Количественное определение. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной 16% и титруют 0,02 М раствором калия перманганата до слабо розового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 1,701 мг водорода пероксида H_2O_2 :

$$X_{H_2O_2(\%)} = \frac{(V_{KMnO_4}^{оп.} - V_{KMnO_4}^{к.оп.})K \cdot T_{KMnO_4/H_2O_2} \cdot V_k \cdot 100}{a(H_2O_2) \cdot V_{п}}$$

Водорода пероксид, раствор для местного и наружного применения (ФС. 3.2.0002.18)

Hydrogenii peroxidii solutio ad usum localem et externum

Содержит не менее 2,5 и не более 3,5% водорода пероксида H_2O_2 .

Описание. Подлинность. См. выше. На испытание берут 2 мл (качественная реакция 1) и 0,5 мл (качественная реакция 2) лекарственного средства.

Количественное определение. См. выше. На испытание берут 10 г (точная навеска) лекарственного средства.

Формальдегида раствор (ФС. 2.1.0043.15)

Formaldehydi solutio

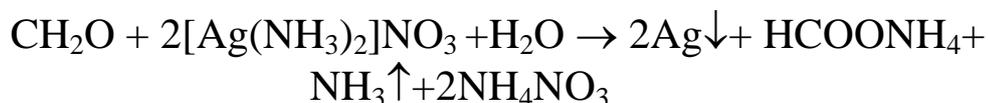
CH_2O

М.м. 30,03

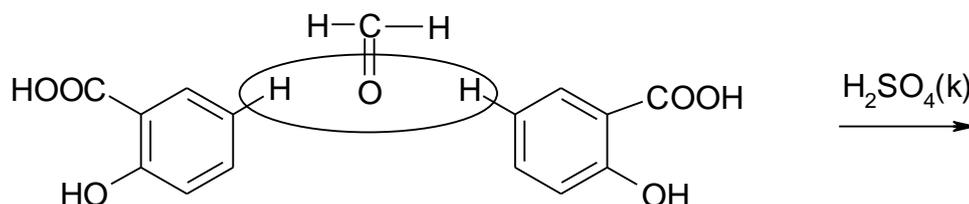
Содержит не менее 34,5 и не более 38,0% формальдегида CH_2O . Стабилизируют прибавлением метанола.

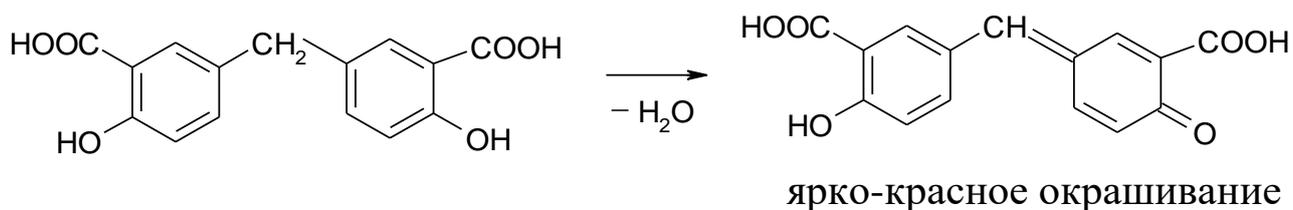
Описание. Прозрачная бесцветная жидкость с резким характерным запахом.

Подлинность. 1. Качественная реакция. К 2 мл субстанции прибавляют 10 мл воды, 1 мл серебра нитрата аммиачного раствора 5%; выделяется металлическое серебро в виде серого осадка:



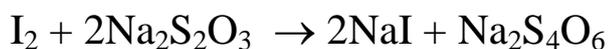
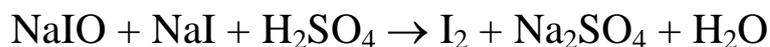
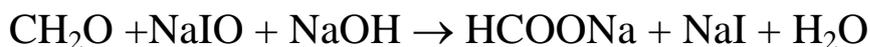
2. Качественная реакция. 20 мг салициловой кислоты растворяют в 5 мл серной кислоты концентрированной. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл субстанции и осторожно нагревают, должно появиться исчезающее ярко-красное окрашивание:





Количественное определение. Около 1,0 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в колбу с притёртой пробкой, прибавляют 20 мл 0,05 М раствора йода и 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида, взбалтывают и выдерживают в тёмном месте в течение 10 мин. Затем прибавляют 11 мл 0,5 М раствора серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до получения слабо-жёлтой окраски. Прибавляют 2 мл раствора крахмала и титруют до обесцвечивания раствора. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 1,501 мг формальдегида CH_2O .



$$X_{\text{CH}_2\text{O}(\%)} = \frac{(V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{к.оп.}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{оп.}}) K \cdot T_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{CH}_2\text{O}} \cdot V_{\text{к}} \cdot 100}{a(\text{CH}_2\text{O}) \cdot V_{\text{п}}}$$

Нашатырно-анисовые капли (НД 42-...)

Liquor Ammonii anisatus

Состав.

Масла анисового	2,81 г
Раствора аммиака	15 мл
Спирта 90%	до 100 мл

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость с сильным анисовым и аммиачным запахом. 1 г препарата с 10 мл воды образует молочно-мутную жидкость щелочной реакции.

Плотность. Не более 0,875.

Количественное определение. К 3 мл препарата прибавляют 25 мл воды и титруют 0,1 н. раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – метиловый красный).

1 мл 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,001703 г аммиака NH_3 , которого в препарате должно быть 1,42–1,58%.

$$X_{\text{NH}_3(\%)} = \frac{V_{\text{HCl}} \cdot K \cdot T_{\text{HCl}/\text{NH}_3} \cdot 100}{a(\text{NH}_3)}$$

**Йод, раствор для наружного применения
спиртовой 3% и 5 % (ФС.3.2.0004.18)**

Iodi solutio spirituosa ad usum externum 3 %, 5%

I_2	М.м. 253,8
KI	М.м. 166,0

Содержит не менее 2,9 и не более 3,1% йода I_2 и не менее 1,1 и не более 1,3% калия йодида KI или не менее 4,9 и не более 5,2% йода I_2 и не менее 1,9 и не более 2,1% калия йодида KI.

Состав.

Йод – 30 или 50 г;

Калия йодид – 12 или 20 г;

Спирт 95 % и вода – поровну до 1 л

Описание. Прозрачная жидкость красно-бурого цвета с характерным запахом.

Подлинность. 1. *Качественная реакция.* К 2 каплям препарата прибавляют 10 мл воды и 1 мл раствора крахмала 1 %; должно появиться синее окрашивание.

2. *Качественная реакция.* 3 мл препарата выпаривают досуха на водяной бане, затем осторожно нагревают на открытом пламени. Образующийся белый осадок должен давать характерные реакции на калий и йодиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Количественное определение. *Йод.* В коническую колбу с притертой пробкой помещают 2,0 мл препарата и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг йода I_2 .

$$X_{\text{I}_2, \%} = \frac{V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot K \cdot T_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{I}_2} \cdot 100}{a(\text{I}_2)}$$

Калия йодид. К полученному после титрования раствору прибавляют 25 мл воды, прибавляют 2 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до

перехода окраски осадка от желтой к розовой (индикатор – 0,3 мл 0,1% раствора эозина Н).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 16,60 мг калия йодида KI.

$$X_{KI, \%} = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot K - V_{Na_2S_2O_3} \cdot K) \cdot T_{AgNO_3/KI} \cdot 100}{a(KI)}$$

Аммиак, раствор концентрированный (НД 42-...)

NH₃

М.м. 17,03

Описание. Бесцветная прозрачная летучая жидкость с резким запахом.

Подлинность. При поднесении к препарату стеклянной палочки, смоченной раствором кислоты хлористоводородной, образуется белый дым (аммиак):

Количественное определение. Около 2 г (точная навеска) препарата помещают во взвешенную колбу с притертой пробкой, куда предварительно налито 10 мл воды.

Раствор переносят в мерную колбу ёмкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и тщательно перемешивают. 10 мл полученного раствора титруют 0,1 н. раствором серной кислоты (индикатор – метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 М раствора серной кислоты соответствует 0,001703 г NH₃, которого в препарате должно быть от 25 до 27%.

$$X_{NH_3(\%)} = \frac{V_{H_2SO_4} \cdot K \cdot T_{H_2SO_4/NH_3} \cdot 100}{a(NH_3)}$$

Аммиак, раствор для местного применения 10 % (НД 42-...)

Состав.

Аммиака водного концентрированного – 440 мл

Воды очищенной до 1000 мл

Описание. Подлинность. См. выше.

Количественное определение. Около 0,5 г (точная навеска) препарата помещают во взвешенную колбу вместимостью 150 мл, куда предварительно помещено 50 мл 0,1 М раствора кислоты серной, взвешивают. Раствор титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор – метиловый красный).

1 мл 0,1 М раствора кислоты серной соответствует 0,001703 г NH₃, которого в препарате должно быть от 9,5 до 10,5 %.

$$X_{NH_3(\%)} = \frac{(V_{H_2SO_4} \cdot K - V_{NaOH} \cdot K) \cdot T_{H_2SO_4/NH_3} \cdot 100}{a(NH_3)}$$

Внутриаптечный контроль качества скоропортящихся и нестойких ЛС проводится с учетом вышеизложенных методик и принципов внутриаптечного контроля.

4.1. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАСТВОРОВ ВОДОРОДА ПЕРОКСИДА

Стандартные фармакопейные растворы могут выписываться под двумя названиями: условным и химическим, от чего зависит расчёт их количества. Если в рецептурной прописи жидкость прописана под условным названием (пергидроль, формалин), то при расчётах концентрацию стандартного раствора принимают за единицу (100%). Жидкости дозируют по объему (исключение составляет пергидроль – его дозируют по массе).

Если в рецепте прописан раствор перекиси водорода и не указана концентрация, то следует отпустить раствор перекиси водорода 3%, если прописан раствор перекиси водорода другой концентрации, то его готовят разведением пергидроля или раствора перекиси водорода водой, исходя из фактического содержания перекиси водорода в исходном препарате. Например,

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxydi – 10,0

В данном случае следует отпустить 10 мл 3% раствора перекиси водорода.

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxydi 2% – 100,0

Для приготовления необходимо взять:

30 – 100

2 – x

$$x = 2 \cdot 100 : 30 = 6,66 \text{ г пергидроля } 30\%$$

или

3 – 100

2 – x

$$x = 2 \cdot 100 : 3 = 66,6 \text{ мл раствора перекиси водорода } 3\%.$$

Rp.: Sol. Perhydroli 3% – 200,0

Пергидроль – это 30% раствор H_2O_2 в воде. В данном случае при расчетах концентрация исходного препарата (пергидроля) принимается за единицу (100%). Раствор выписан под условным названием. *Пергидроль дозируют по массе.* Для приготовления берут 6 г или $6 / 1,105 = 5,4$ мл 30% раствора пергидроля и $200 - 5,4 = 194,6$ мл воды ($1,105 \text{ г/см}^3$ – плотность 30% раствора пергидроля).

Пример 1

Rp.: Solutionis Hydrogenii peroxydi 20% – 100 ml

D.S. Для смазывания десен.

В аптеке имеется раствор пергидроля 40% концентрации. Тогда количество пергидроля 40% необходимо взять $100 \cdot 20 / 40 = 50$ г или $50 / 1,141 = 43,8$ мл, воды $100 - 43,8 = 56,2$ мл ($1,141 \text{ г/см}^3$ – плотность 40% раствора пергидроля).

Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха.

Подлинность. К 0,5 мл ЛФ прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16% и 0,25 мл 0,02 М раствора калия перманганата; раствор должен постепенно обесцветиться с выделением газа.

Количественное определение. Метод – перманганатометрия. Титрант – 0,1 н. раствор перманганата калия, индикатор – сам титрант. $f_{\text{экв}}(H_2O_2) = 1/2$. В рецепте ЛФ выписана под *химическим* названием, титр рассчитывают, исходя из фактического содержания перекиси водорода. $T^{0,1\text{н.}} = 0,0017 \text{ г/мл}$.



$$a = 1 \text{ мл.} \quad V_{KMnO_4}^{0,1\text{н.}} = \frac{0,2}{0,0017} = 117,6 \text{ мл}$$

20 – 100 мл

x – 1

x = 0,2

Разводим навеску в 10 раз последовательно 2 раза и берём на титрование 1 мл. Тогда:

$$a = 1 \text{ мл (1: 10, 1: 10)} \quad V_{KMnO_4}^{0,1\text{н.}} = 1,18 \text{ мл}$$

Методика. К 1 мл ЛФ приливаем 9 мл воды. К 1 мл разведения приливаем 9 мл воды. К 1 мл второго разведения приливаем 2 мл

серной кислоты разведённой и титруем 0,1 н. раствором перманганата калия до устойчивой розовой окраски.

Расчет результатов анализа. По формуле (3) находим:

$$X_{\text{H}_2\text{O}_2, \%} = \frac{1,18 \cdot 1 \cdot 0,0017 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 10}{1 \cdot 1 \cdot 1} \approx 20\%$$

НДО рассчитывается в соответствии с Приказом МЗ РФ №751н.

Пример 2

Rp.: Sol. Perhydroli ex 20,0 – 100 ml

D. S. Для промываний

В аптеке 35% раствор пергидроля, которого следует взять $20 \cdot 30 / 35 = 17,1$ г или $17,1 / 1,123 = 15,3$ мл и $100 - 15,3 = 84,7$ мл воды очищенной (1,123 г/см³ – плотность 35% раствора пергидроля).

Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха.

Подлинность. К 0,5 мл ЛФ прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16% и 0,25 мл 0,02 М раствора калия перманганата; раствор должен постепенно обесцветиться с выделением газа.

Количественное определение. Метод – перманганатометрия. Титрант – 0,1 н. раствор калия перманганата, без индикатора. $f_{\text{экв}}(\text{H}_2\text{O}_2) = 1/2$. $T^{0,1\text{н.}} = 0,0017$ г/мл.

