

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»
(НовГУ)

Институт медицинского образования

Кафедра фармации

Методическая разработка
к лабораторному занятию
по дисциплине **«Фармацевтическая химия»**
для преподавателей и студентов V курса
специальность 060108 «Фармация»

Тема:
**«АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ»**

Составитель:
доцент кафедры фармации
_____ Г.А. Антропова

Принята на заседании кафедры
зав кафедрой фармации
_____ Л.Б. Оконенко

« _____ » _____ 20 ____ г

Великий Новгород
2011

Тема: «АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ»

Методические указания предназначены для управления самостоятельной работой студентов как при самоподготовке к практическим занятиям, так и при непосредственной работе на них.

Обоснование темы

Внутриаптечный контроль качества лекарственных средств (ЛС) включает не только аналитический контроль, но и систему мероприятий, которые обеспечивают правильное хранение, приготовление и отпуск лекарств. Он основан на строгом соблюдении фармацевтического и санитарного режима в аптеке.

В настоящее время, несмотря на увеличение использования ЛС промышленного приготовления, существенное количество лек. форм (ЛФ) изготавливается в аптечных учреждениях по индивидуальным рецептам и требованиям ЛПУ. Внутриаптечный контроль осуществляется в соответствии с «Инструкцией по контролю качества ЛС, изготавливаемых в аптеках», утвержденной приказом МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г. В ней предусмотрены все необходимые мероприятия, обеспечивающие изготовление в аптеках лекарств, качество которых соответствует требованиям, регламентированным РФ, действующими приказами и инструкциями. Все ЛС, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам и требованиям ЛПУ, а также фасовка, концентраты и полуфабрикаты подвергаются внутриаптечному контролю. Система внутриаптечного контроля предусматривает проведение предупредительных мероприятий, органолептический контроль, письменный контроль, опросный контроль, физический контроль, химический контроль и контроль при отпуске. Химический контроль основан на выполнении либо только качественного анализа (установление подлинности и чистоты), либо полного химического контроля, включающего в себя качественный анализ и количественное определение содержания лекарственных веществ (ЛВ) в изготовленных ЛФ.

Необходимость внутриаптечного контроля обусловлена высокими требованиями к качеству ЛФ, изготавливаемых в аптеках. Поскольку изготовление лекарств в аптеках ограничивается сжатыми сроками, оценку их качества осуществляют экспресс-методами. Основные требования, предъявляемые к экспресс-анализу: - расход минимальных количеств ЛФ и реактивов, простота и быстрота выполнения, достаточная точность и возможность проведения анализа без изъятия приготовленного лекарства. Для проведения экспресс-анализа широко используются различные методы качественного и количественного анализа: химические и физико-химические. Провизор, назначенный на должность для выполнения контроля качества ЛС, изготавливаемых в аптеках, обязан владеть всеми видами внутриаптечного контроля.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: Уметь выполнять все виды внутриаптечного контроля ЛС, изготовленных по индивидуальным рецептам и требованиям ЛПУ, а также фасовки, концентратов, полуфабрикатов, воды очищенной и для инъекций.

ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:

1. Проводить все виды внутриаптечного контроля качества ЛС в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 214 «О контроле качества ЛС, изготовленных в аптеках» от 16.07.97 г.
2. Проводить экспресс-анализ изготовленных в аптеке ЛС.
3. Проводить экспресс-анализ ЛФ, учитывать особенности химического анализа мазей, концентратов, нестойких ЛС. Проводить контроль качества воды очищенной и для инъекций.
4. Давать оценку качества лекарственных средств в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении ЛС и фасовке промышленной продукции» от 16.10.97 г.

Блок информации

**Организация внутриаптечного контроля и
предупредительные мероприятия**

Одним из важнейших факторов, определяющих качество ЛС, изготавливаемых в аптеке, является организация внутриаптечного контроля. Внутриаптечный контроль – это комплекс мероприятий, направленных на своевременное выявление и предупреждение ошибок, возникающих в процессе изготовления, оформления и отпуска лекарств.

Согласно инструкции Министерства здравоохранения РФ «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» (Приказ № 214 от 16 июля 1997 г.), все ЛС подвергаются внутриаптечному контролю: органолептическому, письменному и контролю при отпуске – обязательно, опросному и физическому – выборочно, а химическому – в соответствии с требованиями данного приказа (пункт 8).

Система внутриаптечного контроля качества ЛС предусматривает также проведение предупредительных мероприятий.

Предупредительные мероприятия

1.1. Проведение приемочного контроля ЛС:

- проверка по показателям: «Описание», «Упаковка», «Маркировка»;
- правильность оформления расчетных документов (счетов);
- наличие сертификатов качества (паспортов) производителя и других документов, подтверждающих качество ЛС (в соответствии с действующими приказами и инструкциями).

1.2. Соблюдение в соответствии с НТД:

- санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов;
- правил асептики изготовления лекарств; фармацевтического порядка.

1.3. Исправность и точность весоизмерительных приборов.

1.4. Обеспечение срока и условий хранения ЛС:

- оформление штангласов с ЛС в помещениях хранения:
 - номер серии предприятия-изготовителя,
 - номер анализа КАЛ, срок годности, дата заполнения,
 - подпись лица заполнившего штанглас,
 - этикетка на штангласах с ЛС, содержащими сердечные гликозиды, должна содержать указание количества единиц действия в одном грамме сырья или в 1мл ЛС;
- оформление штангласов в ассистентской комнате:
 - дата заполнения,
 - подпись лица заполнившего и проверившего,
 - на штангласах с ядовитыми и сильнодействующими ЛВ должны быть указаны ВРД и ВСД;
- оформление штангласов с растворами, настояками и жидкими полуфабрикатами:
 - наличие нормальных каплемеров или калиброванных пипеток,
 - указание на этикетке количества капель в 1,0 или в 1 мл;
- требования к заполнению штангласа, бюретки в бюреточной установке:
 - полное использование ЛВ,
 - соответствующая обработка штангласа (бюретки),
 - для штангласов, предназначенных для стерильных ЛФ, инфузий наличие этикетки «Годен для инъекций».

1.5. Контроль поступающих в аптеку рецептов и требований ЛПУ:

- правильность выписывания,
- совместимость веществ,
- соответствие доз возрасту больного,
- наличие указаний о способах применения ЛС.

1.6. Соблюдение технологии изготовления ЛС (в том числе гомеопатических):

- требования к концентратам, полуфабрикатам:
 - номенклатура должна быть утверждена по согласованию с КАЛ (ЦККЛС),
 - прописи должны содержать только совместимые ингредиенты;
 - наличие методик химического контроля,
 - установленные сроки годности;
- изготовление ароматных вод и внутриаптечной заготовки, содержащей деготь, ихтиол, серу, нафталанскую нефть, коллодий, свинцовую воду, а также гомеопатических разведений проводится в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога, «под наблюдением».

1.7. Соблюдение требований по подготовке вспомогательных, укупорочных материалов, посуды, средств малой механизации.

1.8. Проведение внутриаптечного контроля.

Проведение внутриаптечного контроля лекарственных средств

1. Работа с рецептом:

- прочитать рецепт и проверить оформление рецепта;
- проверить совместимость ингредиентов;
- проверить дозы и нормы отпуска;
- выбрать виды контроля.

2. Письменный контроль. Проверить оформление паспорта письменного контроля или лабораторно-фасовочного журнала.

3. Органолептический контроль. Проверить агрегатное состояние, цвет, запах, отсутствие механических примесей, однородность смешения.

4. Физический контроль:

- рассчитать норму отклонения в объеме, массе отдельных доз;
- количество доз;
- проверить объем или массу отдельных доз;
- проверить качество.

5. Качественный контроль. Провести качественные реакции на:

- катионы и анионы;
- функциональные группы;
- специфические реакции.

6. Количественный контроль.

Выбрать метод количественного контроля, провести его и рассчитать:

- М.экв., титр (химизм реакции);
- теоретический объем (максимальный и минимальный) титранта (мл);
- содержание вещества в % или г;
- норму отклонения в массе отдельных ингредиентов.

7. Оформление результатов:

- оформить соответствующий журнал по внутриаптечному контролю;
- поставить № анализа и подпись на ППК или в лабораторно-фасовочном журнале, подпись на оборотной стороне рецепта.

8. Контроль при отпуске. Проверить оформление ЛФ в соответствии с физическими и химическими свойствами и применением.

Особенности экспресс-анализа ЛС аптечного производства

Необходимость внутриаптечного контроля обусловлена соответствующими высокими требованиями к качеству ЛС, изготавливаемых в аптеках. Поскольку изготовление и отпуск лекарственных препаратов в аптеках ограничиваются сжатыми сроками, оценку их качества осуществляют экспресс-методами.

Основные требования, предъявляемые к экспресс-анализу: расход минимальных количеств ЛС при достаточной точности и чувствительности, простота и быстрота выполнения (по возможности без разделения ингредиентов), возможность проведения анализа без изъятия приготовленного лекарственного препарата. Если не удастся выполнить анализ без разделения компонентов, то используют те же принципы разделения, что и при макроанализе.

