



Государственное автономное
профессиональное
образовательное учреждение
«Казанский медицинский колледж»

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В АПТЕЧНЫХ УСЛОВИЯХ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

Специальность: 33.02.01. «Фармация»

Группа : 5301

Работу выполнил(а): Каримова Миляуша
Дамировна

Руководитель: Кручинина И.В.

Рецензент: Ганеев Р.Р.

Казань, 2016 г.

Актуальность темы

Актуальность выбранной темы в том, что метод кислотно-основного титрования очень широко применяется в фармацевтическом анализе. Много лекарственных субстанций по химической природе являются основаниями или кислотами, и поэтому их количественное определение возможно с помощью **Ацидиметрии** и **неводных сред титрии**.
еще больше расширяет возможности кислотно-основного титрования, а возможность фиксации конечной точки титрования физическими методами делает кислотно-основное титрование одним из важнейших методов фармакопейного анализа.



Цель работы

На основании этого была определена цель дипломной работы

Цель исследования – теоретически и экспериментально показать значимость титриметрического метода - кислотно-основного титрования в анализе различных экстемпоральных лекарственных форм.

Объектом исследования является производственная аптека №361 ГУП «Таттехмедфарм».

Предмет исследования – экстемпоральные лекарственные формы разного состава, содержащие лекарственные вещества кислотного и щелочного характера.



Задачи исследования

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

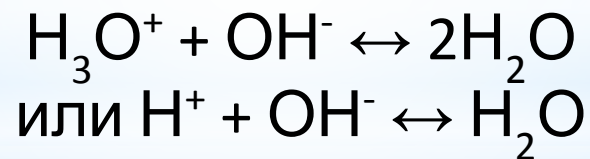
1. Определить место и роль метода кислотно-основного титрования во внутриаптечном контроле лекарственных форм;
2. Выявить преимущества и недостатки данного метода анализа;
3. Провести внутриаптечный контроль разных лекарственных форм, применяя метод кислотно-основного титрования;
4. Сформулировать выводы и рекомендации по результатам исследования.

ГЛАВА 1. Кислотно – основное титрование в анализе лекарственных форм

Сущность и методы кислотно-основного

Кислотно-основное титрование – это экспериментальная методика определения концентрации кислоты либо основания, используемая преимущественно в количественном химическом анализе.

Методы кислотно-основного титрования основаны на использовании реакции нейтрализации (реакции между кислотами и основаниями):



В качестве титрантов в кислотно-основном титровании применяют в основном растворы сильных кислот (HCl , H_2SO_4) и сильных оснований (KOH , NaOH).

ГЛАВА 1. Кислотно – основное титрование в анализе лекарственных форм

В зависимости от титранта различают методы *ацидиметрического* и *алкалиметрического* титрования.

Ацидиметрическое титрование применяют для определения сильных и слабых оснований и некоторых солей слабых кислот,

например NaOH, NH₄OH, аминов.

Алкалиметрическое титрование применяют для определения сильных и слабых кислот и некоторых солей слабых оснований, например HCl, H₃BO₃, CH₃COOH, фенолов, хлоридов очень слабых органических оснований, используемых в качестве лекарственных препаратов, и т.д.



ГЛАВА 1. Кислотно – основное титрование в анализе лекарственных форм

Достоинства и недостатки метода

К *достоинствам* метода кислотно-основного титрования относятся:

- высокая точность (0,1–0,2%);
- устойчивость рабочих растворов;
- наличие большого количества рН-индикаторов для фиксирования конечной точки титрования;
- обширная область практического применения.

Основные *недостатки* метода:

- неселективность при титровании смеси протолитов;
- недостаточно высокое значение константы равновесия при титровании очень слабых протолитов.

ГЛАВА 1. Кислотно – основное титрование в анализе лекарственных форм

Внутриаптечный контроль (ВАК)

Внутриаптечный контроль – это комплекс мероприятий, направленных на своевременное предупреждение и выявление ошибок, неточностей, возникающих при изготовлении, оформлении и отпуске лекарств.



К обязательным видам внутриаптечного контроля относятся: письменный, органолептический и контроль при отпуске.