Так как ЛФ в рецепте выписана под *условным* названием, то исходят из того, что за 100% принимают 30% раствор. Тогда условный титр рассчитывают, исходя из соотношения:

$$T^{0,1\text{н.}} = 0,0017 \quad \begin{array}{l} 30\% \\ - \\ 100\% \end{array} \quad T_{\text{усл}}$$

$$T_{\text{усл.}} = \frac{0,0017 \cdot 100}{30} = 0,00567$$

a = 1 мл.

$$V_{\text{KMnO}_4}^{0,1\text{н.}} = \frac{0,2}{0,00567} = 35,3 \text{ мл}$$

20 – 100 мл

x – 1 мл

x = 0,2 Разводим навеску в 10 раз и берём на титрование 0,5 мл.

a = 0,5 мл (1: 10).

$$V_{\text{KMnO}_4}^{0,1\text{н.}} = \frac{3,53}{2} = 1,77 \text{ мл}$$

Методика. К 1 мл ЛФ приливаем 9 мл воды. К 0,5 мл разведения приливаем 2 мл серной кислоты разведённой и титруем 0,1 н. раствором перманганата калия до устойчивой розовой окраски.

Расчет результатов анализа.

$$X_{H_2O_2, \%} = \frac{1,77 \cdot 1 \cdot 0,00567 \cdot 100 \cdot 10}{1 \cdot 0,5} \approx 20\%$$

НДО рассчитывается в соответствии с Приказом МЗ РФ №751н.

Пример 3

Rp.: Solutionis Hydrogenii peroxydi 6% – 200 ml

D.S. Для промываний

Органолептический контроль. Подлинность. См. выше.

Количественное определение. Метод – перманганатометрия.

Титрант – 0,1 н. раствор калия перманганата, без индикатора.
 $f_{\text{экв}}(H_2O_2)=1/2$. $T^{0,1н.} = 0,0017$ г/мл.

$$a = 1 \text{ мл.} \quad V_{KMnO_4}^{0,1н.} = \frac{0,06}{0,0017} = 35,29 \text{ мл}$$

б – 100 мл

х – 1

х = 0,06

Разводим навеску в 10 раз и берём на титрование 0,5 мл.

$$a = 0,5 \text{ мл (1: 10).} \quad V_{KMnO_4}^{0,1н.} = \frac{3,53}{2} = 1,76 \text{ мл}$$

Методика. К 1 мл ЛФ приливаем 9 мл воды. К 0,5 мл разведения приливаем 2 мл серной кислоты разведённой и титруем 0,1 н. раствором перманганата калия до устойчивой розовой окраски.

Расчет результатов анализа.

$$X_{H_2O_2, \%} = \frac{1,76 \cdot 1 \cdot 0,0017 \cdot 100 \cdot 10}{1 \cdot 0,5} \approx 6\%$$

НДО рассчитывается в соответствии с Приказом МЗ РФ №751н.

Пример 4

Rp.: Sol. Perhydroli 6% – 200 ml

D. S. Для промываний

Органолептический контроль. Подлинность. См. выше.

Количественное определение. Метод – перманганатометрия.

Титрант – 0,1 н. раствор калия перманганата, без индикатора.
 $f_{\text{экв}}(H_2O_2)=1/2$. $T^{0,1н.} = 0,0017$ г/мл. $T_{\text{усл}} = 0,00567$ г/мл.

$$a = 1 \text{ мл.} \quad V_{KMnO_4}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{0,06}{0,00567} = 10,58 \text{ мл}$$

б– 100 мл

х – 1 мл

х = 0,06

Разводим навеску в 10 раз. Тогда:

$$a = 1 \text{ мл (1:10).} \quad V_{KMnO_4}^{0,1 \text{ н.}} = 1,06 \text{ мл}$$

Методика. К 1 мл ЛФ приливаем 9 мл воды. К 1 мл разведения приливаем 2 мл кислоты серной разведённой и титруем 0,1 н. раствором перманганата калия до устойчивой розовой окраски.

Расчет результатов анализа.

$$X_{H_2O_2, \%} = \frac{1,06 \cdot 1 \cdot 0,00567 \cdot 100 \cdot 10}{1 \cdot 1} \approx 6\%$$

НДО рассчитывается в соответствии с Приказом МЗ РФ №751н.

4.2. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАСТВОРОВ ФОРМАЛЬДЕГИДА

Если в прописи рецепта концентрация раствора не указана, то отпускают раствор формальдегида 37%.

Для изготовления разведенных растворов формальдегида разрешается использовать формалин с содержанием формальдегида менее 36,5%. При расчетах разницу концентраций учитывают с помощью коэффициента пересчета (КП). Например, в аптеку поступил раствор с концентрацией формальдегида 34%, надо приготовить *Solutionis Formaldehydi 5% – 200 ml*. Раствор выписан под химическим названием. Количество миллилитров стандартного раствора формальдегида (X), требуемое для разведения, рассчитывают по формуле с учетом его фактического (34%) содержания в растворе:

$$X = \frac{200 \cdot 5}{34} = 29,4 \text{ мл}$$

Воды очищенной необходимо взять: $200 - 29,4 = 170,6$ мл.

Если надо приготовить *Solutionis Formalini 5% – 200 ml*, то так как раствор выписан под условным названием при расчетах

стандартный раствор принимают за единицу (100%). Стандартного раствора формальдегида (36,5–37,5%) следует взять 10 мл и 190 мл воды очищенной. В случае использования раствора формальдегида 34% величина коэффициента пересчёта (КП) равна $37 : 34 = 1,08$. Рассчитанное количество стандартного 34% раствора формальдегида умножают на 1,08 ($10 \cdot 1,08 = 11$), т.е. следует взять 11 мл этого раствора и 189 мл воды очищенной.

Пример 5

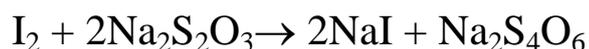
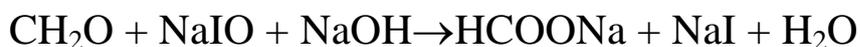
Rp.: Solutionis Formaldehydi 5% – 200 ml

D. S. Для смазываний

Органолептический контроль. Прозрачная бесцветная жидкость с резким характерным запахом.

Подлинность. Характерный запах.

Количественное определение. Метод – йодометрия, обратное титрование. Титранты – 0,1 н. раствор йода и 0,1 н. раствор тиосульфата натрия. $f_{\text{экв}}(\text{CH}_2\text{O})=1/2$. Так как ЛФ в рецепте выписана под *химическим* названием, то титр рассчитывают исходя из фактического содержания формальдегида: $T^{0,1\text{н.}} = 0,0015\text{г/мл}$.



a = 1 мл.

$$V_{\text{I}_2}^{0,1\text{н.}} = \frac{0,05}{0,0015} = 33,33 \text{ мл}$$

5 г формальдегида – 100 мл

x г – 1 мл

x = 0,05 г

Разводим навеску в 10 раз и уменьшаем её в 2 раза.

a = 0,5 мл (1: 10).

$$V_{\text{I}_2}^{0,1\text{н.}} = \frac{3,33}{2} = 1,67 \text{ мл}$$

При обратном титровании к навеске ЛФ добавляют избыток титранта на 1 мл больше, чем требуется по реакции. Таким образом к навеске ЛФ необходимо добавить:

$$1,67 \text{ мл} + 1 \text{ мл} = 2,67 \text{ мл} \approx 3 \text{ мл йода.}$$

Тогда тиосульфата натрия на титрование в опыте израсходуется:

$$V_{Na_2S_2O_3}^{0,1н.} = 3 - 1,67 = 1,33 \text{ мл}$$

На титрование в контрольном опыте – 3 мл.

Методика. К 1 мл ЛФ приливают 9 мл воды. К 0,5 мл разведения приливают 3 мл раствора йода, 3 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 мин (закрыв флакон крышкой). Далее приливают 3 мл 1 н. раствора серной кислоты и титруют 0,1 н. раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

Расчет результатов анализа. По формуле (5) находим:

$$X_{CH_2O, \%} = \frac{(3,00 - 1,33) \cdot 1 \cdot 0,0015 \cdot 100 \cdot 10}{1 \cdot 0,5} \approx 5\%$$

НДО рассчитывается в соответствии с Приказом МЗ РФ №751н.

Пример 6

Rp.: Sol. Formalini 5% – 200 ml

D. S. Протирать ступни ног

Органолептический контроль. Прозрачная бесцветная жидкость с резким характерным запахом.

Подлинность. Характерный запах.

Количественное определение. Метод – йодометрия, обратное титрование. Титранты – 0,1 н. раствор йода и 0,1 н. раствор тиосульфата натрия. $f_{экв}(CH_2O) = 1/2$. Так как ЛФ в рецепте выписана под *условным* названием, то используют титр условный.

$T^{0,1н.} = 0,0015$ г/мл. Условный титр рассчитывают по формуле (12) исходя из соотношения:

$$T^{0,1н.} = 0,0015 - T_{усл}$$
$$T_{усл.} = \frac{0,0015 \cdot 100}{37} = 0,00405$$

$$a = 1 \text{ мл.}$$

$$V_{I_2}^{0,1н.} = \frac{0,05}{0,00405} = 12,29 \text{ мл}$$

5– 100 мл

x – 1

$$x = 0,05$$

Разводим навеску в 10 раз. Тогда:

$$a = 1 \text{ мл (1: 10)}. \quad V_{I_2}^{0,1 \text{ н.}} = 1,23 \text{ мл}$$

К навеске ЛФ добавляем избыток йода:

$$1,23 \text{ мл} + 1 \text{ мл} = 2,23 \text{ мл} \approx 3 \text{ мл йода.}$$

Тогда тиосульфата натрия на титрование в опыте израсходуется:

$$V_{Na_2S_2O_3}^{0,1 \text{ н.}} = 3 - 1,23 = 1,77 \text{ мл}$$

На титрование в контрольном опыте – 3 мл.

Методика. К 1 мл ЛФ приливают 9 мл воды. К 1 мл разведения приливают 3 мл раствора йода, 3 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 мин (закрыв флакон крышкой). Далее приливают 3 мл 1 н. раствора серной кислоты и титруют 0,1 н. раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

Расчет результатов анализа.

$$X_{CH_2O, \%} = \frac{(3,00 - 1,77) \cdot 1 \cdot 0,00405 \cdot 100 \cdot 10}{1 \cdot 1} \approx 5\%$$

НДО рассчитывается в соответствии с Приказом МЗ РФ №751н.

4.3. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА НАШАТЫРНО-АНИСОВЫХ КАПЕЛЬ

Нашатырно-анисовые капли – отхаркивающее средство, комбинированный препарат раствора аммиака и анисового масла.

Пример 7

Rp.: Liquoris Ammonii anisati 10,0

D. S. По 5–10 капель 3–4 раза в день

Состав:

Масло анисовое – 2,81 г

Раствор аммиака – 15 мл

Спирт этиловый 90% до 100 мл

Органолептический контроль. Прозрачная, бесцветная или слегка желтоватая жидкость с сильным анисовым и аммиачным запахом.

Подлинность. Органолептическое определение по характерному запаху анисового масла и аммиака.

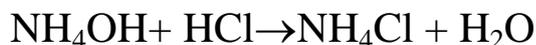
Количественное определение. Определяют содержание раствора аммиака. Для приготовления 100 мл ЛФ берут 15 мл 10% раствора аммиака. При этом концентрация аммиака в ЛФ изменится. Расчет концентрации аммиака в ЛФ проводят, исходя из пропорции:

$$\begin{array}{l} 10 \text{ г аммиака} - \text{ в } 100 \text{ мл раствора} \\ x - \text{ в } 15 \text{ мл} \end{array}$$

Следовательно, содержание аммиака в 100 мл ЛФ составит:

$$X = \frac{10 \cdot 15}{100} = 1,5 \text{ г } NH_3 \text{ в } 100 \text{ мл раствора}$$

Таким образом, в лекарственной форме будет 1,5% раствор аммиака. Количественно содержание аммиака определяют ацидиметрическим методом по индикатору метиловому красному в соответствии с реакцией:



$f_{\text{экв}}(NH_3) = 1$, тогда титр будет равен:

$$T_{(HCl/NH_3)} = \frac{0,1 \cdot 17}{1000} = 0,0017 \text{ г/мл}$$

$$a = 1 \text{ мл} \quad V_{HCl}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{0,0015}{0,0017} = 8,8 \text{ мл}$$

1,5 – 100 мл

x – 1 мл

x = 0,015

Разводим навеску в 10 раз. Тогда на титрование 1 мл разведения израсходуется 0,1 н. раствора кислоты хлористоводородной:

$$a = 1 \text{ мл (1: 10)}. \quad V_{HCl}^{0,1 \text{ н.}} = 0,88 \text{ мл}$$

Методика. К 1 мл ЛФ прибавляют 9 мл воды очищенной. К 1 мл полученного разведения прибавляют 1-2 капли метилового красного и титруют 0,1 н. раствором HCl до оранжево-розового окрашивания.

Расчет результатов анализа.

$$X_{NH_3, \%} = \frac{0,88 \cdot 1 \cdot 0,0017 \cdot 100 \cdot 10}{1 \cdot 1} = 1,5\%$$

Содержание аммиака в ЛФ должно быть 1,42–1,58%.

4.4. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАСТВОРА ЙОДА СПИРТОВОГО 5%

Элементарный йод обладает выраженными противомикробными свойствами. Местное действие обусловлено способностью элементарного йода осаждать тканевые белки.

Пример 8

Rp.: Sol. Iodi spirituosae 5% - 10,0

D. S. Обработать края раневой поверхности

Состав:

Йода – 5,0

Калия йодида – 2,0

Воды очищенной,

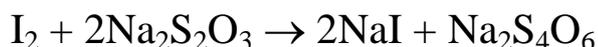
Спирта этилового 95% поровну до 100 мл

Органолептический контроль. Прозрачная жидкость красно-бурого цвета с характерным запахом.

Подлинность. К 2 каплям ЛФ прибавляют 1 мл воды и 5-6 капель свежеприготовленного раствора крахмала, появляется синее окрашивание (йод).

Количественное определение. Сначала титруют йод тиосульфатом натрия до обесцвечивания, затем сумму калия йодида и натрия йодида (образуется в процессе реакции) – нитратом серебра по индикатору эозинату натрия.