Основное отличие определения подлинности экспресс-методом от макроанализа заключается в использовании малых количеств исследуемых смесей без их разделения.

Качественный анализ выполняют капельным методом в микропробирках, фарфоровых чашках, на часовых стеклах, при этом расходуется от 0,001 до 0,01 г порошка или 1-5 капель исследуемой жидкости.

Количественный анализ может быть выполнен титриметрическими или физико-химическими методами.

Титриметрический экспресс-анализ отличается от макрометодов расходом меньших количеств анализируемых препаратов: 0,05-0,1 г порошка или 0,5-2 мл раствора, причем точную массу порошка можно отвешивать на ручных весах. Для повышения точности можно использовать разбавленные растворы титрантов: 0,01-0,02 моль/л. Навеску порошка или объем жидкой ЛФ берут с таким расчетом, чтобы на определение расходовалось 1-3 мл раствора титранта.

Из физико-химических методов в аптечной практике широко используется экономичный метод рефрактометрии при анализе концентратов, полуфабрикатов и других лекарственных форм.

Определение допустимых отклонений

Полученные данные количественного анализа компонентов ЛФ в граммах или процентах сравниваются с допустимыми пределами (для готовых ЛФ), представленными в частных фармакопейных статьях. Для ЛФ, изготовленных в аптеках, рассчитывают относительное отклонение полученного результата количественного определения (в %).

Полученные отклонения сравнивают с нормами отклонений, изложенными в приказе МЗ РФ № 305 от 16 октября 1997 г.

Оформление результатов анализа

Результаты анализа заносят в журналы, оформляемые по специальной форме, обозначенной в приказе № 214, и делают заключение: лекарственная форма приготовлена «удовлетворительно» или «неудовлетворительно».

Вопросы контроля самоподготовки:

1. Внутриаптечный контроль качества ЛС в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №214. Виды контроля (Приложение 1).
2. Экспресс-анализ лекарственных форм. Общие принципы, техника выполнения.
3. Расчеты при титриметрических методах анализа. Расчет молярной массы эквивалента, титра соответствия, количественного содержания, количества навески, объема титранта.
4. Физико-химические методы количественного анализа: рефрактометрия. Теоретические основы метода, техника выполнения, расчеты.
5. Требование к качеству воды очищенной и воды для инъекций. Определение примесей в соответствии ГФ.

6. Экспресс – анализ ЛФ. Основные требования, методика проведения качественного и количественного экспресс-анализа.
7. Особые требования к контролю качества стерильных растворов в соответствии с «Инструкции по ККЛС, изготавливаемых в аптеках».
8. Внутриаптечный контроль качества нестойких и скоропортящихся ЛС. Полный химический анализ раствора перекиси водорода, раствора формальдегида, раствора йода спиртового, раствора кислоты хлороводородной.
9. Внутриаптечный контроль качества концентратов. Способы корректировки содержания ЛВ в концентратах.
10. Оценка качества нестойких и скоропортящихся ЛС, концентратов, микстур в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №305.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

ЗАНЯТИЕ 1

СРЕДНИЙ ТИТР В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В практике фармацевтического анализа часто приходится иметь дело с многокомпонентными лекарственными препаратами, состоящими из ингредиентов с близкими химическими свойствами, разделение которых бывает затруднено или невозможно. В таких случаях приходится определять сумму ингредиентов.

При суммарном определении лекарственных веществ в препаратах в расчетах используют **средний титр** ($T_{\text{ср}}$), который представляет количество смеси определяемых веществ (г), соответствующее 1 мл титранта.

Если молекулярные массы двух веществ, определяемых суммарно, значительно различаются, а в лекарственной смеси вещества прописаны в различных количественных соотношениях, то титр **средний ориентировочный** рассчитывают по формуле:

$$T_{\text{ср}} = \frac{a_1 + a_2 + \dots + a_n}{\frac{a_1}{T_1} + \frac{a_2}{T_2} + \dots + \frac{a_n}{T_n}}$$

a_1 – прописанная масса первого компонента, в г;

T_1 – титр первого компонента, в г/мл;

a_2 – прописанная масса второго компонента, в г;

T_2 – титр второго компонента, в г/мл.

АНАЛИЗ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ

К лекарственным средствам для парентерального применения относятся стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и сухие твердые вещества (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением.

ЛС для парентерального применения должны быть стерильными, практически свободными от видимых механических включений и должны выдерживать испытания на пирогенность и токсичность. Инъекционные растворы могут быть изотоничными, изогидричными и изоионичными в соответствии с требованиями частных статей.

Все растворы для инъекций, приготовленные в аптеках, должны подвергаться качественному и количественному анализу:

- до стерилизации, включая определение рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ;

- растворы для инъекций после стерилизации подвергаются проверке по внешнему виду, на величину рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ. Стабилизаторы в этих растворах после стерилизации проверяются в случаях, предусмотренных действующей инструкцией.

С целью экономии дорогостоящих ЛС рекомендуется при фасовке растворов для инъекций предусматривать в каждой серии 1-2 флакона, содержащих 5-10 мл раствора, который используют для контроля после стерилизации. Для контроля отбирается 1 флакон раствора от каждой серии. Контроль качества растворов для инъекций должен охватывать все стадии их изготовления.

Под механическими включениями следует понимать взвешенные частицы в виде волосков, точечных включений, блесков, мути и опалесценции, видимых в растворе невооруженным глазом.

При первичном контроле (осуществляется после фильтрации и фасовки раствора) просматривается каждая бутылка (флакон) с раствором. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруется, вновь просматривается и затем стерилизуется. Вторичному контролю подвергается 100% бутылок (флаконов) с раствором для инъекций, прошедших стадию стерилизации или изготовленных в асептических условиях. Определение рН инъекционных растворов проводят потенциометрически или с помощью индикаторной бумаги «Рифан», которую выбирают с интервалом, совпадающим со значением рН анализируемых растворов. Полоску бумаги полностью помещают в раствор, затем вынимают и сразу сравнивают цвет контрольной полосы с эталонными (определение рН с точностью до 0,2).

Сроки годности и условия хранения инъекционных растворов приведены в приказе МЗ РФ №214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках».

Анализ стерильных лекарственных форм

К стерильным растворам относятся растворы для инъекций и инфузий, глазные капли, офтальмологические растворы для орошений, все растворы для новорождённых детей, растворы для наружного применения (растворы для лечения ожоговых поверхностей, открытых ран и др.).

Задание 1 Провести анализ лекарственной формы:

Раствор Рингера-Локка для инъекций

Состав: Натрия хлорида 9,0 г

Натрия гидрокарбоната 0,2 г

Калия хлорида 0,2 г

Кальция хлорида 0,2 г

Глюкозы 1,0 г

Воды для инъекций до 1000 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ: Количественное определение суммы натрия хлорида, калия хлорида и кальция хлорида проводят методом аргентометрии (вариант Мора). Затем рассчитывают либо сумму всех хлоридов, используя титр средний ориентировочный, либо только сумму хлоридов натрия и калия по разности аргентометрического и трилонометрического титрований с учетом различия навесок.

Количественное определение глюкозы проводят рефрактометрически или используют йодиметрию в щелочной среде.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха, выдерживающая испытание на отсутствие механических включений.

Подлинность.

Хлориды. К 0,2 мл раствора прибавляют 0,5 мл кислоты азотной разведенной и 2 капли раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Натрия гидрокарбонат. К 5 мл раствора прибавляют 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты. Выделяются пузырьки углекислого ангидрида (при взбалтывании).

Калий-ион. Упаривают 5 мл раствора на водяной бане до 0,5 мл, прибавляют 0,1 мл кислоты уксусной разведенной и 0,1 мл раствора натрия кобальтинитрата. Постепенно образуется желтый кристаллический осадок.

Кальций-ион. Упаривают 5 мл раствора на водяной бане до 0,1 мл, прибавляют 0,3 мл раствора аммония оксалата. Постепенно образуется белый осадок, нерастворимый в кислоте уксусной разведенной и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Глюкоза. К 1 мл раствора прибавляют 1-2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

Количественное определение.

Натрия гидрокарбонат. К 10 мл раствора прибавляют 2—3 капли раствора метилового красного и титруют раствором хлористоводородной кислоты (0,02 моль/л) до красного окрашивания.

1 мл раствора хлористоводородной кислоты (0,02 моль/л) соответствует 0,00168 г натрия гидрокарбоната.

Кальция хлорид. К 5 мл раствора прибавляют 3 мл аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикаторной смеси кислотного хромового темно-синего и титруют раствором трилона Б (0,01 моль/л) до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл раствора трилона Б (0,01 моль/л) соответствует 0,00219 г кальция хлорида.

Натрия хлорид, кальция хлорид и калия хлорид. К 1 мл раствора прибавляют 2—3 капли раствора калия хромата и титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до буровато-желтого цвета осадка.

