МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І. І. МЕЧНИКОВА
ФАКУЛЬТЕТ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

ЕЛЕКТРОННІ МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
до лабораторних робіт
для студентів факультету хімії та фармації

ОДЕСА
ОНУ
2022

УДК 615.014:543.6
К651

Автори:

О. М. Рахлицька, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії;
Т. М. Щербакова, кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри аналітичної та токсикологічної хімії;
О. М. Гузенко, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії;
Р. Є. Хома, доктор хімічних наук, професор, професор кафедри аналітичної та токсикологічної хімії.

Рецензенти:

Т. О. Кіосе, кандидат хімічних наук, доцент кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти Одеського національного університету імені І. І. Мечникова;
Д. В. Снігур, кандидат хімічних наук, доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії ОНУ імені І. І. Мечникова.

Рекомендовано вченою радою
факультету хімії та фармації ОНУ імені І. І. Мечникова.
Протокол № 7 від 12 квітня 2022 р.

К651 **Контроль** якості лікарських препаратів [Електронний ресурс] : методичні вказівки для лабораторних робіт студентів факультету хімії та фармації спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». / О. М. Рахлицька, Т. М. Щербакова, О. М. Гузенко, Р. Є. Хома. – Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2022. – 84 с. – 2,4 МБ.

Методичні вказівки складено відповідно з програмою вибіркового курсу «Контроль якості лікарських препаратів» для студентів факультету хімії та фармації спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». Вказівки містять методики виконання лабораторних робіт по аналізу лікарських препаратів органічної та неорганічної природи.

Методичні вказівки призначені для самостійної роботи та лабораторного практикума студентам факультету хімії та фармації другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» та можуть бути рекомендовані студентам факультету хімії та фармації спеціальності 102 «Хімія».

УДК 615.014:543.6

© Рахлицька О. М., Щербакова Т. М., Гузенко О. М., Хома Р. Є., 2022
© Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, 2022

ЗМІСТ

ВСТУП………………………………………………………… 4

I. ПРАВИЛА З ТЕХНІКИ БЕЗПЕКИ……………………………… 6

II. РОЗРАХУНОК ВМІСТУ КОМПОНЕНТІВ У ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ……………………………………………………….. 8

2.1. Титриметрія………………………………………………… 8

2.2. Розрахунки в експрес-методах……………………………….. 13

2.3. Рефрактометрія…………………………………………….. 14

2.4. Кількісний спектрофотометричний аналіз………………………… 19

III. ОЦІНКА ЯКОСТІ АНАЛІЗОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ…… 24

IV. МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНИХ РОБОТ……………………………………………………… 27

Лабораторна робота №1

Аналіз мазевих лікарських форм: мазь борна 5 % 27

Лабораторна робота №2

Аналіз лікарських препаратів неорганічної природи: Аналіз розчину натрію гідрокарбонату та кальцію хлориду гексагідрату для ін’єкцій 31

Лабораторна робота №3

Лікарські засоби, що виявляють окисно-відновні властивості: Аналіз розчинів перекису водню та натрію тіосульфату 37

Лабораторна робота № 4

Якісний та кількісний аналіз лікарських препаратів органічної природи: Ідентифікація та кількісний аналіз пігулок анальгіну 44

Лабораторна робота № 5

Фізико-хімічні методи визначення якості рідких лікарських форм: Фотоколориметричне визначення –1) вітаміну B_{12}; 2) розчин фурациліну, 1% 52

Лабораторна робота № 6

Якісний та кількісний аналіз складних лікарських форм: лікарська форма, яка містить –1) борну кислоту, резорцин, натрію сульфат; 2) гексаметилентетрамін, натрія саліцилати; 3) аскорбінову кислоту та глюкозу 61

Перелік питань до заліку……………………………………… 76

Рекомендована література……………………………………… 79

Вступ

Контроль якості лікарських препаратів – одна з головних проблем фармацевтичної хімії та охорони здоров’я в Україні. В зв'язку з бурхливим розвитком фармацевтичної промисловості, випуском великої кількості відомих та нових лікарських препаратів, якість яких значною мірою залежить від організації контролю та його ефективності, фахівці-фармацевти повинні знати як використовують відомі хімічні та фізико-хімічні методи при аналізі лікарських препаратів та лікарських форм. Лікарські препарати – складні об'єкти аналізу, які відрізняються своєю природою (неорганічні, органічні, елементорганічні, біологічні), різноманітністю складу (однокомпонентні, багатокомпонентні), діапазоном концентрацій лікарської речовини, присутністю допоміжних речовин, різноманітністю лікарських форм. Студенти повинні ознайомитися з задачами та особливостями аналітичної хімії та фармакопейного аналізу при розробці та використанні методів аналізу лікарських форм та контролі якості лікарських засобів, що сприяє зникненню недоброякісної фармацевтичної продукції та фальсифікації лікарських препаратів.

Ці задачі розв'язуються за допомогою поглиблення теоретичних та практичних знань в області інструментальних та хімічних методів контролю якості лікарських препаратів та використання методів розділення та концентрування при аналізі складних і різноманітних лікарських форм. Студенти повинні оволодіти методичними підходами до вибору метода з метою збільшення ефективності

контролю якості лікарських форм (відносно селективності, чутливості, правильності (точності) і відтворюваності метода).

В даних методичних вказівках представлені методики до лабораторних робот з дисциплини за вибором "Контроль якості лікарських препаратів" для студентів другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». Лабораторний практикум розрахований на 24 години и складається з нижче наведених тем.

Теми лабораторних занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1	Якісний та кількісний аналіз лікарських препаратів органічної природи: ідентифікація та кількісний аналіз пігулок анальгіну	4
2	Аналіз лікарських препаратів неорганічної природи: Аналіз розчину натрію гідрокарбонату та кальцію хлориду гексагідрату для ін'єкцій	4
3	Лікарські засоби, що виявляють окисно-відновні властивості. Аналіз розчинів перекису водню та натрію тіосульфату	4
4	Фізико-хімічні методи визначення якості рідких лікарських форм: фотоколориметричне визначення – 1) вітаміну $B_{12;}$ 2) розчину фурациліну, 1 %	4
5	Аналіз мазевих лікарських форм: мазь борна, 5 %	4
6	Якісний та кількісний аналіз складних лікарських форм: лікарська форма, яка містить – 1) борну кислоту, резорцин, натрію сульфат; 2) гексаметилентетрамін, натрія саліцилати. 3) аскорбінову кислоту та глюкозу	4
Разом		24

ПРАВИЛА З ТЕХНІКИ БЕЗПЕКИ

Під час виконання практичних робіт у лабораторії необхідно знати інструкції з техніки безпеки та заходи надання першої медичної допомоги за нещасних випадків.

При порізі рук склом необхідно насамперед видалити пінцетом шматочки скла з рани. Потім змастити рану спиртовим розчином йоду, прикрити шматочком марлі та вати, накласти пов'язку. Якщо кровотеча відразу не припиняється, слід прикласти шматочок кровоспинної вати. Її можна приготувати в лабораторії, просочивши вату 10 % розчином хлориду заліза або 3 % розчином перекису водню. При сильній кровотечі, пов'язаній з пораненням великих кровоносних судин, треба тимчасово перетягнути руку еластичним джгутом із гумової трубки, відправити хворого до травматологічного пункту.

При термічних опіках необхідно відразу змочити обпалене місце 5 % розчином таніну в 40 % етиловому спирті. Краще накласти невеликий компрес із вати або марлі, змоченої цим розчином.

При хімічних опіках кислотами промивають уражену ділянку водою, та 1-2 % розчином питної соди. Можна накласти компрес із вати чи марлі, змоченої розчином соди. При опіках лугами промивають уражену ділянку водою, а потім 1 % розчином оцтової або лимонної кислот, можна накласти компрес.

Якщо кислота або луг потрапили в око, його слід ретельно промити водою, а потім відповідно 2 % розчином соди або борної кислоти.

При опіках шкіри бромом слід швидко змити його великою кількістю спирту та змастити уражене місце маззю від опіків.

При опіках фенолом слід розтирати побілілі ділянки шкіри гліцерином, поки не відновиться нормальний колір шкіри. Потім промити уражену ділянку водою і накласти компрес із вати, змоченої гліцерином. Якщо своєчасно не вжити зазначених заходів, то можуть утворитися рани, які довго не гояться.

При опіках гарячими органічними розчинниками необхідно промити обпалене місце найчастіше етиловим спиртом, потім водою.

У разі отруєння хлором, бромом, оксидами азоту слід довго вдихати пари нашатирного спирту, потім вийти на свіже повітря і випити молока.

При сильних опіках, порізах та отруєннях після надання першої медичної допомоги потерпілого слід негайно відправити до поліклініки.

Перев'язувальний матеріал та лікарські засоби завжди повинні бути в аптечці.

II. РОЗРАХУНОК ВМІСТУ КОМПОНЕНТІВ У ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

2.1.Титриметрія

При прямому титруванні розрахунок проводять за формулою.

$$X = \frac{V \cdot T \cdot B}{H}, \quad (1)$$

де V – кількість титрованого розчину, витраченого на титрування, мл; T – кількість речовини, що відповідає 1 мл титрованого розчину (титр за визначаємою речовиною, г/мл), B – загальна маса або об'єм лікарської форми або маса порошку за прописом. При визначенні процентного вмісту досліджуваної речовини замість значення B множать на 100, H — наважка або об'єм лікарської форми, взяті для аналізу.

При титруванні надлишку реактиву, наприклад, за методом Фольгарда, розраховують вміст препарату у відсотках (X) за формулою:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot T \cdot 100}{H}, \quad (2)$$

де V – об'єм титрованого розчину, доданого у надлишку, мл,
V_1 – об'єм титрованого розчину, витраченого на визначення надлишку реактиву, мл. Значення T та H вказані вище.

При аналізі розчинів великої концентрації роблять попереднє розведення. Наприклад, при кількісному визначенні 10-30-50 % розчинів 5-10 мл аналізованого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50 або 100 мл, доводять об'єм розчину водою до мітки і на титрування беруть аліквотну частину отриманого розведення. Зміст препарату у відсотках (X) розраховують за формулою:

$$X = \frac{V \cdot T \cdot W \cdot 100}{H \cdot a}, \qquad (3)$$

де W – об'єм колби, у якій робили розведення; a – об'єм аліквоти, взятий на визначення. Значення V, T та H вказані вище.

У деяких випадках надлишок реактиву встановлюють у частині фільтра після фільтрування осаду. Наприклад, при йодометричному аналізі кофеїну визначення ведуть у мірних колбах ємністю 50 або 100 мл, а надлишок йоду визначають у половинному обсязі – 25 або 50 мл фільтрату. Кількість препарату у відсотках розраховують за формулою:

$$X = \frac{(V - 2 \cdot V_1) \cdot T \cdot 100}{H}, \qquad (4)$$

де V – об'єм титрованого розчину, доданого у надлишку, мл;

(V_1) – об'єм титрованого розчину, витрачений на визначення половинного об'єму фільтрату, мл. Значення T та H вказані вище. Якщо паралельно з основним проводять контрольний дослід і при цьому титрують половину загального об'єму контрольного розчину, то розрахунок ведуть за формулою:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot 2 \cdot T \cdot 100}{H}, \qquad (4a)$$

де V – об'єм титрованого розчину, витраченого на титрування половини об'єму контрольного розчину, мл; V_1 – об'єм титрованого розчину, витрачиний на титрування половини обсягу основного визначення, мл.

Якщо при встановленні одного інгредієнта і сумарному визначенні компонентів суміші взяті різні наважки, то розрахунок вмісту інгредієнта необхідно привести до однієї наважки. Наприклад,

аналізується мікстура складу:

Кальція хлорида 3,0

Калія броміда 2,0

Води дистильованої 100,0.

На сумарне титрування галогенідів взято наважку H_1, а визначення кальцію хлориду проводили з наважки Н. Кількість калію броміду в грамах (Х), що титрувався сумарно з кальцію хлоридом, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{\left(V - \frac{V_1 \cdot H_1}{H}\right) \cdot T \cdot B}{H_1}, \qquad (5)$$

де V – об'єм титрованого розчину, витрачений на титрування обох компонентів у наважці H_1, мл, V_1 – об'єм титрованого розчину, що пішов на виявлення одного компонента у наважці Н, мл; Т – титр речовини, що визначається сумарно, В – загальна маса або об'єм лікарської форми, або маса порошку за прописом.

Для сумарного та роздільного визначення інгредієнтів лікарської суміші часто використовують різні методики, за яких еквіваленти препаратів різні. Наприклад, аналізується мікстура складу:

Гексаметилентетраміна 3,0

Натрія гідрокарбоната 2,0

Води дистильваної 100.0

Гексаметилентетрамін визначається за допомогою методу йодохлорметрії. Еквівалент гексаметилентетраміну при йодохлорметричному визначенні дорівнює ¼ молекулярної маси. Суму гексаметилентетраміну та натрію гідрокарбонату титрують 0,1 н. розчином хлористоводневої кислоти. При сумарному виявленні

еквівалент гексаметилентетраміну дорівнює молекулярній масі. У таких випадках при розрахунку по різниці препарату, що визначається сумарно, потрібне приведення до одного еквіваленту. Так, розрахунок кількості натрію гідрокарбонату у відсотках (X) у даній лікарській суміші проводять за формулою:

$$X = \frac{\left(V - \frac{V_1}{4}\right) \cdot 0{,}0084 \cdot 100}{H}, \qquad (6)$$

де V – об'єм 0,1 н розчину хлористоводневої кислоти, витраченої на титрування суми інгредієнтів у наважці H, мл; V_1 – об'єм 0,1 н. розчину йодомонохлориду, що зв'язався з гексаметилентетраміном у такій ж наважці H, мл; 0,0084 – титр 0,1 н. розчину натрію гідрокарбоната.

Якщо дві речовини, що входять до складу лікарської суміші, титруються одним і тим же титрованим розчином, а метод для роздільного визначення одного з них відсутній, то розраховують сумарний вміст компонентів середнього орієнтовного титру. Обчислення середнього орієнтовного титру при однаковому вмісті речовин, що визначаються в лікарській формі, здійснюється шляхом розподілу суми титрів кожного компонента на їх число. Наприклад, аналізується лікарська суміш складу:

Натрія броміда

Калія броміда по 4,0

Води дистильованої 200,0.

Суму бромідів калію та натрію визначають меркуриметрично та розраховують по середньому титру. Титр 0,1 н. розчину натрію броміду дорівнює 0,01029. Титр 0,1 н. розчину калію броміду – 0,0119.

Середній титр дорівнює:

$$\frac{0{,}01029 + 0{,}0119}{2} = 0{,}01109.$$

Допустимо, на титрування 1 мл мікстури витрачено 3,6 мл 0,1 н розчину нітрату оксидної ртуті Зміст суми бромідів (Х) у грамах обчислюють за такою формулою:

$$X = \frac{3{,}6 \cdot 0{,}01109 \cdot 200}{1} = 7{,}98\,г$$

При різних кількісних співвідношеннях компонентів лікарської суміші середній орієнтовний титр розраховують так: перемножують дозу кожного інгредієнта на його титр, добутки складають і отриману суму ділять на суму маси доз цих речовин. Наприклад, аналізується лікарська суміш складу:

Натрія броміда 6,0

Калія броміда 4,0

Води дистильованої 200,0

У цьому випадку середній орієнтовний титр обчислюють за такою формулою:

$$T = \frac{0{,}01029 \cdot 6 + 0{,}0119 \cdot 4}{6 + 4} = 0{,}01093.$$

Однак якщо молекулярні маси двох речовин, що визначаються сумарно, різні та у лікарській суміші речовини прописані в різних кількісних співвідношеннях, середній орієнтовний титр розраховують за формулою:

$$T = \frac{б + В}{\frac{б}{T_1} + \frac{В}{T_2}},$$

де б – прописана маса першого компонента, г; В – прописана маса

другого компонента, г; T_1 – титр першого компонента, T_2 – титр другого компонента.

Наприклад, при аналізі розчину Рінгера суму натрію хлориду, калію хлориду титрують 0,1 н. розчином нітрату срібла і розраховують по середньому орієнтовному титру:

$$T = \frac{0{,}9 + 0{,}02}{\dfrac{0{,}9}{0{,}005844} + \dfrac{0{,}02}{0{,}007456}} = 0{,}005872\,.$$

2.2. Розрахунки в експрес-методах

При експрес-методі використовують фактори титрування (Ф), які розраховують за формулами:

а) для вираження концентрації у відсотках

$$Ф = \frac{T \cdot 100}{H},$$

б) для визначення маси препарата

$$Ф = \frac{T \cdot B}{H},$$

де Т – титр визначаємої речовини; Н – наважка або об'єм лікарської форми, взяті на визначення; В – загальна маса ліків за прописом.