Йод. Метод – йодиметрия. Титрант – 0,1 н. раствор тиосульфата натрия. $f_{\text{экв}}(I_2) = 1/2$. $T^{0,1\text{н.}} = 0,0127$ г/мл.



a = 1 мл.

$$V_{Na_2S_2O_3}^{0,1\text{н.}} = \frac{0,05}{0,0127} = 3,94 \text{ мл}$$

5 г – 100 мл

x – 1 мл

$$x = 0,05 \text{ г}$$

Уменьшаем навеску в два раза.

$$a = 0,5 \text{ мл.} \quad V_{Na_2S_2O_3}^{0,1 \text{ н.}} = 3,94 : 2 = 1,97 \text{ мл}$$

Калия йодид. Метод – аргентометрия, титрант – 0,1 н. раствор нитрата серебра. $f_{\text{экв}}(\text{KI})=1$. $T^{0,1 \text{ н.}} = 0,0166 \text{ г/мл}$.

$$a = 1 \text{ мл.} \quad V_{AgNO_3}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{0,02}{0,0166} = 1,20 \text{ мл}$$

$$2 \text{ г} - 100 \text{ мл}$$

$$x \text{ г} - 1 \text{ мл}$$

$$x = 0,02 \text{ г}$$

Так как титрование будем проводить в одной навеске, уменьшаем навеску в 2 раза.

$$a = 0,5 \text{ мл.} \quad V_{AgNO_3}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{1,20}{2} = 0,6 \text{ мл}$$

Калия йодид и натрия йодид. На титрование суммы калия йодида и натрия йодида израсходуется 0,1 н. раствора нитрата серебра:

$$a = 0,5 \text{ мл.} \quad V_{AgNO_3}^{0,1 \text{ н.}} = 1,97 + 0,6 = 2,57 \text{ мл}$$

Методика. 0,5 мл ЛФ помещаем в колбу для титрования и титруют 0,1 н. раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания (йод). Далее к оттитрованному раствору прибавляют 6 мл воды, 5 капель разведенной уксусной кислоты, 2-3 капли раствора эозината натрия и титруют 0,1 н. раствором нитрата серебра до ярко-розового окрашивания осадка.

Расчет результатов анализа.

$$X_{I_2, \%} = \frac{1,97 \cdot 1 \cdot 0,0127 \cdot 100}{0,5} = 5\%$$
$$X_{KI, \%} = \frac{(2,57 - 1,97) \cdot 1 \cdot 0,0166 \cdot 100}{0,5} = 2\%$$

Содержание в лекарственной форме йода должно быть 4,9–5,2% и калия йодида – 1,9–2,1%.

4.5. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАСТВОРА АММИАКА 10%

Аналептическое, антисептическое средство; при вдыхании вызывает раздражение слизистой оболочки дыхательных путей и рефлекторно возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры.

Если в прописи рецепта концентрация раствора не указана, то отпускают раствор аммиака 10%. При изготовлении растворов аммиака всегда исходят из фактического содержания в них действующих веществ. При расчётах используют формулу разведения:

$$V_2 = \frac{V_1 \cdot C_1}{C_2}$$

где V_2 – объём стандартного раствора, мл;

V_1 – требуемый объём изготавливаемого раствора, мл;

C_1 – требуемая концентрация раствора, %;

C_2 – концентрация стандартного раствора, %.

Например, для приготовления 100 мл 5% раствора аммиака необходимо взять: $V_{\text{стан. р-ра}} = 100 \cdot 5 / 10 = 50$ мл раствора аммиака 10% и $100 - 50 = 50$ мл воды.

Пример 9

Rp.: Sol. Ammonii caustici 10% – 1,0

D. S. Наружное

Состав:

100 мл раствора содержат

активное вещество - аммиака раствор концентрированный 44 мл

вспомогательное вещество – вода очищенная до 100 мл

Органолептический контроль. Прозрачная бесцветная жидкость с характерным острым запахом.

Подлинность. Характерный запах.

Количественное определение. Метод – ацидиметрия, индикатор – метиловый красный. $f_{\text{экв}}(\text{NH}_3) = 1$, $T^{0,1 \text{ н.}} = 0,0017$ г/мл.

ρ (10% раствора аммиака) = 0,9575 г/мл.

$$a = 1 \text{ мл} \quad V_{\text{HCl}}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{0,09575}{0,0017} = 56,32 \text{ мл}$$

10 г – 100 мл

х г – 1 мл

х = 0,1 г.

В 1 мл ЛФ будет содержаться $0,1 \cdot 0,9575 = 0,09575$ г аммиака.

Для уменьшения расхода титранта разводим навеску в 10 раз и уменьшаем в 2 раза.

$$a = 0,5 \text{ мл (1: 10)} \quad V_{\text{HCl}}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{5,63}{2} = 2,82 \text{ мл}$$

Методика. К 1 мл ЛФ прибавляем 9 мл воды. К 0,5 мл полученного раствора прибавляем 1 каплю метилового красного и титруем 0,1 н. раствором HCl до розового окрашивания (титруют пипеткой на 2 мл 2 раза, т.к. цена деления пипетки на 2 мл меньше цены деления пипетки на 5 мл и результаты будут точнее).

Расчет результатов анализа.

$$X_{\text{NH}_3, \%} = \frac{2,82 \cdot 1 \cdot 0,0017 \cdot 100 \cdot 10}{0,5 \cdot 1 \cdot 0,9575} \approx 10\%$$

Содержание аммиака в ЛФ должно быть 9,5–10,5%.

Пример 10

Rp.: Sol. Ammonii caustici 5% – 100 ml

D. S. Наружное

Органолептический контроль. Подлинность. См. выше.

Количественное определение. Метод – ацидиметрия, индикатор – метиловый красный. $f_{\text{экв}}(\text{NH}_3) = 1$, $T^{0,1 \text{ н.}} = 0,0017$ г/мл.

$$a = 1 \text{ мл} \quad V_{\text{HCl}}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{0,0479}{0,0017} = 28,18 \text{ мл}$$

5 г – 100 мл

х г – 1 мл

х = 0,05 г.

В 1 мл ЛФ будет содержаться $0,05 \cdot 0,9575 = 0,0479$ г аммиака.

Для уменьшения расхода титранта разводим навеску в 10 раз и уменьшаем её в 2 раза.

$$a = 0,5 \text{ мл (1: 10)} \quad V_{\text{HCl}}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{2,82}{2} = 1,41 \text{ мл}$$

Методика. К 1 мл ЛФ прибавляем 9 мл воды. К 0,5 мл полученного раствора прибавляем 1 каплю метилового красного и титруем 0,1 н. раствором HCl до розового окрашивания.

Расчет результатов анализа.

$$X_{NH_3, \%} = \frac{1,41 \cdot 1 \cdot 0,0017 \cdot 100 \cdot 10}{0,5 \cdot 1 \cdot 0,9575} \approx 5\%$$

Отклонение $\pm 4\%$; [4,8–5,2].

4.6. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАСТВОРОВ КИСЛОТЫ ХЛОРИСОВОДОРОДНОЙ

В аптеке имеется кислота хлористоводородная 25% и кислота хлористоводородная разведённая 8,3%. В аптеку кислота хлористоводородная 25% поступает из ЦКК, а из нее готовят 8,3% кислоту. В них концентрация хлористого водорода выражена в весовых единицах. При изготовлении растворов кислоты хлористоводородной любой концентрации используют кислоту хлористоводородную 8,3%, принимая её при расчётах за 100%. Единственным случаем использования кислоты хлористоводородной 25% в аптеке является приготовление раствора №2 по авторской прописи М.П. Демьяновича для лечения чесотки.

Если в прописи рецепта концентрация раствора не указана, то отпускают раствор кислоты хлористоводородной разведенной 8,3%.

В ЦКК при контроле качества навеску кислоты хлористоводородной в соответствии с ФС берут в граммах, а в аптеке в миллилитрах, но потом пересчитывают в граммы с учетом плотности.

Пример 11

Rp.: Acidi hydrochlorici 100 ml

D. S. Внутреннее

Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная жидкость кислой реакции.

Подлинность. 1. К 1-2 каплям ЛФ прибавляют 1-2 капли раствора AgNO₃; выпадает белый творожистый осадок.

2. К 1-2 каплям ЛФ прибавляют 1 капли раствора метилового оранжевого появляется розовое окрашивание.

Количественное определение. Метод – алкалиметрия, индикатор – метиловый оранжевый. $f'_{\text{ЭКВ}}(\text{HCl}) = 1$, $T^{0,1\text{ н.}} = 0,003646$ г/мл. *Титруют из бюретки.* Навеску берут пипеткой, содержание HCl рассчитывают с учётом плотности $\rho_{(8,3\% \text{ HCl})} = 1,040$ г/мл. Рассчитаем, какой объем 0,1 н. раствора NaOH израсходуется на навеску 5 мл:

$$8,3\% = \frac{V_{\text{NaOH}}^{0,1\text{ н.}} \cdot 1 \cdot 0,003646 \cdot 100}{5 \cdot 1,040}$$

$$V_{\text{NaOH}}^{0,1\text{ н.}} = 118,4 \text{ мл}$$

Для уменьшения расхода титранта разводим навеску в 20 раз (5 мл в 100 мл) и на титрование берём 5 мл. Тогда 0,1 н. раствора NaOH израсходуется:

$$8,3\% = \frac{V_{\text{NaOH}}^{0,1\text{ н.}} \cdot 1 \cdot 0,003646 \cdot 100 \cdot 100}{5 \cdot 1,040 \cdot 5}$$

$$V_{\text{NaOH}}^{0,1\text{ н.}} = 5,92 \text{ мл}$$

Методика. 5 мл ЛФ помещают в мерную колбу на 100 мл и доводят водой до метки. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 каплю метилового оранжевого (1:5) и титруют 0,1 н. раствором NaOH до жёлтого окрашивания.

Расчет результатов анализа.

$$X_{\text{HCl},\%} = \frac{5,92 \cdot 1 \cdot 0,003646 \cdot 100 \cdot 100}{5 \cdot 1,040 \cdot 5} \approx 8,3\%$$

НДО [8,2 – 8,4].

Пример 12

Rp.: Acidi hydrochlorici 3 ml

Aque purificatae 100 ml

D. S.: По 20 капель перед едой

Общий объём ЛФ 103 мл. В прописи концентрация кислоты хлористоводородной не указана, значит, имеется в виду кислота хлористоводородная разведенная (8,3%), которую используют в виде 10%-ного концентрированного раствора (30 мл). В отпускной флакон отмеривают 73 мл воды очищенной и 30 мл концентрированного 10%-ного раствора кислоты хлористоводородной разведенной.

Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная жидкость кислой реакции.

Подлинность. 1. К 1-2 каплям ЛФ прибавляют 1-2 капли раствора AgNO_3 ; выпадает белый творожистый осадок.

2. К 1-2 каплям ЛФ прибавляют 1 капли раствора метилового оранжевого появляется розовое окрашивание.

Количественное определение. Метод – алкалиметрия, индикатор – метиловый оранжевый. $f_{\text{экв}}(\text{HCl}) = 1$. Используют условный титр, который рассчитывается по формуле (12) исходя из соотношения:

$$T_{\text{NaOH/HCl}} = 0,003646 - T_{\text{усл.}} \quad 8,3\% \text{ HCl} - 100\%$$

$$T_{\text{усл.}} = \frac{0,003646 \cdot 100}{8,3} = 0,04393$$

$$a = 1 \text{ мл} \quad V_{\text{NaOH}}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{0,029}{0,04393} = 0,66 \text{ мл}$$

3 мл HCl – 103 мл ЛФ

x – 1 мл

x = 0,029

Методика. К 1 мл ЛФ прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого (1:5) и титруют 0,1 н. раствором NaOH до жёлтой окраски.

Расчет результатов анализа.

$$X_{8,3\% \text{ HCl, мл}} = \frac{0,66 \cdot 1 \cdot 0,04393 \cdot 100}{1} = 3 \text{ мл}$$

Отклонение $\pm 4\%$; [2,88–3,12].

Пример 13

Rp.: Sol. Acidi hydrochlorici 3% – 100 ml

D. S.: По 1 столовой ложке перед едой

Концентрированного 10%-ного раствора кислоты хлористоводородной разведенной необходимо 30 мл, воды очищенной $100 - 30 = 70$ мл. В склянку для отпуска наливают 70 мл воды очищенной и 30 мл концентрированного 10%-ного раствора кислоты хлористоводородной разведенной.

Органолептический контроль. Подлинность. см выше.

Количественное определение. Метод – алкалиметрия, индикатор – метиловый оранжевый. $f_{\text{экв}}(\text{HCl}) = 1$. Используют условный титр $T_{\text{усл.}} = 0,04393$.

$$a = 1 \text{ мл} \quad V_{\text{HCl}}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{0,03}{0,04393} = 0,68 \text{ мл}$$

3 мл HCl – 100 мл ЛФ

x – 1 мл

x = 0,03

Методика. К 1 мл ЛФ прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого (1:5) и титруют 0,1 н. раствором NaOH до желтой окраски.

Расчет результатов анализа.

$$X_{\text{HCl, мл 8,3\%}} = \frac{0,68 \cdot 1 \cdot 0,04393 \cdot 100}{1} = 3 \text{ мл}$$

Отклонение $\pm 4\%$; [2,88–3,12] мл

Пример 14

Rp.: Sol. Acidi hydrochlorici 2% – 100 ml

Pepsini

M.D. S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Органолептический контроль. Мутная жидкость с характерным запахом.

Подлинность. 1. К 1-2 каплям ЛФ прибавляют 1-2 капли раствора AgNO₃; выпадает белый творожистый осадок.

2. Пепсин: к 1-2 каплям ЛФ прибавляют 1-2 капли раствора танина; образуется белый осадок.

Количественное определение. Метод – алкалиметрия, индикатор – метиловый оранжевый. $f_{\text{экв}}(\text{HCl}) = 1$. Используют условный титр $T_{\text{усл.}} = 0,04393$.

$$a = 1 \text{ мл} \quad V_{\text{HCl}}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{0,02}{0,04393} = 0,46 \text{ мл}$$

Методика. К 1 мл ЛФ прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого (1:5) и титруют 0,1 н. раствором NaOH до желтой окраски.

Расчет результатов анализа.

$$X_{\text{HCl, мл 8,3\%}} = \frac{0,46 \cdot 1 \cdot 0,04393 \cdot 100}{1} = 2 \text{ мл}$$

Отклонение $\pm 5 \%$; [1,9–2,1] мл.