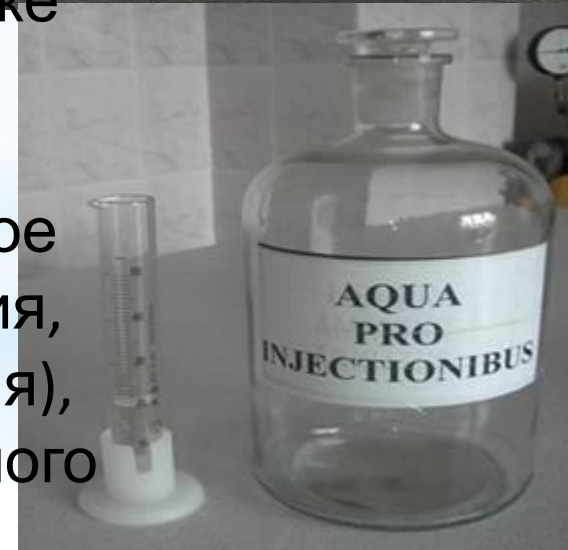
К выборочным – опросный и физический.

ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

Материал и методы исследования

Материал исследования: экстенпоральные лекарственные формы разного состава, содержащие лекарственные вещества кислотного и щелочного характера, изготовленные в производственной аптеке №361 ГУП «Таттехмедфарм».

Методы исследования: кислотно-основное титрование – алкалометрия и ацидиметрия, осадительное титрование (аргентометрия), методы окислительно – восстановительного титрования, комплексонометрия.



ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

При анализе данной лекарственной формы я провела следующие виды контроля:

Органолептический контроль (проводится **обязательно** согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 июля 1997 г. № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях»): прозрачная жидкость без цвета, без запаха солено-щелочного вкуса.

Так как этот раствор для парентерального введения **обязательно** измеряем **pH раствора**, с помощью лакмусовой индикаторной бумаги **pH = 6,0-7,0**

ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

Физический контроль: **обязателен** (согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 июля 1997 г. №214 «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях»)

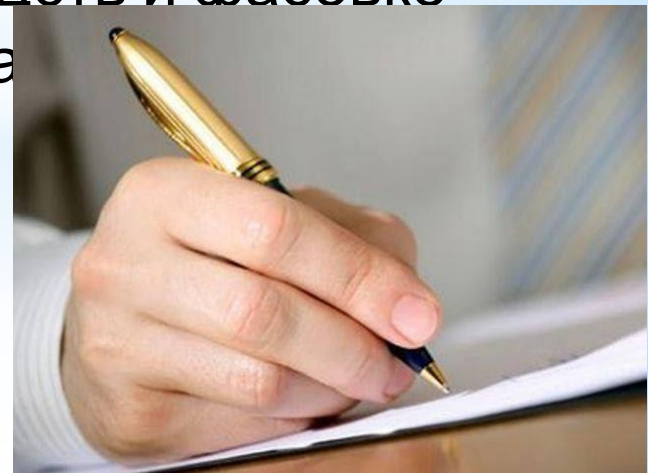
Находим отклонения в общем объеме лекарственной формы для 100мл (согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 октября 1997 г. N 305 «О нормах отклонений, допустимых при приготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»)

100мл – 100%

x – ±3%

x = ±3мл

[97 ÷ 103]

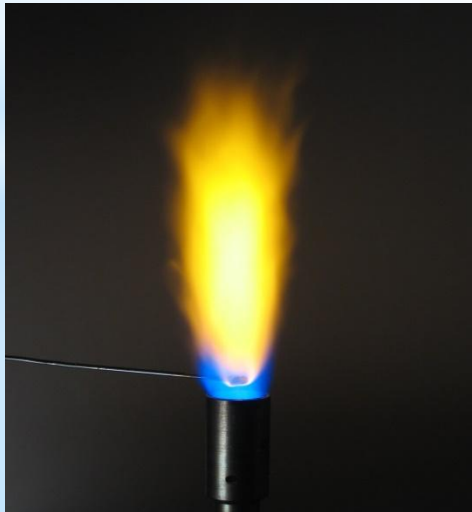
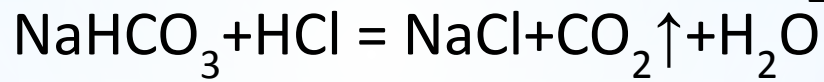


ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

Качественный анализ:

на ион натрия (Na^+): окрашивание бесцветного пламени горелки в жёлтый цвет;

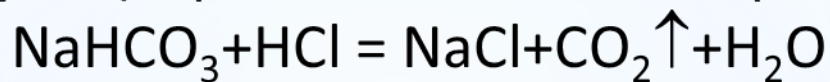
на гидрокарбонат-ион (HCO_3^-): к 3-4 каплям раствора лекарственной формы прибавляем 2-3 капли хлористоводородной кислоты (HCl), наблюдается бурное выделение пузырьков углекислого газа (CO_2):



ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

Количественный анализ:

Метод **ацидиметрия** (вариант вытеснения, прямое титрование)



$$\text{Э} = \text{М.м} = 84,01$$

$$T_{\text{NaHCO}_3} = \frac{C_{\text{HCl}} \cdot \text{М.м.}}{1000} = \frac{0,1 \cdot 84,01}{1000} = 0,008401 \text{ г/мл}$$

Находим А (навеску) – содержание вещества в 1 мл ЛФ

5,0 – 100 мл

X – 1 мл

$$X = 0,05$$

Приблизительный объем титранта:

$$V_{\text{HCl}}^{0,1\text{N}} \frac{0,05}{0,008401} = 5,95 \text{ мл (очень много! больше 2 мл) } \gg [0,5- 2]$$

ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

Разбавим лекарственную форму в 5 раз, то есть 1:5 (1мл ЛФ + 4мл H₂O)

значит на анализ уйдет в 5 раз меньше

$$\frac{V}{5} = \frac{5,95}{5} \approx 1,19$$

a= 1мл (аликвота, кол-во ЛФ, которое возьмем на анализ)

Методика: к 1мл разбавленной лекарственной формы прибавляем 1-2 капли индикатора метилового оранжевого и титруем 0,1М раствором хлористоводородной кислоты (HCl) до розового окрашивания.

На анализ ушло **1,18 мл** 0,1М раствора хлористоводородной кислоты (HCl)

$$x(\text{NaHCO}_3) = \frac{V_{\text{HCl } 0,1\text{N}} \cdot K \cdot 0,008401\text{г/мл} \cdot 5 \cdot 100}{1 \cdot 1} = \frac{1,18 \text{ мл} \cdot 1 \cdot 0,008401 \cdot 5 \cdot 100}{1 \cdot 1} =$$

4,95 г



ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

Расчет допустимых отклонений (согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 октября 1997 г. N 305 «О нормах отклонений, допустимых при приготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»):

5,0 – 100%

$x = \pm 4\%$

$x = \pm 0,2$

[4,8÷5,2]

Заключение: лекарственная форма приготовлена удовлетворительно, так как фактическое содержание натрия гидрокарбоната укладывается в нормы допустимых отклонений.

ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

2) *Rp.: Acidi acetylsalicylici 0,2*
Asidi ascorbinisi 0,1
Sacchari 0,2
M.fiat pulvis
D.t.d.№10
S. По 1 порошку 3 раза в день.



Это лекарственная форма для внутреннего применения, применяется в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего, жаропонижающего средства.

ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

При анализе данной лекарственной формы я провела следующие виды контроля:

Органолептический контроль (проводится **обязательно** согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 июля 1997 г. № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях»): белый кристаллический порошок кисловато- сладкого вкуса со слабым характерным запахом.

Физический контроль: (проводится **выборочно** согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 июля 1997 г. № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях»).

ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

Рассчитываем отклонения в массе отдельных порошков для лекарственной формы (согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 октября 1997 г. № 305 «О нормах отклонений, допустимых при приготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»)

$$0,5 - 100\%$$

$$X - \pm 5\%$$

$$X = \pm 0,025$$

$$[0,47 \div 0,52]$$



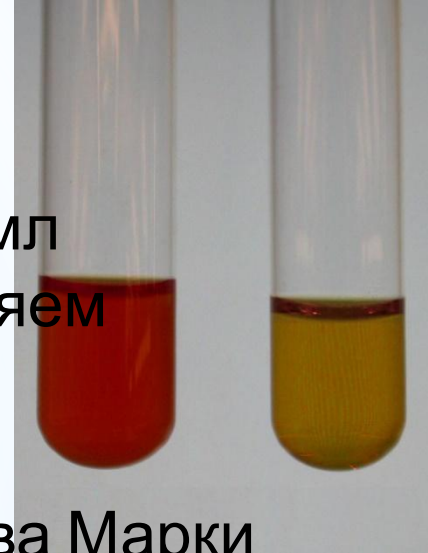
ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