1 мл раствора серебра нитрата (0,1 моль/л) соответствует 0,00596 г суммы хлоридов натрия, калия и кальция (титр средний ориентировочный).

1 мл раствора серебра нитрата (0,1 моль/л) соответствует 0,00587 г суммы хлоридов натрия и калия (сумму хлоридов натрия и калия

рассчитывают по разности аргентометрического и комплексонометрического титрований с учетом различия навесок).

Глюкоза. 1. К 5 мл раствора прибавляют 0,5 мл раствора натра едкого (1 моль/л) и 2,5 мл раствора йода (0,1 моль/л) и оставляют в темном месте на 15 мин. Затем добавляют 50 мл разведенной серной кислоты и избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата (0,1 моль/л) с индикатором — раствором крахмала. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора йода (0,1 моль/л) соответствует 0,009 г безводной глюкозы.

Глюкоза. 2. Определяют показатель преломления раствора (n) при 20°C. Концентрацию глюкозы (X) в граммах вычисляют по формуле:

$$X_{\text{г}} = \frac{(n - n_0) * 1,11 * V_{\text{лф}}}{0,00142 * 100}$$

где n_0 — показатель преломления точно приготовленного контрольного раствора Рингера при 20°C (20 мл раствора Рингера и воды до объема 100 мл);

1,11 — коэффициент пересчета на водную глюкозу при содержании 10% влаги в препарате;

0,00142 — фактор показателя преломления раствора безводной глюкозы.

Задание 2 Провести анализ лекарственной формы:

Раствор глюкозы 5% для инъекций - 100 мл **(см. также Приложение 5)**

Состав: Глюкозы 5,0

Раствора кислоты хлороводородной 0,1 моль/л 0,22 мл

Натрия хлорида 0,26

Воды для инъекций до 100,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ: При количественном определении кислоты хлороводородной методом нейтрализации в качестве индикатора используют метиловый красный. Натрия хлорид определяют совместно с кислотой хлороводородной аргентометрически. Количество миллилитров серебра нитрата, израсходованное на взаимодействие с натрия хлоридом, рассчитывают по разности объемов серебра нитрата и натрия гидроксида.

Описание. Бесцветная, прозрачная жидкость, без запаха.

Подлинность.

Глюкоза. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 5 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения; выпадает кирпично-красный осадок.

Натрия хлорид. 1. Часть раствора на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в жёлтый цвет (натрий).

2. К 0,1 мл раствора прибавляют 0,2 мл воды, 0,1 мл кислоты азотной разведенной и 0,1 мл раствора серебра нитрата. Образуются белый творожистый осадок (хлорид-ион).

Кислота хлороводородная. 1. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного. Раствор окрашивается в красный цвет.

2. Определение pH лекарственной формы проводят потенциометрически.

Количественное определение.

Глюкоза. 1. Йодиметрия в щелочной среде. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 10 мл 0,1 моль/л раствора йода, 1 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида и оставляют в темном месте на 5 мин. Затем добавляют 1 мл кислоты серной разведённой и избыток йода оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора йода соответствует 0,0099 г безводной глюкозы.

2. Рефрактометрия

Определяют показатель преломления раствора (n) при 20°C.

Концентрацию глюкозы (X) в граммах вычисляют по формуле:

$$X_r = \frac{(n - n_0) * 1,11 * V_{лф}}{0,00142 * 100}$$

где n_0 – показатель преломления воды при 20°C;

1,11 – коэффициент пересчета на водную глюкозу при содержании 10% влаги в препарате;

0,00142 – фактор показателя преломления раствора безводной глюкозы.

Кислота хлороводородная. Алкалиметрия. 2 мл лекарственной формы титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания (индикатор – метиловый красный, 0,1 мл). Количество миллилитров 0,1 моль/л кислоты хлороводородной вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V_{NaOH} * K_n * 0,0007292 * 100 * 100}{10 * 0,3646}$$

где 0,0007292 – титр 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида по кислоте хлороводородной;

0,3646 – содержание хлористого водорода (г) в 100 мл 0,1 моль/л хлороводородной кислоты.

Кислота хлороводородная, натрия хлорид. Аргентометрия – метод Фаянса. К 2 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания. Количество миллилитров серебра нитрата, израсходованное на взаимодействие с натрия хлоридом, рассчитывают по разности объемов серебра нитрата и натрия гидроксида.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 натрия хлорида.

ЗАНЯТИЕ 2

АНАЛИЗ ПОРОШКОВ

Порошки – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести.

Различают порошки: простые, состоящие из одного вещества; сложные, состоящие из двух и более ингредиентов; разделенные на дозы и неразделенные.

Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 0,160 мм, если нет других указаний. Цвет сложных порошков зависит от входящих в него ингредиентов и должен точно соответствовать цвету смеси данного состава.

Порошки хранят в упаковке, предохраняющей от внешних воздействий и обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, в сухом и, если необходимо, в прохладном, защищенном от света месте.

При хранении порошков возможно их расслоение, в связи с этим перед проведением анализа порошки необходимо дополнительно перемешивать. При количественном контроле качества порошков основная трудность заключается во взятии навески, т.к. точность взвешивания влияет на воспроизводимость результатов. Навески следует брать на выверенных ручных весочках (точность взвешивания не менее 0,01 г). Навеску для анализа порошка следует брать с таким расчетом, чтобы на титрование было израсходовано 1-2 мл титрованного раствора.

Соответствующую навеску помещают в посуду для титрования, растворяют в подходящем растворителе и производят титрование. При анализе сложных порошков используются общие приемы анализа многокомпонентных смесей с учетом свойств ингредиентов.

РАСЧЕТ УСЛОВНЫХ ТИТРОВ

ПРИ АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

1. По нормативной документации устанавливают соединение, по которому проводится стандартизация вещества двойного или непостоянного состава, и определяют содержание этого соединения в%.
2. В соответствии с методом количественного определения рассчитывают титр определяемого соединения.
3. Рассчитывают титр вещества двойного или непостоянного состава, учитывая фактическое содержание в нем определяемого соединения, по формуле:

$$T_{\text{усл}} = T_{\text{опред.соед}} \cdot 100\% / C\%$$

где C% - фактическое содержание вещества в соединении в %.

Расчет титров препаратов двойного состава (кофеин-бензоат натрия, эуфиллин и другие) при анализе их лекарственных форм при внутриаптечном контроле.

При экспресс-анализе обычно определение проводят по одному из компонентов препарата, а рассчитывают на препарат в целом.

Кофеин - бензоат натрия.

Определение по бензоату натрия методом ацидиметрии.

$f_{\text{экв.натрия. бензоата}} = 1 \text{ М} = 144,11 \text{ г/моль}$.

$$T \frac{\text{натриябензоата}}{0,1 \text{ моль/л HCl}} = \frac{144,11 \cdot 0,1}{1000} = 0,01441 \text{ г/мл}$$

Для того чтобы рассчитать титр кофеина-бензоата натрия, необходимо знать процентное содержание натрия бензоата в препарате. Согласно ГФ Х содержание натрия бензоата должно быть в пределах 58-62%. Если содержание натрия-бензоата в препарате составляет 60%, то

$$T \frac{\text{кофеина-бензоатанатрия}}{0,1 \text{ моль/л HCl}} = \frac{0,01441 \cdot 100}{60} = 0,02402 \text{ г/мл}$$

Задание 1. Провести анализ лекарственной формы:

Кислоты ацетилсалициловой 0,3

Кофеина-бензоата натрия 0,1

Описание. Однородный белый порошок, без запаха, слабого кислого вкуса.

Подлинность. Кислота ацетилсалициловая. К 0,03 г порошка прибавляют 2-3 капли раствора формальдегида в концентрированной кислоте серной и слабо нагревают, появляется розовое окрашивание.

Бензоат-ион, кислота ацетилсалициловая. К 0,03 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 2-3 капли 3% раствора железа (III) хлорида, образуется розовато-желтый осадок (бензоат-ион). Затем нагревают до кипения, появляется фиолетовое окрашивание (кислота ацетилсалициловая).

Кофеин. 0,05 г порошка помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 1 мл разведенной кислоты хлороводородной, 10 капель водорода пероксида и выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения смачивают осадок 1-2 каплями раствора аммиака, появляется пурпурно-красное окрашивание.

Количественное определение. Кислота ацетилсалициловая. К 0,05 г порошка прибавляют 2 мл 95% спирта, нейтрализованного по фенолфталеину, 1 мл воды и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (А мл).

1 мл. 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г кислоты ацетилсалициловой.

Натриевая соль кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоат натрия. К оттитрованной жидкости прибавляют 3-4 мл эфира, 1 каплю раствора метилового оранжевого и титруют при взбалтывании 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до розового окрашивания водного слоя (Б мл).

Разность между количеством миллилитров 0,1 н. раствора натрия гидроксида (Б - А) мл пересчитывают на кофеин-бензоат натрия.