4.7. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЖИДКОСТИ ДЕМЬЯНОВИЧА

Жидкость Демьяновича (Liquor Demjanovischi) – антипаразитарное и противогрибковое средство для лечения заболеваний кожи. Действие препарата основано на выделении непосредственно в очагах заболевания сернистого ангидрида и серы, как продуктов реакции хлористоводородной кислоты и тиосульфата натрия.

Раствор № 1 по Демьяновичу

Rp.: Solutionis Natrii thiosulfatis 60% 100,0

D.S. Втирать в пораженный участок кожи

Раствор № 2 по Демьяновичу

Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 6% 100 ml

D.S. Втирать в пораженный участок кожи

Пример 15

Rp.: Sol. Acidi hydrochlorici 6% – 100 ml

D. S. Наружное (раствор №2 по Демьяновичу)

Для изготовления раствора необходимо 6 мл 25% раствора кислоты хлористоводородной и 94 мл воды очищенной. Для изготовления можно также использовать кислоту хлористоводородную разведенную 8,3%, которой берут в 3 раза больше, т.к. $25 : 8,3 \approx 3$, то есть 18 мл 8,3% раствора кислоты хлористоводородной и 82 мл воды очищенной.

Концентрация водорода хлорида в растворе №2 по Демьяновичу составляет 1,5%, т.к.:

$$25\% \cdot 6 \text{ мл} = x\% \cdot 100 \text{ мл}$$

Отсюда $x = 1,5\%$.

Количественное определение. Метод – алкалиметрия, индикатор – метиловый оранжевый. Используют условный титр $T_{\text{усл.}} = 0,04393$.

$$a = 1 \text{ мл}$$

$$V_{\text{HCl}}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{0,18}{0,04393} = 4,1 \text{ мл}$$

18 мл 8,3% HCl – 100 мл

x – 1 мл

x = 0,18

Уменьшаем навеску в 2 раза.

$$a = 0,5 \text{ мл} \qquad V_{\text{HCl}}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{4,1}{2} = 2,05 \text{ мл}$$

Методика. К 0,5 мл ЛФ прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого (1:5) и титруют 0,1 н. раствором NaOH до желтой окраски.

Расчет результатов анализа.

$$X_{\text{HCl, мл 8,3\%}} = \frac{2,05 \cdot 1 \cdot 0,04393 \cdot 100}{0,5} = 18 \text{ мл}$$

Отклонение $\pm 3 \%$; [17,46–18,54].

Пример 16

Rp.: Sol. Natrii thiosulfatis 60% – 100,0 ml

D. S. Наружное (раствор №1 по Демьяновичу)

Состав:

Натрия тиосульфата 60 г

Воды очищенной 40 г

Изготовление данной авторской прописи является исключением из общего правила приготовления растворов массо-объемным способом и имеет особенности, обусловленные тем, что концентрация натрия тиосульфата была указана М.П. Демьяновичем в процентах по массе. В связи с этим запрещается изготовление раствора в массо-объемной концентрации путем растворения 60 г натрия тиосульфата и доведения объема до 100 мл, т. к. в этом случае концентрация тиосульфата натрия оказывается меньше требуемой.

При изготовлении раствора массо-объемным методом на 60 г натрия тиосульфата необходимо взять воды:

$$40 \text{ мл} + 60,0 \text{ г} \cdot 0,51 \text{ мл/г} = 40 \text{ мл} + 30,6 \text{ мл} = 70,6 \text{ мл.}$$

Чтобы сохранить нужную 60%-ную (по массе) концентрацию и приготовить 100 мл лекарственной формы потребуется натрия тиосульфата 85 г, так как:

$$60 \text{ г} - 70,6$$

$$x - 100$$

$$x = 85 \text{ г}$$

и 100 мл – $85,0 \text{ г} \cdot 0,51 \text{ мл/г} = 57 \text{ мл}$ воды (где 0,51 мл/г – коэффициент увеличения объёма (КУО) натрия тиосульфата).

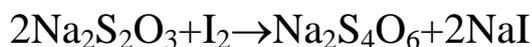
Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность. Ион натрия. К 0,5 мл ЛФ приливают 0,5 мл карбоната калия, приливают 0,5 мл пироантимоната калия, потирают стеклянной палочкой, образуется белый осадок.

Тиосульфат-ион. К 0,5 мл ЛФ приливают 3-4 капли раствора нитрата серебра. Выпадает белый осадок, быстро переходящий в жёлтый, затем бурый и, наконец, черный.

Количественное определение. Метод – йодиметрия. Титрант – 0,1 н. раствор йода, индикатор – крахмал. $f_{\text{экв}}(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)=1$.

$$T^{0,1\text{н.}} = 0,0248 \text{ г/мл.}$$



$$a = 1 \text{ мл.} \quad V_{\text{I}_2}^{0,1\text{н.}} = \frac{0,85}{0,0248} = 34,27 \text{ мл}$$

85 – 100 мл

x – 1

$$x = 0,85$$

Разводим навеску в 10 раз и берём на титрование 0,5 мл.

$$a = 0,5 \text{ мл (1:10).} \quad V_{\text{I}_2}^{0,1\text{н.}} = 3,43 : 2 = 1,71 \text{ мл}$$

Методика. К 1 мл ЛФ приливаем 9 мл воды. К 0,5 мл разведения приливаем 5 капель крахмала и титруем 0,1 н. раствором йода до синего окрашивания.

Расчет результатов анализа.

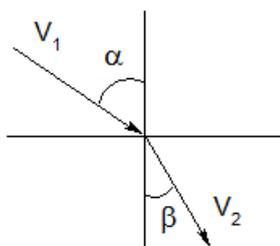
$$X_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3, \%} = \frac{1,71 \cdot 1 \cdot 0,0248 \cdot 100 \cdot 10}{1 \cdot 0,5} = 85$$

НДО рассчитываются в соответствии с Приказом МЗ РФ №751н.

5. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

При внутриаптечном контроле качества концентрированных растворов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки, лекарственных форм индивидуального изготовления широко применяется рефрактометрический метод анализа. Преимуществами метода являются: простота и быстрота выполнения анализа, высокая точность, затрата небольших количеств испытуемого вещества или раствора, отсутствие необходимости использования титрованных растворов и реактивов. Рассмотрим основные положения метода.

В основе *рефрактометрии* лежит измерение показателя преломления света исследуемым веществом или раствором. Различная скорость распространения луча света в разных средах вызывает изменение его направления при переходе из одной среды в другую, т.е. рефракцию (от лат. «refractus» преломленный). Отношение скорости распространения света в вакууме к скорости распространения света в исследуемом веществе или растворе называют абсолютным показателем преломления n . Практически определяют относительный показатель преломления, который является отношением скорости распространения света в воздухе (V_1) к скорости распространения света в исследуемом веществе или растворе (V_2).



Показатель преломления можно определить по отношению синуса угла падения (α) на поверхность раздела двух сред к синусу угла преломления (β):

$$n = \frac{V_1}{V_2} = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}$$

Показатель преломления является безразмерной величиной и зависит от факторов, влияющих на скорость распространения света в исследуемом веществе или растворе и среде, относительно которой

проводятся измерения: температура, длина волны света, природы вещества. В растворах показатель преломления зависит также от концентрации вещества и природы растворителя.

Рефрактометры позволяют выделить с помощью призм из естественного или электрического света длину волны, соответствующую жёлтой линии спектра испускания ионов натрия ($\lambda = 589,3$ нм), так называемую D-линию спектра натрия. За стандартную температуру при измерении показателя преломления принимают $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Обычно измерения показателя преломления проводят на рефрактометрах Аббе, в основу которых положено явление полного внутреннего отражения при прохождении светом границы раздела двух сред с разными показателями преломления. Диапазон измеряемых показателей преломления при измерении в проходящем свете $1,3\text{--}1,7$. Точность измерения показателя преломления должна быть не ниже $\pm 2 \cdot 10^{-4}$. Такая точность достигается при соблюдении температуры, когда исследуемое вещество или раствор, а также растворитель и призма рефрактометра имеют одинаковую температуру. Уравнивание температур возможно при выдерживании исследуемого вещества, раствора и растворителя около рефрактометра в течение 30 минут.

Рефрактометры юстируют по эталонным жидкостям или по дистиллированной воде, для которой $n_{\text{D}}^{20} = 1,3330$ и $n_{\text{D}}^{25} = 1,3325$. В качестве эталонных жидкостей применяют, например, н-гептан, циклогексан, хлористый этилен, четыреххлористый углерод, бензол, α -бромнафталин, значения показателей преломления которых обозначены на этикетке.

В условиях аптеки рефрактометрический метод анализа применяется для определения концентрации (%) концентрированных или спиртовых растворов, а также для количественного определения лекарственного вещества, как компонента прописи. Измерения показателя преломления проводятся для растворов с концентрацией от 5 до 30%. Растворы с концентрацией меньше 5% измерять нельзя, т.к. возрастает ошибка метода. Растворы с концентрацией больше 30% разводятся.

Расчёт концентрации раствора (%) проводят по формуле:

$$C_{\%} = \frac{n - n_0}{F}$$

где n – показатель преломления концентрированного раствора;

n_0 – показатель преломления растворителя;

F – фактор показателя преломления, равный величине прироста показателя преломления при изменении концентрации на 1%.

C – концентрация раствора, %.

Факторы показателя преломления для каждого лекарственного вещества определяются экспериментально. Факторы показателей преломления водных растворов с массо-объемной концентрацией лекарственного вещества приведены в табл. 2 (приложение 4).

Концентрированные растворы (концентраты) – это заранее изготовленные растворы лекарственных веществ более высокой концентрации, чем концентрация, в которой эти вещества выписываются в рецептах. Концентраты предназначены для быстрого и качественного изготовления жидких лекарственных форм. Рекомендуется изготавливать концентраты из веществ гигроскопичных, выветривающихся, содержащих значительное количество кристаллизационной воды. Перечень концентрированных растворов, рекомендованных для использования при изготовлении в аптеках жидких лекарственных форм, регламентируется приказом МЗ РФ №751н от 26.10.2015 г. Значения плотностей концентрированных растворов приведено в табл. 3 (приложение 4).

Концентрированные растворы изготавливают массо-объемным методом в мерной посуде или в случае отсутствия мерной посуды с использованием значения плотности раствора или коэффициента увеличения объема в асептических условиях, используя свежеполученную воду очищенную. Изготовленные растворы фильтруют, подвергают полному химическому контролю и поверяют на отсутствие механических включений. При изготовлении концентрированных растворов следует избегать концентраций, близких к насыщенным, т.к. при понижении температуры возможна кристаллизация растворенного вещества.

В соответствии с приказом МЗ РФ №751н от 26.10.2015 г. отклонения в концентрации растворов допускаются в пределах:

- до 20% концентрации раствора (включительно) – не более $\pm 2\%$;
- более 20% концентрации раствора – не более $\pm 1\%$.

Например, для 10% раствора допустимые отклонения составляют 9,8–10,2%; для 20% раствора 19,6–20,4%; для 50% раствора 49,5–50,5%, соответственно. В случае превышения нормы допустимых отклонений производят исправление концентрации

раствора. Ёмкости с концентрированными растворами оформляют этикетками с указанием наименования и концентрации раствора, номера серии и анализа, даты изготовления, срока годности. Концентрированные растворы хранят в соответствии с физико-химическими свойствами лекарственных веществ, входящих в их состав, в простерилизованных, плотно закупоренных ёмкостях (баллонах, штангласах), в защищенном от света месте, при температуре 3–5 °С или не выше 25 °С. Изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, налетов ранее установленного срока годности являются признаками непригодности растворов.

Исправление концентрации растворов. Если концентрация раствора оказалась выше требуемой, то объем воды, необходимый для разбавления полученного раствора, вычисляют по формуле:

$$V(H_2O) = \frac{V_{p-ра} \cdot (C_{факт.} - C_{треб.})}{C_{треб.}}$$

где $V(H_2O)$ – объем воды, необходимый для разбавления полученного раствора, мл;

$V_{p-ра}$ – объем изготовленного раствора, мл;

$C_{факт.}$ – фактическая концентрация раствора, %;

$C_{треб.}$ – требуемая концентрация раствора, %.

Если концентрация раствора оказалась ниже требуемой, то массу лекарственного вещества для укрепления полученного раствора вычисляют по формуле:

$$m_{вещ.} = \frac{V_{p-ра} \cdot (C_{треб.} - C_{факт.})}{100 \cdot \rho - C_{треб.}}$$

где $m_{вещ.}$ – масса вещества, которую следует добавить к раствору, г;

ρ – плотность раствора при 20 °С, г/мл.

Концентрированные растворы после их укрепления или разбавления следует проанализировать повторно.

Согласно приказу МЗ РФ №751н от 2015 г., концентрированные растворы подвергаются внутриаптечному контролю: письменному, органолептическому, контролю при отпуске и химическому обязательно; опросному и физическому – выборочно. Полный химический контроль заключается в проведении качественного и количественного анализа. Концентраты подвергаются качественному анализу при поступлении из помещений хранения в ассистентскую

комнату, в бюреточной установке и в штангласах с пипетками в ассистентской комнате при заполнении.

Количественный анализ концентратов в аптеке проводят методом рефрактометрии (для растворов с концентрацией больше 5%) или титриметрическими методами (для растворов с концентрацией меньше 5% или в случае поломки рефрактометра).

Алгоритм внутриаптечного контроля концентрированного раствора рассмотрим на примере «Раствор магния сульфата 10%».

1. Работа с рецептом – не проводится.

2. Опросный контроль – проводится выборочно.

3. Письменный контроль – необходимо проверить записи в книге учета лабораторных и фасовочных работ.

Вода очищенная - 950 мл

Магния сульфат 100,0 КУО = 0,5

Объем общий = 1000 мл

№ анализа _____

Подпись провизора-аналитика

4. Органолептический контроль – бесцветная прозрачная жидкость без механических включений.

5. Физический контроль – проводится выборочно.

6. Химический контроль – проводится качественный химический контроль и количественный химический контроль: рефрактометрическим методом. *Результаты контроля заносятся в «Журнал 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», обязательно ставится номер анализа и подпись провизора-аналитика в книге учета лабораторных и фасовочных работ и на этикетке.*

7. Контроль при отпуске – больным не отпускается. Контроль заключается в правильном оформлении концентрата.

