

**Министерство образования и науки РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Ульяновский государственный университет
кафедра общей и биологической химии**

**Методические указания
для самостоятельной работы и лабораторно-
практических работ по фармацевтической химии
для студентов 5 курса специальности
33.05.01 "Фармация"**

Ульяновск 2019

*Печатается по решению учебно-методической комиссии Института
медицины, экологии и физической культуры*

Рецензенты: *к.фарм. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом
микробиологии УлГУ Маркевич М.П., к.фарм. н., доцент кафедры общей и
клинической фармакологии с курсом микробиологии УлГУ Кормишин В.А.*

Фролова О.В.

Руководство для лабораторно-практических работ по фармацевтической химии для студентов 5 курса специальности 33.05.01 «Фармация» / О.В. Фролова. - Ульяновск: УлГУ. - 2019. - 47 с.

Методические указания составлены для студентов 5 курса специальности 33.05.01 «Фармация» в соответствии с рабочей программой по фармацевтической химии и является руководством для самостоятельной работы и лабораторно-практических занятий. Методические указания включают в себя требования к результатам освоения дисциплины, тематический план дисциплины, лабораторный практикум, список рекомендуемой литературы, контрольные вопросы к экзамену.

© Фролова О.В.

©Ульяновский государственный университет,
2019 г

1. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

Цель дисциплины – дать студентам необходимые знания, умения и навыки в области создания, стандартизации и оценки качества лекарственных средств (ЛС).

При этом **задачами** дисциплины являются:

- приобрести теоретические знания по основным закономерностям связи структуры и свойств лекарственных средств, способов их получения, качественного и количественного анализа, установления доброкачественности, прогнозирования возможных превращений в процессе хранения;
- сформировать умения организовывать и выполнять фармацевтический анализ всех видов лекарственных препаратов с использованием современных химических и физико-химических методов;
- приобрести умения и компетенции осуществлять контроль качества лекарственных средств в соответствии с государственными стандартами качества, законодательными и нормативными документами;
- сформировать умения проводить самостоятельную аналитическую, научно-исследовательскую работу и выполнять отдельные научно-исследовательские и научно-прикладные задачи по разработке новых методов и технологий в области фармации.

2. МЕСТО ДИСЦИПЛИНЫ В СТРУКТУРЕ ОПОП

Дисциплина относится к профессиональному и специальному циклу дисциплин, изучается в 6, 7, 8, 9 семестрах, является базовой в фармацевтическом образовании для профессиональных дисциплин.

Основой для освоения фармацевтической химии являются знания, умения и готовности, полученные студентами при освоении дисциплин математического, естественнонаучного и медико-биологического цикла: общей и неорганической химии, физической и коллоидной химии, аналитической химии, органической химии, биологической химии, математики, физики.

3. ПЕРЕЧЕНЬ ПЛАНИРУЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБУЧЕНИЯ ПО ДИСЦИПЛИНЕ (МОДУЛЮ), СООТНЕСЕННЫХ С ПЛАНИРУЕМЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ОСВОЕНИЯ ОПОП

| Код и наименование реализуемой компетенции | Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине (модулю), соотнесенных с индикаторами достижения компетенций |
|---|---|
| ОПК-1 Способен использовать основные биологические, физико-химические, химические, математические методы для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, изготовления лекарственных препаратов | Знать: нормативную документацию, регламентирующую производство и качество лекарственных препаратов в аптеках и на фармацевтических предприятиях; устройство и принципы работы современного лабораторного и производственного оборудования; Уметь: - планировать анализ ЛС в соответствии с их формой по нормативным документам и оценивать их качество по полученным результатам; декларирование качества ЛС; -интерпретировать результаты УФ- и ИК-спектрометрии для подтверждения идентичности ЛВ; -документировать проведение лабораторных и экспертных исследований, оформлять экспертное заключение Владеть: - навыками интерпретации результатов анализа лекарственных средств для оценки их качества |
| ПК -4 Способен участвовать в | Знать: основные требования к лекарственным формам и показатели их качества; декларирование лекарственных |

| | |
|---|--|
| мониторинге качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и лекарственного растительного сырья | средств Уметь: планировать анализ лекарственных средств в соответствии с их формой по нормативным документам и оценивать их качество по полученным результатам; декларирование качества лекарственных средств Владеть: навыками интерпретации результатов анализа лекарственных средств для оценки их качества; - нормативной, справочной и научной литературой для решения профессиональных задач |
|---|--|

3. СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Основная:

1. Арзамасцев А.П., Фармацевтическая химия : учебное пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 640 с. - ISBN 978-5-9704-0744-8 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>
2. Беликов Владимир Георгиевич. Фармацевтическая химия : учебник для фарм. ин-тов и фарм. фак. мед. ин-тов : в 2 ч. Ч. Общая фармацевтическая химия / Беликов Владимир Георгиевич. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : Высшая школа, 1993. - 432 с. - ISBN 5-06-003251-5 (в пер.)

Дополнительная:

3. Краснов Е.А., Фармацевтическая химия в вопросах и ответах / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева - М. :Литтерра, 2016. - 352 с. - ISBN 978-5-4235-0149-5 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>
4. Плетенева Т.В., Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Т. В. Плетеневой - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 816 с. - ISBN 978-5-9704-4014-8 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970440148.html>
5. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособие для фарм. вузов и фак. / под ред. А. П. Арзамасцева. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2004. - 384 с. : ил. - (Учебная литература для студентов фармацевтических вузов и факультетов)

Учебно-методическая:

1. Руководство для лабораторно-практических работ по фармацевтической химии для студентов 3 курса специальности 33.05.01 "Фармация" [Электронный ресурс] : электрон. учеб. курс / О. В. Фролова [и др.]. - Электрон. текстовые дан. - Ульяновск :УлГУ, 2017. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). - (Электронный учебный курс)
URL^ <http://edu.ulsu.ru/courses/897/interface/>
2. Руководство для лабораторно-практических работ по фармацевтической химии для студентов 4 курса специальности 33.05.01 "Фармация" [Электронный ресурс] : электрон. учеб. курс / О. В. Фролова [и др.]. - Электрон. текстовые дан. - Ульяновск :УлГУ, 2017. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). - (Электронный учебный курс).
URL^ <http://edu.ulsu.ru/courses/894/interface/>
3. Практическое руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов V курса фармацевтического факультета. Контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках. Часть I / С. И. Красиков, И. В. Михайлова, С. В. Морозова [и др.] ; под редакцией С. И. Красиков. — Оренбург : Оренбургская

- государственная медицинская академия, 2008. — 100 с. — ISBN 2227-8397. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <http://www.iprbookshop.ru/31832.html>
4. Руководство к лабораторно-практическим занятиям по фармацевтической химии для студентов III курса фармацевтического факультета. Часть 1 / С. И. Красиков, И. В. Михайлова, Л. А. Чеснокова [и др.] ; под редакцией С. И. Красиков. — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2007. — 97 с. — ISBN 2227-8397. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <http://www.iprbookshop.ru/31833.html>
 5. Учебное пособие для подготовки студентов фармацевтического факультета к экзамену по фармацевтической химии за VII, VIII, IX учебные семестры / С. И. Красиков, И. В. Михайлова, С. В. Морозова [и др.] ; под редакцией С. И. Красиков. — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2008. — 40 с. — ISBN 2227-8397. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <http://www.iprbookshop.ru/31845.html>
 6. Учебное пособие для самоподготовки студентов V курса фармацевтического факультета к итоговой госаттестации по фармацевтической химии (практические навыки) / С. И. Красиков, И. В. Михайлова, С. В. Морозова [и др.] ; под редакцией С. И. Красиков. — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2008. — 28 с. — ISBN 2227-8397. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <http://www.iprbookshop.ru/31846.html>
 7. Фомина, М. В. Фармацевтическая биохимия : учебно-методическое пособие / М. В. Фомина, Е. В. Бибарцева, О. Я. Соколова. — Оренбург : Оренбургский государственный университет, ЭБС АСВ, 2015. — 109 с. — ISBN 978-5-7410-1303-8. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <http://www.iprbookshop.ru/54172.html>