Наприклад:

а) при аналізі 0,25 % розчину новокаїну взято 5 мл досліджуваної речовини:

$$Ф = \frac{0{,}02728 \cdot 100}{5} = 0{,}5456 \approx 0{,}546,$$

б) для аналізу мікстури за прописом: розчин кальцію хлориду 6,0-
-180,0,

взято на аналіз 1 мл розчину:

$$Ф = \frac{0,01095 \cdot 180}{1} = 1,97.$$

Користуючись факторами титрування, вміст речовини, що визначається (X), розраховують за формулою:

$$X = V \cdot Ф,$$

де V – об'єм титрованого розчину, витраченого на титрування. Якщо титрують розчинами неточної нормальності, то множать на коефіцієнт поправки (K).

При однотипних аналізах, що часто повторюються, в експрес-методі можна попередньо розрахувати, які межі витрати титрованого розчину допустимі для даної лікарської форми.

2.3. Рефрактометрія

Рефрактометрія – оптичний метод аналізу, заснований на вимірюванні показника заломлення (n) досліджуваної речовини за допомогою рефрактометра. Рефрактометрія – приклад оптичного фізичного експресного мікрометоду: для вимірювання показника заломлення достатньо 1-2 краплі досліджуваної рідини. При переході променю світла з одного оптично прозорого середовища в інше він змінює свій первісний напрямок, тобто заломлюється.

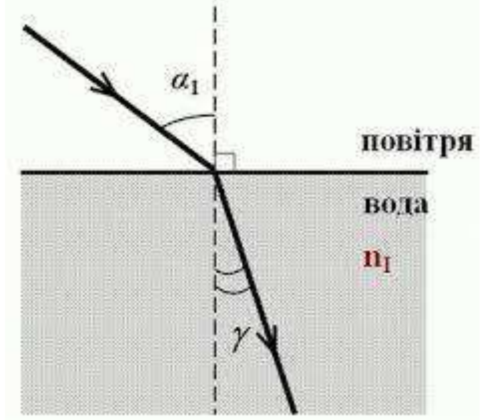
Фізичний зміст показника заломлення – це відношення швидкості розповсюдження світла в середовищі 1 (υ_1) до швидкості розповсюдження світла в середовищі 2 (υ_2).

Відношення швидкості розповсюдження світла у вакуумі до

швидкості розповсюдження світла в середовищі або відношення синусу кута падіння до синусу кута заломлення називається абсолютним показником заломлення. На практиці визначають відносний показник заломлення – відношення швидкості поширення світла в повітрі до швидкості поширення світла в речовині. Він також дорівнює відношенню синуса кута падіння (α) на поверхню розподілу двох середовищ до синуса кута заломлення (γ):

$$n = \frac{v_1}{v_2} = \frac{\sin\alpha}{\sin\gamma}$$

Показник заломлення (n) – величина постійна для кожної речовини. Його величина залежить від природи речовини, температури, довжини хвилі світла. У розчинах n залежить також від природи розчинника та концентрації речовини.

	Схема проходження світла з середовища (1) в середовище (2) α_1 – кут падіння, γ – кут заломлення

.

Показник заломлення вимірюють за допомогою оптичних приладів – рефрактометрів. Правильність показань приладу перевіряють за допомогою вимірювання показника заломлення дистильованої води, для якої n^0 = 1,3330. Якщо немає інших указівок, визначення показника заломлення проводять при температурі 20±0,5 °C і довжині хвилі D спектра випромінювання натрію (λ = 589,3 нм);

показник заломлення, визначений за таких умов, позначають індексом n_D^{20}.

Використання рефрактометрії в якісному аналізі

Величину показника заломлення використовують в якісному аналізі для ідентифікації речовин, визначення чистоти та тотожності речовин.

Шляхом вимірювання показника заломлення і густини речовини ρ (г/м^3) може бути визначена мольна рефракція R. Для цього використовують формулу Лорентца-Лоренца:

$$R = \frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{M}{\rho},$$

де М – молярна маса речовини, г/моль.

Вказана величина залежить лише від природи речовини і не залежить від температури, тиску та агрегатного стану. Таким чином, мольну рефракцію можна розглядати, як міру поляризованості молекул речовини. Оскільки поляризація молекул відбиває сумарний процес поляризації атомів, які входять до їх складу, то величина мольної рефракції повинна дорівнювати сумі атомних рефракцій. В цьому полягає правило адитивності. Адитивність мольної рефракції використовують для визначення рефракції молекул і атомів.

Використання рефрактометрії в кількісному аналізі

Метод рефрактометрії застосовують для визначення концентрацій водних та неводних розчинів органічних (етилового спирту, гліцерину тощо) та неорганічних сполук, у медико-біологічних дослідженнях для кількісного визначення білка в крові, в аптеках та контрольно-аналітичних лабораторіях як один з найбільш зручних

експрес-методів аналізу.

Залежність показника заломлення від концентрації відображається формулою: $n = n^0 + CF$,

Звідки:

$$C = \frac{n - n^0}{F} \qquad (7)$$

де С – концентрація розчину, %; n – показник заломлення розчину; n^0 – показник заломлення розчинника в таких самих умовах; F – фактор, що дорівнює величині приросту показника заломлення при збільшенні концентрації на 1 %.

Фактор установлюється експериментально і наводиться в спеціальних рефрактометричних таблицях.

При рефрактометричному аналізі розчинів, що містять один інгредієнт, концентрацію речовини обчислюють різними способами:

1. *За калібрувальним графіком*

Вимірюють показники заломлення декількох еталонних розчинів з точно відомим вмістом аналізованої речовини та за отриманими даними будують графік в координатах n–f(C). Потім в цих же умовах вимірюють показник заломлення аналізованої речовини.

2. *За таблицями*

Для багатьох речовин розроблено таблиці, в яких наведені показники заломлення розчинів з відомою концентрацією.

3. *За рефрактометричним фактором*

При рефрактометричному аналізі розчинів, що містять один інгредієнт, якщо відомий рефрактометричний фактор, концентрацію речовини обчислюють за формулою (7).

Рефрактометричний метод застосовують для кількісного визначення

розчинів з концентрацією не менше 3-4 %. Аналіз розчинів з меншою концентрацією призводить до збільшення похибки.

Якщо ж лікарська форма складається з 2-3 інгредієнтів, то один або два інгредієнти визначають об'ємно-аналітичним методом, а для визначення вмісту третього компонента (X) вимірюють величину показника заломлення розчину та обчислюють за формулою:

$$X = \frac{(n - n_0) - C \cdot F - C_1 \cdot F_1}{F_2},$$

де C і C_1 – концентрації інгредієнтів суміші у відсотках, вміст яких визначено об'ємно-аналітичним методом;

F и F_1 – відповідні фактори показників заломлення;

F_2 – фактор показника заломлення речовини, що визначається рефрактометрично.

Наприклад, аналізується мікстура за прописом:

Калія йодида
Натрія саліцилата по 4,0
Води до 200 мл

Калію йодид визначають за допомогою титрування розчином нітрату срібла, а для визначення натрію саліцилату вимірюють показник заломлення аналізованого розчину (n = 1,3396) та води (n_0 = 1,3330). За таблицями факторів показників заломлення знаходять фактори 2 % розчинів йодиду калію (0,00130) і натрія саліцилата (0,00206).

Відсотковий вміст натрію саліцилату (X) розраховують за такою

формулою:

$$X = \frac{(1{,}3396 - 1{,}3330) - 2 \cdot 0{,}00130}{0{,}00206} = 1{,}94\%$$

Якщо необхідно визначити вміст речовини в грамах (Y), то формула набуває такого вигляду:

$$Y = \frac{[(n - n_0) - C \cdot F] \cdot \text{Загальна маса або об'єм лікарської форми}}{F_1 \cdot 100}.$$

2.4. Кількісний спектрофотометричний аналіз

Концентрацію досліджуваної речовини в аналізованому розчині знаходять на підставі результатів фотометричних визначень різними способами.

1. *Метод градуювального графіку*

На відміну від інших фотометричних методів, метод градуювального графіка використовується й тоді, коли спостерігаються відхилення від основного закону світлопоглинання.

Для побудови градуювального графіка готують серію стандартних розчинів з відомими концентраціями досліджуваної речовини (5-8 еталонних розчинів різних концентрацій), додають необхідні реагенти та вимірюють оптичну густину цих розчинів при оптимальних $\lambda_{опт}$ та l кювети відносно розчину порівняння (не менше 3 паралельних розчинів для кожної точки). В якості розчину порівняння використовують дистильовану воду (якщо всі реагенти не мають забарвлення) або розчин, який містить всі реагенти крім досліджуваного. Будують градуювальний графік в координатах А =

f(C) (рис. 1). Вимірюють оптичну густину аналізованого розчину в тих же умовах, в яких вимірювали оптичну густину еталонних розчинів. За знайденим значенням A_x знаходять концентрацію досліджуваної речовини на градуювальному графіку C_x. Залежність $A = f(C)$ повинна бути прямою, що проходить через початок координат. Якщо є систематична похибка і графік не проходить через початок координат, то рівняння прямої графіка матиме вигляд $A = a + bC$, де a і b – параметри графіка, які розраховують способом найменших квадратів. Концентрацію дослідженого розчину можна розрахувати за рівнянням градуювального графіку.

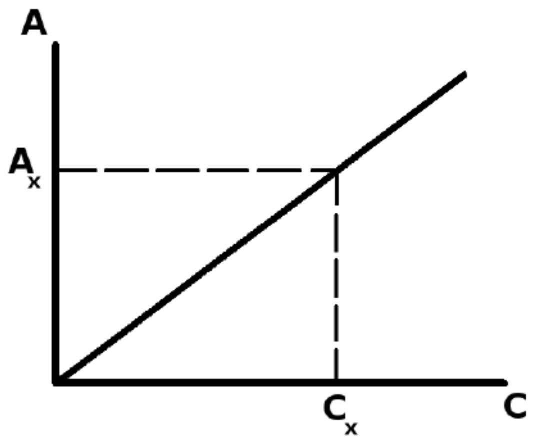


Рис 1. Градуювальний графік

2. Метод стандарту

Метод застосовується, якщо виконується основний закон світлопоглинання. Готують стандартний розчин (розчин з точно відомою концентрацією досліджуваної речовини) та вимірюють його оптичну густину за аналітичної довжини хвилі по відношенню до компенсаційного розчину. В тих же умовах вимірюють оптичну густину аналізованого розчину з невідомою концентрацією досліджуваної речовини. За способом порівняння проводять

порівняння оптичної густини досліджуваного (A_x) і стандартного ($A_{ст}$) розчинів Концентрацію розраховують за формулою:

$$\frac{A_x}{A_{ст.}} = \frac{C_x}{C_{ст.}}$$

звідки $$C_x = \frac{A_x \cdot C_{ст.}}{A_{ст.}}$$

ДФУ рекомендує метод стандарту як найбільш точний метод визначення концентрації.

3. Визначення концентрації за питомим або молярним показником поглинання

Метод можна застосовувати за умови виконання основного закону світлопоглинання. Значення молярного та питомого показників поглинання розраховують на підставі даних фотометричних вимірювань оптичної густини еталонних розчинів з точно відомою концентрацією досліджуваної речовини. Вимірюють оптичну густину аналізованого розчину та за виміряним значенням розраховують концентрацію за формулами:

$$\varepsilon = \frac{A_{ст}}{C_{ст.} \cdot l} \qquad C_x = \frac{A_x}{\varepsilon \cdot l}$$

4. Метод добавок стандарту

Грунтується на порівнянні оптичних густин досліджуваного розчину (A_x, C_x) і того ж розчину, але з відомою добавкою (Са) визначуваного компонента (A_{x+a}). Обчислюють C_x за формулою: $C_x = \frac{A_x \cdot C_{a.}}{A_{x+a.} - A_x}$, за умови, що кінцеві об'єми обох розчинів

однакові. Якщо враховувати розведення розчину внаслідок доданої добавки, то:

$$C_a = \frac{V_{доб.} \cdot C_{доб.}}{V_{x+a.}} \qquad A_{x+a} = A_x \cdot \frac{V_x + V_{доб.}}{V_x}$$

Звідси $C_x = \dfrac{V_{доб.} \cdot C_{доб.} \cdot A_x}{V_{x+a.}\left(\frac{V_x + V_{доб.}}{V_x} - 1\right) \cdot A_x}$

де $C_{доб}$, $V_{доб}$ – концентрація розчину, який додають та його об'єм відповідно.

За графічним варіантом способу добавок (краще приготувати декілька розчинів з добавками) по осі абсцис відкладають величину (концентрацію) добавки, починаючи відлік від нуля (рис. 2). По осі ординат відкладають відповідні значення оптичної густини. Відрізок OC_x, що його відтинає пряма, проведена через точки A_x, A_{x+a1}, A_{x+a2}, A_{x+a3} від осі концентрацій, відповідає визначуваній концентрації C_x. Спосіб добавок доцільно застосовувати при визначенні домішок компонентів на фоні великих вмістів іншого (інших) компонента. Вимагає відповідності основному закону світлопоглинання.

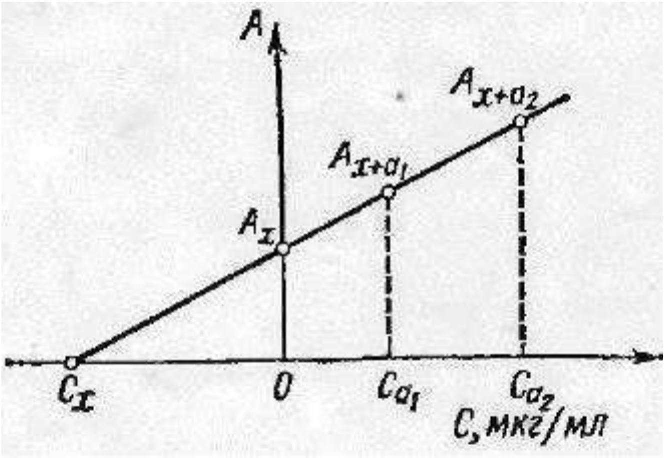


Рис. 2. Градуювальний графік за способом добавок

5. _Диференційний метод_

Суть методу полягає в тому, що оптичні густини досліджуваного і стандартного забарвлених розчинів вимірюються не по відношенню до чистого розчинника, а по відношенню до забарвленого розчину визначуваного елемента з концентрацією C_o, близькою до концентрації досліджуваного розчину C_x. Можливі два варіанти: 1) $C_o < C_x$ і 2) $C_o > C_x$. У першому випадку оптичні густини досліджуваного і стандартного розчинів вимірюють відносно розчину порівняння C_o. Виміряні оптичні густини рівні різниці оптичних густин фотометрованих розчинів і розчину порівняння і є пропорційними різницями концентрацій:

$A'_x = A_x – A_o = \varepsilon \cdot (C_x – C_o) \cdot l$

$A'_{ст} = A_{ст} – A_o = \varepsilon \cdot (C_{ст} – C_o)\cdot l$

Звідки:

$A'_x / A'_{ст} = (C_x – C_o)/(C_{ст} – C_o)$

$C_x = C_o + A'_x(C_{ст} – C_o)/ A'_{ст}$

або:

$C_x = C_o + F\cdot A'_x$

Тут відношення $(C_{ст} – C_o)/ A'_{ст}$ (зворотній кутовий коефіцієнт калібрувального графіка) називають фактором перерахунку F. Для певного інтервалу концентрацій досліджуваного розчину він є постійною величиною.

У випадку, коли $C_o > C_x$, користуються зворотнім порядком вимірювань: досліджуваний розчин (C_x) і розчин з концентрацією C_o використовують у ролі розчинів порівняння і відносно них вимірюють оптичну густину стандартного розчину. В цьому випадку

$A'_x = A_o - A_x$ і $A'_{ст} = A_o - A_{ст}$. Концентрацію C_x досліджуваного розчину обчислюють за формулою:

$C_x = C_o - F \cdot A_x$

де $F = (C_o - C_{ст}) / A'_{ст}$.

6. *Метод фотометричного титрування*

Група методів титриметричного аналізу, в яких кінцева точка титрування визначається за різкою зміною оптичної густини в точці еквівалентності або поблизу неї. При цьому використовуються усі реакції, які зустрічаються в титриметричному аналізі та особливо широко – комплексоутворення.

ІІІ. ОЦІНКА ЯКОСТІ АНАЛІЗОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Для оцінки якості лікарської форми необхідно керуватись допустимими нормами відхилень (табл. 2).

Для вирішення питання про доброякісність аналізованих лыкарських препаратів слід порівняти дані аналізу з допустимими нормами відхилень. Найзручніше для цього розраховувати відхилення від прописаної маси. Наприклад, у рідкій лікарській формі приготовленої масо-об'ємним методом, прописано 4 г броміду калію, а при кількісному визначенні знайдено 3,85. Відхилення від прописаної маси можна розрахувати так: Спочатку відхилення обчислюють у грамах: 4 - 3,85 = 0,15, а потім у відсотках:

4 – 100 %

0,15 – X $$X = \frac{100 \cdot 0{,}15}{4} = 3{,}75\%.$$

Порівнюють отримане відхилення з допустимими нормами відхилення для даної прописаної маси (затвердженими відповідними державними службами) і роблять висновок про якість лікарської

форми (таблиця). З таблиці видно, що з маси від 2 до 5 г допускається відхилення ±4 %; отже, ця лікарська форма приготовлена задовільно.