Этикетка «Solutio Magnesium sulfatis 10%»

Дата приготовления:

№ серии:

Срок годности: 15 суток (при температуре не выше 25 °С)

Приготовил:

Проверил:

№ анализа:

Подлинность концентрированных растворов проверяется известными реакциями.

Аммоний-ион. К 5-6 каплям раствора прибавляют 0,5-1 мл раствора натрия гидроксида и нагревают: выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

Барбитал. К 5-6 каплям раствора прибавляют 1 мл воды и 2-3 капли раствора нитрата кобальта; образуется красно-фиолетовый осадок.

Бензоат-ион. К 3-4 каплям раствора прибавляют 1-2 мл воды и 1-2 капли раствора хлорида железа(III); образуется розовато-желтый осадок.

Бромид-ион. К 2-3 каплям раствора прибавляют 0,5 мл воды, 2-3 капли разведенной хлористоводородной кислоты, 3-5 капель раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в желтый цвет.

Гексаметилентетрамин. К 2-3 каплям раствора прибавляют 0,01 г салициловой кислоты и 2-3 капли концентрированной серной кислоты; появляется розовое окрашивание.

Гидрокарбонат-ион. К 4-5 каплям раствора прибавляют 2-3 капли разведенной хлористоводородной кислоты, выделяются пузырьки углекислого газа.

Глюкоза. К 2-4 каплям раствора прибавляют 0,5 мл реактива Фелинга и нагревают; образуется кирпично-красный осадок.

3-5 капель раствора выпаривают в фарфоровой чашке на водяной бане досуха. После охлаждения к остатку прибавляют 0,01 г тимола, 5-6 капель серной кислоты концентрированной и 1-2 капли воды; появляется фиолетовое окрашивание.

Иодид-ион. К 2-3 каплям раствора прибавляют 0,5 мл воды, 2-3 капли разведенной хлористоводородной кислоты, 3-5 капель раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Калий-ион. К 4-5 каплям раствора прибавляют 4-5 капель воды, 2-3 капли разведенной уксусной кислоты и 1-2 капли раствора гексанитрокобальтата(III) натрия; образуется желтый кристаллический осадок.

К 4-5 каплям раствора прибавляют 2 мл воды и по 1 мл растворов ацетата натрия и винной кислоты; медленно образуется белый кристаллический осадок.

Кальций-ион. К 3-4 каплям раствора прибавляют 1 мл разведенной уксусной кислоты, 3-4 капли раствора оксалата аммония; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте и растворе аммиака, но растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Кислота аскорбиновая. К 4-5 каплям раствора прибавляют 2-3 капли раствора нитрата серебра; образуется металлическое серебро в виде серого осадка.

К 4-5 каплям раствора прибавляют по 1-2 капли раствора хлорида железа(III) и гексацианоферрата(III) калия; появляется синее окрашивание.

К 4-5 каплям раствора прибавляют 0,5 мл воды и 1-2 капли 0,1 н. раствора йода; раствор йода обесцвечивается.

Магний-ион. К 2-3 каплям раствора прибавляют 1 мл воды, по 0,5 мл растворов хлорида аммония, фосфата натрия и аммиака; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенной уксусной кислоте и нерастворимый в избытке раствора аммиака.

Натрий-ион. Часть раствора на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя; пламя окрашивается в желтый цвет.

Сульфат-ион. К 2-3 каплям раствора прибавляют 3-5 капель воды и 2-3 капли раствора хлорида бария; образуется осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

Салицилат-ион. К 2-3 каплям раствора прибавляют 1 мл воды и 2-3 капли раствора хлорида железа(III); появляется фиолетовое окрашивание.

Тиосульфат-ион. К 3-4 каплям раствора прибавляют 1 мл воды и 3-4 капли разведенной хлористоводородной кислоты; постепенно раствор мутнеет и выделяется сернистый ангидрид, обнаруживаемый по запаху.

Хлоралгидрат. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида и взбалтывают. Образуется хлороформ, обнаруживаемый по запаху. Затем добавляют несколько кристаллов резорцина и нагревают. Появляется розовое окрашивание.

Хлорид-ион. К 2-3 каплям раствора прибавляют по 2-3 капли разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Количественный химический контроль концентрированных растворов, как правило, проводится рефрактометрическим методом. Для определения содержания действующего вещества на рефрактометре измеряют показатель преломления раствора три раза (и рассчитывают среднее значение) и растворителя (предварительно выдержав у рефрактометра в течение 30 минут для уравнивания температур). Концентрацию раствора рассчитывают по формуле:

$$C_{\%} = \frac{n_{\text{ср.}} - n_0}{F}$$

где $n_{\text{ср.}}$ – показатель преломления концентрированного раствора (среднее значение из трёх);

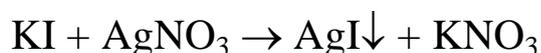
n_0 – показатель преломления воды, равный 1,3330 при 20 °С;

F – фактор показателя преломления, равный величине прироста показателя преломления при изменении концентрации на 1%.

Пример 17

20% раствор калия йодида – 500 ml

Количественное определение. Метод – аргентометрия по Фаянсу, индикатор – эозинат натрия. $f_{\text{экв}}(\text{KI}) = 1 \text{ T}^{0,1 \text{ н.}} = 0,016601 \text{ г/мл.}$



Количественное определение концентрированных растворов в аптеке проводят титрованием из бюретки. В аптеке имеются мерные колбы ёмкостью 25, 50, 100 мл и пипетки Мора на 5, 10, 20 и 25 мл (Приказ МЗ РФ №214 от 1997 г).

Рассчитаем, сколько израсходуется 0,1 н. раствора нитрата серебра при титровании из бюретки навески калия йодида объёмом 5 мл (наименьшая пипетка Мора, имеющаяся в аптеке) без разведения.

Расчет проводим по формуле:

$$X_{\text{KI},\%} = \frac{V_{\text{AgNO}_3} \cdot K \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{KI}} \cdot 100}{a_{\text{KI}}}$$

Тогда:

$$20 = \frac{V_{\text{AgNO}_3} \cdot 1 \cdot 0,016601 \cdot 100}{5}$$

Отсюда:

$$V_{\text{AgNO}_3} = 60,23 \text{ мл}$$

Для достижения точности анализа методика составляется таким образом, чтобы на титрование расходовалось 10-12 мл титрованного раствора. Так как на титрование 5 мл 20% раствора KI расходуется 60,23 мл 0,1 н. раствора нитрата серебра, необходимо сделать *разведение* концентрированного раствора. Если сделаем разведение навески калия йодида в 5 раз, то на титрование израсходуется $60,23:5=12,05$ мл 0,1 н. раствора нитрата серебра. Для разведения берем пипетку Мора на 5 мл и мерную колбу на 25 мл (в целях экономии из имеющейся посуды выбирают наименьшую).

Методика. 5 мл концентрированного раствора помещают в мерную колбу на 25 мл и доводят водой очищенной до метки, перемешивают. 5 мл приготовленного разведения помещают в колбу для титрования, добавляют 1 мл разведенной уксусной кислоты, 3-5 капель эозината натрия и титруют 0,1 н. раствором нитрата серебра от жёлтой до розовой окраски.

Расчет результатов анализа.

$$X_{KI,\%} = \frac{12,05 \cdot 1 \cdot 0,016601 \cdot 100 \cdot 25}{5 \cdot 5} \approx 20$$

Расчет допустимых пределов расхода титранта. Для 20% раствора калия йодида отклонение в концентрации составляет 19,6–20,4%. Рассчитаем расход титрованного раствора для 20,4% раствора калия йодида:

$$20,4 = \frac{V_{AgNO_3} \cdot 1 \cdot 0,016601 \cdot 100 \cdot 25}{5 \cdot 5}$$

$$V_{AgNO_3} = 12,29 \text{ мл}$$

Для 19,6% раствора калия йодида расход титрованного раствора составит:

$$19,6 = \frac{V_{AgNO_3} \cdot 1 \cdot 0,016601 \cdot 100 \cdot 25}{5 \cdot 5}$$

$$V_{AgNO_3} = 11,81 \text{ мл}$$

Таким образом, допустимые пределы расхода титрованного раствора составляют 11,81–12,29 мл.

Если найденная концентрация раствора оказалась выше или ниже требуемой, то концентрированные растворы **разбавляют** или **укрепляют**. Допустим, концентрация приготовленного раствора

калия йодида найдена 18,2%. Для укрепления раствора рассчитывают массу калия йодида по формуле:

$$m(KI) = \frac{500 \cdot (20 - 18,2)}{100 \cdot 1,148 - 20}$$

Отсюда $m(KI) = 9,4937$ г.

Если концентрация раствора найдена, например, 22%, то рассчитывают объём воды, необходимый для разбавления раствора:

$$V(H_2O) = \frac{500 \cdot (22 - 20)}{20}$$

Отсюда $V(H_2O) = 50$ мл.

После укрепления или разбавления концентрированного раствора проводится повторный анализ.

Пример 18

20% раствор калия йодида

Концентрацию раствора рассчитывают по формуле:

$$C_{\%} = \frac{n_{\text{ср.}} - 1,3330}{0,00130}$$

где 1,3330 – показатель преломления воды при 20 °С;

0,00130 – фактор показателя преломления 20% раствора KI.

Расчет допустимых пределов показателя преломления рассчитывают исходя из допустимых отклонений в концентрации раствора, которая составляет 19,6–20,4%:

Тогда:

$$19,6\% = \frac{n_{\text{min}} - 1,3330}{0,00130} \quad \text{и} \quad 20,4\% = \frac{n_{\text{max}} - 1,3330}{0,00130}$$

Для 20% раствора калия йодида минимальное значение показателя преломления допустимо 1,35848; максимальное значение – 1,35952.

Пример 19

Кальция глюконат 10%

Количественное определение. Метод – комплексометрия, индикатор – кислотный хром тёмно-синий. $f'_{\text{экв}}(\text{Ca глюконата}) = 1$, $T^{0,05 \text{ M}} = 0,022420$ г/мл.

Методика. 5 мл концентрированного раствора помещают в мерную колбу на 25 мл и доводят водой очищенной до метки, перемешивают. 10 мл приготовленного разведения помещают в колбу для титрования, добавляют 3-5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси или 7 капель раствора кислотного хром тёмно-синего и титруют 0,05 М раствором ЭДТА до сине-фиолетового окрашивания.

Расчет результатов анализа.

$$X_{\text{Са гл.,\%}} = \frac{8,92 \cdot 1 \cdot 0,022420 \cdot 100 \cdot 25}{5 \cdot 10} \approx 10$$

НДО рассчитываются в соответствии с Приказом МЗ РФ №751н.

Пример 20

Раствор кислоты хлористоводородной 10% – 100,0

В данном случае фактическая концентрация определяемого вещества меньше 5% (0,83%), поэтому рефрактометрию применить нельзя. Раствор кислоты хлористоводородной 10% относится к концентрированным растворам и в аптеке титруется из бюретки.

Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная жидкость кислой реакции.

Подлинность. К 1-2 каплям ЛФ прибавляют 1 капли раствора метилового оранжевого появляется розовое окрашивание.

Количественное определение. Метод – алкалиметрия, индикатор – метиловый оранжевый. $f_{\text{экв}}(\text{HCl}) = 1$, $T^{0,1 \text{ н.}} = 0,003646$ г/мл. Чтобы при расчете получить условное содержание хлористого водорода равное 10% используют условный титр в соответствии с формулой (12):

8,3 г HCl – 100 мл

$$T_{\text{NaOH/HCl}} = 0,003646 - T_{\text{усл.}}$$

$$T_{\text{усл.}} = \frac{0,003646 \cdot 100}{8,3} = 0,04393$$

Тогда:

$$10_{\text{HCl,\%}} = \frac{V_{\text{NaOH}}^{0,1 \text{ н.}} \cdot 1 \cdot 0,04393 \cdot 100}{5}$$

$$V_{\text{NaOH}}^{0,1 \text{ н.}} = 11,4 \text{ мл}$$

Методика: к 5 мл ЛФ прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого и титруют (из бюретки) 0,1 н. раствором NaOH до желтой окраски.

Расчет результатов анализа.

$$X_{HCl,\%} = \frac{11,4 \cdot 1 \cdot 0,04393 \cdot 100}{5} \approx 10$$

Но если в аптеке бюретки нет, титруют как обычно пипеткой. Тогда:

$$a = 1 \text{ мл} \quad V_{HCl}^{0,1 \text{ н.}} = \frac{0,1}{0,04393} = 2,28 \text{ мл}$$

Уменьшаем навеску в 2 раза.

$$a = 0,5 \text{ мл} \quad V_{HCl}^{0,1 \text{ н.}} = 2,28 : 2 = 1,14 \text{ мл}$$

Методика: к 0,5 мл ЛФ прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого (1:5) и титруют 0,1 н. раствором NaOH до жёлтой окраски.

Расчет результатов анализа.

$$X_{HCl,\%} = \frac{1,14 \cdot 1 \cdot 0,04393 \cdot 100}{0,5} \approx 10$$

Содержание HCl в ЛФ должно быть 9,7–10,3%.

6. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СПИРТОВЫХ РАСТВОРОВ

Достаточно большое место в экстермпоральной рецептуре занимают спиртовые растворы. Официальными являются 40%, 70%, 90%, 95% и 96% растворы спирта этилового. Спирт этиловый 95% и спирт этиловый 96% вырабатываются из различных видов сахар- и крахмалосодержащего пищевого сырья и применяются для производства/изготовления стерильных и нестерильных лекарственных форм. Спирт этиловый 90%, спирт этиловый 70% и спирт этиловый 40% получают из фармацевтической субстанции спирта этилового 95% или 96% и используются для изготовления лекарственных препаратов. Для получения спирта этилового 90%, 70% и 40% необходимо пользоваться алкоголетрическими таблицами.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость с характерным запахом.

Подлинность. 1. 2 мл субстанции смешивают с 0,5 мл уксусной кислоты ледяной и 1 мл серной кислоты концентрированной и нагревают до кипения; должен появиться характерный запах этилацетата.