б) Программное обеспечение

1. MicrosoftOffice
2. ОС Windows Professional
3. Антиплагиат ВУЗ

в) Профессиональные базы данных, информационно-справочные системы

1. **IPRbooks** [Электронный ресурс]: электронно-библиотечная система / группа компаний Ай Пи Эр Медиа . – Электрон. дан. - Саратов , [2019]. - Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru>.
2. **ЮРАЙТ** [Электронный ресурс]: электронно-библиотечная система / ООО Электронное издательство ЮРАЙТ. - Электрон. дан. – Москва , [2019]. - Режим доступа: <https://www.biblio-online.ru>.
3. **Консультант студента** [Электронный ресурс]: электронно-библиотечная система / ООО Политехресурс. - Электрон. дан. – Москва, [2019]. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/pages/catalogue.html>.
4. **КонсультантПлюс** [Электронный ресурс]: справочная правовая система. /Компания «Консультант Плюс» - Электрон. дан. - Москва :КонсультантПлюс, [2019].
5. **База данных периодических изданий** [Электронный ресурс] : электронные журналы / ООО ИВИС. - Электрон. дан. - Москва, [2019]. - Режим доступа: <https://dlib.eastview.com/browse/udb/12>.
6. **Национальная электронная библиотека** [Электронный ресурс]: электронная библиотека. - Электрон. дан. – Москва, [2019]. - Режим доступа: <https://нэб.рф>.
7. **Электронная библиотека диссертаций РГБ** [Электронный ресурс]: электронная библиотека / ФГБУ РГБ. - Электрон. дан. – Москва, [2019]. - Режим доступа: <https://dvs.rsl.ru>.
8. **Федеральные информационно-образовательные порталы:**

Информационная система [Единое окно доступа к образовательным ресурсам](http://window.edu.ru). Режим доступа: <http://window.edu.ru>

Федеральный портал [Российское образование](http://www.edu.ru). Режим доступа: <http://www.edu.ru>

9. Образовательные ресурсы УлГУ:

Электронная библиотека УлГУ. Режим доступа : <http://lib.ulsu.ru/MegaPro/Web>

Образовательный портал УлГУ. Режим доступа : <http://edu.ulsu.ru>

4. РАЗДЕЛЫ ДИСЦИПЛИНЫ И ВИДЫ УЧЕБНЫХ ЗАНЯТИЙ

| Название тем и разделов | Всего | Виды учебных занятий | | | Форма текущего контроля знаний |
|--|-------|----------------------|---------------------|------------------------|---|
| | | Аудиторные занятия | | Самостоятельная работа | |
| | | лекции | Лабораторные работы | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Метрологические основы фармацевтического анализа Валидационная оценка методик анализа. | | | | | |
| Тема 38. Контроль качества лекарственных средств. Валидация фармакопейных методов. | 16 | 4 | 8 | 4 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 39. Сертификация субстанций и лекарственных форм. | 12 | 2 | 8 | 2 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 40. Методы прогнозирования стабильности лекарственных средств | 10 | 2 | 6 | 2 | Опрос, тест, решение ситуационных задач |
| Тема 41. Влияние условий хранения на качество лекарственных средств. | 12 | 2 | 8 | 2 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 42. Рекомендации использования, хранения и контроля качества парафармацевтических средств (пребиотики, пробиотики, гомеопатические средства, фитопрепараты, БАДы, детское питание). | 12 | 2 | 8 | 2 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 43. Фармакокинетика. Биокинетические и фармакокинетические подходы для оценки эффективности и безопасности лекарственных средств. | 10 | 2 | 6 | 2 | Опрос, тест, отчет по лабораторной работе |
| Тема 44. Несовместимость лекарственных средств. | 10 | 2 | 6 | 2 | Опрос, тест, решение ситуационных задач |
| Тема 45. Названия лекарственных средств – МНН (Международное непатентованное название) | 8 | 2 | 4 | 2 | Опрос, тест, решение |

| | | | | | |
|-----------------------|-----|----|----|----|--------------------|
| | | | | | ситуационных задач |
| Подготовка к экзамену | | | | 36 | |
| Итого | 126 | 18 | 54 | 36 | |

5. ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ДИСЦИПЛИНЫ

Метрологические основы фармацевтического анализа. Валидационная оценка методик анализа.