У концентратах при вмісті речовини до 20 % відхилення допустимі трохи більше ±2 % від зазначеного відсотка; при вмісті речовини понад 20 % – не більше ±1 %.

Таблиця 2

Відхилення, допустимі у масі окремих інгредієнтів

Порошки, супозиторії, пігулки		Рідкі лікарські форми* при виготовленні способом			
		масо-об'ємним		за масою	
Прописана маса, г	Відхилення %	Прописана маса, г	Відхилення %	Прописана маса, г	Відхилення %
от 0,01 до 0,02	±20	от 0,01 до 0,02	±20	до 0,1	±20
> 0,02 до 0,05	±15	> 0,02 до 0,1	±15	> 0,1 до 0,2	±15
> 0,05 до 0,2	±10	> 0,1 до 0,2	±10	> 0,2 до 0,3	±12
> 0,2 до 0,3	±8	> 0,2 до 0,5	±8	> 0,3 до 0,5	±10
> 0,3 до 0,5	±6	> 0,5 до 0,8	±7	> 0,5 до 0,8	±8
> 0,5 до 1,0	±5	> 0,8 до 1,0	±6	> 0,8 до 1,0	±7
> 1,0 до 2,0	±4	> 1,0 до 2,0	±5	> 1,0 до 2,0	±6
> 2,0 до 5,0	±3	> 2,0 до 5,0	±4	> 2,0 до10,0	±5
> 5,0 до 10,0	±2	> 5,0	±3		
> 10,0	±1				

* Норми відхилення для мазі такі ж, як і для рідких лікарських форм, виготовлених ваговим способом.

Всі рідкі лікарські форми готують масооб'ємним способом або по масі чи по об'єму Приготування розчинів по масі передбачає зважування твердої лікарської речовини та її розчинення у відповідному розчиннику. Приготування розчинів по об'єму можливо тільки для рідин. При виготовленні рідких лікарських форм масооб’ємним способом в аптеках застосовують концентровані

розчини, спеціальні вимірювальні прилади, градуйовані по об’єму (пипетки та бюреткові установки). При використанні концентрованих розчинів зникає необхідність зважування інгредієнтів, використання допоміжного посуду і лійок, витрат часу на розчинення, збільшується точність роботи і зменшується можливість помилок при готуванні ліків.

IV. МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНИХ РОБОТ

Лабораторна робота 1

АНАЛИЗ МАЗЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ: МАЗЬ БОРНА 5 %

Мета роботи: Оцінка якості мазевої лікарської форми.

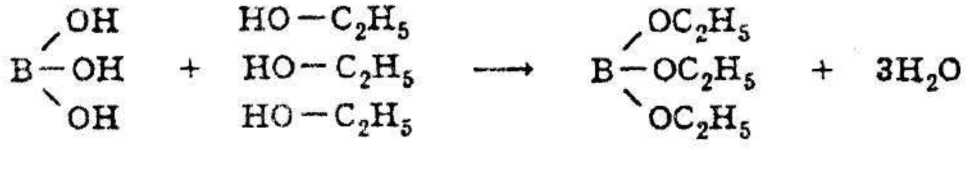
Властивості. Борна кислота – кристалічний порошок або кристали білого кольору, або безбарвні, блискучі, жирні на дотик пластинки. Розчинна у воді, 96 % спирті, легко розчинна у киплячий воді і гліцерині (85 %).

Застосування. Антисептичний засіб, зовнішньо у вигляді водних розчинів (2-4 %) для полоскання рота, горла, промивання очей, а також у вигляді мазі (5-10 %) та в присипках при захворюваннях шкіри.

Ідентифікація

1. Суміш кислоти борної з метанолом і кислотою сульфатною концентрованою горить полум’ям із зеленою облямівкою.

$$H_3BO_3 + 3C_2H_5OH \rightarrow (C_2H_5O)_3B + 3H_2O$$



До 0,002 г препарату додають 5-10 крапель етилового спирту та запалюють; полум'я забарвлюється в зелений колір (утворюється борноетиловий ефір).

2. Водний розчин субстанції має кислу реакцію.

3. Куркумовий папір забарвлюється в рожевий або бурувато-червоний колір. Після змочування розчином аміаку забарвлення переходить в зеленувато-чорне.

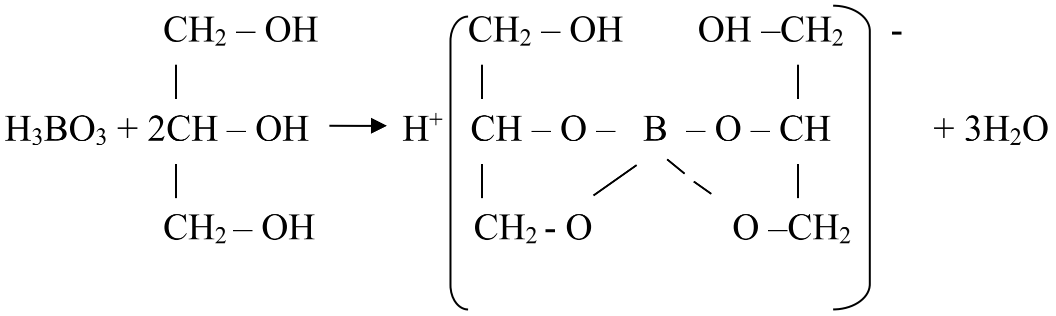
Кількісне визначення

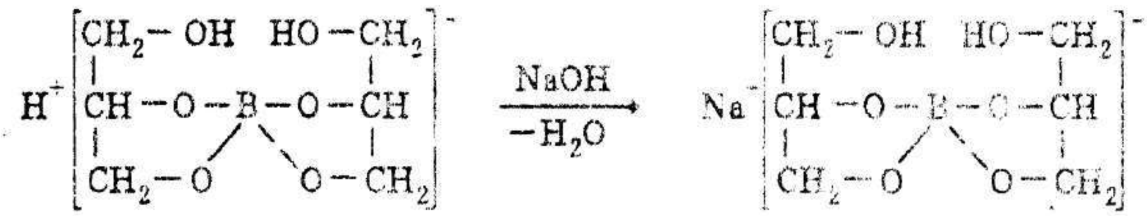
Борну кислоту визначають алкаліметричним методом у присутності гліцерину.

$$4H_3BO_3 + 2NaOH \rightarrow NaB_4O_7 + 7H_2O$$

Пряме титрування борної кислоти неможливе.

Водні розчини борної кислоти мають слабку кислу реакцію ($K = 6{,}4 \cdot 10^{-10}$). При нейтралізації гідроксидами лужних металів утворюються солі тетраборної кислоти $H_2B_4O_7$ (тетраборати) або рідше – метаборної H_2BO_2 (метаборати). При титруванні розчином натрію гідроксиду водних розчинів кислоти борної без додавання багатоатомних спиртів утворюється метаборат $NaBO_2$, який сильно гідролізується. Внаслідок цього середовище стає лужним раніше, ніж настає точка еквівалентності. Розчини борної кислоти в гліцерині в результаті утворення одноосновної комплексної кислоти мають більш виражену кислу реакцію (порівняно з водним розчином борної кислоти):





Методика визначення

До 0,5 г мазі додають дистильовану воду (тричі об’ємами по 3- 4 мл), нагрівають на водяній бані до розплавлення основи. Охолоджують. Отриманий водний розчин кількісно переносять в колбу для титрування. До отриманого розчину борної кислоти додають 5-7 мл нейтралізованого за фенолфталеїном гліцерину, 2-3 краплі фенолфталеїну і титрують 0,1000 н розчином гідроксиду натрію до рожевого забарвлення. Потім до розчину додають ще 2-3 мл нейтралізованого гліцерину і, якщо рожеве забарвлення зникне, продовжують титрувати до появи рожевого забарвлення розчину. 1 мл 0,1000 н розчину гідроксиду натрію відповідає 0,006183 г борної кислоти.

Розрахунок вмісту борної кислоти проводять за формулою:

$$\omega\ (H_3BO_3) = \frac{V \cdot T \cdot 100 \cdot K}{H}\ \%,$$

де V – об'єм титрованого розчину, витраченого на титрування, мл;

Т – титр по визначеній речовині – маса речовини, що визначається 1мл титрованого робочого розчину, г/мл;

Н – наважка або об'єм лікарської форми;

К – коефіцієнт поправки титрованого розчину (К=1, якщо концентрація розчину дорівнює 0,1000 н).

Розраховувати відхилення від прописаної маси та порівняти дані аналізу з допустимими нормами відхилень. Зробити висновок про відповідність субстанції мазі борної вимогам ДФ.

Контрольні питання

1. Що відносять до м'яких лікарських форм?

А) олівці;

Б) аерозолі;

В) супозиторії;

Г) пластир;

Д) мазі.

2. Чому неможливе пряме алкаліметричне титрування борної кислоти?

3. Навіщо перед титруванням до розчину борної кислоти додають гліцерин?

4. Методи пробопідготовки при аналізі мазевих лікарських форм.

5. Теоретичні основи кислотно-основного титрування.

6. Теоретичні основи екстракціїї.

7. Навіщо до 0,5 г мазі додають 2-3 мл води, нагрівають на водяній бані до розплавлення основи?

Лабораторна робота № 2

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ: АНАЛІЗ РОЗЧИНУ НАТРІЮ ГІДРОКАРБОНАТУ ТА КАЛЬЦІЮ ХЛОРИДУ ГЕКСАГІДРАТУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

Мета роботи: дослідження справжності та доброякісності лікарських препаратів з використанням титриметричного методу. Зробити висновок про якість досліджених препаратів**.**

2.1. НАТРІЮ ГІДРОКАРБОНАТ, $NaHCO_3$

Властивості. Містить не менш 99,0 % натрію гідрокарбонату $NaHCO_3$ в перерахунку на суху речовину. Кристалічний порошок білого кольору. Розчинний у воді, практично не розчинний у 96 % спирті. Нагрівання сухої субстанції або її розчину призводить до поступового перетворення в натрія карбонат. Прозорість розчину: 5 г субстанції розчиняють у 100 мл води, вільної від діоксиду вуглецю (розчин А). Отриманий розчин повинен бути прозорим для субстанції, призначеної для виробництва стерильних лікарських форм, або каламутність розчину не повинна перевищувати еталон II для субстанції, призначеної для виробництва нестерильних лікарських форм. Значення pH свіжоприготовленого розчину А має бути не більше 8,6.

Застосування. Антацидний засіб при підвищеній кислотності шлункового соку. Відбілюючий засіб у зубних порошках і пастах.

Ідентифікація

1. Реакції на катіон натрію (Na^+):

а) з розчином калію піроантімонату, при нагріванні і наступному охолодженні утворюється щільний білий осад:

$$Na+ + K[Sb(OH)_6] \rightarrow Na[Sb(OH)_6]\downarrow + K^+$$

б) сіль натрію, змочена кислотою хлористоводневою, забарвлює безбарвне полум'я в жовтий колір.

2. Реакції на гідрокарбонати:

а) з кислотою оцтовою розведеною спостерігається бурхливе виділення бульбашок газу, при пропусканні якого через розчин барію гідроксиду утворюється білий осад, розчинний у кислоті хлористоводневій:

$$2NaHCO_3 \xrightarrow{t^\circ} Na_2CO_3 + CO_2\uparrow + H_2O$$

$$CO_3^{2-} + 2H^+ \rightarrow CO_2\uparrow + H_2O$$

$$HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2\uparrow + H_2O$$

$$CO_2 + Ba(OH)_2 \rightarrow BaCO_3\downarrow + H_2O$$

б) Розрізнювальна реакція CO_3^{2-} від HCO_3^-: при взаємодії з насиченим розчином магнію сульфату гідрокарбонати утворюють осад лише після кип’ятіння суміші:

$$4Na_2CO_3+4MgSO_4 + 4H_2O\rightarrow 3MgCO_3 + Mg(OH)_2$$
$$\cdot 3H_2O\downarrow+4Na_2SO_4+CO_2\uparrow$$

$$2HCO_3^- + MgSO_4 \rightarrow Mg(HCO_3)_2 + SO_4^{2-}$$

$$Mg(HCO_3)_2 \xrightarrow{t^o} MgCO_3\downarrow + CO_2\uparrow + H_2O$$

в) розчини карбонатів при додаванні розчину фенолфталеїну забарвлюються у червоний колір (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких залишаються безбарвними).

Кількісне визначення

Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор – метиловий оранжевий:

$$NaHCO_3 + HCl \rightarrow NaCl + CO_2\uparrow + H_2O$$

Близько 0,2 г (точна наважка) субстанції розчиняють у 20 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, і титрують 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти (індикатор – 0,1 мл 0,1 % спиртового розчину метилового оранжевого). Паралельно проводять контрольний дослід. 1 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти відповідає 8401 мкг натрію гідрокарбонату $NaHCO_3$.

Вміст діючої речовини у відсотках розраховують за формулою:

$$X, \% = \frac{V_{HCl} \cdot К \cdot Т \cdot 100}{m_{н}}$$

V_{HCl} – об'єм HCl, що пішов на титрування, мл

К – поправний коефіцієнт

Т – титр $NaHCO_3$ за хлороводневою кислотою (Т = 0,008401 г/мл)

$m_н$ – точна наважка препарату, взята для титрування, г.

Розрахувати відхилення від прописаної маси та порівняти дані аналізу з допустимими нормами відхилень. Зробити висновок про відповідність субстанції $NaHCO_3$ вимогам ДФ

2.2. КАЛЬЦІЯ ХЛОРИД, РОЗЧИН ДЛЯ ВНУТРІШНЬОГО ВВЕДЕННЯ, 10 %.

Властивості. Прозора безкольорова рідина. pH розчину від 4,5 до 7,5. Препарат має бути стерильним.

Ідентифікація

***1.** Реакція катіонів кальцію*

а) З амонію оксалатом утворюється білий кристалічний осад кальцію оксалату. Катіони барію і стронцію також з амонію оксалатом утворюють білі кристалічні осади. Всі осади розчиняються в мінеральних кислотах. Кальцію оксалат не розчинний в оцтовій кислоті на холоду і при нагріванні, барію оксалат – не розчинний в оцтовій кислоті на холоду і розчинний при нагріванні, стронцію оксалат – частково розчиняється в оцтовій кислоті на холоду і повністю при нагріванні.

$$\mathbf{Ca^{2+}} + C_2O_4^{2-} \rightarrow \mathbf{CaC_2O_4}\downarrow$$

Методика виконання реакції. До 2-3 крапель розчину солі кальцію додають 2-3 краплі розчину амонію оксалату. Досліджують відношення одержаного осаду до дії розчинів мінеральної та оцтової кислот на холоду і при нагріванні.

б) Катіони кальцію з розчином калію гексаціаноферрату (II) $K_4[Fe(CN)_6]$ утворюють при кип’ятінні при рН 7 в присутності аміаку і амонію хлориду утворюється білий кристалічний осад менш розчинної потрійної солі $CaKNH_4[Fe(CN)_6]$.

$$\mathbf{Ca}Cl_2\mathbf{+}\ K_4[Fe(CN)_6] + 2NH_4Cl \rightarrow \mathbf{(NH_4)_2Ca[Fe(CN)_6]}\downarrow + 4KCl$$

Методика виконання реакції. До 2-3 крапель розчину солі кальцію додають 2-3 краплі розчину калію гексаціаноферрату (II). Досліджують відношення одержаного осаду до дії розчинів мінеральної та оцтової кислот.

в) Реакція забарвлення полум'я солями кальцію. Очищеною розжареною ніхромовою петлею, змоченою розчином HCl, захоплюють кристали солі кальцію, або краплину розчину відповідного катіону і вносять у безбарвне полум'я газового пальника.

Солі кальцію забарвлюють полум'я у цегляно-червоний колір.

г) Іони кальцію з розчином сірчаної кислоти утворюють характерні кристали гіпсу $CaSO_4 \cdot 2H_2O$:

$$\mathbf{CaCl_2} + H_2SO_4 + 2H_2O \rightarrow \mathbf{CaSO_4 \cdot 2H_2O}\downarrow + 2HCl.$$

Реакцію проводять на предметному склі. Спостерігають білі гольчаті кристали.