2. 0,5 мл субстанции смешивают с 5 мл натрия гидроксида раствора 10%, прибавляют 2 мл йода раствора 0,05 М; должен появиться запах йодоформа и постепенно образоваться жёлтый осадок.

В аптеке для определения содержания спирта в водно-спиртовых и спиртовых растворах лекарственных веществ применяют рефрактометрию. Линейная зависимость показателя преломления от концентрации наблюдается до концентрации спирта 50-60%. При более высоких концентрациях спирта зависимость нелинейна и становится отрицательной при 90-96% концентрации. Очевидно, что для определения концентрации 80-96% спиртовых растворов необходимо разбавление водой в 3-4 раза, концентрацию 50-70% растворов достаточно развести в 2 раза. При смешивании спирта с водой объём раствора несколько уменьшается, в связи с чем при определении концентрации спирта этилового необходимо учитывать поправочный коэффициент. При разведении в 1,5 раза (2:1) (т.е. 2 мл спирта + 1 мл воды) поправочный коэффициент равен 1,47; в 2 раза (1:1) – 1,98; в 3 раза (1:2) – 2,98; в 4 раза (1:3) – 3,93. Определение

содержания спирта в водно-спиртовых и спиртовых растворах лекарственных веществ рассмотрим на примерах.

Пример 21

Rp.: Sol. Spiritus Aethylici 90% – 50,0

D.S. для протирания кожи

Концентрация спирта больше 50%, поэтому разбавим спирт водой в 4 раза, и при расчётах будем использовать поправочный коэффициент 3,93. После разведения 1:3 показатель преломления полученного раствора, измеренный при 18 °С, составил 1,3460; 1,3461 и 1,3461. Среднее значение найденного показателя преломления равно $n_{\text{нд}} = 1,34607$.

Температура, при которой проводились измерения, отличается от 20 °С на:

$$t_{\text{комн}} - 20 = 18 - 20 = -2 \text{ °С}$$

Из табл. 4 (приложение 4) находим температурный коэффициент на 1 °С для ближайшего к найденному значению $n_{\text{нд}} = 1,34607$, который составляет $1,8 \cdot 10^{-4}$ или 0,00018. Рассчитываем температурную поправку, умножая температурный коэффициент на разность температур:

$$0,00018 \cdot (-2) = -0,00036$$

Приводим показатель преломления к нормальным условиям, складывая рассчитанную температурную поправку с найденным показателем преломления $n_{\text{нд}} = 1,34607$:

$$n_{\text{нд}} + (-0,00036) = 1,34607 + (-0,00036) = 1,34571$$

По таблице 4 определяем соответствующую данному показателю преломления концентрацию спирта: значение 1,34571 близко к значению 1,34573, что соответствует концентрации спирта 23%. Найдём разность показателей преломления, вычитая из приведенного к нормальным условиям показателя преломления близлежащий:

$$n - n_{\text{близкое}} = 1,34571 - 1,34573 = -0,00002$$

По таблице 4 поправка показателя преломления на 1% спирта (для 23% спирта) составляет $6,1 \cdot 10^{-4}$ или 0,00061. Поделим найденную разность на поправку:

$$\frac{-0,00002}{0,00061} = -0,0328$$

Складывая найденное значение с соответствующей этой поправке концентрацией спирта, найдем содержание спирта в разбавленном растворе:

$$23 + (-0,0328) = 22,9672$$

С учётом разведения концентрация спирта в ЛФ составит:

$$22,9672 \cdot 3,93 = 90,3\%$$

НДО [89,8÷91,0%].

Вывод. ЛФ приготовлена удовлетворительно.

Пример 22

Rp.: Sol. Spiritus Aethylici 40% – 50,0

D.S. для наложения компрессов

Концентрация спирта меньше 50%, поэтому разведение спирта не требуется. Показатель преломления полученного раствора, измеренный при 22,5 °С, составил 1,3543, 1,3543 и 1,3544. Среднее значение найденного показателя преломления равно $n_{нд} = 1,35433$.

Разность температур равна:

$$t_{комн} - 20 = 22,5 - 20 = 2,5 \text{ °С}$$

Температурный коэффициент на 1 °С составляет 0,00024. Тогда температурная поправка составит:

$$0,00024 \cdot 2,5 = 0,0006$$

Приводим показатель преломления к нормальным условиям:

$$1,35433 + 0,0006 = 1,35493$$

Значение 1,35493 близко к значению 1,35500 (40%). Учитываем поправку показателя преломления на 1% спирта (для 40% спирта), которая составляет 0,00040:

$$\frac{n - n_{близкое}}{0,00040} = \frac{1,35493 - 1,35500}{0,00040} = -0,175$$

Содержание спирта в лекарственной форме составит:

$$40 - 0,175 = 39,8\%$$

НДО [39,4÷40,7%].

Вывод. ЛФ приготовлена удовлетворительно.

Пример 23

Rp.: Acidi salicylici 0,6

Spiritus Aethylici 70% – 20,0

M.D.S. смазывать поражённые участки кожи

Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная подвижная жидкость с резким запахом спирта.

Подлинность. К 1-2 каплям ЛФ прибавляем 2 капли хлорида железа(III); появляется фиолетовое окрашивание (кислота салициловая).

Количественное определение. Кислоту салициловую определяем титриметрическим методом, концентрацию спирта этилового – рефрактометрически.

Кислота салициловая. Метод – алкалиметрия, титрант – 0,1 н. раствор NaOH, индикатор – фенолфталеин, $f_{\text{ЭКВ}}(\text{к.сал.}) = 1$.

$T^{0,1\text{н.}} = 0,013812$ г/мл.

$$a = 1 \text{ мл.} \quad V_{\text{NaOH}}^{0,1\text{н.}} = \frac{0,03}{0,013812} = 2,17 \text{ мл}$$

0,6 – 20 мл

x – 1

x = 0,03

Уменьшаем навеску в 2 раза.

$$a = 0,5 \text{ мл} \quad V_{\text{NaOH}}^{0,1\text{н.}} = 1,09 \text{ мл}$$

Методика. К 0,5 мл ЛФ прибавляем 3 капли фенолфталеина и титруем 0,1 н. раствором NaOH до розового окрашивания.

Расчет результатов анализа.

$$X_{\text{к.сал.,г}} = \frac{1,09 \cdot 1 \cdot 0,013812 \cdot 20}{0,5} \approx 0,6$$

Допустим, содержание кислоты салициловой в ЛФ равно 0,57 г.

Спирт этиловый. Метод – рефрактометрия. Салициловый спирт разводим в 1,5 раза, так как при большем разведении возможно выпадение в осадок кислоты салициловой. Поправочный коэффициент равен 1,47.

Измеряем показатель преломления: 1,3601; 1,3601; 1,3601. Тогда $n_{нд} = 1,3601$. Температура 23 °С.

Для учета влияния кислоты салициловой на показатель преломления найдем концентрацию кислоты салициловой:

$$0,57 - 20 \text{ мл}$$

$$x - 100$$

$$x = 2,85\%$$

По таблице 5 (приложение 4) находим поправку на 1% кислоты салициловой: 0,00094. Тогда для 2,85% кислоты салициловой поправка составит:

$$0,00094 \cdot 2,85 = 0,00268$$

Рассчитываем поправку на температуру:

$$23 - 20 = 3^\circ\text{C}$$

$$0,00026 \cdot 3 = 0,00078$$

Приводим показатель преломления спирта этилового к нормальным условиям (к найденному значению показателя преломления прибавляем поправку на температуру и вычитаем поправку на кислоту салициловую):

$$1,3601 + 0,00078 - 0,00268 = 1,3582$$

Учитываем поправку на 1% спирта (для 50% спирта):

$$\frac{1,3582 - 1,35900}{0,00040} = -2,00$$

Содержание спирта в разбавленном растворе составит:

$$50 - 2,00 = 48,00$$

Концентрация спирта этилового в ЛФ составит:

$$48,00 \cdot 1,47 = 70,6\%$$

НДО кислоты салициловой $\pm 7\%$ [0,558÷0,642]. Содержание спирта этилового должно быть не менее 65%.

Вывод. ЛФ приготовлена удовлетворительно.

7. ТЕКУЩИЙ КОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ЗНАНИЙ

Вопросы для контроля усвоения знаний

1. Какие факторы внешней среды могут влиять на качество воды очищенной?
2. Укажите возможные источники загрязнения воды очищенной и воды для инъекций.
3. При испытании на чистоту воды очищенной определяется интервал рН. Дайте обоснование этому требованию
4. Какие примеси определяются в воде очищенной и воде для инъекций ежедневно в аптеке? Какими реакциями?
5. Приведите известные Вам реакции на соли аммония. Какая из них используется для обнаружения примеси соли аммония в воде очищенной? Напишите уравнения химических реакций.
6. Укажите условия и сроки хранения воды очищенной и воды для инъекций.
7. Укажите виды внутриаптечного контроля. Какие из них являются обязательными?
8. С какой целью проводится приёмочный контроль? Как он проводится?
9. Какие предупредительные мероприятия проводятся в аптеках?
10. Что должно указываться на штангласах в помещениях хранения?
11. Когда проводится письменный контроль? Что указывается обязательно? Укажите сроки хранения ППК.
12. В чём заключается опросный, органолептический и физический контроль?
13. В каких случаях проводится полный химический контроль?
14. Какие лекарственные формы подвергаются полному химическому контролю обязательно, какие – выборочно?
15. Каким видам внутриаптечного контроля подвергаются концентрированные растворы?
16. Какими химическими реакциями можно подтвердить подлинность натрия бромида, гексаметилентетрамина, натрия бензоата, глюкозы, кальция хлорида, натрия салицилата? Напишите уравнения реакций.
17. Какие методы количественного титриметрического определения можно использовать при анализе гексаметилентетрамина, глюкозы, кофеин-бензоата натрия, кальция

хлорида, калия йодида, натрия бромида? Напишите уравнения реакций и укажите фактор эквивалентности лекарственного вещества.

18. Чем отличается фармакопейный анализ лекарственных средств от экспресс-анализа?

19. С какой целью применяются концентрированные растворы в аптеке?

20. Применение рефрактометрии в анализе лекарственных средств.

21. Предложите методы качественного и количественного анализа перекиси водорода, кислоты хлористоводородной, аммиака, йода, формальдегида в условиях аптеки. Напишите уравнения реакций.

22. Что означает термин «Стандартные растворы»? Приведите примеры стандартных растворов.

23. Укажите условные и химические названия стандартных растворов.

24. Какие лекарственные средства относятся к скоропортящимся и нестойким? Приведите примеры.

25. Укажите состав жидкости Демьяновича.

26. Какой нормативный документ регламентирует нормы допустимых отклонений лекарственных веществ?

27. Приведите алгоритм внутриаптечного контроля концентрированных растворов?

28. Приведите примеры лекарственных веществ, выписываемых под условным и химическим названием.

29. В каких случаях нельзя использовать рефрактометрию для количественного анализа концентрированных растворов?

30. Если концентрация раствора оказалась выше или ниже требуемой, что необходимо сделать? Приведите расчетные формулы.

31. В каких случаях разводят спиртовые растворы перед измерением показателя преломления на рефрактометре?

32. Какая информация должна быть на этикетке штангласа с концентрированным раствором?

33. В каких условиях хранят концентрированные растворы? В каких случаях концентрированный раствор будет считаться непригодным?

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ

1. Контроль качества лекарственных форм, изготовленных в аптеках, регламентируется приказом МЗ РФ №:
 - а) 96
 - б) 751н**
 - в) 382
 - г) 1255
2. Допустимой примесью в воде очищенной является примесь:
 - а) нитраты и нитриты
 - б) сульфаты
 - в) кальций
 - г) аммиак**
3. Укажите название вида внутриаптечного контроля, при котором определяется однородность смешения мазей и порошков
 - а) физический**
 - б) химический
 - в) смешанный
4. Укажите название органического растворителя, который добавляется при количественном определении натрия бензоата, натрия салицилата методом ацидиметрии:
 - а) эфир**
 - б) ацетон
 - в) спирт
 - г) глицерол (глицерин)
5. Контроль качества воды очищенной и для инъекций в аптеках регламентируется приказом МЗ РФ №:
 - а) 382
 - б) 96
 - в) 751н**
 - г) 53
6. Санитарный режим аптечных учреждений регламентируется приказом МЗ РФ №:
 - а) 318
 - б) 309**
 - в) 305
 - г) 96

7. Для количественной оценки раствора кальция хлорида 50% в условиях аптеки используется метод:

- а) Мора
- б) Фаянса
- в) Фольгарда
- г) **рефрактометрия**

8. Укажите метод количественного определения новокаина в экспресс-анализе:

- а) неводное титрование в среде протогенных растворителей
- б) неводное титрование в среде прототфильных растворителей
- в) **алкалиметрия**
- г) ацидиметрия

9. Кислоту аскорбиновую хранят в хорошо укупореиной таре, предохраняя от действия света, т.к. при хранении она подвергается процессу:

- а) восстановления
- б) гидролиза
- в) **окисления**
- г) конденсации

10. Укажите метод количественного определения кофеина-бензоат натрия в экспресс-анализе:

- а) неводное титрование в среде протогенных растворителей
- б) неводное титрование в среде прототфильных растворителей
- в) алкалиметрия
- г) **ацидиметрия**

11. Укажите цель добавления глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину, при количественном определении кислоты борной:

- а) **усиление кислотных свойств**
- б) усиление щелочных свойств
- в) ослабление кислотных свойств

12. Укажите приказ МЗ РФ, регламентирующий требования к личной гигиене сотрудников:

- а) **309**
- б) 751н
- в) 1263
- г) 53

13. Вода очищенная хранится в аптеке не более:

- а) 1-х суток
- б) 2-х суток

в) 3-х суток

г) 4-х суток

14. Вода для инъекций хранится в аптеке в асептических условиях не более:

а) 1-х суток

б) 2-х суток

в) 3-х суток

г) 12 часов

15. В материальной комнате на штангласах с лекарственными средствами должны быть указаны:

а) № серии предприятия – изготовителя

б) № анализа КАЛ

в) срок годности

г) дата заполнения и подпись заполнившего

д) все указанное

16. Что такое асептические условия?