Тема 38. Контроль качества лекарственных средств. Валидация фармакопейных методов.

Контроль качества исходных материалов и готовой продукции. Основные направления современной концепции обеспечения качества лекарственных средств. Правила доклинических исследований безопасности и эффективности будущего лекарственного средства (правила GLP). Надлежащая клиническая практика (практика GCP). Правила производства лекарств (правила GMP).

Внутриаптечный контроль согласно приказам МЗ РФ.

Тема 39. Сертификация субстанций и лекарственных форм.

Законодательство Российской Федерации, регламентирующее обращение лекарственных средств.

Государственное регулирование контроля качества лекарственных средств.

Стандартизация лекарственных средств как организационно-техническая основа управления качеством продукции. Стандарты качества лекарственных средств: ОФС, ФС, ФСП, НД, приказы МЗ РФ. Декларирование соответствия лекарственных средств.

Организация контроля качества при производстве лекарственных средств на промышленных предприятиях и в аптеках.

Методологический подход к выбору способов анализа лекарственных препаратов промышленного и аптечного изготовления.

Тема 40. Методы прогнозирования стабильности лекарственных средств.

Типы реакций, наиболее часто приводящих к изменению веществ под влиянием факторов окружающей среды (окисление, гидролиз, изомеризация, декарбокислирование, конденсация и пр.). Кинетика реакций. Возможность прогнозирования сроков годности на основании метода «ускоренного старения» (уравнения Вант-Гоффа, Аррениуса).

Тема 41. Влияние условий хранения на качество лекарственных средств.

Исследование влияния реакции среды на скорость разложения лекарственного вещества и определение оптимального pH для обеспечения стабильности значения pH. Исследование стабильности вещества в присутствии атмосферного кислорода и в среде инертного газа. Исследование влияния света. Хранение: проблемы, связанные со стабильностью во время хранения лекарственных средств. Фармакопейные требования к упаковке и условиям хранения лекарственных средств в зависимости от их физико-химических, физических и химических свойств.

Тема 42. Рекомендации использования, хранения и контроля качества парафармацевтических средств (пребиотики, пробиотики, гомеопатические средства, фитопрепараты, БАДы, детское питание). Гарантийный и предельный сроки годности. Взаимосвязь сроков годности и чистоты лекарственных средств. Пути решения проблемы стабильности (повышение требований к чистоте исходных соединений, стабилизация лекарственных форм).

Тема 43. Фармакокинетика. Биокинетические и фармакокинетические подходы для оценки эффективности и безопасности лекарственных средств.

Проблемы фармацевтической химии в связи с задачами по фармакокинетике и биологической доступности лекарственных веществ. Общее представление о

фармакокинетике и биологической доступности; терминология (константа скорости элиминации, период полуэлиминации, клиренс, объем распределения и т.п.). Типы метаболизма и их значение для решения задач биофармацевтического анализа. Связь между концентрацией лекарственного вещества в биологических жидкостях и его действием. Особенности качественного и количественного анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях. Сравнительная оценка оптических, хроматографических и других методов, применяемых для определения лекарственных веществ в биологических жидкостях.

Тема 44. Несовместимость лекарственных средств. Фармацевтическая несовместимость и фармакологическая несовместимость.

Тема 45. Основные направления поиска и создания лекарственных веществ. Модификация структур известных лекарственных средств. Копирование известных природных физиологически активных веществ. Антиметаболиты.

6. ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ

Тема 38. Контроль качества лекарственных средств. Валидация фармакопейных методов. Статистическая обработка результатов анализа

Цель занятия: Научиться определять качество воспроизведенных лекарственных препаратов. Научиться давать оценку метода анализа после проведения статистической обработки результатов химического эксперимента, определять валидность методик.

Воспроизведенные или генерические препараты «дженерики» – это «копии оригинальных лекарственных препаратов, производство и сбыт которых возможны по истечении срока действия патента, защищающего инновационный препарат».