Задание 2. Провести анализ лекарственной формы:

Кислоты аскорбиновой 0,1 г

Кислоты никотиновой 0,05 г

Глюкозы 0,5г

АНАЛИЗ МИКСТУР (ЖИДКИХ ЛФ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ)

Жидкие лекарственные формы для внутреннего применения – микстуры, растворы, капли – изготавливают в аптеках массо-объемным методом с использованием концентратов или растворением сухих веществ. Лекарственные формы для новорожденных приготавливают в асептических условиях или стерилизуют.

При контроле качества микстур и капель используют общие приемы экспресс-анализа. Содержание компонентов рассчитывают на весь объем анализируемого средства. Объем жидких лекарственных форм определяют суммированием жидких ингредиентов: настои, отвары, экстракты и настойки, получаемые из лекарственного растительного сырья. При контроле качества микстур с фитопрепаратами последние идентифицируют органолептически (по характерному запаху, цвету). Фитопрепараты содержат, как правило, смесь различных химических соединений, которые могут обладать кислотными, основными, восстановительными и другими свойствами, а также соли кальция, магния. При анализе таких лекарственных препаратов следует учитывать возможность взаимодействия этих веществ с титрованными растворами кислот, едких щелочей, трилона Б, йода и др. При количественном анализе проводят контрольные опыты для каждой партии растительного сырья и учитывают полученные результаты при расчете количественного содержания действующих веществ.

Задание 1 Провести анализ лекарственной формы:

Нашатырно-анисовые капли (Liquor Ammonii anisatus)

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

1 мл препарата помещают в мерный цилиндр вместимостью 10 мл и доводят объем водой очищенной до 10 мл; к 2 мл полученного раствора прибавляют 1 каплю метилового красного и титруют 0,1 н раствором хлороводородной кислоты до оранжево-розового окрашивания. 1 мл 0,1 н раствора хлороводородной кислоты соответствует 0,001703 г аммиака. Препарат должен содержать 1,6 – 1,75% аммиака.

Состав: Infusi herbae Thermopsidis ex 0,6 – 200,0
Natrii hydrocarbonatis
Natrii benzoatis
Liquoris Ammonii anisati ana 4,0

Описание: Прозрачный раствор с запахом нашатырно-анисовых капель.

Подлинность. *Натрия гидрокарбонат.* К 0,5мл раствора прибавляют 3 капли разведенной кислоты хлороводородной; выделяются пузырьки углекислого газа.

Натрия бензоат. К 1 мл раствора прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого, 3 мл эфира, прибавляют разведенную соляную кислоту до розового окрашивания и взбалтывают. Эфирный слой отделяют и эфир отгоняют. К остатку прибавляют 1,5 мл раствора аммиака и выпаривают на водяной бане. Сухой остаток растворяют в 1 мл воды, прибавляют 2 капли раствора хлорида окисного железа – образуется розовато-желтый осадок.

Натрий-ион. Окрашивает бесцветное пламя горелки в желтый цвет.

Нашатырно-анисовые капли. По характерному запаху анисового масла и аммиака.

Количественное определение. *Натрия гидрокарбонат и нашатырно-анисовые капли.*

К 2 мл раствора прибавляют 1-2 капли метилового красного и титруют 0,1н. раствором кислоты хлороводородной до красного окрашивания. Раствор сохраняют для определения натрия бензоата.

1мл 0,1н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0084 г натрия гидрокарбоната.

Содержание натрия гидрокарбоната (в граммах) вычисляют по формуле:

$$X = \left(\frac{A * V}{a} - b * 8,8 \right) * 0,0084, \text{ где}$$

A – количество мл 0,1н. HCl, израсходованное на титрование суммы натрия гидрокарбоната и аммиака в нашатырно-анисовых каплях, в мл;

V – общий объем микстуры, в мл;

b – содержание нашатырно-анисовых капель в микстуре, в мл;

8,8 – среднее количество 0,1н. HCl, требующееся для нейтрализации аммиака в 1 мл нашатырно-анисовых капель, в мл;

0,0084 – количество натрия гидрокарбоната, соответствующее 1 мл 0,1 н раствора кислоты хлороводородной, в граммах.

Натрия бензоат. К оттитрованному раствору (после определения натрия гидрокарбоната и нашатырно-анисовых капель) прибавляют 2-3мл эфира, 2-3 капли метилового оранжевого и титруют 0,1н. раствором кислоты хлороводородной при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя.

1мл 0,1н. раствора HCl соответствует 0,01441г натрия бензоата.

Нашатырно-анисовые капли. Фотоколориметрический или визуальный метод (по реакции с реактивом Несслера, измерение оптической плотности окрашенного раствора при 450 нм).

Арзамасцев, 1987, с.263; Логинов, 1979, с. 146; Кулешова, 1989, с. 189.

Задание 2. Провести анализ лекарственной формы:

Раствора кальция хлорида 6,0-200 мл

Натрия бромида 4,0

Новокаина 1,0

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность.

Кальций-ион. К 1-2 каплям ЛФ на предметном стекле прибавляют 1-2 капли раствора аммония оксалата – образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте, растворимый в хлороводородной и азотной кислотах.

Натрий-ион. К 1 капле ЛФ на предметном стекле прибавляют 1 каплю кислоты пикриновой. Под микроскопом видны длинные желтые иглы, выходящие из одного центра кристаллизации.

Новокаин. К 5-7 каплям ЛФ прибавляют по 3-4 капли кислоты хлороводородной разведенной и раствора натрия нитрита, перемешивают. 2-3 капли полученного раствора приливают к 1 мл щелочного раствора β -нафтола, появляется оранжево-красное окрашивание.

Галогениды при одновременном присутствии. К 1-2 каплям ЛФ в пробирке прибавляют по 10 капель воды и кислоты серной разведенной, 0,5 мл хлороформа, 1-2 капли 1%-го раствора калия перманганата и встряхивают, хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет (бромид-ион). Далее прибавляют раствор калия перманганата до стойкого фиолетового окрашивания водного слоя и встряхивают 1-2 минуты. Чтобы убедиться в полноте окисления бромида, водный слой сливают в другую пробирку, прибавляют 10-15 капель хлороформа, 1-2 капли калия перманганата и сильно встряхивают, хлороформный слой не должен окрашиваться. Для идентификации хлорид-иона водный слой сливают, прибавляют к нему по капле раствор перекиси водорода до обесцвечивания, затем 2-3 капли раствора серебра нитрата, выделяется белая муть или осадок, растворимый в растворе аммиака.

Количественное определение.

Кальция хлорид. (М.м. 219,08)

К 1 мл ЛФ прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,12 г индикаторной смеси или 5-7 капель раствора кислотного хромового темно-синего (или кислотного хром черного специального) и титруют раствором трилона Б (0,05 моль/л) до перехода фиолетовой окраски в ярко-синюю (без фиолетового оттенка) (V_1).

Новокаин. (М.м. 271,80).

К 5 мл ЛФ прибавляют 5 мл нейтрализованной по фенолфталеину смеси спирта с хлороформом (1:2), 5-7 капель раствора фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида (0,1 моль/л) при взбалтывании до слабо-розового окрашивания водного слоя. (V_2).

Сумма галогенидов.

Вариант 1. К 1 мл ЛФ прибавляют 5 мл воды, 2-3 капли индикатора - раствора бромфенолового синего. По каплям кислоту уксусную разведенную до получения зеленовато-желтого окрашивания и титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до сине-фиолетового окрашивания (V_3).

М.м. натрия бромида 102,90

$$X_{NaBr} = \frac{T_{NaBr по AgNO_3} \left(V_3 * K_{п} - V_1 * K_{п} - \frac{V_2 * K_{п}}{5} \right) V_{лф}}{a}$$

Вариант 2. К 2 мл ЛФ прибавляют 10 мл воды, 5-8 капель индикатора – раствора дифенилкарбазона, 1-2 капли кислоты азотной разведенной и титруют раствором ртути (II) нитрата (0,1 моль/л УЧ [1/2 Hg(NO₃)₂]) до перехода розовато-желтой окраски раствора в светло-сиреневую. Расчет по формуле варианта 1.

Задание 3. Провести анализ лекарственной формы:

Раствора натрия салицилата 2 % — 100 мл
Гексаметиленetetрамина 2,0
Кофеина-бензоата натрия 0,5

Идентификацию кофеина мурексидной реакцией следует проводить после отделения от сопутствующих компонентов и растворителя, что достигают извлечением кофеина хлороформом. Остальные компоненты при этом остаются в водном растворе.

Бензоат- и салицилат-ионы можно идентифицировать по реакциям с растворами железа окисного хлорида или меди сульфата. Используя растворы железа окисного хлорида разной концентрации, наблюдают эффекты последовательного протекания реакций. Продукты реакций можно разделить с помощью фильтровальной бумаги. Медные соли салициловой и бензойной кислоты можно разделить с помощью органических растворителей.

При совместном присутствии гексаметиленetetрамина и натрия салицилата их можно обнаружить в одной пробе при нагревании с концентрированной серной кислотой по образованию ауринового красителя при взаимодействии выделяющегося формальдегида с салициловой кислотой.