а) комплекс мер, направленных на повышение качества лекарственных форм в аптеках

б) комплекс мер, направленных на обеспечение срока годности лекарственных форм в аптеках на каждой стадии технологического процесса

в) комплекс мер, направленных на предотвращение микробного загрязнения лекарственных форм на каждой стадии технологического процесса

17. Нормы отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках, регламентируются приказом МЗ РФ №:

а) 751н

б) 309

в) 96

г) 280

18. Нормативные документы, регламентирующие качество лекарственных средств:

а) ГОСТы, технические условия,

б) государственная фармакопея, временные фармакопейные статьи, фармакопейные статьи.

19. При физическом внутриаптечном контроле проверяют:

а) общую массу и объем лекарственной формы

б) цвет, запах, прозрачность

в) количественное содержание лекарственных веществ

20. Что такое пирогенность раствора:
- а) повышенное содержание действующего вещества
 - б) снижение фармакологического действия
 - в) способность вызывать повышение температуры тела и лихорадочное состояние при парентеральном введении**
21. К скоропортящимся и нестойким лекарственным средствам относится:
- а) натрия бензоат
 - б) перекись водорода**
 - в) глюкоза
 - г) аммония хлорид
22. рН воды очищенной должна быть в диапазоне:
- а) 3,0–5,0
 - б) 5,0–7,0**
 - в) 7,0–9,0
 - г) 5,0–9,0
23. В воде очищенной допустимо содержание микроорганизмов (при отсутствии бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*) не более:
- а) 100 в 1 мл**
 - б) 100 в 1 л
 - в) 500 в 1 мл
 - г) 500 в 1 л
24. Бактериологический контроль воды очищенной и воды для инъекций должен проводиться не менее:
- а) 1 раза в квартал
 - б) 2 раз в квартал**
 - в) 1 раза в месяц
 - г) 2 раз в месяц
25. В расчётах стандартную жидкость принимают за 100%, если она выписана в рецепте под:
- а) химическим названием
 - б) условным названием**
26. По массе дозируют:
- а) формалин
 - б) жидкость Бурова
 - в) пергидроль**
 - г) формальдегид

27. Количественное определение перекиси водорода проводят методом:
- а) **перманганатометрии**
 - б) алкалиметрии
 - в) ацидиметрии
 - г) аргентометрии
28. Количественно калия йодида целесообразно определять методом:
- а) Мора
 - б) **Фаянса**
 - в) Фольгарда
 - г) Кальтгофа
29. Количественно концентрированный раствор магния сульфата определяют комплексонометрически по индикатору:
- а) кислотный хром тёмно-синий
 - б) **кислотный хром черный специальный**
 - в) ксиленоловый оранжевый
 - г) кальконкарбоновая кислота
30. Контроль при отпуске заключается в проверке:
- а) внешнего вида лекарственной формы
 - б) соответствия прописи рецепта записям в паспорте письменного контроля
 - в) **соответствия копии рецептов прописям рецептов**
 - г) качества укупорки
31. Полный химический анализ воды очищенной проводится:
- а) 1 раз в месяц
 - б) 2 раза в месяц
 - в) **1 раз в квартал**
 - г) 2 раза в квартал
32. Опросный контроль проводится:
- а) **выборочно, после изготовления фармацевтом не более пяти лекарственных форм**
 - б) выборочно, после изготовления фармацевтом не более трёх лекарственных форм
 - в) обязательно, после изготовления фармацевтом не более пяти лекарственных форм
 - г) обязательно, после изготовления фармацевтом каждой лекарственной формы

33. Для концентрированного раствора магния сульфата 25% отклонение в концентрации допускается в пределах:

а) не более $\pm 1\%$

б) не более $\pm 2\%$

в) не более $\pm 3\%$

г) не более $\pm 4\%$

34. К скоропортящимся и нестойким лекарственным средствам относится:

а) кислота аскорбиновая

б) формалин

в) кальция хлорид

г) кислота салициловая

35. Количественно концентрированный раствор магния сульфата определяют комплексометрически:

а) в сильнощелочной среде

б) в среде аммиачного буферного раствора

в) в уксуснокислой среде

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебное пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 2-е изд., испр. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>
2. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия [Текст]: учеб. пособие для студентов, обуч. по спец. 060108 (040500) – фармация /В. Г. Беликов. – Изд. 2-е. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 615 с.
3. Вергейчик Е. Н. Фармацевтическая химия [Текст]: учебник / Е. Н. Вергейчик. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 442 с.
4. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах [Электронный ресурс] / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. – М. : Литтерра, 2016.
<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>
5. Чупак-Белоусов В. В. Фармацевтическая химия [Текст]: курс лекций: учеб. пособие: в 2 кн. / В. В. Чупак-Белоусов. – Москва: Бином. – Кн. 2: 4 курс. – 2014. – С. 337.
6. Государственная фармакопея XIV издание. <http://www.femb.ru>
7. Приказ Минздрава России от 26.10.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
8. Приказ Минздрава РФ от 21.10.1997 № 309 (ред. от 24.04.2003) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».
9. Приказ Минздрава РФ от 16.07.1997 № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке».

Ж У Р Н А Л

регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки¹⁾, лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям лечебных учреждений), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки

Дата контроля	№ п/п он же номер анализа	№ рецепта или № лечебного учреждения с названием отделения	№ серии ²⁾	Состав лекарственного средства или определяемое вещество (ион). Условное обозначение для лекарств. форм индивидуальн. изготовления ³⁾	Результаты контроля			Фамилия изготовившего, расфасовавшего	Подпись проверившего	Заключение (уд. или неуд.) ⁵⁾
					физическо-го и органо-лептического ⁴⁾	качественного (+) или (-)	полного химического (определение подлинности, формулы расчёта, плотность, показатель преломления и т.д.)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

1) С учётом большого объёма работы по изготовлению растворов для инъекций, инфузий и других стерильных ЛС разрешается вести регистрацию результатов их анализа в отдельном журнале по прилагаемой форме

2) В графе 4 указывается номер серии внутриаптечной заготовки. Для фасовки указывается номер серии или номер анализа предприятия-изготовителя или контрольно-аналитической лаборатории

3) Определяемое вещество (ион) указывается при качественном химическом контроле ЛФ, изготовленных по индивидуальным рецептам, а состав – при полном химическом или при физическом контроле. Для ЛФ, изготовленных по требованиям лечебных учреждений, графа «Состав» заполняется при всех указанных видах контроля. В графе 5 «Условное обозначение» - отмечаются ЛФ, предназначенные для детей («Д»), применяемые в глазной практике («Гл»), содержащие ядовитые и наркотические вещества списка А («А»).

4) Органолептический контроль учитывается как проверка физическим контролем.

5) ЛС с неудовлетворительным результатом анализа подчёркиваются цветным карандашом.

Приложение 2

Ж У Р Н А Л

регистрации результатов контроля лекарственных средств на подлинность¹⁾

Дата заполнения и контроля	№ п/п (он же № анализа)	Наименование	№ серии и № анализа предприятия-изготовителя или контр.-анал. лаборат.	№ заполняемого штангласа	Определяемое вещество (ион)	Результаты контроля (+) или (-)	Подписи	
							заполнившего	проверившего
1	2	3	4	5	6	7	8	9

1) Журнал используется для одновременной регистрации заполнения штангласа и контроля. По этой форме регистрируются также результаты контроля на подлинность растворов в бюреточной установке и штангласах с пипетками

2) Дата и подписи заполнившего и проверившего ставятся также на штангласе.

Приложение 3

Ж У Р Н А Л

регистрации результатов контроля «Воды очищенной», «Воды для инъекций»

Дата получения (отгонки) воды	Дата контроля	№ п/п (он же № анализа)	№ баллона или бюретки	Результаты контроля на отсутствие примесей ¹⁾						Заключение (уд. или неуд.ФС)	Подпись проверившего
				хлорид иона	сульфат иона	солей кальция	солей аммония	восстанавливающих веществ	углерода диоксида		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

1) В графах с 5 по 10 результаты контроля при отсутствии примесей отмечаются знаком (-)

Молярные массы лекарственных веществ

№ п/п	Лекарственное вещество	Молярная масса
1	Адреналина гидротартрат	333,30
2	Адреналина гидрохлорид	215,5
3	Аммония бромид	97,96
4	Аммония хлорид	53,50
5	Аммиак	17,03
6	Анальгин	351,36
7	Анестезин	165,19
8	Антипирин	188,23
9	Апоморфина гидрохлорид	317,30
10	Атропина сульфат	694,80
11	Барбамил	248,26
12	Барбитал	184,20
13	Барбитал - натрий	206,18
14	Бутадион	308,38
15	Гексаметилентетрамин	140,19
16	Глюкоза	198,17
17	Гоматропина гидробромид	356,27
18	Дибазол	244,73
19	Дикаин	300,83
20	Димедрол	291,82
21	Изониазид	137,14
22	Йод I ₂	253,8 0
23	Калия бромид	119,01
24	Калия йодид	166,01
25	Калия хлорид	74,56
26	Кальция лактат	308,30
27	Кальция глюконат	448,40
28	Кальция хлорид	219,08
29	Кислота аминакапроновая	131,18
30	Кислота аскорбиновая	176,13
31	Кислота ацетилсалициловая	180,16
32	Кислота бензойная	122,12
33	Кислота борная	61,83
34	Кислота глутаминовая	147,13
35	Кислота лимонная	210,14

№ п/п	Лекарственное вещество	Молярная масса
36	Кислота никотиновая	123,11
37	Кислота салициловая	138,12
38	Кислота хлористоводородная	36,46
39	Кодеин	317,39
40	Кодеина фосфат	424,40
41	Кокаина гидрохлорид	339,82
42	Кофеин-бензоат натрия: кофеин безводный натрия бензоат	194,19 144,11
43	Кофеин	212,21
44	Левомецетин	323,13
45	Магния сульфат	246,48
46	Морфина гидрохлорид	375,85
47	Натрия бензоат	144,11
48	Натрия бромид	102,90
49	Натрия гидрокарбонат	84,01
50	Натрия йодид	149,89
51	Натрия <i>n</i> -аминосалицилат	211,15
52	Натрия салицилат	160,01
53	Натрия тетраборат	381,37
54	Натрия тиосульфат	248,18
55	Натрия метабисульфит	190,10
56	Натрия хлорид	58,44
57	Натрия цитрат	357,16
58	Новокаин	272,78
59	Новокаинамид	271,79
60	Папаверина гидрохлорид	375,86
61	Пахикарпинагидройодид	362,30
62	Перекись водорода	34,02
63	Пилокарпина гидрохлорид	244,72
64	Пиридоксина гидрохлорид	205,64
65	Промедол	311,85
66	Резорцин	110,11
67	Рибофлавин	376,36
68	Серебро	А.м.=107,87
69	Серебра нитрат	169,87
70	Скополаминагидробромид	438,30
71	Стрептоцид	172,21
72	Сульфацил-натрий	254,24

№ п/п	Лекарственное вещество	Молярная масса
73	Теобромин	180,17
74	Теofilлин	198,18
75	Тиамин бромид	435,20
76	Тиамин хлорид	337,27
77	Фенобарбитал	232,24
78	Формальдегид	30,03
79	Фурациллин	198,14
80	Хинин гидрохлорид	396,92
81	Хлоралгидрат	165,40
82	Цинк оксид	81,37
83	Цинк сульфат	287,54
84	Этилморфин гидрохлорид	385,89
85	Эфедрин гидрохлорид	201,70
86	Эуфиллин: теofilлин этилендиамин	180,17 60,10

Таблица 2

**Факторы показателей преломления водных растворов
с массо-объемной концентрацией определяемого
лекарственного вещества**

Концентрация, %	Амидопирин	Аммония хлорид	Анальгин	Антипирин	Барбамил	Барбитал натрия
1	Для всех концентраций 0,00225	0,00200	0,00190	0,00225	0,00181	Для всех концентраций (1-50%) 0,00182
2		0,00200	0,00190	0,00225	0,00180	
3		0,00200	0,00180	0,00226	0,00180	
4		0,00200	0,00185	0,00226	0,00180	
5		0,00196	0,00192	0,00226	0,00180	
6		0,00190	0,00188	0,00226	0,00179	
7		0,00187	0,00186	0,00226	0,00179	
8		0,00187	0,00187	0,00227	0,00178	
9		0,00186	0,00192	0,00227	0,00178	
10		0,00180	0,00192	0,00227	0,00178	
20		0,00180	0,00192	-	-	

Концентрация, %	Гексаметилентетрамин	Глюкоза безводная	Глюкоза, 10% влаги	Изониазид	Калия ацетат	Калия бромид
1	0,00164	Для всех концентраций 0,00142	Для всех концентраций 0,00129	0,00200	0,00130	0,00121
2	0,00164			0,00215	0,00125	0,00120
3	0,00165			0,00213	0,00123	0,00120
4	0,00165			0,00215	0,00120	0,00119
5	0,00165			0,00214	0,00116	0,00119
6	0,00165			0,00213	0,00113	0,00119
7	0,00165			0,00211	0,00110	0,00118
8	0,00166			0,00210	0,00111	0,00118
9	0,00166			0,00210	0,00110	0,00117
10	0,00166			0,00210	0,00110	0,00117
15	0,00169			-	-	0,00117
20	0,00170			-	-	0,00116
25	0,00170			-	-	-
30	0,00171			-	-	-
40	0,00172			-	-	-
Концентрация, %	Калия йодид	Калия хлорид	Кальция глюконат	Кальция хлорид 6H₂O	Кислота аминаокапроновая	Кислота аскорбиновая
1	Для всех концентраций 0,00130	0,00140	0,00164	0,00120	Для всех концентраций 0,00185	0,00160
2		0,00135	0,00163	0,00120		0,00160
3		0,00133	0,00162	0,00120		0,00160
4		0,00132	0,00161	0,00117		0,00159
5		0,00132	0,00160	0,00116		0,00159
6		0,00131	0,00159	0,00116		0,00158
7		0,00131	0,00158	0,00116		0,00158
8		0,00130	0,00157	0,00115		0,00158
9		0,00130	0,00156	0,00115		0,00157
10		0,00130	0,00155	0,00115		0,00157
15		0,00130	-	0,00115		-
20		-	-	0,00114		-
25		-	-	0,00113		-
30		-	-	0,00112		-
40		-	-	0,00110		-
50	-	-	0,00108	-		