2. *Реакції на хлорид-іони*

а) З іонами срібла утворюють білий осад AgCl:

$$Cl^- + Ag^+ \rightarrow AgCl\downarrow.$$

б) У кислому середовищі хлориди при дії такого сильного окислювача як $KMnO_4$ здатні окислюватись до вільного хлору Cl_2:

$$10KCl + 2KMnO_4 + 8H_2SO_{4(конц.)} \rightarrow 5Cl_2\uparrow + 2MnSO_4 + 5K_2SO_4 + 8H_2O.$$

Виділення вільного хлору легко виявити за посинінням йодидкрахмального папірця, до складу якого входять KI і крохмаль:

$$Cl_2 + 2KI \xrightarrow{крохмаль} I_2 + 2KCl.$$

<u>Кількісне визначення</u>

Визначення проводять методом ***комплексонометричного титрування.***

Точний об'єм препарату (2 мл), що містить 0,8 г кальцію хлориду гексагідрату (або 0,5 г $CaCl_2$), поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл і об'єм розчину доводять водою до мітки. До 25,0 мл отриманого розчину додають 5 мл аміачного буферного розчину рН 10,0 та 0,1 г індикаторної суміші хромового темно-синього або 0,15 мл розчину хромового темно-синього і титрують 0,05 М розчином ЕДТА до синьо-фіолетового. забарвлення.

1 мл 0,05 М розчину ЕДТА відповідає 10,95 *мг* $CaCl_2 \cdot 6H_2O$.

1 мл 0,1 М розчину ЕДТА відповідає 14,7 мг кальція хлориду дигідрата $CaCl_2 \cdot 2H_2O$.

$$X, \% = \frac{V \cdot T \cdot W \cdot 100 \cdot K}{H \cdot a}$$

W – об'єм мірної колби, в якій виробляли розведення;

a – об'єм розчину, взятий для аналізу (аліквоту);

V – об'єм титрованого розчину, витраченого на титрування, мл;

Т – титр по визначеній речовині – маса речовини, що визначається 1 мл титрованого робочого розчину, г/мл;

Н – наважка або об'єм лікарської форми.

К – коефіцієнт виправлення титрованого розчину (К=1, якщо концентрація розчину дорівнює 0,05 н).

Розрахувати відхилення від прописаної маси та порівняти дані аналізу з допустимими нормами відхилень. Зробити висновок про відповідність субстанції кальція хлориду вимогам ДФ.

Контрольні питання

1. Фізичні та хімічні властивості натрій гідрогенкарбонату та кальцій хлориду.

2. Якісний аналіз солей.

3. Загальні хімічні реакції, які використовуються для ідентифікації натрій гідрогенкарбонату та кальцій хлориду.

4. Теоретичні основи ацидіметричного визначення натрій гідрогенкарбонату.

5. Комплексонометричне визначення кальцій хлориду. Обґрунтуйте вибір індикатора та умови комплексонометричного титрування розчину кальцію хлориду.

6. *Які методи найчастіше застосовують для кількісного визначення лікарських речовин?*

7. Які з перелічених речовин можна визначити методом комплексонометричного титрування:

А) тіосульфат натрію; *В) натрію гідрокарбонат;*

Б) кальцію глюконат; *Г) ацетилсаліцилову кислоту*

Лабораторна робота № 3

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВИЯВЛЯЮТЬ ОКИСНО-ВІДНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ: АНАЛІЗ РОЗЧИНІВ ПЕРЕКИСУ ВОДНЮ ТА НАТРІЮ ТІОСУЛЬФАТУ

Мета роботи: Ознайомлення з методами визначення лікарських форм, що використовують реакції окислення/відновлення. Оцінка якості аналізованих лікарських форм: перекису водню та натрію тіосульфату.

3.1. РОЗЧИН ПЕРЕКИСУ ВОДНЮ, 3 %

Фармакопейний препарат містить 2,5-3,5 % водню пероксиду.

Властивості. Безбарвна, прозора рідина слабокислої реакції. Розкладається на світлі, взаємодіє з окислювачами, відновниками, лугами, залізом, міддю, марганцем з утворенням кисню, тому відноситься до нестійких лікарських форм (в якості стабилізатору додають 0,05 % натрію бензоату або інші сполуки). Змішується у всіх співвідношеннях з водою.

Застосування. Антисептичний засіб, має також кровоспинну дію.

<u>Ідентифікація</u>

1. *В кислому середовищі знебарвлює розчин калію перманганату.*

$$2KMnO_4 + 5H_2O_2 + 3H_2SO_4 \rightarrow 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 8H_2O + 5O_2$$

2. *Реакція утворення надхромової кислоти при взаємодії з калію хроматом в кислому середовищі в присутності діетилового ефіру.*

$$2CrO_4^{2-} + 2H^+ \rightarrow Cr_2O_7^{2-} + H_2O$$

$$K_2Cr_2O_7 + 4H_2O_2 + H_2SO_4 \rightarrow 2H_2CrO_6 + 3H_2O + K_2SO_4$$

До кількох крапель препарату додають 3-5 крапель розведеної сірчаної кислоти, 1 мл ефіру, 2-3 краплі розчину біхромату калію і збовтують, ефірний шар забарвлюється в синій колір (одержання надхромової кислоти). З часом синє забарвлення ефірного шару переходить в зелене внаслідок переходу $Cr^{6+} \rightarrow Cr^{3+}$.

<u>Кількісне визначення</u>

Перекис водню визначають методами окисно-відновного титрування.

А) Перманганатометричний метод

Перманганатометрія без індикатору (у точці еквівалентності надлишкова капля титранту забарвлює розчин у розовий колір) – пряме титрування, в основі якого лежить наступна реакція:

$$5H_2O_2 + 2KMnO_4 + 3H_2SO_4 \rightarrow 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 8H_2O + SO_2.$$

Методика визначення

2,5 мл препарату поміщають у мірну колбу ємністю 50 мл, доводять об'єм розчину водою до мітки та перемішують. До 5 мл отриманого розведення вливають 2-3 краплі розведеної сірчаної кислоти і

титрують 0,1000 н розчином перманганату калію до слабко-рожевого забарвлення, що не зникає протягом 1 хв.

1мл 0.1000 н розчину перманганату калію відповідає 0.001701 г перекису водню.

Розрахунок вмісту перекису водню проводять за формулою:

$$\omega\ (H_2O_2) = \frac{V \cdot T \cdot W \cdot 100 \cdot K}{H \cdot a}\ \%,$$

W – об'єм мірної колби, в якій виробляли розведення;

a – об'єм розчину, взятий для аналізу (аліквоту);

V – об'єм титрованого розчину, витраченого на титрування, мл;

T – титр по визначеній речовині – маса речовини, що визначається, 1мл титрованого робочого розчину, г/мл;

Н – наважка або об'єм лікарської форми;

К – коефіцієнт виправлення титрованого розчину (К=1, якщо концентрація розчину дорівнює 0,1000 н).

Примітка: Вміст перекису водню в препараті повинен становити 2,7-3,3 %.

Б) Йодометричний метод (в присутності консервантів)

Іодометричний метод титриметричного аналізу заснований на реакції:

$$I_3^- + 2\bar{e} \rightarrow 3I^-$$

Йод є окислювачем середньої сили, тому цю систему використовують як для визначення окислювачів, такі для визначення відновників. Як титранти в йодометричному титруванні використовують йод та тіосульфат натрію. Як індикатор застосовують розчин крохмалю, який додають в розчин, що титрується, коли основна кількість йоду вже відтитрована. При йодометричному визначенні пероксиду водню

використовується титрування замісника, засноване на окисних властивостях цієї речовини. Спочатку проводять реакцію H_2O_2 із KI. Окислення іодид-іонів пероксидом водню протікає повільно. Як каталізатор для даної реакції виступає іон MoO_4^{2-} :

$$H_2O_2 + 2I^- + 2H^+ \rightarrow I_2 + 2H_2O.$$

Йод, що виділився, кількість якого еквівалентно кількості H_2O_2, титрують стандартним розчином $Na_2S_2O_3$.

Методика визначення

У мірну колбу місткістю 100,0 мл поміщають 5,00 мл аналізованого розчину, доводять вміст колби водою до мітки і перемішують. У три колби для титрування відмірюють по 10,00 мл приготованого розчину, додають у кожну колбу по 5 мл 20 %-го розчину H_2SO_4, 5 мл 10 %-го розчину KI і 5 крапель 30 %-го розчину $(NH_4)_2MoO_4$. Йод, що виділився, титрують стандартним розчином $Na_2S_2O_3$. Крохмаль додають незадовго до досягнення кінцевої точки титрування. Розраховують масу пероксиду водню в досліджуваному розчині в г:

$$m(H_2O_2) = \frac{V(Na_2S_2O_3) \cdot C(Na_2S_2O_3) \cdot Mекв(H_2O_2) \cdot V_{м.к.}}{V(H_2O_2) \cdot 1000} \text{ (г), де:}$$

$V(Na_2S_2O_3)$ і $C(Na_2S_2O_3)$ – об'єм (мл) й молярна концентрація еквіваленту (моль/л) робочого розчину; $M_{екв}(H_2O_2)$ і $V(H_2O_2)$ – молярна маса еквіваленту (г/моль) й об'єм (мл) H_2O_2.

3.2. НАТРІЮ ТІОСУЛЬФАТ $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$

Властивості. Кристали безбарвні, прозорі. В сухому повітрі вивітрюються, у вологому – злегка розпливаються. Дуже легко розчинні у воді, практично нерозчинні у 96 % спирті. *Прозорість*: Розчин 3 г субстанції в 10 мл води має бути прозорим. *Кольоровість розчину*: Розчин 3 г субстанції в 10 мл води може бути безбарвним. *Лужність*: 0,5 г субстанції розчиняють у 5 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, додають 2 краплі 0,1 % розчину фенолфталеїну; розчин не повинен забарвлюватися в рожевий колір. *Застосування.* Детоксикуючий, десенсибілізуючий засіб. Іноді як інсектицидний засіб.

Ідентифікація

1. Реакції на катіон натрію (Na^+):

а) з розчином калію гексагідроксостібіатом – при нагріванні і наступному охолодженні утворюється щільний білий осад:

$$Na^+ + K[Sb(OH)_6] \rightarrow Na[Sb(OH)_6]\downarrow + K^+$$

b) сіль натрію, змочена кислотою хлористоводневою, забарвлює безбарвне полум'я в жовтий колір.

2. Субстанція знебарвлює розчин калію йодиду йодований ($I_2 + KI = [KI_3]$):

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

3. При додаванні до лікарської речовини надлишку аргентуму нітрату утворюється білий осад, який швидко забарвлюється в жовтуватий, потім у чорний колір:

$$Na_2S_2O_3 + 2AgNO_3 \rightarrow Ag_2S_2O_3\downarrow + 2NaNO_3 \text{ (білий)}$$

$$Ag_2S_2O_3 \rightarrow Ag_2SO_3\downarrow + S\downarrow \text{ (жовтий)}$$

$$Ag_2SO_3 + S + H_2O \rightarrow Ag_2S\downarrow + H_2SO_4 \text{ (чорний)}$$

1. При додаванні до субстанції кислоти хлористоводневої утворюється осад сірки і виділяється газ, який забарвлює йодкрохмальний папір у синій колір:

$$Na_2S_2O_3 + 2HCl \rightarrow 2NaCl + SO_2\uparrow + S\downarrow + H_2O$$

$$5SO_2 + 2KIO_3 \rightarrow I_2 + 4SO_3 + K_2SO_4$$

Кількісне визначення

Йодометрія, пряме титрування, індикатор – крохмаль, титрують до появи синього забарвлення:

$$2Na_2S_2O_3 + I_2 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6 \ (E^0 \ I_3^- /3I^- = 0{,}545 \text{ В})$$

Методика визначення

Близько 0,5 г (точна наважка) розчиняють у 25 мл води і титрують 0,05 М розчином йоду (індикатор – 0,5 мл 1 % розчину крохмалю). 1 мл 0,05 М розчину йоду відповідає 0,02482 г натрію тіосульфату пентагідрату $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$.

Вміст діючої речовини розраховують за формулою:

$$X = \frac{V \cdot T \cdot B}{H}$$

V – кількість титрованого розчину, витраченого на титрування, мл; T – кількість речовини, що відповідає 1 мл титрованого розчину (титр за визначаємою речовиною, г/мл), В – загальна маса або об'єм лікарської форми або маса порошку за прописом. При визначенні процентного

вмісту досліджуваної речовини замість значення В множать на 100, Н — наважка або об'єм лікарської форми, взятої для аналізу.

Примітка. Субстанція має вміщувати не менше 99,0 % та не більш 102,0 % натрія тіосульфату.

Контрольні питання

1. Назвіть особливості приготування стандартного розчину тіосульфату натрію та умови його зберігання.
2. Назвіть первинні стандартні речовини в йодометрії, вкажіть їх фактори еквівалентності та напишіть відповідні напівреакції.
3. Чому при використанні дихромату калію концентрацію тіосульфату натрію встановлюють непрямим методом?
4. До якого способу можна віднести йодометричне визначення пероксиду водню?
5. Яку роль виконує $(NH_4)_2MoO_4$ у цьому титруванні?
6. Перерахуйте умови виконання йодометричного титрування.
7. Який індикатор застосовується у методі йодометрії?
8. Чому індикатор крохмаль додають наприкінці титрування?
9. Чому і як часто потрібно проводити контроль за якістю нестійких лікарських форм.
10. Укажіть лікарські речовини, на доброякісність яких при зберіганні влине світло і кисень повітря:

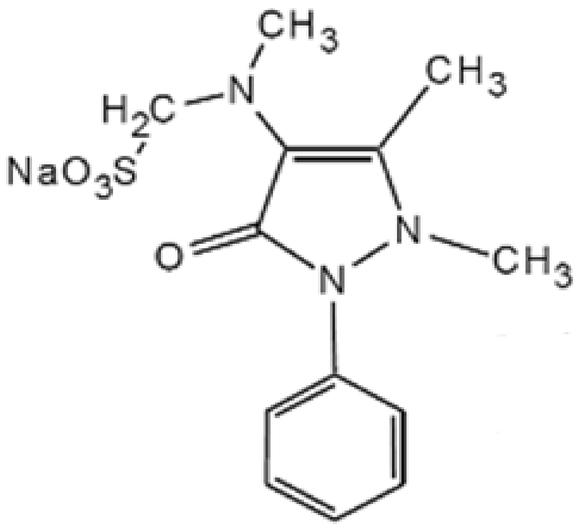
А) $AgNO_3$;
Б) $KMnO_4$;
В) $NaHCO_3$;
Г) KBr.

11. Теоретичні основи перманганатометричного титрування.

Лабораторна робота №4

ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ: ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ ПІГУЛОК АНАЛЬГІНУ

Мета роботи: дослідження справжності та доброякісності анальгіну хімічними, фізичними та фізико-хімічними методами. Зробити висновок про якість дослідженого препарату.



Metamizole Sodium
Метамізол натрій
Анальгін

1-Феніл -2,3- диметил-4-
метиламінопиразолон-5- N- метансульфонат
натрію

Анальгін особливо чутливий до дії світла та вологи, тому його слід зберігати в добре закупорених банках оранжевого скла, за списком Б. Пожовтіння метамізолу натрію при зберіганні (особливо у

водних розчинах) пов'язане з впливом температури, кисню, світла, повітря, процесом гідролізу та ін. Дослідження, проведені методами ГРХ, ТШХ, УФ-, ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, показали, що при цьому можуть утворюватися домішки 4-оксиамінофеназону, N',N'-метиленбісамінофеназону, 4-метиламіно-феназону.

Методи аналізу анальгіну визначаються його фізико-хімічними властивостями, переважно здатністю до окислення, також застосовуються різні спектральні та хроматографічні методи. Під дією світла та кисню повітря може відбуватися окислення анальгіну. Тому ГФ нормує прозорість (5 % розчин має бути прозорим), а внаслідок можливого гідролізу – кислотність та лужність.

Окисно-відновні реакції, як правило, використовуються для підтвердження справжності анальгіну, оскільки продукти окиснення мають характерне забарвлення в розчинах. Крім того, окисно-відновна реакція лежить і в основі методу кількісного визначення анальгіну (йодометричне титрування), який найчастіше використовується.

При випробуванні на чистоту визначається також втрата маси при висушуванні, оскільки анальгін є кристалогідратом.