Количественному определению натрия салицилата методом обратной броматометрии не мешают остальные компоненты данной прописи. В отдельной навеске ацидиметрически оттитровывают все три компонента. При этом бензойная и салициловая кислоты переходят в эфирный слой и могут быть оттитрованы щелочью в сумме после отделения эфирного слоя без отгонки эфира.

Расчет содержания гексаметиленetetрамина проводят по результатам ацидиметрического и алкалиметрического титрования, а кофеина-бензоата натрия — по результатам алкалиметрического титрования салициловой и бензойной кислот (количество раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) эквивалентно количеству раствора кислоты хлористоводородной (0,1 моль/л)) и броматометрического определения натрия салицилата с учетом различий факторов эквивалентности.

Содержание кофеина-бензоата натрия проводят с помощью условного титра, рассчитанного с учетом процентного содержания натрия бензоата в кофеине-бензоате натрия.

Методика анализа

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха.

Подлинность.

Кофеин-бензоат натрия. В делительную воронку вносят 5 мл микстуры, 5 мл хлороформа и встряхивают в течение 2 минут. Хлороформный слой сливают в фарфоровую чашку и испаряют. К остатку прибавляют по 10 капель разведенной хлористоводородной кислоты и пергидроля, выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 3—5 капель раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание (кофеин).

Кофеин-бензоат натрия и натрия салицилат. К водному слою прибавляют 1—2 капли 0,1 % раствора железа окисного хлорида. Образуется осадок розовато-желтого цвета (бензоат-ион). При дальнейшем прибавлении 2—3 капель 3 % раствора железа окисного хлорида появляется сине-фиолетовое окрашивание (салицилат-ион).

На фильтровальную бумагу наносят каплю раствора железа окисного хлорида, слегка подсушивают, затем в центр полученного пятна помещают 1—2 капли микстуры. В центре образуется пятно розовато-желтого цвета (бензоат-ион), окаймленное кольцом фиолетового цвета (салицилат-ион).

К 1 мл микстуры прибавляют 3—4 капли 5 % раствора меди сульфата, 1 мл хлороформа или эфира и встряхивают. Водный слой окрашивается в зеленый цвет (салицилат-ион), слой органического растворителя — в голубой (бензоат-ион).

Гексаметилентетрамин и натрия салицилат. 0,5 мл микстуры помещают в пробирку и подслаивают 0,5 мл концентрированной серной кислоты; аккуратно, не перемешивая, нагревают на водяной бане. На границе слоев появляется красное окрашивание.

Натрий-ион. Графитовую палочку смачивают анализируемым раствором и вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.

Количественное определение.

Натрия салицилат. 1 мл раствора вносят в колбу с притертой пробкой, прибавляют 10 мл раствора калия бромата (0,1 моль/л), 0,5 г калия бромида и 3 мл разведенной хлористоводородной кислоты (или 5 мл 50 % серной кислоты). Следует соблюдать порядок прибавления реактивов. Смесь перемешивают и ставят в темное место. Через 10—15 минут прибавляют 0,5 г калия йодида (или 5 мл 10 % раствора калия йодида) и выделившийся йод титруют раствором натрия тиосульфата (0,1 моль/л) до обесцвечивания (индикатор — раствор крахмала). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора калия бромата (0,1 моль/л) соответствует 0,00267 г натрия салицилата.

Кофеин-бензоат натрия и гексаметилентетрамин. К 1 мл микстуры в делительной воронке прибавляют 5—7 мл эфира, 2 капли раствора

метилового оранжевого и 1 каплю раствора метиленового синего и титруют сумму кофеина-бензоата натрия, гексаметиленetetрамина и натрия салицилата раствором хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) при энергичном взбалтывании до перехода зеленой окраски водного слоя в фиолетовую. Водный слой сливают. К эфирному слою, оставшемуся в делительной воронке, прибавляют 3—4 мл воды, 3—4 капли раствора фенолфталеина и титруют при сильном встряхивании сумму бензойной и салициловой кислот раствором натрия гидроксида (0,1 моль/л) до розового окрашивания водного слоя.

1 мл раствора хлористоводородной кислоты (0,1 моль/л) соответствует 0,01402 г гексаметилентетрамина.

1 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) соответствует 0,0232 г кофеина-бензоата натрия.

ЗАНЯТИЕ 4 **АНАЛИЗ МАЗЕЙ**

Мази – лекарственные формы, состоящие из лекарственных веществ и основы, и предназначенные для нанесения на кожу или слизистой оболочки. Мази могут так же содержать консерванты, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, диспергаторы.

При составлении методики анализа мази учитывают два фактора: характер основы и химические свойства веществ, входящих в мазь.

В качестве основ наиболее часто используются липофильные и гидрофильно-липофильные: вазелин, жиры и жироподобные вещества, ланолин и др. Эти основы белого и желтого цвета (ланолин), имеют низкую температуру плавления (от 36-37⁰ до 40-50⁰), при расплавлении превращаются в прозрачные жидкости. Все основы нерастворимы в воде, очень мало растворимы в спирте, но хорошо растворимы в органических растворителях – эфире, хлороформе, бензине.

Реже применяются гидрофильные основы (полиэтиленгликоль, глицерин, крахмал, желатин и др.). По свойствам эти основы отличаются от предыдущей группы – нерастворимы в органических растворителях, при нагревании с водой образуют мутные растворы.

Согласно требованиям приказа №214 обязательному качественному и количественному анализу подвергаются глазные мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества; вся внутриаптечная заготовка мазей (каждая серия). Остальные мази, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам, проверяются выборочно. При проведении органолептического контроля выборочно проверяют однородность смешивания мазей.

Навеска мази помещается на пергаментную бумагу (квадрат с размером сторон 2-3 см) и взвешивается на ручных весах. Мазь с бумагой помещают в колбу или пробирку и подвергают исследованию.

При анализе мазей используют несколько приемов, подбор которых определяется видом анализа (идентификация, количественное определение), физическими и химическими свойствами основы и ингредиентов мази.

При проведении идентификации к навеске мази добавляется растворитель, растворяющий лекарственное вещество (вода, этиловый спирт, разбавленные минеральные кислоты: хлороводородная, азотная) и нагревают реакцию до температуры, немного превышающей температуру плавления основы (до 60-70⁰). При нагревании основа расплавляется, ЛВ растворяется в растворителе. Затем реакцию массу охлаждают, основа застывает. Полученное извлечение сливают с основы и проводят качественные реакции.

При проведении количественного определения используют два приема. Во-первых, применяется способ, используемый для идентификации мазей (см. выше). Полученное извлечение отделяют от основы (сливают жидкость или фильтруют через фильтр). Извлечение повторяют 2-3 раза для полного извлечения вещества.

Во-вторых, используется способ титрования в присутствии органического растворителя. К навеске мази прибавляют растворитель, растворяющий основу (хлороформ или эфир) и растворитель, растворяющий лекарственное вещество (вода, хлороводородная и азотная кислоты), смесь перемешивают до растворения основы и препарата. Затем проводят количественное определение ингредиентов мази соответствующим титриметрическим методом. Если титрование кислотно-основное или окислительно-восстановительное, то лучше экстрагент с основной вообще отделить и отбросить, т.к. основа имеет кислую реакцию среды и обладает восстановительными свойствами.

Задание 1. Провести анализ лекарственной формы:

Кислоты салициловой 1,0
Кислоты борной 1,0
Вазелина 20,0

Методика анализа

Описание. Мазь белого цвета без постороннего запаха.

Подлинность. Кислота салициловая. К 0,2 г мази прибавляют 2 мл воды, взбалтывают в течение 1 минуты, добавляют 1 каплю раствора железа окисного хлорида. Появляется фиолетовое окрашивание, сохраняющееся при добавлении небольшого количества уксусной кислоты, но исчезающее от добавления 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты.

Кислота борная. 0,05 г мази помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 1—2 мл спирта и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой.

Количественное определение.

Проводят алкалометрически, используя приемы ступенчатого титрования (рКа кислоты салициловой в 50 % спирте — 3,99; рКа кислоты борной— 9,22).

Кислота салициловая. К 0,5 г мази прибавляют 3— 5 мл спирта и нагревают на водяной бане до расплавления основы и растворения ингредиентов. Прибавляют 2—3 капли раствора бромтимолового синего и

титруют раствором натрия гидроксида (0,1 моль/л) до зеленовато-голубого окрашивания.

1 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) соответствует 0,01381 г кислоты салициловой.

Кислота борная. К оттитрованному раствору прибавляют 5—7 мл нейтрализованного по фенолфталеину глицерина и титруют раствором натрия гидроксида (0,1 моль/л) до красно-фиолетового окрашивания.

1 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л) соответствует 0,006183 г кислоты борной.