Концентрация, %	Кислота борная	Кислота никотиновая	Кодеина фосфат	Кофеинбензоат натрия	Магния сульфат 7H₂O	Натрия бензоат
1	Для всех концентраций 0,00067	Для всех концентраций 0,00210	Для всех концентраций 0,00180	Для всех концентраций 0,00192	0,00096	0,00211
2					0,00096	0,00211
3					0,00096	0,00210
4					0,00096	0,00210
5					0,00095	0,00210
6					0,00095	0,00210
7					0,00095	0,00210
8					0,00095	0,00209
9					0,00093	0,00209
10					0,00093	0,00209
15					0,00092	0,00213
20					0,00090	0,00211
25					0,00089	-
30					0,00088	-
40					0,00085	-
50	0,00082	-				
Концентрация, %	Натрия бромид	Натрия гидрокарбонат	Натрия йодид	Натрия салицилат	Натрия тетраборат	Натрия тиосульфат
1	0,00130	Для всех концентраций 0,00125	Для всех концентраций 0,00143	0,00206	0,00110	0,00120
2	0,00130			0,00206	0,00110	0,00120
3	0,00133			0,00206	0,00110	0,00130
4	0,00133			0,00206	0,00107	0,00127
5	0,00134			0,00206	0,00106	0,00122
6	0,00133			0,00205	0,00103	0,00117
7	0,00133			0,00205	0,00100	0,00123
8	0,00133			0,00205	0,00100	0,00125
9	0,00132			0,00205	0,00100	0,00122
10	0,00132			0,00205	0,00100	0,00121
15	0,00131			0,00199	-	0,00120
20	0,00130			0,00198	-	0,00119
40	-			-	-	0,00116
50	-			-	-	0,00114
60	-			-	-	0,00111
Концентрация, %	Натрия хлорид	Натрия цитрат кислый	Натрия цитрат	Новокаин	Новокаинамид	Норсульфазол натрия безводный
1	0,00170	0,00100	0,00120	0,00221	Для всех концентраций 0,00230	0,00239
2	0,00170	0,00150	0,00120	0,00221		0,00238
3	0,00170	0,00140	0,00120	0,00221		0,00238
4	0,00170	0,00150	0,00120	0,00221		0,00238

Концентрация, %	Натрия хлорид	Натрия цитрат кислый	Натрия цитрат	Новокаин	Новокаинамид	Норсульфазол натрия безводный
5	0,00170	0,00140	0,00118	0,00220		0,00237
6	0,00170	0,00136	0,00120	0,00220		0,00237
7	0,00170	0,00143	0,00120	0,00220		0,00237
8	0,00165	0,00137	0,00120	0,00220		0,00236
9	0,00164	0,00144	0,00118	0,00220		0,00236
10	0,00165	0,00140	0,00118	0,00220		0,00235
15	0,00160	-	-	-		-
20	0,00157	-	-	-		-
Концентрация, %	Пилокарпина г/хл	Раствор аммиака	Резорцин	Сульфацил-натрий	Салюзид	Стрептоцид растворимый
1	0,00160	Для всех концентраций 0,00050	Для всех концентраций 0,00200	0,00198	Для всех концентраций 0,00230	0,00190
2	0,00165			0,00195		0,00190
3	0,00166			0,00197		0,00190
4	0,00167			0,00197		0,00190
5	0,00166			0,00198		0,00188
6	0,00166			0,00198		0,00188
7	0,00166			0,00198		0,00188
8	0,00166			0,00198		0,00188
9	0,00166			0,00198		0,00188
10	0,00166			0,00197		0,00188
Концентрация, %	Тиамин бромид	Хлоралгидрат	Этазол-натрий	Этилморфинагидрохлорид	Эфедрина гидрохлорид	
1	0,00200	0,00100	Для всех концентраций 0,00200	0,00190	Для всех концентраций 0,00200	
2	0,00195	0,00100		0,00185		
3	0,00193	0,00103		0,00183		
4	0,00192	0,00107		0,00182		
5	0,00190	0,00108		0,00182		
6	0,00190	-		0,00182		
7	-	-		0,00181		
8	-	-		0,00183		

Таблица 3

Значения плотностей концентрированных растворов

Наименование	Плотность, г/мл	Наименование	Плотность, г/мл
Аммония хлорид 20%	1,055	Кислота борная 3%	1,008
Барбитал натрия 10%	1,035	Кислота борная 4%	1,010
Гексаметилентет-рамин 10%	1,021	Кофеин-бензоат натрия 10%	1,034
Гексаметилентет-рамин 20%	1,042	Кофеин-бензоат натрия 20%	1,073
Гексаметилентет-рамин 40%	1,088	Магния сульфат 10%	1,048
Глюкоза (безводная) 5%	1,018	Магния сульфат 20%	1,093
Глюкоза (безводная) 10%	1,034	Магния сульфат 25%	1,116
Глюкоза (безводная) 20%	1,068	Магния сульфат 50%	1,221
Глюкоза (безводная) 40%	1,150	Натрия бензоат 10%	1,038
Глюкоза (безводная) 50%	1,186	Натрия бромид 20%	1,149
Калия бромид 20%	1,144	Натрия гидрокарбонат 5%	1,033
Калия иодид 20%	1,148	Натрия салицилат 10%	1,030
Кальция глюконат 10%	1,044	Натрия салицилат 20%	1,083
Кальция хлорид 5%	1,020	Натрия салицилат 40%	1,160
Кальция хлорид 10%	1,041	Сульфацил-натрия 20%	1,072
Кальция хлорид 20%	1,078	Сульфацил-натрия 30%	1,108
Кальция хлорид 50%	1,207	Хлоралгидрат 20%	1,086
Кислота аскорбиновая 5%	1,008		

Таблица 4

Соотношение между плотностью и концентрацией
водорода перекиси в растворе

Плотность, г/см ³	Концентрация, %	
	По массе	Массо-объемная
1,096	27,5	29,18
1,098	28	30,72
1,101	29	31,94
1,105	30	33,15

Плотность, г/см ³	Концентрация, %	
	По массе	Массо-объемная
1,109	31	34,36
1,112	32	35,59
1,116	33	36,82
1,119	34	38,02
1,123	35	39,29
1,126	36	40,55
1,130	37	41,81
1,134	38	43,07
1,137	39	44,34
1,141	40	45,62

Таблица 5

**Значения плотностей жидких лекарственных средств
и вспомогательных веществ**

Наименование	Плотность г/см ³ (г/мл)
Аммиака раствор (9,5 – 10,5%)	0,956 – 0,959
Бензилбензоат	1,0478
Валерианы настойка	0,920
Валидол	0,894 – 0,907
Винилин (Бальзам Шестаковского)	0,903 – 0,921
Глицерин	1,225 – 1,235
Деготь березовый	0,925 – 0,950
Димексид	1,101
Зверобоя настойка	0,970
Ландыша настойка	0,910
Жидкость Бурова	1,036 – 1,040
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 – 0,863

Наименование	Плотность г/см³ (г/мл)
Масло эвкалиптовое	0,910 – 0,930
Метилсалицилат	1,178 – 1,185
Мяты перечной настойка	0,858
Нашатырно-анисовые капли	0,875
Пергидроль (27,5 – 30,0%)	1,096 – 1,105
Полиэтиленгликоль-400 (полиэтиленоксид-400)	1,125
Полыни настойка	0,910
Пустырника настойка	0,910
Раствор аммиака	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
Сироп 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
Уксусная кислота разведенная (29,5 – 30,5%)	1,038 – 1,039
Уксусная кислота (98%)	1,055
Формалин (36,5 – 37,5 %)	1,078 – 1,093
Хлористоводородная кислота разведенная (8,2% – 8,4%)	1,038 – 1,039
Хлористоводородная кислота разведенная (29,5% – 30,5%)	1,122 – 1,124
Хлороформ	1,474 – 1,483
Эвкалипта настойка	0,910
Эфир медицинский	0,714 – 0,717

Нормы допустимых отклонений содержания спирта в растворах

Спирт этиловый 90%, 70%, 40% (ФС.2.1.0178.18)

Спирт этиловый 90% содержит от 89,8 до 91,0% этанола.

Спирт этиловый 70% содержит от 69,8 до 71,0% этанола.

Спирт этиловый 40% содержит от 39,4 до 40,7% этанола.

Спирт этиловый 95%, 96% (ФС.2.1.0036.18)

Спирт этиловый 95% содержит от 94,9 до 96,0% этанола.

Спирт этиловый 96% содержит от 95,1 до 96,9% этанола.

Таблица 4

Показатели преломления спирто-водных растворов,
концентрация которых выражена в % по объему

Концентрация спирта, %	Показатель преломления при 20° С	Поправка показателя преломления на 1 % спирта, $x \cdot 10^{-4}$	Температурный коэффициент, $x \cdot 10^{-4}$
0	1,33300	0	1
1	1,33345	4,5	1
2	1,33400	5,5	1
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

Концентрация спирта, %	Показатель преломления при 20° С	Поправка показателя преломления на 1 % спирта, $\times 10^{-4}$	Температурный коэффициент, $\times 10^{-4}$
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

Таблица 5

Поправки показателей преломления на содержание лекарственных веществ в разбавленных спиртовых растворах

Концентрация лекарственного вещества, %	Поправка показателя преломления
на содержание салициловой кислоты в разбавленном (2:1) растворе	
1	0,00094
2	0,00188
3	0,00282
4	0,00376
5	0,00469
на содержание борной кислоты в разбавленном (1:2) растворе	
1	0,00014
2	0,00028

Концентрация лекарственного вещества, %	Поправка показателя преломления
3	0,00042
4	0,00056
на содержание резорцина в разбавленном (1:2) растворе	
1	0,00059
2	0,00118
3	0,00178
4	0,00236
5	0,00296
10	0,00576
на содержание ментола в разбавленном (2:1) растворе	
1	0,00052
2,5	0,0013
на содержание бензойной кислоты в разбавленном (2:1) растворе	
1	0,0012
на содержание стрептоцида в разбавленном (2:1) растворе	
1	0,0016
на содержание цитраля в разбавленном (1:3) растворе	
1	0,00032
на содержание тимола в разбавленном (2:1) растворе	
1	0,001005
на содержание сульфацил-натрия в разбавленном (2:1) растворе	
1	0,000585

Примечание: Поправки показателей преломления для других концентраций лекарственных средств определяют путем умножения фактической концентрации на поправку показателя преломления 1 % раствора.

**Приказ Минздрава России от 26.10.2015 №751н
«Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов для
медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными
предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую
деятельность»**

**Допустимые отклонения 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	±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.

**Допустимые отклонения в массе отдельных доз
(в том числе при фасовке) гранул**

Прописанная масса, г	Отклонения, %
Свыше 1 до 10	±4
Свыше 10 до 100	±3

**Допустимые отклонения 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

Прописанная масса, г	Отклонения, %
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. Среднюю массу определяют взвешиванием (с точностью до 0,01 г) не менее 10 суппозиториев. При изготовлении менее 10 штук взвешивают все суппозитории.
2. Отклонения в массе суппозиториев от средней массы определяют взвешиванием каждого суппозитория с минимальной выборкой 5 штук.
3. Допустимые отклонения от средней массы не должны превышать ±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.

Допустимые отклонения в общем объёме жидких лекарственных форм при изготовлении массо-объёмным методом*

Прописанный объём, 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

Допустимые отклонения в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах при изготовлении массо-объёмным методом*

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

Допустимые отклонения в общей массе жидких лекарственных форм при изготовлении методом по массе*

Прописанная масса, г	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

Допустимые отклонения в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах при изготовлении методом 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	±7
Свыше 0,8 до 1	±6
Свыше 1 до 2	±5
Свыше 2 до 10	±4
Свыше 10	±3

Примечание:

Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах при изготовлении методом по массе или массово-объемным методом, 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 масса навески должна составлять 0,2 г, для которой допускается отклонение ±10%. При анализе достаточно установить, что было взято не менее 0,18 г и не более 0,22 г пилокарпина гидрохлорида.

Допустимые отклонения 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

Прописанная масса, г	Отклонения, %
Свыше 30 до 50	±5
Свыше 50 до 100	±3
Свыше 100	±2

**Допустимые отклонения в концентрации
концентрированных растворов**

Содержание лекарственного средства (%)	Отклонения (от обозначенного %)
До 20%	Не более ±2%
Свыше 20%	Не более ±1%

Допустимые 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	0,3

Примечание: Измерения рН проводят в сравнении с водой очищенной или водой для инъекций.

Титрованные растворы

	Наименование	Концентрация
1	Аммония роданида раствор	0,1 н.; 0,02 н.
2	Йода раствор	0,1 н.; 0,02 н.; 0,01 н.
3	Йодмоноклорида раствор	0,1 н.; 0,02 н.
4	Калия бромата раствор	0,1 н.; 0,02 н.
5	Калия йодата раствор	0,1 н.; 0,05 н.
6	Калия перманганата раствор	0,1 н.
7	Кислоты хлористоводородной раствор	0,1 н.; 0,05 н.; 0,02 н.
8	Натра едкого раствор	0,1 н.; 0,05 н.; 0,02 н.
9	Натрия нитрита раствор	0,1 н.; 0,02 н.
10	Натрия тиосульфата раствор	0,1 н.; 0,02 н.; 0,01 н.
11	Ртути окисной нитрата раствор	0,1 н.; 0,02 н.
12	Серебра нитрата раствор	0,1 н.; 0,02 н.
13	Трилона Б раствор	0,05 М; 0,025 М; 0,01 М; 0,005 М
14	Цинка сульфата раствор	0,05 М

Для заметок

Абдуллина С.Г., Сидуллина С.А.

**ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
СКОРОПОРТЯЩИХСЯ И НЕСТОЙКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ И СПИРТОВЫХ
РАСТВОРОВ**

*Учебное пособие для самостоятельной работы студентов
по дисциплине «Фармацевтическая химия»*

Подписано в печать 01.06.2021 г.
Формат 60x84¹/₁₆. Печатных листов 6,25.
Бумага офсетная, тираж 100. Заказ Б-105.

Отпечатано в



г. Казань, ул. Муштари, 11, тел. 259-56-48.

E-mail: meddok2005@mail.ru