Качественный анализ:

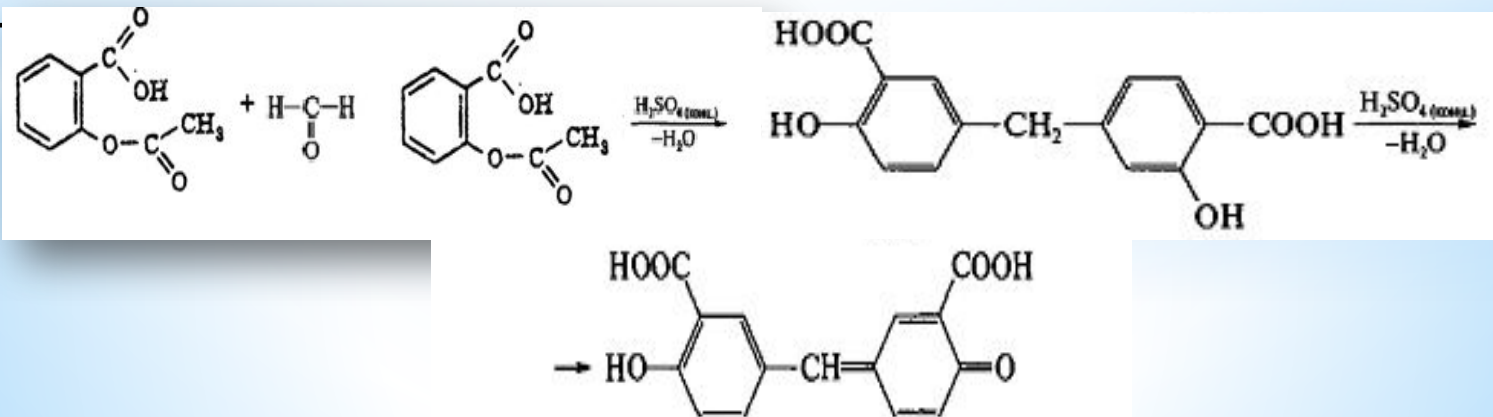
на ацетилсалициловую кислоту:

а) 0,01 порошка несколько секунд кипятим в 1мл воды очищенной. После охлаждения прибавляем 1-2 капли раствора хлорида железа (FeCl_3), раствор окрашивается в оранжевый цвет.

б) к 0,02 порошка добавляем 3-4 капли реактива Марки (раствор формальдегида в H_2SO_4 (конц.)) и слегка нагреваем, наблюдается красное окрашивание