Задание 2. Провести анализ лекарственной формы:

Кислоты салициловой 4,0

Кислоты бензойной 2,0

Вазелина 24,0

Методика анализа

Описание. Мазь белого цвета без запаха.

Подлинность. Кислота салициловая и кислота бензойная. 0,2 г мази помещают в колбу, прибавляют 2 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления основы и доводят до кипения. Прибавляют 1 каплю раствора аммиака. На фильтровальную бумажку наносят каплю 1 % раствора железа окисного хлорида и 1 каплю водного извлечения. В центре пятна образуется желтовато-розовое окрашивание (кислота бензойная), по краю — фиолетовое (кислота салициловая).

К 0,5 г мази прибавляют 3 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, нагревают на водяной бане до расплавления основы, затем охлаждают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл раствора меди сульфата и 1—2 мл эфира. При взбалтывании на границе водного и эфирного слоев образуется осадок голубого цвета, при этом эфирный слой окрашивается в синий цвет (кислота бензойная), а водный — в зеленый (кислота салициловая).

Количественное определение.

0,2 г мази помещают в делительную воронку, прибавляют по 5 мл эфира, спирта, 3—5 капель раствора фенолфталеина и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

К оттитрованному раствору прибавляют еще 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. После разделения слоев нижний водно-спиртовой раствор фильтруют через тот же фильтр. К полученному раствору прибавляют 15 мл 0,1 моль/л раствора калия бромата, 0,5 г калия бромиды и 5 мл разведенной хлористоводородной кислоты. Смесь оставляют на 10 минут, затем прибавляют 0,5 г калия йодида, 2—3 мл хлороформа и выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания. Индикатор — раствор крахмала - прибавляют в конце титрования.

Содержание кислоты салициловой рассчитывают по формуле обратного титрования.

1 мл раствора 0,1 моль/л калия бромата соответствует 0,0023 г кислоты салициловой.

Содержание кислоты бензойной рассчитывают по результатам двух титрований с учетом различий факторов эквивалентности.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,0122 г кислоты бензойной.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

Лекарственные формы, предлагаемые для самостоятельной работы:

1. Цинка сульфата 0,03
Новокаина 0,1
Раствора кислоты борной 2 % — 10 мл (Приложение 2)
2. Глюкозы 5,0
Натрия хлорида 0,2
Димедрола 0,2
Воды очищенной до 100 мл (Приложение 3)
3. Новокаина 0,5
Раствора кислоты хлороводородной 0,1 моль/л 0,4 мл
Натрия хлорида 0,81
Воды для инъекций до 100,0 мл (Приложение 4)

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ЗАДАНИЯ

При выполнении задания студенты должны изучить требования к качеству и особенности контроля предлагаемой лекарственной формы, при этом необходимо знать технологию лекарственной формы, обеспечивающую требуемое качество.

Необходимо изучить вопросы по номенклатуре (латинские, химические названия), физическим и химическим свойствам ингредиентов прописи. Студент должен знать уравнения химических реакций, используемых при анализе действующих и вспомогательных веществ. Студент должен уметь описать:

- условия выполнения реакций идентификации;
- эффекты реакций,
- свойства образующих веществ,
- условия определения количественного содержания: растворители, индикаторы, факторы эквивалентности, формулы расчета содержания.

Для многокомпонентных прописей студент должен уметь предвидеть возможность вступления ингредиентов в реакции с одними и теми же реактивами, а также уметь предложить другие методы контроля качества.

По лекарственной форме, предлагаемой для самостоятельной работы, необходимо ответить на следующие типовые вопросы:

1. Дайте определение лекарственной формы. Укажите требования к ней. Перечислите виды и этапы внутриаптечного контроля данной лекарственной формы.
2. Напишите формулы, латинские и химические названия ингредиентов прописи. Опишите внешний вид препаратов, условия их хранения. Опишите растворимость в воде и органических растворителях, отношение препаратов к минеральным кислотам и щелочам.
3. Приведите фармакопейные реакции подлинности ингредиентов прописи.
4. Как доказать подлинность одного из препаратов в присутствии других веществ? Опишите химизм реакции.
5. Можно ли в одной пробе доказать наличие двух препаратов или двух ионов в исследуемой смеси? Обоснуйте Ваши предложения.
6. Напишите уравнения реакций для фармакопейных методов количественного анализа отдельных ингредиентов. Опишите условия определения, приведите факторы эквивалентности, формулы расчета.
7. Предложите и обоснуйте методы количественного определения ингредиентов прописи при совместном присутствии. Обоснуйте выбор индикаторов и растворителей.
8. Как применяются в медицинской практике рассматриваемые прописи?
9. Укажите и обоснуйте условия хранения и сроки годности.
10. Оформите протокол анализа изучаемой лекарственной формы.

Практические навыки

1. Уметь осуществлять все виды внутриаптечного контроля в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 214 «О контроле качества ЛС, изготовленных в аптеках» от 16.07.97 г.
2. Знать основные показатели по оценке качества ЛС, изготавливаемых в аптеках в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении ЛС и фасовке промышленной продукции» от 16.10.97 г.
3. Знать общие принципы экспресс-анализа и методику проведения.
4. Уметь осуществлять экспресс-анализ ЛФ, учитывать особенности химического анализа мазей, концентратов, нестойких ЛС.
5. Применять способы расчета содержания ЛВ в препарате при титриметрическом и рефрактометрическом методах количественного анализа; расчета навески и объема титранта.
6. Определять допустимые отклонения в содержании ЛВ в анализируемых ЛФ, проводить коррекцию содержания ЛВ в концентрированных растворах.

Приложение 1

ПРОВЕДЕНИЕ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ

Письменный контроль (проверка паспорта письменного контроля ППК):

Проверить номер ППК (он же номер рецепта), взятые ЛВ, порядок их введения, количество лекарственных веществ (расчеты). Проверить общий объем или общую массу, массу отдельных доз и их количество. Обратить внимание на дату, подпись изготовившего лица.

Примечание:

1. Для инъекционных растворов проверить записи в «Журнале регистрации отдельных стадий изготовления инъекционных растворов».
2. Для концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки и фасовки проверить записи в «Журнале учета лабораторных и фасовочных работ».

Опросный контроль

Назвать первое входящее вещество и его количество (для сложных ЛФ). Выслушать информацию фармацевта, который продолжает называть все взятые вещества и их количества. Сравнить данную информацию с ППК.

Органолептический контроль

Проводится проверка внешнего вида, в том числе наличие или отсутствие цвета; запаха; однородности смешения (для твердых и мягких лекарственных форм – до разделения массы на дозы). Для жидких лекарственных форм устанавливают отсутствие механических включений.

1. Органолептическому контролю подвергаются выборочно:
 - детские лекарственные формы для внутреннего применения (вкус);
 - порошки, мази, суппозитории (однородность смешения).
2. Результаты контроля регистрируются в журнале.

Физический контроль

Проводится проверка:

- общей массы или общий объем ЛФ (в недозированных ЛФ);
- количество и масса отдельных доз (не менее трех доз – в дозированных ЛФ);
- качество упаковки.

Далее необходимо рассчитать норму допустимого отклонения, сравнить полученный результат с нормой отклонения, указанного в НД, и зарегистрировать результаты контроля в журнале.

Физическому контролю подвергаются обязательно:

- каждая серия фасовки (не менее трех упаковок), в том числе фасовки промышленной продукции и гомеопатических ЛС;
- каждая серия ЛФ, требующих стерилизации, после расфасовки до их стерилизации (не менее пяти флаконов)

Физическому контролю подвергаются выборочно:

- ЛФ, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), но не менее 3% от количества ЛФ, изготовленных за день.

Химический контроль

1. Качественному анализу подвергаются обязательно:

- вода очищенная – ежедневно, на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция;
- вода для изготовления стерильных растворов – на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция, восстанавливающих веществ, солей аммония и диоксида углерода в соответствии с требованиями действующей ГФ. Результаты анализов заносятся в «Журнал регистрации результатов контроля: «Воды очищенной», «Воды для инъекций»;
- все ЛС, концентраты и полуфабрикаты (в том числе гомеопатические), поступающие из помещений хранения в ассистентскую комнату;
- концентраты, полуфабрикаты и жидкие ЛС в бюреточной установке и в штангласах с пипетками в ассистентской комнате при заполнении. Результаты анализов заносят в «Журнал регистрации результатов контроля ЛС на подлинность».

2. Качественному анализу подвергаются выборочно:

- ЛФ, изготовленные по индивидуальным рецептам и требованиям ЛПУ, у каждого фармацевта, в течение рабочего дня, не менее 10% от общего количества изготовленных ЛФ.

3. Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются обязательно:

- все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение рН изотонирующих и стабилизирующих веществ;
- все растворы для инъекций и инфузий после стерилизации на величину рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ (отбирается один флакон);
- стерильные растворы для наружного применения;
- глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества (изотонирующие и стабилизирующие вещества определяются до стерилизации);
- все ЛФ для новорожденных детей;
- растворы атропина сульфата, кислоты хлористоводородной (для внутреннего употребления), растворы ртути дихлорида и серебра нитрата;
- все концентраты, полуфабрикаты, тритурации, в том числе жидкие гомеопатические разведения ЛВ и их тритурации до третьего десятичного разведения;
- вся внутриаптечная заготовка ЛС (каждая серия);
- стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций, и буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель;
- концентрация спирта этилового при разведении в аптеке, а в случае необходимости – при приеме со склада;

- концентрация спирта этилового в водно-спиртовом гомеопатических растворах и каплях (каждая серия);
 - гомеопатические гранулы – на распадаемость (каждая серия) в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.
4. Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются выборочно:
 - ЛФ, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям ЛПУ в количестве не менее трех, при работе в одну смену, с учетом всех видов лекарственных форм.
 5. Результаты химического контроля регистрируются в «Журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям лечебных учреждений), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки». В журнале обязательно регистрируются все случаи неудовлетворительного изготовления лекарственных средств.

Контроль при отпуске

1. При проведении контроля при отпуске необходимо проверить:
 - упаковку: ее соответствие с физико-химическими свойствами входящих веществ, ее герметичность;
 - оформление: в соответствии с действующими требованиями, в соответствии с физико-химическими свойствами входящих веществ;
 - дозы ядовитых, наркотических и сильнодействующих веществ;
 - номер рецепта и номер на этикетке;
 - фамилию больного на этикетке, на рецепте, на квитанции (или спросить у больного – при жетонной форме);
 - копии рецептов.
2. Поставить свою подпись на обратной стороне рецепта (требования).
3. Отпустить лекарственное средство больному.

Приложение 2

Цинка сульфата 0,03

Новокаина 0,1

Раствора кислоты борной 2 % — 10 мл

Обнаружению и количественному определению цинка сульфата и новокаина кислота борная и растворитель (вода) не мешают. Идентификации кислоты борной по образованию борно-этилового эфира препятствует вода, поэтому для выполнения данного испытания раствор следует выпарить.

Новокаин и кислота борная титруются алкалиметрически в сумме. Цинка сульфат в результате гидролиза слегка подкисляет раствор, что приводит к завышению результата алкалиметрического определения кислоты борной. Для того, чтобы избежать этого, ионы цинка осаждают раствором калия ферроцианида.

Содержание кислоты борной рассчитывают по разности двух титрований с учетом различий в навесках и концентраций используемых титрованных растворов.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость, выдерживающая испытание на отсутствие механических включений.

Подлинность. Цинка сульфат. К 1—2 каплям раствора прибавляют 1—2 капли раствора калия ферроцианида. Образуется белый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте (ион цинка).

К 1—2 каплям раствора прибавляют 1—2 капли раствора бария хлорида. Образуется белый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте (сульфат-ион).

Новокаин. К 5 каплям раствора прибавляют по 3 капли разведенной хлороводородной кислоты, раствора натрия нитрита (0,1 моль/л). Полученный раствор прибавляют к 0,5 мл щелочного раствора β-нафтола. Появляется вишнево-красное окрашивание.

Кислота борная. 0,4 мл раствора помещают в выпарительную чашку и выпаривают досуха. К остатку прибавляют 1 мл спирта этилового и поджигают. Наблюдают пламя с зеленой каймой.

Количественное определение. Цинка сульфат. К 1 мл раствора прибавляют 3—5 мл аммиачного буферного раствора, 0,02 г кислотного хром черного специального и титруют раствором трилона Б (0,01 моль/л) до перехода вишнево-красного окрашивания в синее. 1 мл раствора трилона Б (0,01 моль/л) соответствует 0,002876 г цинка сульфата.

Новокаин. К 2 мл раствора прибавляют 1—2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют раствором серебра нитрата (0,02 моль/л) до окрашивания осадка в фиолетовый цвет. 1 мл раствора серебра нитрата (0,02 моль/л) соответствует 0,005456 г новокаина.

Кислота борная. К 1 мл раствора прибавляют 2 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, 10—12 капель раствора *j* калия ферроцианида, 5 мл глицерина и 3 мл хлороформа, нейтрализованных по фенолфталеину, и титруют раствором натра едкого (0,1 моль/л) до розового окрашивания водного слоя.

1 мл раствора натра едкого (0,1 моль/л) соответствует 0,006183 г кислоты борной.

Приложение 3

Глюкозы 5,0
Натрия хлорида 0,2
Димедрола 0,2
Воды очищенной до 100 мл

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха.

Подлинность.

Глюкоза. К 3—5 каплям раствора прибавляют 10 капель воды, по 10 капель реактива Фелинга № 1 и № 2 и нагревают на водяной бане. Появляется осадок красно-коричневого цвета.

Димедрол. 2 капли микстуры помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель концентрированной серной кислоты. Наблюдается появление ярко-желтого окрашивания, после прибавления воды (нескольких капель) окраска исчезает.

Хлорид-ион. К 2 каплям раствора, помещенного на предметное стекло, прибавляют по 1 капле разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, который наблюдают на темном фоне.

Количественное определение.

Димедрол. В колбу с пробкой помещают 5 мл хлороформа, 10 капель воды и 8 капель раствора фенолфталеина, при перемешивании из бюретки по каплям прибавляют 0,02 моль/л раствор натра едкого до розового окрашивания, устойчивого в течение 30 секунд. Затем в колбу вносят 5 мл микстуры и титруют раствором натра едкого (0,02 моль/л) до розового окрашивания, устойчивого в течение 30 секунд.

1 мл раствора натра едкого (0,02 моль/л) соответствует 0,00584 г димедрола.

Натрия хлорид и димедрол. 1 мл микстуры помещают в пенициллиновый флакон, прибавляют 1 каплю раствора калия хромата и титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до желтовато-оранжевого окрашивания.

Расчет содержания натрия хлорида проводят по разности двух титрований, учитывая разницу во взятых навесках и концентрациях титрованных растворов.

1 мл раствора серебра нитрата (0,1 моль/л) соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

Глюкоза. Определение глюкозы проводят рефрактометрически, используя формулы расчета для многокомпонентных растворов.

Приложение 4

Раствор новокаина (физиологический)

Состав: Новокаина 0,5

Раствора кислоты хлороводородной 0,1 моль/л 0,4 мл

Натрия хлорида 0,81

Воды для инъекций до 100,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ: Новокаин

представляет собой соль, образованную сильной кислотой и слабым основанием, поэтому при стерилизации может подвергаться гидролизу. Для предотвращения этого процесса в лекарственную форму добавляют кислоту хлороводородную. При количественном определении кислоты хлороводородной методом нейтрализации в качестве индикатора используют метиловый красный (при этом титруется только свободная кислота хлороводородная и не титруется кислота хлороводородная, связанная с новокаином).

Описание. Бесцветная, прозрачная жидкость, с характерным запахом.

Подлинность. Новокаин. 1. К 0,3 мл лекарственной формы прибавляют 0,3 мл кислоты хлороводородной разведенной 0,2 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита и 0,1-0,3 мл полученной смеси вливают в 1-2 мл свежеприготовленного щелочного раствора β -нафтола. Образуется оранжево-красный осадок. При добавлении 1-2 мл 96% этанола осадок растворяется и появляется вишнево-красное окрашивание.

2. Помещают 0,1 мл лекарственной формы на полоску газетной бумаги и прибавляют 0,1 мл кислоты хлороводородной разведенной. На бумаге появляется оранжевое пятно.

Натрия хлорид. 1. Часть раствора на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в жёлтый цвет (натрий).

2. К 0,1 мл раствора прибавляют 0,2 мл воды, 0,1 мл кислоты азотной разведенной и 0,1 мл раствора серебра нитрата. Образуются белый творожистый осадок (хлорид-ион).

Кислота хлороводородная. 1. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного. Раствор окрашивается в красный цвет.

2. Определение pH ЛФ проводят потенциометрически.

Количественное определение.

Новокаин. Нитритометрический метод. К 5 мл лекарственной формы прибавляют 2-3 мл воды, 1 мл кислоты хлороводородной разведенной, 0,2 г калия бромид, 0,1 мл раствора тропеолина 00, 0,1 мл раствора метиленового синего и при 18-20°C титруют по каплям 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,0272 г новокаина.

Кислота хлороводородная. Алкалиметрический метод. 10 мл лекарственной формы титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания (индикатор – метиловый красный, 0,1 мл).

Количество миллилитров 0,1 моль/л кислоты хлороводородной вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V_2 * K_n * 0,0007292 * 100 * 100}{10 * 0,3646},$$

где 0,0007292 – титр 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида по кислоте хлороводородной;

0,3646 – содержание хлористого водорода (г) в 100 мл 0,1 моль/л хлороводородной кислоты.

Новокаин, кислота хлороводородная, натрия хлорид.

Аргентометрия – метод Фаянса. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания. Количество миллилитров серебра нитрата, израсходованное на взаимодействие с натрия хлоридом, рассчитывают по разности объемов серебра нитрата и натрия нитрита.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

Приложение 5

Раствор глюкозы 5, 10, 20, 25% для инъекций

Состав: Глюкозы безводной 50, 100, 200, 250 г.