<u>Ідентифікація: справжність та доброякісність</u>

Фізичний контроль

Параметр	Стандартний опис	Спостереження та висновок
Опис	Білий або білий з ледь помітним жовтуватим відтінком велико-гольчастий, кристалічний порошок без запаху, гіркуватого смаку. У присутності вологи швидко розкладається. Водні розчини при стоянні жовтіють	

Розчинність	Розчинний в 1,5 ч. води, 160 ч. 95 % спирту, практично нерозчинний в ефірі, хлороформі та ацетоні	
Прозорість розчина	До 0,2 г порошку розтертих таблеток доливають 5 мл спирту, підкислюють 1 мл розведеної соляної кислоти, збовтують та фільтрують. 5 % розчин фільтрату має бути прозорим	
Кислотність або основність.	0,2 г порошку розтертих таблеток розчиняють у 10 мл свіжопрокип'я-ченої та охолодженої води. Отриманий розчин повинен давати зелене забарвлення із розчином бромтимолового синього. Якщо з'являється синє забарвлення, воно повинно зникати від додавання не більше 0,05 мл 0,01 н. розчину соляної кислоти. Іонометричне визначення 10 % розчину анальгіну: pH = 6,0 ÷7,5	
Втрата у вазі під час висушування.	Близько 0,25 г препарату (точне зважування) сушать при 100-105° до постійної ваги. Втрата ваги не повинна перевищувати 5,5 %	

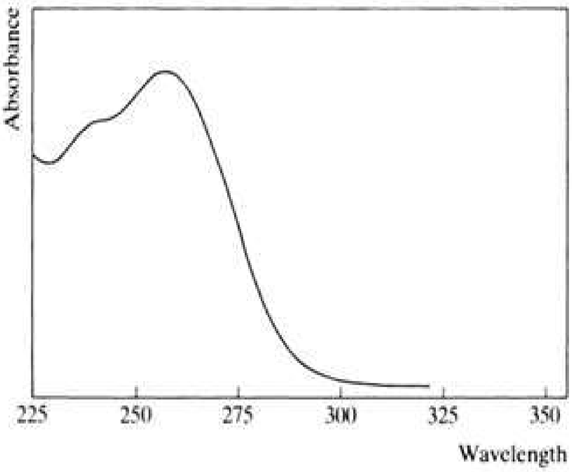
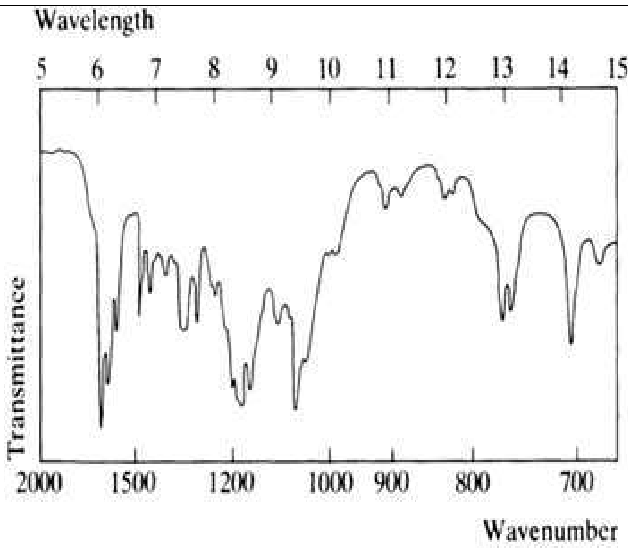
Фізико-хімічний контроль

Особливості спектрів в ІЧ, УФ та видимій області є важливими характеристиками аналізованих речовин. Для підтвердження справжності анальгіну методом спектроскопії вибрано такі умови:

▪ Інфрачервоні спектри препарату знімають у дисках з калію бромідом (1 мг препарату 300 мг калію броміду) в області від 4000 до 400 $см^{-1}$.

▪ Ультрафіолетовий спектр поглинання анальгіну (як правило, 0,002 % розчин у 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти) в області від 245 до 280 нм характеризується максимумом при довжині хвилі 258 нм ± 2 нм.

Спектри анальгіну в УФ- та ІЧ-області представлені на рисунках.

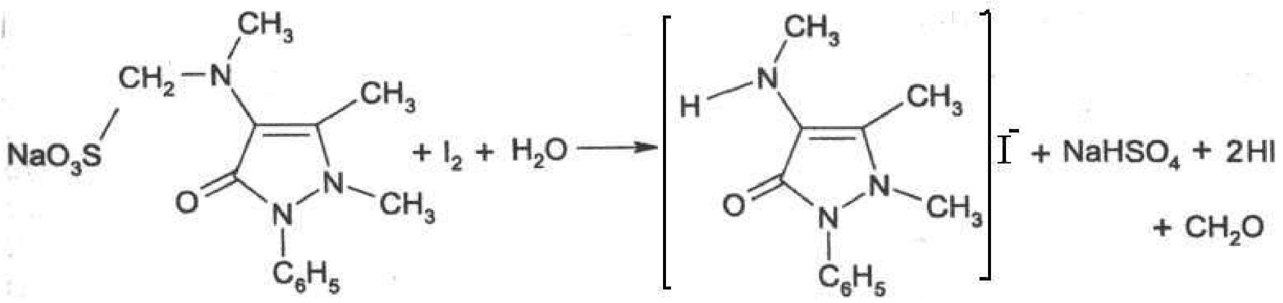
 УФ-спектр анальгина	 ИК-спектр анальгина
Ультрафіолетовий спектр поглинання 0,002 % розчину субстанції в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти в області довжин хвиль від 245 до 280 нм повинен мати максимум поглинання при 258 нм	Інфрачервоний спектр субстанції, знятий у диску з калію бромідом, в області частот від 4000 до 400 $см^{-1}$ по положенню смуг поглинання повинен відповідати малюнку спектра стандартного зразка. Характеристичні смуги анальгіну в ІЧ-спектрі: 1672, 1639, 1208, 1179, 1163, 1639 $см^{-1}$

Методика виконання

Близько 0,11 г (точне навішування) порошку розтертих таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють при струшуванні в 30 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, доводять об'єм розчину тим же розчинником до мітки і перемішують. Розчин фільтрують, відкидаючи першу порцію фільтрату. 1 мл фільтрованого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до мітки і перемішують.

Хімічний контроль

1. При взаємодії анальгіну з калію йодатом у кислому середовищі спочатку спостерігається малинове забарвлення (продукти окиснення анальгіну). При подальшому додаванні розчину йодату калію виділяється бурий осад йоду.

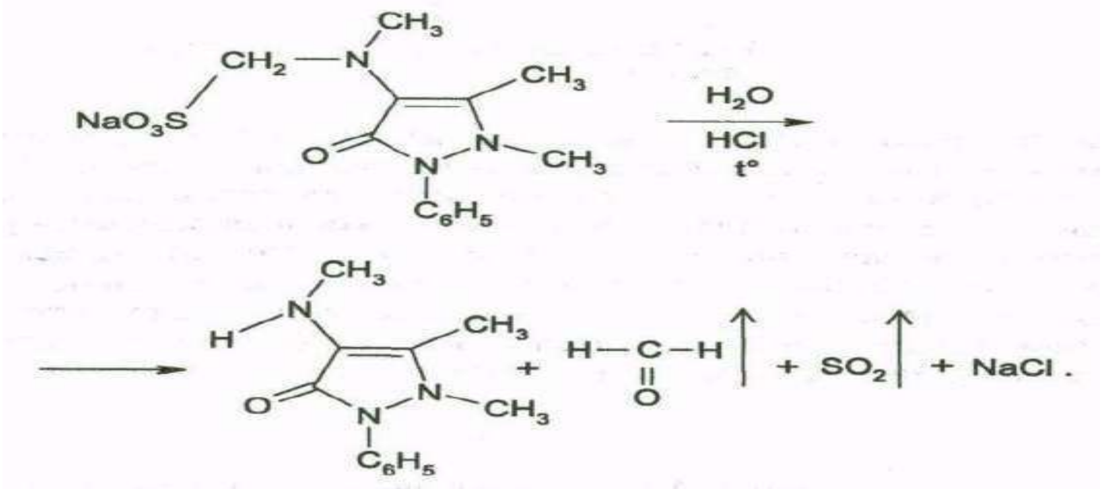


$$5SO_2 + 2KIO_3 = I_2\downarrow + K_2SO_4 + 4SO_3$$

Методика виконання

До 0,2 г порошку розтертих таблеток доливають 5 мл спирту, підкислюють 1 мл розведеної соляної кислоти, збовтують та фільтрують. До фільтрату додають 5 мл 0,1 н. розчину йодату калію; розчин забарвлюється в малиновий колір, при подальшому додаванні реактиву забарвлення посилюється і виділяється бурий осад.

2. Реакція з мінеральними кислотами під час нагрівання. При нагріванні з хлороводневою кислотою розведеною анальгін піддається гідролітичному розкладанню. Продукти розкладання, що утворюються, – сірки(IV) оксид і формальдегід виявляють по запаху. Крім того, наявність формальдегіду можна підтвердити реакцією утворення ауринового барвника з хромотроповою кислотою або саліциловою кислотою:

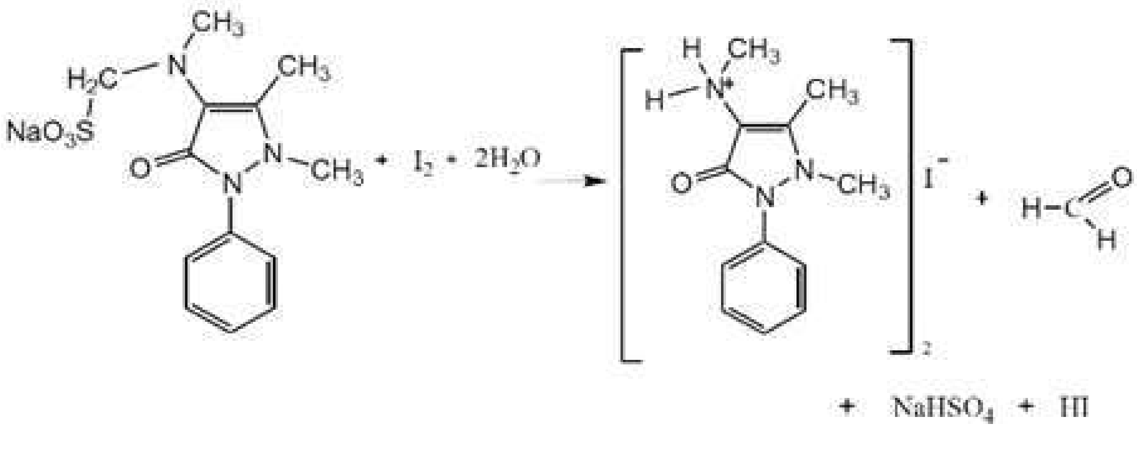


Методика виконання

0,2 г порошку розтертих таблеток збовтують із 10 мл води, фільтрують. Фільтрат нагрівають із 2 мл розведеної соляної кислоти; спочатку відчувається гострий запах сірчистого ангідриду, а потім формальдегіду.

<u>Кількісне визначення</u>

Проводять методом йодометрії (прямої). Йодометрія – метод окислювально-відновного титрування. Іодиметричне визначення метамізолу натрію (анальгіну) засноване на окисленні препарату йодом у слабокислому водно-спиртовому середовищі (до окислення сірки(IV) у сірку(VI)):



Кінець титрування встановлюють по надлишку титрованого розчину йоду (жовте забарвлення). При окисненні сульфітний фрагмент молекули окислюється до сульфату.

$S^{+4} - 2e = S^{+6}$ f = 1/2 М. м. (анальгина водного) 351,36.

Методика виконання

Близько 0,5 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають у мірну колбу ємністю 50 мл, додають 10 мл води і збовтують протягом 1 хвилини, потім доводять об'єм розчину спиртом до мітки, ретельно перемішують і фільтрують; 25 мл фільтрату вносять у конічну колбу ємністю 100 мл і титрують 0,1 н розчином йоду, до появи жовтого забарвлення розчину, що не зникає протягом 30 секунд.

$$\mathbf{T} = \frac{\text{М}_\text{э} \cdot \text{C}_N(\text{титранту})}{1000} = \frac{(351{,}36 - 18) \cdot 0{,}1}{2 \cdot 1000} = 0{,}01667 \text{ г/мл}$$

1 мл 0,1 н розчину йоду відповідає 0,01757 г $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ або 0,01667 г $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$, якого в перерахунку на суху речовину повинно бути не менше 99,0 % (0,475-0,525 г), розраховуючи на середню вагу однієї таблетки. Якщо верхня межа не вказана – 100,5 %.

Формула розрахунку:

$$X\% = \frac{V(I_2) \cdot k \cdot T(\text{анальгіну}/I_2) \cdot 100\%}{m_\text{н}}, \text{ де}$$

$V(I_2)$ – об'єм I_2, що пішов на титрування, мл;

К – поправний коефіцієнт;

Т(анальгіну) – титр анальгіну за йодом (Т = 0,01667 г/мл);

$m_\text{н}$ – точна наважка препарату, взята для титрування, г.

Розрахувати відхилення від прописаної маси та порівняти дані аналізу з допустимими нормами відхилень. Зробити висновок про відповідність субстанції анальгіну вимогам ДФ.

Контрольні питання

1. *Функціональний аналіз органічних речовин.*
2. *На чому заснований метод ІЧ спектроскопії?*
3. *Загальні хімічні реакції, які використовуються для ідентифікації органічних лікарських речовин.*
4. *Реакції утворення солей та комплексних сполук, які використовуються для ідентифікації органічних лікарських речовин. Особливості хлориду заліза(ІІІ), як аналітичного реагента.*
5. *Засоби встановлення рН середовища.*
6. *Йодометричне визначення органічних лікарських речовин.*
7. *Використання УФ спектрофотометрії для встановлення якісного та кількісного вмісту лікарських речовин.*

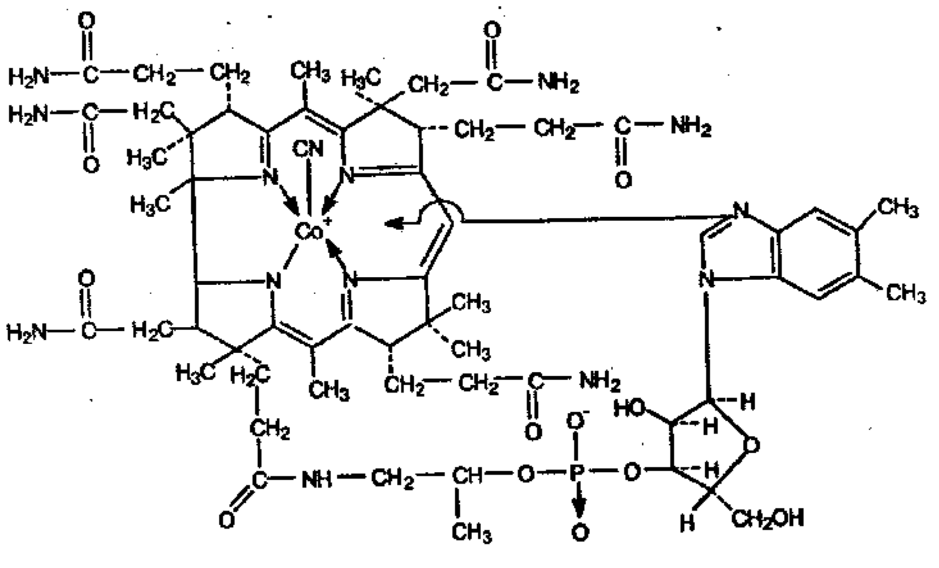
Лабораторна робота 5

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ЯКОСТІ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ: ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ –1) ВІТАМІНУ B_{12}; 2) РОЗЧИНУ ФУРАЦИЛІНУ, 1 %.

Мета роботи: ознайомитись з спектрофотометричним методом аналізу вітаміну B_{12} та фурациліну.

5.1. АНАЛІЗ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ - ВІТАМІНУ B_{12} (0,002 %).

Властивості. **Вітамін B_{12}**, ціанокобаламін: $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ (M= 1355,4 г/моль). Характерною хімічною особливістю молекули ціанокобаламіну є наявність атома кобальту та ціаногрупи, що утворюють координаційний комплекс.



Основним способом ідентифікації та визначення чистоти вітаміну B_{12} є його спектральна характеристика. Розчин препарату – прозора рідина від слабо рожевого до яскраво-червоного кольору.

0,002 % розчин вітаміну B_{12} повинен мати характерний спектр поглинання з максимумами при довжинах хвиль 278, 361 нм (в ультрафіолетовій області спектру) та 548 нм (у видимій області спектру) та питомими коефіцієнтами поглинання у зазначених точках відповідно 115, 207 та 64.

<u>Ідентифікація</u>

Справжність вітаміну B_{12}.

1.По власному забарвленю розчину.

Фотометричні методи визначення вітаміну B_{12}, засновані на природному червоно-рожевому забарвленні розчинів ціанокобаламіну, обумовленого наявністю кобальту в молекулі.

Визначають оптичну густину (D) розчину, який готують розведенням препарату водою до вмісту близько 0,02 мг B_{12} в 1 мл, в кюветі з товщиною шару 1 см при довжинах хвиль: 278±1нм; 361±1нм та 548±2нм. Розчин порівняння – вода.

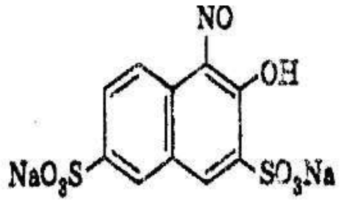
Відношення $\frac{D_{\text{при}361\text{нм}}}{D_{\text{при}548\text{нм}}}$ повинно бути від 3,0 до 3,4.

Відношення $\frac{D_{\text{при}361\text{нм}}}{D_{\text{при}278\text{нм}}}$ повинно бути від 1,7 до 1,88.

2. *Для якісної характеристики вітаміну B_{12} можуть бути використані і хімічні методи, що ґрунтуються на кольорових реакціях внаслідок різних перетворень молекули вітаміну.* Як реакцію справжності використовують реакцію з розчином нітрозо-Р-солі після руйнування вітаміну азотною кислотою та створення певного значення pH середовища.