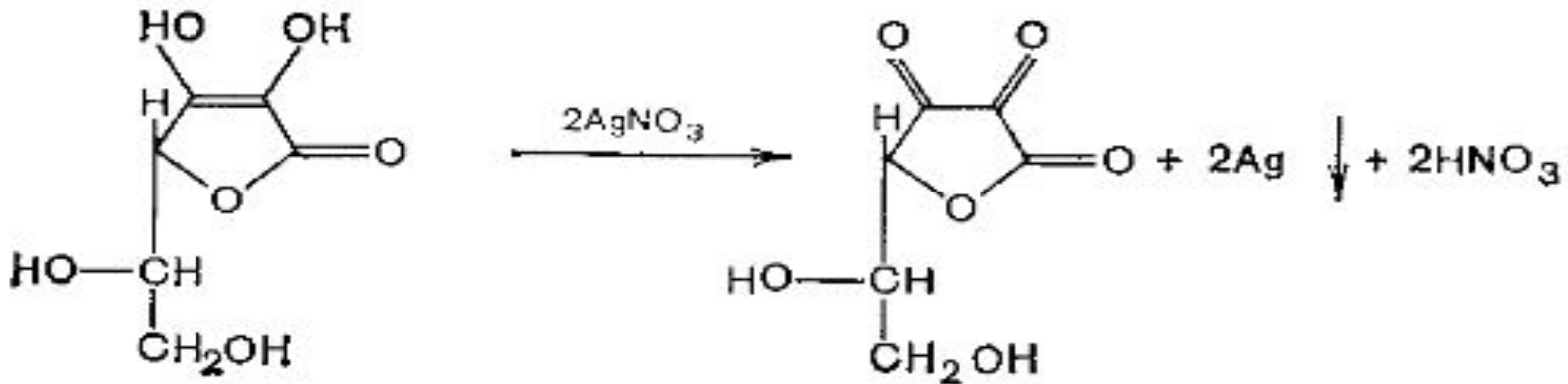


рас-



ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

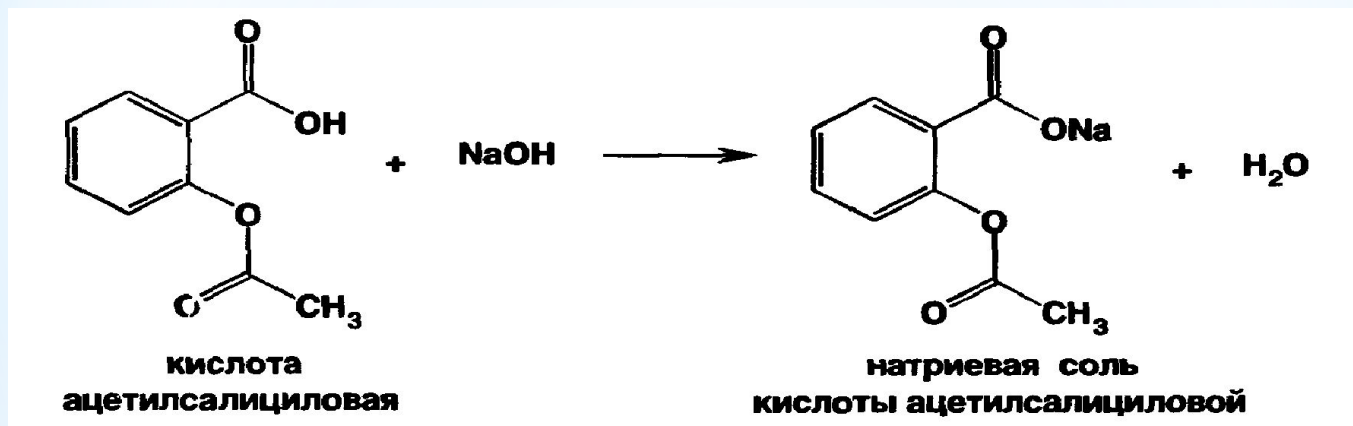
на аскорбиновую кислоту: к нескольким кристалликам порошка прибавляем 1-2 капли AgNO_3 , наблюдается выпадение темного осадка.



ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

Количественный анализ:

определение содержания ацетилсалициловой кислоты методом **алкалиметрии** (метод нейтрализации)



$$Э = M.м = 180,16 \text{ г/моль}$$

$$T_{\text{ацет.кисл.}} = \frac{C_{\text{NaOH}} \cdot M.м.}{1000} = \frac{0,1 \cdot 180,16}{1000} = 0,018016 \text{ г/мл}$$

A = 0, 2 (содержание аспирина на 1 порошок)

ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

Приблизительный объем титранта:

$$V_{NaOH}^{0,1N} \frac{0,2}{0,018016} = \mathbf{11,1 \text{ мл (очень много!)}$$

Поэтому возьмем только $\frac{1}{10}$ часть порошка $\Rightarrow \frac{a}{10} = \frac{0,5}{10} = \mathbf{0,05}$

(на анализ) $\Rightarrow \frac{V}{10} = \frac{11,1}{10} = \mathbf{1,1 \text{ мл}}$ (примерно уйдет)