Раствор кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) до pH 3,0-4,1-5 мл

Натрия хлорида 0,26 г.

Воды для инъекций до 1 л

Приготовление.

К раствору глюкозы прибавляют стабилизатор Вейбеля в количестве 5% от общего объема раствора состава:

Натрия хлорида 5,2 г

Кислоты хлороводородной разведенной 4,4 мл

Воды для инъекций до 1 л

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность. Глюкоза. К 0,5 мл раствора прибавляют 3 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

Помещают 2-3 капли раствора в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 0,01 г тимола, 5-6 капель концентрированной серной кислоты и 2 капли воды. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Хлорид-ион. К 1 мл раствора прибавляют по 2-3 капли кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Натрий-ион. Графитовую палочку, смоченную раствором, вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.

Кислотность. К 2-3 мл раствора прибавляют 1 каплю раствора метилового красного. Раствор окрашивается в красный цвет.

К 2-3 мл раствора прибавляют 1 каплю метилового оранжевого. Раствор окрашивается в розовый цвет.

pH 3,0-4,1 (потенциометрически или по универсальной индикаторной бумаге).

Количественное определение. Глюкоза (м.м. 180,14)

1.Рефрактометрический метод.

Содержание глюкозы (X) в г в 1 мл раствора вычисляют по формуле:

$$X = \frac{n - n_0}{0,00142 \cdot 100}$$

Содержание глюкозы в 1 мл раствора должно быть 0,0485-0,0515; 0,097-0,103; 0,194-0,206; 0,242-0,258г.

2.Иодометрический метод.

5 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят водой до метки.

1 мл разведения помещают в склянку с притертой пробкой, прибавляют 2,5 мл раствора йода (0,1 моль/л) УЧ (1/2 I₂), 0,5 мл раствора натрия гидроксида (1 моль/л) и оставляют в темном месте на 5 минут. Затем прибавляют 0,5 мл кислоты серной разведенной. Избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата (0,1 моль/л). Индикатор – крахмал. Параллельно проводят контрольный опыт.

Определение стабилизатора в растворе глюкозы.

Вариант1. Кислота хлороводородная.

К 25 мл раствора прибавляют 1 каплю метилового красного и титруют раствором натрия гидроксида (0,02 моль/л) от красного до желтого окрашивания (А мл).

1 мл раствора натрия гидроксида (0,02 моль/л) соответствует 0,0007292 г хлороводорода. Содержание раствора хлороводородной кислоты (0,1 моль/л) (X) в 1 мл раствора вычисляют по формуле:

$$X = \frac{0,0007292 \cdot A}{a \cdot 0,003646},$$

где 0,003646 – содержание хлороводорода в 1 мл раствора кислоты хлороводородной (0,1 моль/л),

а – навеска лекарственной формы (25 мл).

Натрия хлорид и кислота хлороводородная.

К 2 мл раствора прибавляют 1-2 капли раствора калия хромата и титруют раствором серебра нитрата (0,02 моль/л) до появления красноватого осадка (Б, мл).

М.м. натрия хлорида 58,44

Содержание натрия хлорида (X) в г в 1 мл вычисляют по формуле:

$$X = \frac{0,001169 \cdot (B - \frac{A}{12,5})}{a}$$

Вариант2.

К 25 мл раствора глюкозы прибавляют 1-2 капли раствора калия хромата и титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до появления красноватого осадка.

1 мл раствора серебра нитрата (0,1 моль/л) соответствует 0,0097 г суммы натрия хлорида и кислоты хлороводородной разведенной, которых в 1 мл раствора должно быть 0,00043-0,00053 г.

Содержание суммы натрия хлорида и кислоты хлороводородной разведенной (Γ_{Σ}) в г в 1 мл раствора рассчитывают по формуле:

$$\Gamma_{\Sigma} = \frac{T_{cp} \cdot V_{AgNO_3} \cdot Kn \cdot P(1мл)}{a(25мл)}$$

Теоретический расчет суммы натрия хлорида и кислоты хлороводородной в 1мл раствора глюкозы.

Стабилизатор Вейбеля:

Натрия хлорид 5,2 г

Кислоты хлороводородной разведенной 4,4 мл

Воды для инъекций до 1 л

В 1 литр стабилизатора содержится 9,6 г суммы NaCl и HCl разв.

На 1 литр раствора глюкозы добавлено 50 мл стабилизатора (5%):

В 1000 мл — 9,6 г суммы NaCl и HCl разв.

В 50 мл — x г суммы NaCl и HCl разв.

x=0,48 г суммы NaCl и HCl разв. в 1 л раствора глюкозы; 0,00048 г суммы NaCl и HCl разв. в 1 мл раствора глюкозы.

Расчет среднего титра натрия хлорида и кислоты хлороводородной разведенной.

$$T_{NaCl / AgNO_3 (0.1 \text{ моль / л})} = 0,005844 \text{ г/мл}$$

$$T_{HCl(газ) / AgNO_3 (0.1 \text{ моль / л})} = 0,003646 \text{ г/мл}$$

$$T_{HCl(8.3\%) / AgNO_3 (0.1 \text{ моль / л})} = \frac{0,003646 \cdot 100}{8,3} = 0,043932 \text{ г / мл}$$

$$T_{\text{средний NaCl + HCl pClp}} = \frac{A_{\Sigma}}{V_{\Sigma}}$$

$$T_{cp.} = \frac{\frac{5,2 + 4,4}{5,2} + \frac{4,4}{0,005844}}{0,005844 + 0,04393} = 0,0096972 \text{ г / мл}$$

Литература

1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под. ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., доп. и перераб. – М.: Медицина, 2001. – 380 с.
2. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия: В 2 ч.: Учеб. пособие / В.Г. Беликов - 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 624с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации / XII изд., часть 1. Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2007. – 704 с.
4. Государственная фармакопея СССР. / М-во здравоохранения СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – вып.1; 1990. – вып.2.
5. Аналитическая химия: в 2 томах. / Г. Кристиан.: пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – (т. 1, 623 с., т. 2, 504 с.).
6. Арзамасцев А.П., Печенников В.М., Родионова Г.М., Дорофеев В.Л., Аксенова Э.Н. Анализ лекарственных смесей. – М.: Компания Спутник+, 2000. – 275 с.
7. Государственная фармакопея СССР. / М-во здравоохранения СССР. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – 1080 с.
8. Государственный реестр лекарственных средств. – М., 2001. – 1277 с.
9. Компедиум Медикаменторум СЭВ. Выпуски I- XX, изд. Академии, Берлин, ГДР, 1981-1983.
10. Контроль качества лекарственных средств методом рефрактометрии: Метод. указания /Сост. Г. А. Антропова; Новгород. гос. ун-т им. Ярослава Мудрого. - Великий Новгород, 2005. - 60с.
- 11.. Кулешова М. И., Гусева Л. Н., Сивицкая О. К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках.— 2-е изд., доп. и перераб.— М.: Медицина, 1989.— 288 с.
12. Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учеб. Пос. для фармац. ин-тов и фармац. фак. Мед. ин-тов. / В.Г. Беликов, Е.Н. Вергейчик, В.Е. Годяцкий и др. / Под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высш.шк., 1989. – 375 с.
13. Международная фармакопея. / ВОЗ. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1981-1995. – Т. 1-4.
14. Национальный стандарт РФ «Правила производства и контроля качества лекарственных средств Good manufacturing practice for medicinal products (GMP), ГОСТ Р 52249-2009, введен 01.01.2010.
15. Основы аналитической химии: В 2-х кн. / Под ред. Ю.А. Золотова. – М.: Высш. шк., 2000. – Кн.1-2.
16. Определение лекарственных средств с использованием методов элементного анализа: Учебно-методическое пособие / Сост.: Г.А. Антропова; НовГУ им. Ярослава Мудрого. – Великий Новгород, 2009.- 109 с.

- 17.Приказ МЗиСР РФ №706н от 23.08.2010 «Об утверждении правил хранения лекарственных средств»; №1221н от 28.12.2010 «О внесении изменений в правила хранения лекарственных средств, утвержденные приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. №706н».
- 18.Приказ МЗ РФ №214 от 16 июля 1997 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках».
- 19.Приказ МЗ РФ от 16.07.97 № 305 «О нормах отклонений при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».
- 20.Сливкин А.И., Садчикова Н.П. Контроль качества экстенпоральных лекарственных форм: Учебное пособие. – Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета, 2003. – 264 с.
- 21.Типовые ситуационные задачи для итоговой государственной аттестации выпускников медицинских и фармацевтических вузов по специальности 040500 "Фармация" / сост. А.П. Арзамасцев и др. – М.: ГОУ ВУНМЦ, 2004. – 139 с.
- 22.Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 29.11.2010) «Об обращении лекарственных средств».
- 23.Лекционный материал.