Нітрозо-Р-сіль так само як і α-нітрозо-нафтол, утворюють забарвлені в червоний колір комплекси з кобальтом після руйнування молекули вітаміну B_{12}.

Нітрозо Р-сіль



Виконання реакції. 1 мг препарату сплавляють з 0,05 г бісульфату калію у фарфоровому тиглі, охолоджують, додають 3 мл води та нагрівають до розчинення сплава. Потім нейтралізують розчином натрію гідроксида за фенолфталеїном, додають 0,5 г ацетату натрію, 0,5 мл розведеної оцтової кислоти і 0,5 мл 0,5 % розчину нітрозо-Р-солі; з'являється червоне забарвлення, що зберігається після додавання 0,5 мл соляної кислоти та кип'ятіння протягом 1 хвилини.

Кількісне визначення вітаміну B_{12}

Вітамін B_{12} визначають спектрофотометричними методами.

1. За власним забарвленням розчину

Методика визначення

Препарат розводять водою до вмісту близько 0,02 мг B_{12} в 1 мл, вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі в кюветі з товщиною шару 1 см при довжині хвилі: 361±1нм. Розчин порівняння – вода.

Вміст вітаміну B_{12} обчислюють за такою формулою:

$$X = A \cdot 10\, V_к / 207\, V\ \%,$$

A – оптична густина розчину;

207 – питомий показник поглинання чистого ціанокобаламіну при довжині хвилі 361 нм;

$V_к$ – обсяг мірної колби;

V – обсяг препарату (аліквота).

2. По кольоровій реакції кобальту з роданідом

Визначення кобальту ґрунтується на реакції з роданідом (тіоціанатом). В ацетоні кобальт утворює з роданідом комплекс синього кольору:

$$Co^{2+} + 6CNS^{-} = [Co(CNS)_6]^{4-}$$

Методика визначення

<u>1) Приготування робочого розчину</u>

Робочий розчин кобальту (0,1 мг/мл) готують розведенням стандартного розчину $CoCl_2$ (1 мг/мл). Для цього в мірну колбу на 50 мл беруть 5 мл піпеткою стандартного розчину і доводять водою до мітки.

<u>2) Побудова градуювального графіка</u>

У мірні колби на 25 мл послідовно наливають мірною піпеткою 1, 2, 3, 4, 5мл робочого розчину кобальту (0,1 мг/мл). У перші чотири колби додають дистильовану воду до об'єму 5 мл (тобто 4, 3, 2, 1 мл відповідно), потім у всі колби додають по 0,5 мл соляної кислоти 1 моль/л, по 5 мл роданіду амонію (50 %) та до мітки доливаємо ацетон. Добре перемішують. Вимірюють оптичну густину (D) отриманого розчину на спектрофотометрі або КФК при 590 нм в кюветі на 1 см. Розчин порівняння – вода.

Отримані дані записують в вигляді таблиці:

№ колби	V аліквоти, мл	C_{Co} мг/мл *)	A
1	1,0		
2	2,0		
3	3,0		
4	4,0		
5	5,0		

*) Концентрацію кобальту розраховують за формулою:

$$C_{Co} = C_{роб.р\text{-}ну} \cdot V / V_к ;$$

де V – об'єм піпетки (аліквоти); $V_к$ – об'єм мірної колби.

За отриманими даними будують градуювальний графік у координатах: C_{Co} - A.

4) Визначення концентрації кобальту у вітаміні B_{12}

Після руйнування вітаміну B_{12} та створення оптимального значення pH отриманий розчин розводять (V_2) до концентрації приблизно 0,1 мг/мл, відбирають піпеткою 2мл (V) у мірну колбу на 25 мл ($V_к$), додають 3 мл води, 0,5 мл 1 М HCl та 5 мл 50 % розчину роданіду амонію. Доводять водою до мітки. Після перемішування визначають оптичну густину розчину в тих же умовах.

Концентрацію кобальту C_{Co} в розчині знаходять за градуювальним графіком.

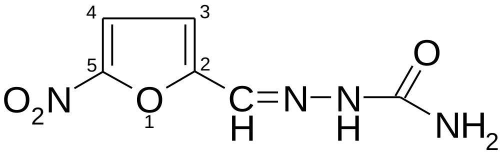
Вміст в мг розраховують за формулою:

$$m(Co) = C_{Co} \cdot V_к V_2 / V$$

де V_2 – об'єм колби, в якій розчин розводили після руйнування вітаміну B_{12}; знаючи m(Co) і $M(C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P)$ = 1355 г/моль, можна розрахувати масу вітаміну B_{12} в ампулі та його масову частку (ω) у %.

5.2. АНАЛІЗ ЗАБАРВЛЕНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ: РОЗЧИН ФУРАЦИЛІНУ 0,02 %;

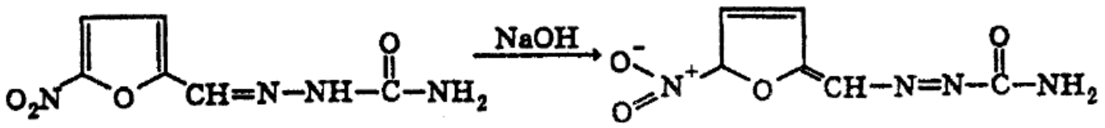
Фурацилін $C_6H_6N_4O_4$

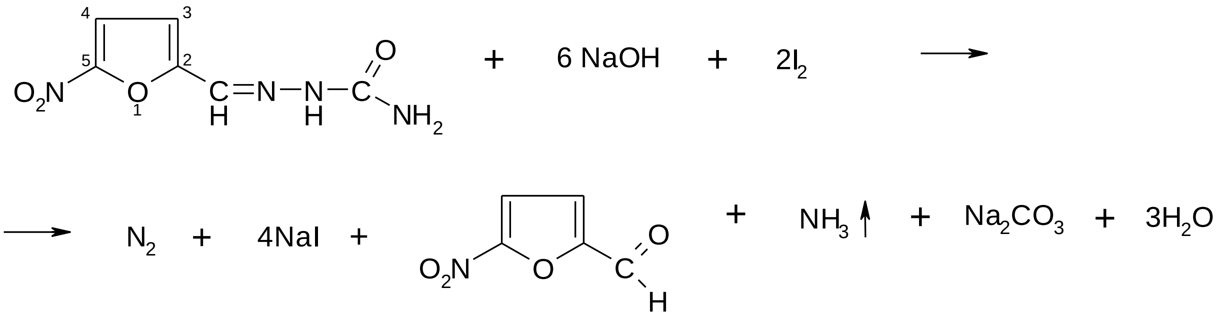


5-нітрофурфурола семикарбазон M = 198,14 г/моль

Дуже мало розчинний у воді, мало розчинний у 95 % спирті, практично нерозчинний в ефірі, розчинний у лугах.

Ідентифікація





Реакції справжності фурациліну

Реактив	Аналітичний ефект реакції
Розчин їдкого натру*)	Оранжево-червоне забарвлення
Розчини їдкого натру та йоду**)	Оранжево-червоне забарвлення та виділення аміаку
Ацетон і їдкий калій	Стійке сірчано-червоне забарвлення
Диметилформамід	Жовте забарвлення
Диметилформамід і їдкий калій	Фіолетове забарвлення, на стінках пробірки – фіолетово-червоне

Кольорові реакції на фурацилін

95 % етиловий спирт, 10 % р-н $CuSO_4$	темно-червоне забарвлення та осад

10 % р-н NaOH, пергідроль и 30 % р-н їдкого натра	блідо-жовте забарвлення
95 % етиловий спирт та 5 % р-н нітропрусида натрія	червоне забарвлення та осад
реактив Неслера	червоно-коричневе забарвлення та осад

Кількісне визначення фурациліну

Фурацилін визначають фотометричним та йодометричним методами.

1. Фотометричне визначення за природним забарвленням розчину методом стандартів

Методика визначення

а). Приготування стандартного розчину фурациліну

Для приготування стандартного розчину 0,0200 г фурациліну, розчиняють у 70-80 мл води у мірній колбі місткістю 100 мл при нагріванні на водяній бані при 70-80 ^{0}C. Після охолодження об'єм розчину доводять водою до мітки та добре перемішують.

б) Визначення концентрації фурациліну у лікарській формі

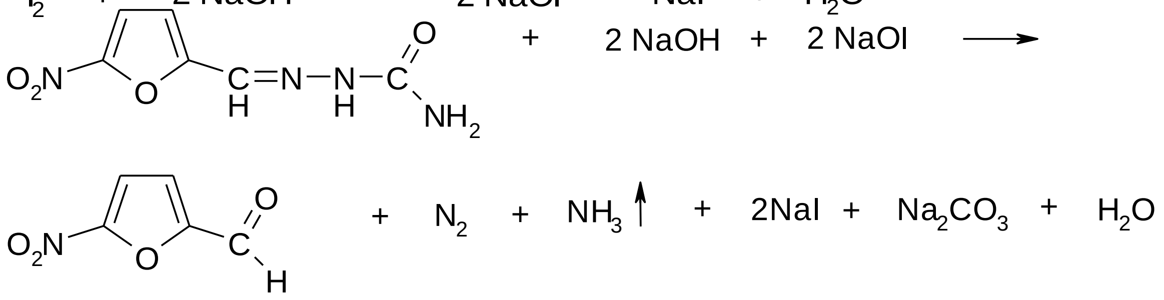
До 0,5 мл лікарської форми додають 7,5 мл води, 2 мл 0,1 М розчину гідроксиду натрію і перемішують. Вимірюють оптичну гучтину в кюветі з товщиною шару 1 см при синьому світлофільтрі (390-400 нм). Як розчин порівняння використовують воду. Паралельно проводять реакцію з 0,5 мл 0,02 % стандартного розчину фурациліну і вимірюють оптичну густину отриманого розчину ($A_{ст.}$)

Вміст фурациліну (%) обчислюють за такою формулою:

$$\omega\ (C_6H_6N_4O_4) = A_1 \cdot 100\ /\ A_{ст.}\ 0{,}5 \cdot 1000,\ \%$$

2. Йодометричне визначення

$$I_2 + 2\,NaOH \longrightarrow 2\,NaOI + NaI + H_2O$$



$$NaOI + NaI + H_2SO_4 \longrightarrow I_2 + Na_2SO_4 + H_2O$$

$$I_2 + 2\,Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2\,NaI + Na_2S_4O_6$$

Фурацилін визначають методом зворотного йодометричного титрування. У лужному середовищі йод утворює гіпойодид, який реагує із фурациліном. Після закінчення процесу окиснення розчин підкислюють. Надлишок йоду, що виділився, відтитрують тіосульфатом натрію.

Методика визначення

1) Близько 0,1 г препарату (точна наважка) поміщають у мірну колбу місткістю 500 мл, для поліпшення розчинності додають 4 г хлориду натрію, 300 мл води і розчиняють при нагріванні до 70-80 ^{0}C на водяній бані. Охолоджений розчин доводять до мітки та перемішують.

2) До 5 мл 0,0100 н розчину йоду (V_1), поміщеного в колбу для титрування місткістю 50 мл, додають 0,1 мл розчину гідроксиду натрію та 5 мл випробуваного розчину. Через 1-2 хвилини до розчину додають 2 мл розведеної сірчаної кислоти і йод титрують з мікробюретки 0,0100 н розчином тіосульфату натрію (V_2). Коли розчин набуде солом'яно-жовтий колір, додають 1 % розчин крохмалю і продовжують титрувати до зникнення синього забарвлення розчину. Паралельно проводять контрольне дослідження.

1 мл 0,0100 н розчину йоду відповідає 0,0004954 г фурациліну.

Розрахунок вмісту фурациліну проводять за формулою:

$$X_{(C6H6N4O4)} = \frac{(V_1K_1 - V_2K_2)\cdot T\cdot V\kappa\cdot 100\cdot}{H\cdot V a\pi}$$

Vк ,– об'єм мірної колби, в якій проводили розведення;
Vал – об'єм розчину, взятий для аналізу (аліквоти);
V_1 – об'єм титрованого розчину I_2, доданого до початку титрування;
V_2 – об'єм титрованого розчину тіосульфату натрію, витраченого на титрування, мл;
Т – титр по визначеній речовині – маса речовини, що визначається 1 мл титрованого робочого розчину, г/мл;
Н – наважка або об'єм лікарської форми;
K_1 та K_2 – коефіцієнти поправки титрованих розчинів (К=1, якщо концентрація розчину дорівнює 0,1000 н).
Примітка: Вміст фурациліну в препараті повинен бути не менше 97,5 %.

Розраховувати відхилення від прописаної маси та порівняти дані аналізу з допустимими нормами відхилень. Зробити висновок про відповідність субстанції вітаміну B_{12} та фурациліну вимогам ДФ.

.

Контрольні питання

1. *Фізичні та хімічні властивості вітаміну B_{12} та фурациліну.*
2. *Використання спектрофотометрії для встановлення кількісного вмісту лікарських препаратів.*
3. *Загальні хімічні реакції, які використовуються для ідентифікації вітаміну B_{12} та фурациліну.*
4. *Вкажіть довжини хвиль видимого діапазону електромагнітного спектра. Які електронні переходи відбуваються?*
5. *Вкажіть довжини хвиль ультрафіолетового діапазону електромагнітного спектра. Які електронні переходи відбуваються?*

6. *Вкажіть, в яких випадках зберігається лінійна залежність оптичної густини від концентрації.*

.

Лабораторна робота № 6

ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ СКЛАДНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ: ЛІКАРСЬКА ФОРМА, ЯКА МІСТИТЬ: 1) БОРНУ КИСЛОТУ, РЕЗОРЦИН, НАТРІЮ СУЛЬФАТ; 2) ГЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРАМІН, НАТРІЯ САЛІЦИЛАТ; 3) АСКОРБІНОВУ КИСЛОТУ ТА ГЛЮКОЗУ

Мета роботи: Оцінка якості складної аналізованої лікарської форми без поділу інгредієнтів та з застосуванням методів розділення та концентрування.

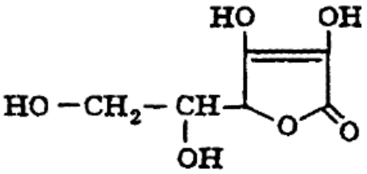
6.1. АНАЛІЗ ДВОКОМПОНЕНТНОЇ ПОРОШКОВОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ БЕЗ ПОДІЛУ

Аналіз порошків складу:

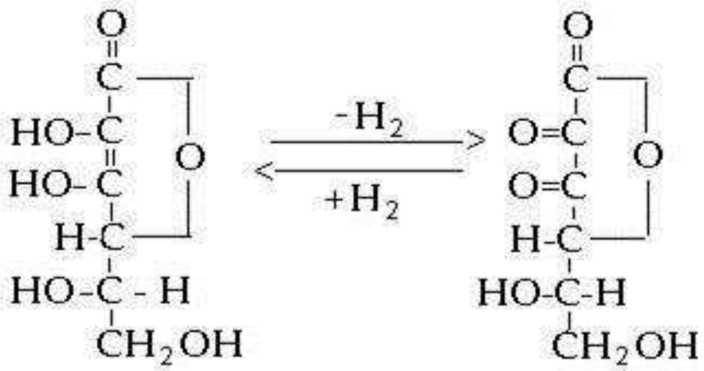
Кислоти аскорбінової 0.02; 0.05; 0.1; 0.2.
Глюкози 0.2; 0.25; 0.3; 0.4.

<u>Ідентифікація</u>

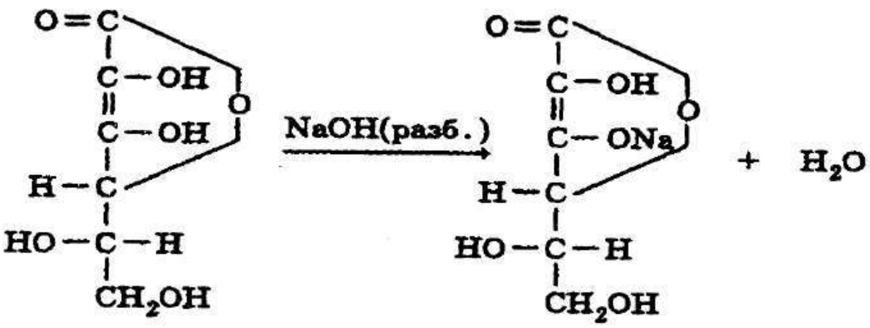
1.Кислота аскорбінова (вітамін С) – $C_6H_8O_6$ М. маса 176,13 г/моль



Структура аскорбінової кислоти може бути представлена двома таутомерними формулами:

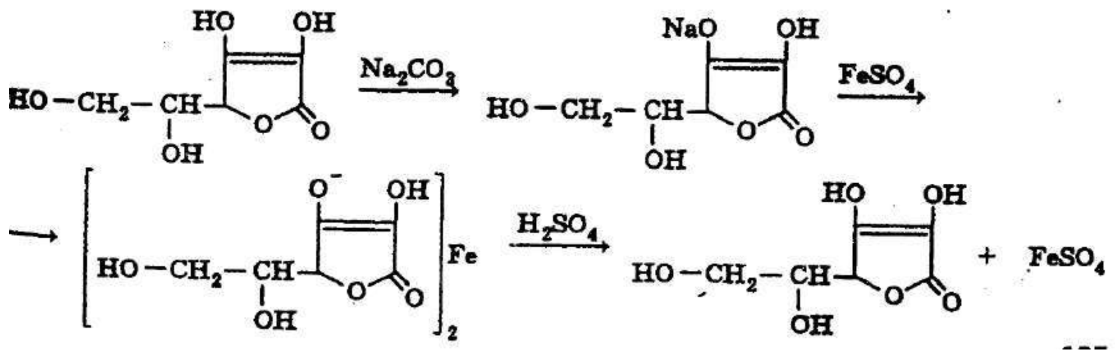


Кислотні властивості аскорбінової кислоти надає наявність у молекулі двох єнольних радикалів. У розведених розчинах лугів вона поводиться як одноосновна кислота.