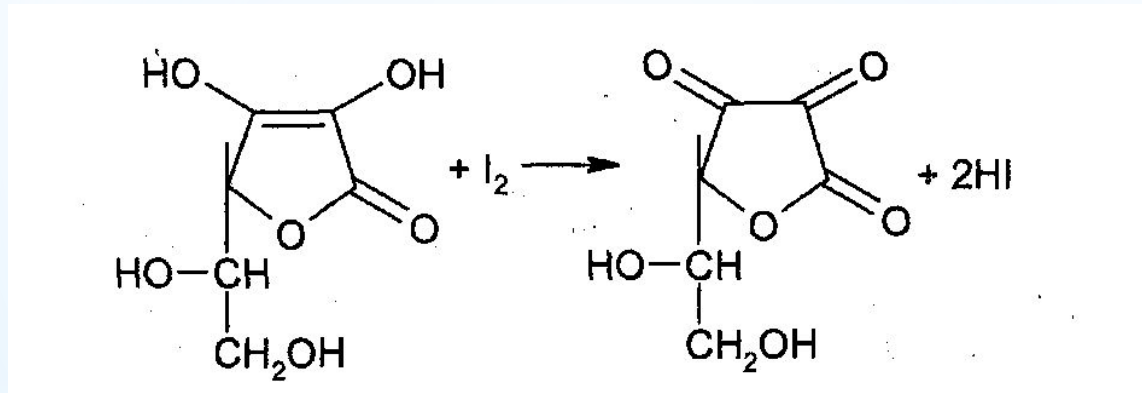
Методика: к 0,05 порошка прибавляем 2мл спирта, нейтрализованного гидроксидом натрия по фенолфталеину, 2-5 капель индикатора фенолфталеина и титруем 0,1 н. раствором гидроксида натрия до розового окрашивания.

На анализ ушло **1 мл** титранта.

$$\begin{aligned} x(\text{ацетсал. кисл.}) &= \frac{V_{NaOH}^{0,1N} \cdot K \cdot 0,018016 \cdot 0,5}{0,05} = \frac{1,0 \text{ мл} \cdot 1 \cdot 0,018016 \cdot 0,5}{0,05} \\ &= \mathbf{0,18 \text{ г}} \end{aligned}$$

ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

2) Определение содержания кислоты аскорбиновой методом йодометрии.



$$Э = \frac{1}{2} \text{ М.м} = \frac{1}{2} \cdot 176,13 = 88,06 \text{ г/моль}$$

$$T_{\text{аскор.кисл.}} = \frac{C_{I_2} \cdot \frac{1}{2} \text{ М.м.}}{1000} = \frac{0,1 \cdot \frac{1}{2} \cdot 176,13}{1000} = 0,008806 \text{ г/мл}$$

ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

A = 0, 1 (содержание аскорбиновой кислоты на 1 порошок)

Приблизительный объем титранта:

$$V_{I_2}^{0,1N} \frac{0,1}{0,008806} = \mathbf{11,35 \text{ мл (очень много!)}$$

Поэтому возьмем только $\frac{1}{10}$ часть порошка $\Rightarrow \frac{a}{10} = \frac{0,5}{10} = \mathbf{0,05}$

(на анализ) $\Rightarrow \frac{V}{10} = \frac{11,35}{10} = \mathbf{1,13 \text{ мл}}$

Методика: 0,05 порошка растворяем в 5 мл воды очищенной и титруем 0,1 н. раствором йода до слабо-желтого окрашивания.

На анализ ушло **1,14 мл** 0,1 н. раствора йода.

$$\begin{aligned} x(\text{аскор. кисл.}) &= \frac{V_{I_2}^{0,1N} \cdot K \cdot 0,008806 \cdot 0,5}{0,05} \\ &= \frac{1,14 \text{ мл} \cdot 1 \cdot 0,008806 \cdot 0,5}{0,05} = \mathbf{0,1 \text{ мл}} \end{aligned}$$

ГЛАВА 2. Анализ лекарственных форм в условиях аптеки с применением метода кислотно-основного титрования

Расчет допустимых отклонений (согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 октября 1997 г. № 305 «О нормах отклонений, допустимых при приготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»):

Ацетилсалициловая кислота	Аскорбиновая кислота
0,2–100%	0,1–100%
$X \pm 10\%$	$X \pm 10\%$
$X = \pm 0,02$	$X = \pm 0,01$
$[0,18 \div 0,22]$	$[0,09 \div 0,11]$

Заключение: лекарственная форма приготовлена удовлетворительно, так как фактическое содержание кислоты ацетилсалициловой и кислоты аскорбиновой укладывается в нормы допустимых отклонений (НДО).