Ця реакція є основою визначення аскорбінової кислоти методом нейтралізації.

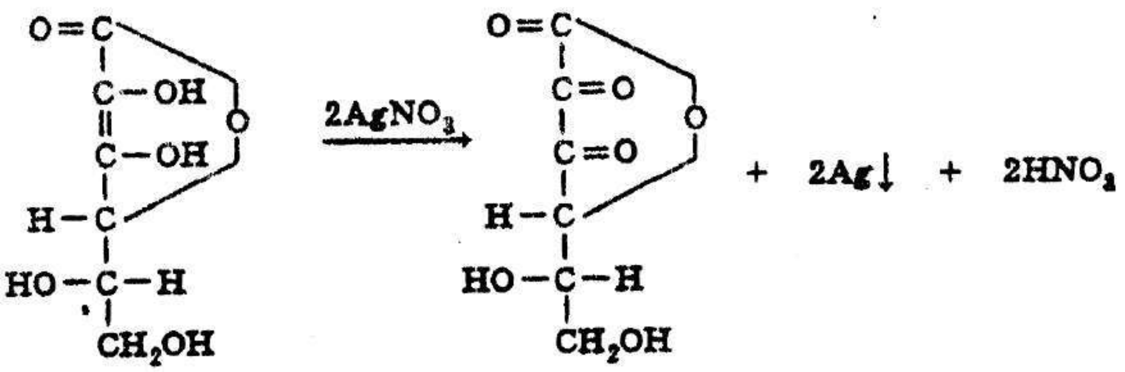
Кислотні властивості аскорбінової кислоти використовують також для випробування справжності. Після додавання карбонату натрію у водному розчині відбувається утворення натрієвої солі аскорбінової кислоти, яка з сульфатом заліза(Ш) утворює сіль темно-фіолетового кольору. Забарвлення зникає після додавання розведеної сірчаної кислоти.



Справжність аскорбінової кислоти встановлюють також реакцією «срібного дзеркала», оскільки вона виявляє відновлювальні властивості, окислюючись до дегідроаскорбінової кислоти.

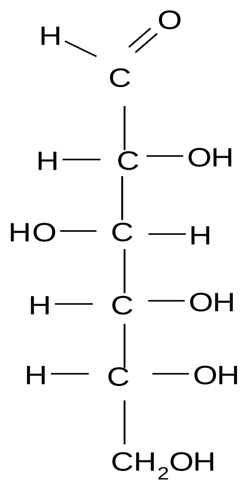
Виконання реакції

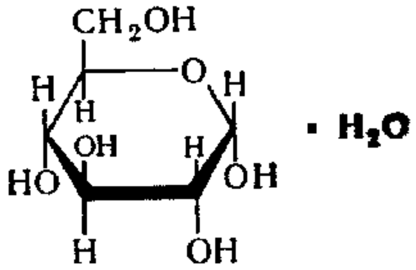
0.005 – 0.01 г препарату розчиняють у краплі води, додають краплю розчину нітрату срібла, утворюється темно-сірий осад металевого срібла.



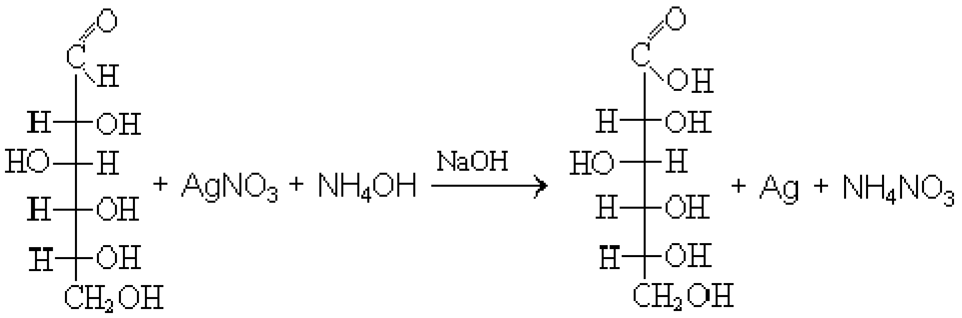
2. *Глюкоза $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$* М. маса. = 98,17 г/моль

Структура глюкози може бути представлена двома формулами:

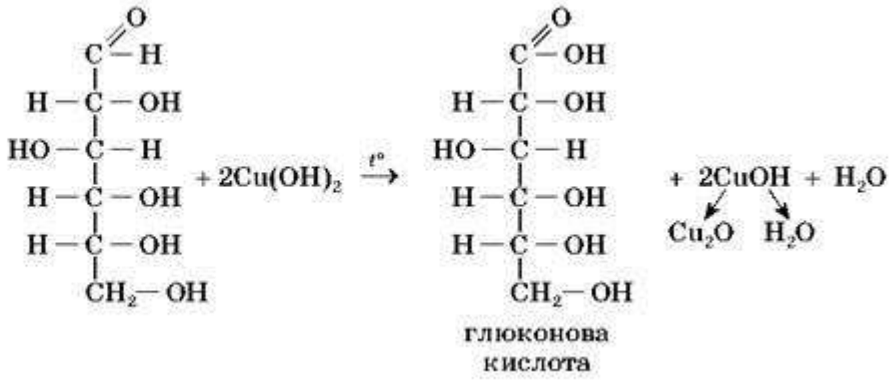




Справжність глюкози встановлюють за реакціями альдегідної групи: реакцією срібного дзеркала або реакцією з сульфатом міді у лужному середовищі, після руйнування аскорбінової кислоти дією 30 % розчину H_2O_2 та аміаку



.



(2)

Виконання реакцій

0,05-0,1 г порошку розчиняють у 1-2 мл води, додають по 2-3 краплі пергідролю та аміаку та кип'ятять 2-3 хв. Після охолодження проводять реакції на глюкозу (1) та (2).

1) 0,01 г препарату розчиняють у 1 мл води, додають 1-2 краплі нітрату срібла, 2-3 краплі розчину аміаку та нагрівають, виділяється металеве срібло у вигляді дзеркала або сірого осаду.

2) При додаванні сульфату міді та підлужуванні глюкоза утворює комплексну сполуку фіолетово-синього кольору. Ця реакція одночасно доводить наявність як гідроксильних, так і альдегідної, (що відновлює мідь при стоянні) груп.

Кількісне визначення

1. ***Аскорбінова кислота.*** Визначення аскорбінової кислоти проводять методом *алкаліметричного* або *йодометричного* титрування.

Методика визначення

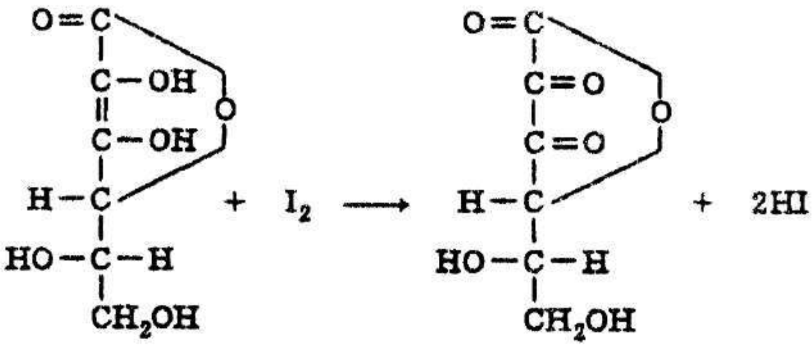
Масу одного порошку (Н) розчиняють у воді в мірному циліндрі на 10 мл, доводять об'єм розчину водою до 10 мл і перемішують.

Алкаліметричне визначення

У 2 мл отриманого розчину визначають аскорбінову кислоту титруванням 0.1000 н розчином гідроксиду натрію у присутності фенолфталеїну. Наявність ендіольного угруповання зумовлює кислотні властивості глюкози як одноосновної кислоти.

1 мл 0,1000 н розчину гідроксиду натрію відповідає 0,0176 г аскорбінової кислоти.

Йодометричне визначення



Відтитрують 2 мл отриманого розчину 0.1000 н розчином йоду до жовтого фарбування (без індикатора).

1 мл 0,1000 н розчину йоду відповідає 0.0088 г аскорбінової кислоти.

Вміст аскорбінової кислоти розраховують за 2 формулами: г та %.

$$m(C_6H_8O_6) = \frac{V \cdot T \cdot W \cdot K}{\cdot a}, \text{ г на 1 порошок;}$$

$$C(C_6H_8O_6) = \frac{V \cdot T \cdot 100 \cdot K}{2}, \text{\% в 2 мл розчину;}$$

W – об'єм мірного циліндра, в якому виробляли розведення;

A – об'єм розчину, взятий для аналізу (аліквоти);

V – об'єм робочого розчину, витраченого на титрування, мл;

T – титр по визначеній речовині – маса речовини, що визначається 1мл титрованого робочого розчину, г/мл;

K – коефіцієнт виправлення титрованого розчину (K=1, якщо концентрація розчину дорівнює 0,1000 н).

2. ***Глюкоза.*** Визначення глюкози проводять *рефрактометричним методом.*

Метод рефрактометрії використовують при сумарній концентрації речовин щонайменше 3-5 %. При меншій концентрації застосовувати його не рекомендується. ($n_P \rightarrow n_0$).

Методика визначення

Вимірюють при однаковій температурі:

показник заломлення води (n_0);

показник заломлення приготовленого розчину лікарської форми (n_P);

показник заломлення розчину аскорбінової кислоти, концентрація якого дорівнює отриманій титриметричним методом ($n_{аск}$);

Вміст глюкози в грамах (m) розраховують за формулою:

$$m(C_6H_8O_6) = \frac{[(n_P - n_0) - C \cdot F] \cdot W}{0{,}00142 \cdot 100 \cdot}, \text{ г}$$

С – концентрація аскорбінової кислоти у приготовленому розчині (%), знайдена методом титрування;

n_0 – показник заломлення води, виміряний за кімнатної температури;

n_P – показник заломлення розчину лікарської форми, виміряний за тієї ж температури;

W – об'єм розчину лікарської форми,

0,00142 – фактор показника заломлення безводної глюкози,

F – фактор показника заломлення знайденої концентрації аскорбінової кислоти (визначають за наведеною нижче формулою)

$$F_{àñê} = \frac{n_{ack} - n_0}{C_{ack}}$$

F – фактор показника заломлення показує приріст показника заломлення (n) даної речовини зі збільшенням його концентрації на 1 %;

$n_{аск.}$ – показник заломлення розчину аскорбінової кислоти.

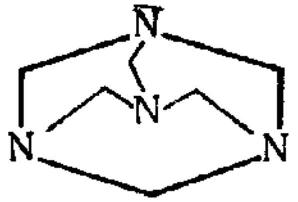
6.2. АНАЛІЗ ДВОКОМПОНЕНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ЕКСТРАКЦІЙНО-ТИТРИМЕТРІЧНИМ МЕТОДОМ

Аналіз лікарської форми:

Гексаметилентетраміна 1,0 г
Натрія саліцилата 2,0 г
Води дистильованої до 100,0 мл

Гексаметилентетрамін (уротропін) $(CH_2)_6N_4$, M = 140,19 г/моль

Легко розчиняється в воді та спирті, дуже погано розчиняється в ефірі.



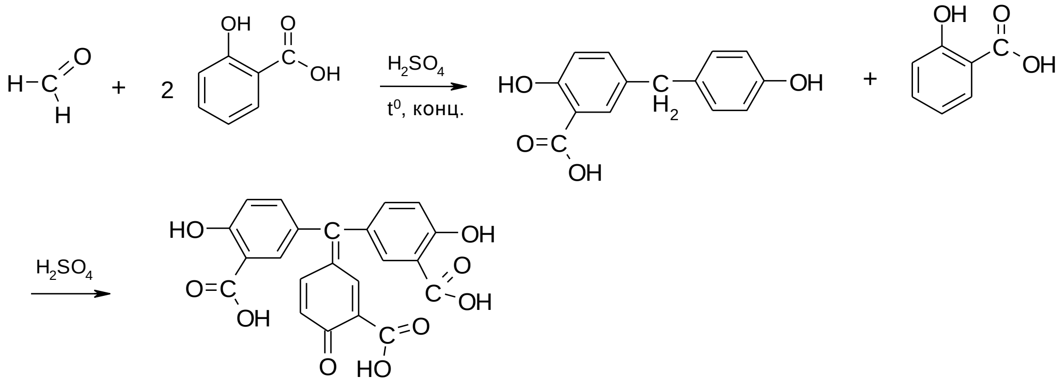
Натрия салицилат **$C_7H_5O_3Na$** M = 160,11 г/моль

Очень легко растворим в воде, практически не растворим в эфире.

Виконання реакції

1) *Натрия салицилат*: Випарюють 5-6 крапель лікарської форми насухо, додають 5-6 крапель концентрованої сірчаної кислоти та злегка підігрівають на водяній бані. З'являється червоне забарвлення.

$(CH_2)_6N_4 + 2H_2SO_4 + 6H_2O \longrightarrow 6HCOH + 2(NH_4)_2SO_4$



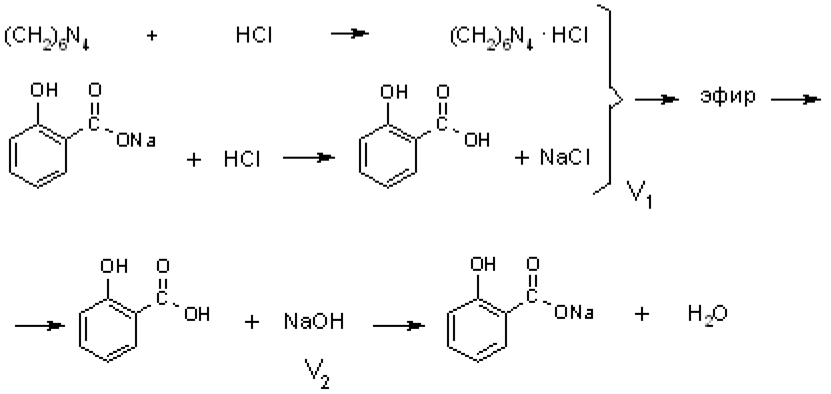
2) Визначення іона натрію

Графітова паличка, змочена лікарською формою та внесена в безбарвне полум'я пальника, забарвлює полум'я у жовтий колір.

<u>Кількісне визначення</u>

Визначення вмісту гексаметилентетраміну та натрію саліцилату екстракційно-титриметричним методом

Метод заснований на різній розчинності інгредієнтів, після їх обробки соляною кислотою, у воді та ефірі



Процес визначення також протікає дві стадії.

1) Спочатку визначають суму обох інгредієнтів. Для цього розчин лікарської форми титрують соляною кислотою у присутності ефіру. Вимірюють об'єм (HCl) – V_1. При цьому саліцилат натрію перетворюється на саліцилову кислоту, яка екстрагується ефіром.

2) Потім визначають вміст саліцилату натрію. Ефірний шар відокремлюють, доливають до нього воду, індикатор - фенолфталеїн та титрують розчином гідроксиду натрію. При цьому саліцилова кислота знову перетворюється на водорозчинний саліцилат натрію і реекстрагується у водну фазу. Коли реакція закінчується, перша зайва крапля лугу забарвлює водну фазу у рожевий колір. Вимірюють об'єм NaOH – (V_2).

3) Вміст гексаметилентетраміну розраховують по різниці об'ємів $V_1 – V_2$.

Методика визначення

1) Поміщають 2 мл лікарської форми в колбу для титрування з притертою пробкою, додають 5 мл ефіру та 2 краплі (не більше!) змішаного індикатора (метиловий оранжевий та метиленовий синій) і титрують 0.1000 н розчином соляної кислоти при енергійному збовтуванні до зміни зеленого фарбування нижнього водного шару в бузковий (V_1).