Заключение

Мной было проанализировано 6 лекарственных форм разного состава и фармакологического действия. В ходе исследования я применяла такие методы титриметрического анализа как ацидиметрия и алкалиметрия (кислотно-основное титрование), метод осадительного титрования - аргентометрия, методы окислительно-восстановительного титрования как йодометрия. Данные методы сочетала между собой при выполнении количественного определения.

При анализе лекарственных форм я провела следующие виды контроля: обязательные – письменный, органолептический контроль, контроль при отпуске, полный химический контроль, выборочно - физический контроль (обязательно у инъекционных растворов). У стерильных растворов определяла pH.

Выводы

На основании проведенного исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. В анализе лекарственных форм методы кислотно-основного титрования применяют для количественных определений как неорганических, так и органических фармацевтических препаратов.

2. Все лекарственные формы приготовлены удовлетворительно так как фактическое содержание лекарственных веществ укладывается в нормы допустимых отклонений (НДО), значит соблюдалась правильная и последовательная технология при изготовлении лекарственных форм, соблюдался санитарный режим в аптеке и положения Приказа Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 июля 1997 г. №214 «О контроле качества лекарственных средств,



Выводы

3. При выполнении внутриаптечного контроля я под руководством провизора-аналитика проводила необходимые расчеты количественного содержания, составляла методики и по ним проводила анализ, результаты всех видов контроля я заносила в журналы специальной формы (Приложения А, Б).

4. Расчет физического контроля и норм допустимых отклонений лекарственных веществ в лекарственных формах я проводила согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 октября 1997 г. N 305 «О нормах отклонений, допустимых при приготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».

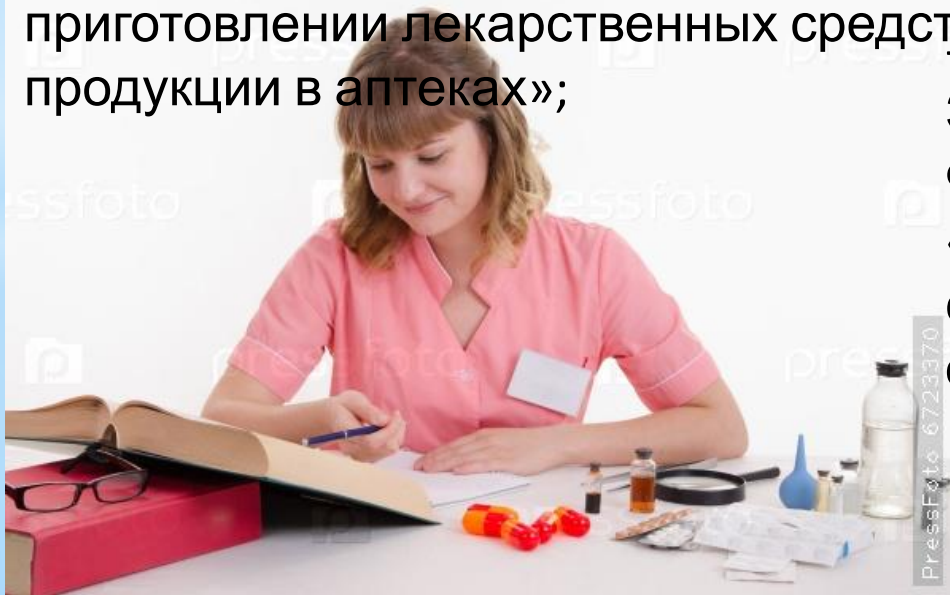
5. При выполнении качественного анализа мной были проведены реакции образования газо-



Рекомендации

1. При выполнении экспресс - анализа в аптеке студентам необходимо знать теоретические основы фармацевтического анализа, руководствоваться нормативными документами по контролю качества ЛВ :

- Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 июля 1997 г. № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях»;
- Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16 октября 1997 г. № 305 «О нормах отклонений, допустимых при приготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»;
- Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 21 октября 1997 г. N 309 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)»



2. На практических занятиях по *МДК 02.02. Контроль качества лекарственных средств* студентам необходимо применять на практике все виды внутриаптечного контроля, уметь составлять методики качественного и количественного определения, пользоваться формулами расчета при титриметрических методах определения лекарственных веществ (в граммах, в процентах) в лекарственных формах.





***Благодарю всех
за внимание***