2) Усе зливають у ділильну вирву. Нижній водний шар зливають у вихідну колбу (він уже не потрібен), а ефірний шар – у нову суху колбу для титрування через фільтр із безводним сульфатом натрію. Водний шар промивають ефіром (2 рази на 5 мл). Отриманий ефірний шар відокремлюють і зливають у ту саму колбу.

3) До ефірного вилучення додають 5 мл води, 5-6 крапель розчину фенолфталеїну і титрують при сильному струшуванні 0.1000 н розчином гідроксиду натрію (V_2) до рожевого фарбування водного шару.

Примітка: *) До точної маси препарату, розчиненого в 5-10 мл води, додають ефір у такій кількості, щоб наприкінці титрування обсяг ефіру був не меншим за обсяг водної фази.

Наприклад: На аналіз взято 5 мл розчину, в якому містилося 0,1 г саліцилату натрію. На титрування 0,1 г натрію саліцилату повинно бути витрачено 0,1:0,0160 = 6,25 мл 0.1 н розчину HCl. Отже, об'єм водної фази наприкінці титрування становитиме 5 + 6,25 = 11,25 мл. Отже, при титруванні необхідно додати щонайменше 11 мл ефіру.

Вміст саліцилат натрію розраховують за формулою:

$$m(C_7H_5O_3Na) = V_2 \cdot K_2\, T_2 \cdot 100 / a, \text{ г}$$

1 мл 0,1000 н розчину гідроксиду натрію відповідає 0,0160 г натрію саліцилату.

Вміст гексаметилентетраміну розраховують за формулою:

$$m(CH_2)_6N_4 = \frac{(V_1K_1 - V_2K_2)\cdot T_1 \cdot 100 \cdot}{a}\ \%,$$

1 мл 0,1000 н розчину соляної кислоти відповідає 0,01402 г гексаметилентетраміну.

А – об'єм розчину, взятий для аналізу (аліквота);
V_1 – об'єм титрованого розчину HCl;
V_2 – об'єм титрованого розчину NaOH, витраченого на титрування, мл;
T_1 і T_2 – титри за визначаємою речовиною $(CH_2)_6N_4$ и $C_7H_5O_3Na$ – маса речовини, що визначається, відповідна 1 мл титрованого робочого розчину, г/мл;
K_1 и K_2 – коефіцієнти поправки титрованих розчинів HCl и NaOH відповідно; (*К*=1, якщо концентрація розчину дорівнює 0,1000 н).

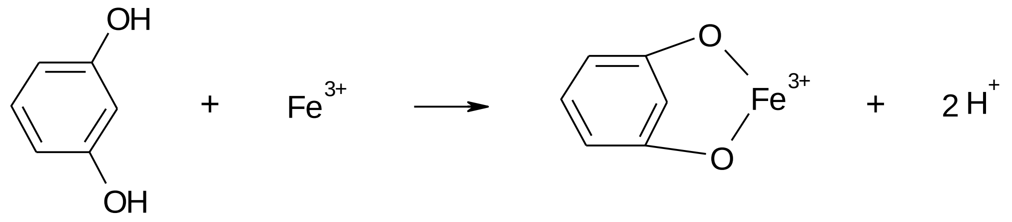
6.3. АНАЛІЗ ТРИКОМПОНЕНТНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Аналіз лікарської форми:

Кислоти борної 0,2
Резорцина 0,1
Цинка сульфата 0,025
Води до 10 мл

Ідентифікація

1. Резорцин. До 1 краплі лікарської форми додають 1 краплю хлориду заліза(III), утворюється синьо-фіолетове забарвлення, яке минає від додавання краплі розчину аміаку в буро-жовте.



2. Іон цинку. До 2 крапель лікарської форми додають 0.5 мл води, 2 краплі розчину гексаціаноферату (II) калію. Утворюється білий драглистий осад, не розчинний у розведеній соляній кислоті.

$$2\,ZnSO_4 + K_4[Fe(CN)_6] \longrightarrow Zn_2[Fe(CN)_6]\downarrow \text{бел.ос.} + 2K_2SO_4$$

3. Кислота борна. Кислоту борну визначають за утворенням борно-етилового ефіру (див. лабораторну роботу № 4)

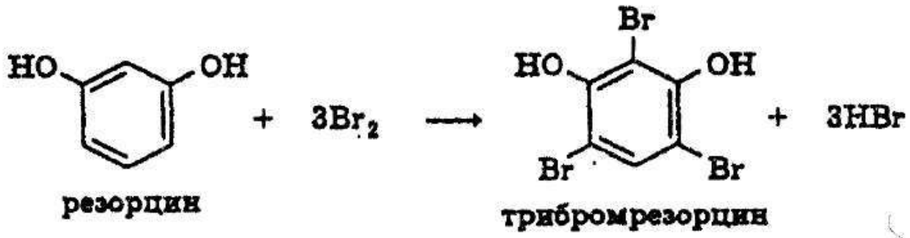
$$H_3BO_3 + 3C_2H_5OH \longrightarrow (C_2H_5O)_3B + 3H_2O$$

полум'я зеленого кольору

Кількісне визначення

1. **Резорцин.** Кількісне визначення резорцину ґрунтується на реакції галогенування. Бромід – броматометричне визначення резорцину виконують методом зворотного титрування 0,1000 н розчином бромату калію у присутності броміду калію.

$$KBrO_3 + 5KBr + 3H_2SO_4 \longrightarrow 3Br_2 + 3K_2SO_4 + 3H_2O$$



Надлишок титрованого бромату калію призводить до утворення еквівалентної кількості брому. При визначенні резорцину надлишок брому встановлюють йодометрично

$$Br_2 + 2KI \longrightarrow I_2 + 2KBr$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Методика визначення

До 1 мл лікарської форми, поміщеної в колбу місткістю 100 мл з притертою пробкою, додають 10 мл води, 10 мл 0,1000 н розчину бромату калію, 0,3 г броміду калію, 3 мл 50 %-ного розчину сірчаної кислоти, перемішують і залишають на 10 хвилин. Потім до суміші додають 0,5 г йодиду калію, суміш збовтують і залишають на 10 хвилин у темному місці. Після цього додають 2 мл хлороформу і титрують йод, що виділився 0,1 н розчином тіосульфату натрію. Паралельно проводять контрольний дослід.

Зміст резорцину розраховують за формулою:

$$mC_6H_4(OH)_2 = \frac{(V_1K_1 - V_2K_2)\cdot T_1 \cdot 100 \cdot}{a}, \text{ г}$$

1 мл 0,1 н розчину бромата калія відповідає 0,001835 г резорцина.

a – об'єм розчину, взятий для аналізу (аліквота);

V_1 – об'єм титрованого розчину $KBrO_3$;

V_2 – об'єм титрованого розчину $Na_2S_2O_3$, витраченого на титрування, мл;

T_1 – титр по визначеній речовині $C_6H_4(OH)_2$ – маса речовини, що визначається, відповідна 1мл титрованого робочого розчину, г/мл;

K_1 и K_2 – коефіцієнти поправки титрованих розчинів $KBrO_3$ и $Na_2S_2O_3$ відповідно; (K=1, якщо концентрація розчину дорівнює 0,1000 н).

2. Цинку сульфат. Визначають трилонометричним методом з індикатором: чорний кислотний хром спеціальний.

Методика визначення

До 1 мл лікарської форми додають 5 мл аміачного буферного розчину і повільно при збовтуванні титрують з мікробюретки 0,01 М розчином трилону Б (індикатор – кислотний хром чорний спеціальний) до синього забарвлення.

1 мл 0.01 М розчину трилону Б відповідає 0,002875 г цинку сульфату.

3. **Кислота борна.** Борну кислоту визначають методом алкаліметричного титрування з додаванням гліцерину з окремої порції лікарської форми (див. лабораторну роботу № 1).

Методика визначення.

До 0,5 мл лікарської форми додають 1 мл води, 3 мл гліцерину (нейтралізованого за фенолфталеїном) і титрують при збовтуванні з мікробюретки 0,1000 моль/л розчином гідроксиду натрію до рожевого забарвлення розчину.

1 мл гідроксиду натрію відповідає 0,006183 г борної кислоти.

Вміст цинку сульфату та борної кислоти розраховують за формулою:

$$m = \frac{\boldsymbol{V} \cdot \boldsymbol{T} \cdot \text{Н} \cdot \text{К}}{\boldsymbol{a}}$$

a – об'єм розчину, взятий для аналізу (аліквота);
V – об'єм титрованого розчину, витраченого на титрування, мл;

T – титр по визначеній речовині – маса речовини, що визначається і реагує з 1мл титрованого робочого розчину, г/мл;

H – об'єм лікарської форми;

K – коефіцієнт поправки титрованого розчину (К=1, якщо концентрація розчину дорівнює 0,1000 н).

ПЕРЕЛІК ПИТАНЬ ДО ЗАЛІКУ

1. Об'єкти, які підлягають хімічному контролю. Поняття: «лікарська речовина», «лікарський препарат», «лікарська форма», «лікарська сировина», «допоміжні речовини».

2. Допоміжні речовини та їх значення при виробництві лікарських форм. Класифікація домішків. Антиоксиданти та консерванти. Коріганти запаху та смаку. Барвники. Контроль якості та концентрації допоміжних речовин.

3. Система контролю якості лікарських препаратів в умовах хіміко-фармацевтичного підприємства та контрольно-аналітичних лабораторій.

4. Порівняння описання лікарських речовин та лікарських форм.

5. Лікарські форми, їх класифікація, особливості аналітичного визначення компонентів. Оцінка якості лікарських форм.

6. Внутрішній аптечний контроль якості лікарських препаратів.

7. Критерії оцінки якості лікарських речовин та лікарських форм.

8. Специфічні особливості фармакопейного аналізу Експрес-аналіз.

9. Основні критерії фармацевтичного аналізу.

10. Класифікація методів фарманалізу в залежності від наважки. Відносна похибка під час аналізу індивідуальних лікарських речовин та лікарських форм.

11. Загальні принципи випробування якості лікарських речовин. Аналітичний ефект.

12. Фізичні властивості та фізичні константи, які підтверджують справжність лікарських речовин.

13. Визначення основних фізичних констант (температур плавлення, кипіння, густини, розчинності, в'язкості).

14. Ідентифікація неорганічних лікарських речовин. Типи хімічних реакцій. Приклади визначення катіонів та аніонів в лікарських препаратах.

15. Ідентифікація елементорганічниxх лікарських речовин. Види мінералізації. Якісний елементний аналіз.

16. Загальні хімічні реакції, які використовуються для ідентифікації органічних лікарських речовин.

17. Реакції утворення солей та комплексних сполук, які використовуються для ідентифікації органічних лікарських речовин. Особливості хлориду заліза(III), як аналітичного реагента.

18. Осаджувальні або «загальноалкалоїдні» реактиви.

19. Спеціальні реактиви на алкалоїди (конц. сірчана кислота та її суміші з іншими реактивами.)

20. Джерела та причини недоброякісності лікарських речовин. «Сліди» та домішки. Види домішків. Основні критерії доброякісності. Шляхи визначеня максимального вмісту домішків.

21. Загальні випробування на присутність домішків неорганічних речовин. Еталонні розчини: стандартні та робочі. Первинні та вторинні стандарти.

22. Методи визначення води та летючих речовин.

23. Засоби встановлення pH середовища.

24. Оцінка доброякісності водних розчинів, масел, жирів, складних етерів.

25. Особливості кількісного аналізу лікарських речовин.

26. Гравіметричний метод: основні етапи, осаджувальна та вагова форми. Визначення вологості, сульфатів та силікатів в лікарських препаратах.

27. Метод титриметрії в фармацевтичному аналізі. Титрування у водному та в змішаних розчинниках. Метод нейтралізації. Правила вибору індикаторів.

Поєднання титріметрії з попередньою етерифікацією та гідролізом. Поняття про фактор титрування.

28. Принцип застосування неводного титрування органічних основ та їх солей. Неводне титрування галогені дів четвертинних амонієвих основ та органічних речовин, які мають кислотні властивості.
29. Йодатометричне та броматометричне визначення лікарських речовин.
30. Використання перманганатометрії, дихроматометрії, церіметрії в фарманалізі.
31. Прямий та зворотній способи аргентометричного визначення лікарських речовин. Методи Мора, Фаянса, Фольгарда.
32. Нітритометрія. Встановлення точки еквівалентності при потенціометричному титруванні.
33. Використання спектроскопії та рефрактометрії при ідентифікації та аналізі лікарських форм.
34. Використання УФ та видимої спектрофотометрії для встановлення якісного та кількісного вмісту лікарських речовин.
35. Сполучення спектрофотометричних методів з титріметрією (метод фотометричного титрування). Комбіновані екстракційно-спектрофотометричні та сорбційно-спектрофотометричні методи аналізу.

Метод твердофазної спектроскопії при визначенні ступеня білизни порошкоподібних лікарських форм.

36. Якісний та кількісний експрес-аналіз.

37. Особливості аналізу багатокомпонентних лікарських форм. Методи розділення та концентрування.

38. Аналіз концентрованих розчинів та полуфабрикатів.

39. Аналіз нестійких лікарських форм, що швидко псуються.

40. Відбирання проби та взяття наважки твердих м'яких, рідких та газоподібних лікарських форм. Розрахунок маси лікарської форми для аналізу.

41. Підготування лікарської форми для аналізу. Видокремлення лікарської речовини з лікарської форми. Приклади.

42. Аналіз мазевих та порошкових лікарських форм.

43. Опрацювання результатів вимірів, отриманих титриметричним та фізико-хімічними методами.

44. Нормативно-технічна документація, що регламентує контроль якості лікарських форм. Норми кількісних відхилень, які допускаються «Державною Фармакопією України» та «Государственной фармакопеей СССР – XI». Основні принципи системи стандартизації лікарських засобів в Україні.

45. Методи розділення та концентрування при аналізі рідинних, твердих та дисперсних ЛФ: кінетичні методи (седиментація, діаліз), екстракція, возгонка, соосадження, хроматографія.

Рекомендована література

1. Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, І. С. Гриценко, І. В. Українець та ін. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 560 с.
2. Фармацевтичний аналіз: навчальний посібник / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко [та ін.]; за загальною ред. В. А. Георгіянц; Національний фармацевтичний університет. – Харків: Золоті сторінки; НФаУ, 2013. – 550 с.
3. The British Pharmacopoeia. – 12th ed. – London: HMSO, 2015. – 6024 p.
4. Державна Фармакопея України. Перше видання. – Х.: РІРЕГ, 2001 –531 с.
5. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III–IV рівнів акредитації /П. О. Безуглий, В. О. Грудько, С. Г. Леонова та ін.; за ред. П. О. Безуглого. – Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. – 240 с.
6. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків, 2015. – Т. 1. – 1135 с.
7. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид., Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
8. Сучасна концепція забезпечення якості лікарських засобів: Колективна монографія / за наук. ред. Н. О. Ветютневої. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. – 400 с.
9. Стандартизація фармацевтичної продукції / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов, В. Стецiв, Ю. Підпружников. – Харків: Морион, 2012. – 728 с.
10. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004. – К.: МОЗ України, 2004. – 14 с. – (Стандарт МОЗ України).

11. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х томах / Под ред. член-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского – Харьков: изд. «НТМТ», 2011. т. 2. – 474 с.
12. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х томах / Под ред. член-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского – Харьков: изд. «НТМТ», 2011 г. т. 1. – 464 с.
13. Лабораторные работы по фармацевтической химии. Под ред. Беликова В. Г, 1989 г. М., «Высшая школа».
14. Порядок здійснення державного контролю якості лікарських засобів. – Постанова КМУ від 03.02.2010 № 260.
15. Порядок здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну. – Постанова КМУ від 14.09.2005 № 902.
16. Порядок відбору зразків лікарських засобів для лабораторного аналізу під час здійснення державного контролю якості таких засобів. – Постанова КМУ від 03.02.2010 № 260.
17. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – К.: МОЗ України, 2009. – 27 с. – (Стандарт МОЗ України).
18. Георгиевский В. П., Георгиевский Г. В., Зинченко А. А., Куликов А. Ю., Назарова Е. С., Колиснык А. В. Хроматографические методы в аналитическом обеспечении создания и контроля качества лекарственных средств в Украине / Под ред. член-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. – Харьков: изд. «НТМТ», 2016. – 288 с.
19. Левашова И. Г., Мурашко А. Н., Подпружников Ю. В. Надлежащие практики в фармации: учебник. – К.: МОРИОН, 2006. – 256 с.

Навчальне видання

Рахлицька Олена Михайлівна
Щербакова Тетяна Михайлівна
Гузенко Олена Михайлівна
Хома Руслан Євгенійович

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
до лабораторних робіт
для студентів факультету хімії та фармації

Електронне практичне видання

В авторській редакції

Затвердж. авт. 22.09.2022. Шрифт Times New Roman.
Обсяг 2,4 МБ. Зам. № 2490.

Видавець і виготовлювач
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Свідоцтво суб’єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.
65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12, Україна
Тел.: (048) 723 28 39, e-mail: druk@onu.edu.ua