В Кодексе общественного здравоохранения дано разъяснение по поводу «дженериков»: это препарат конкретного производителя, существенно схожий с оригинальным продуктом, представленный в той же лекарственной форме и имеющий тот же качественный и количественный состав активных ингредиентов и биоэквивалентность, как оригинальный продукт.

К «дженерикам», точно также, как и к инновационным препаратам, применимы три требования: качество, эффективность и безопасность. Документация на них должна соответствовать следующим критериям: сертифицированное производство (соответствие GMP), контроль качества (протокол испытания, декларация о соответствии), инструкция по применению, маркировка; терапевтическая эквивалентность. Клинические испытания для них не обязательны, если терапевтическое действие активных ингредиентов известно, но требуется определение биоэквивалентности.

Валидация фармакопейных методов.

Валидация метода (Method validation) — это подтверждение обоснованности выбора метода для определения показателей и норм качества фармацевтической продукции по каждому разделу нормативной документации (НД).

Валидация позволяет гарантировать то, что аналитическая методика, применяемая для определения показателей качества лекарственного средства (ЛС) является точной, специфичной, воспроизводимой и правильной в пределах диапазона, в котором анализируется ЛС.

Валидация — это процесс обеспечения обоснованного доказательства, что предлагаемая методика выполняет то, для чего она предназначена. Валидация аналитического метода проводится с целью подтверждения его соответствия цели использования (определения конкретного показателя качества).

Валидация фармакопейных методов проводится на этапе подготовки НД на новые ЛС или при пересмотре их в дальнейшем (ревалидация). Ревалидация необходима в случаях, когда произошли изменения в синтезе лекарственного вещества, в составе лекарственной формы, в аналитической методике.

Валидации подвергаются аналитические методы, применяемые для :

1. идентификации ЛС;
2. установления пределов содержания примесей;
3. количественного содержания ЛС, ЛС в составе ЛФ;
4. индивидуальных примесей и суммы примесных продуктов;
5. консервантов.

Вопросы.

1. Определение понятия «воспроизведенные» или генерические препараты (дженерики).
2. Зависимость качества воспроизведенных препаратов от замены вспомогательных веществ, сырья и упаковки, степени чистоты субстанций.
3. Реакции подлинности и методы количественного определения

ацетилсалициловой кислоты (аспирина), дротаверина гидрохлорида (но-шпы), левомецетина (хлорамфеникола), парацетамола (панадола), сульфацила натрия (альбуцида).

4. Методы анализа левомецетина: йодометрия, перманганатометрия, куприметрия, косвенная йодометрия, нитритометрия, фотоэлектроколориметрия.

5. Методы анализа сульфацила натрия: нитритометрия, ацидиметрия, фотоэлектроколориметрия.

6. Статическая обработка результатов химического эксперимента:

а) Проверка однородности выборки. Исключение результатов, содержащих грубые ошибки.

б) Проведение статистической обработки однородной выборки. Вычисление параметров: стандартное отклонение (случайная ошибка), дисперсия (мера воспроизводимости), доверительный интервал, погрешность определения (относительная ошибка).

7. Валидация методов анализа — понятие и цель определения и область применения.

8. Параметры валидации: правильность, воспроизводимость, специфичность, пределы обнаружения и количественного определения, аналитическая область методики, линейная зависимость, пригодность методики.

9. Определение качества лекарственных форм состава:

| | | | |
|--------------------------------|------|--------------------------------|------|
| 1. Раствора левомецетина 0,25% | 10,0 | 3. Раствора левомецетина 0,25% | 10,0 |
| Натрия хлорида | 0,09 | Кислоты борной | 0,3 |

| | | | |
|----------------------|-----------|------------------------------------|-----|
| 2. Левомецетина | 3,0 | 4. Раствора сульфацила натрия 20%- | 5,0 |
| Новокаина | 1,0 | | |
| Спирта этилового 70% | до 100 мл | | |

Напишите уравнения реакций подлинности и количественного определения компонентов этих лекарственных смесей.

Лабораторная работа №1. Сравнение методик анализа левомецетина.

1. Йодометрическое определение левомецетина (обратное титрование)

В колбу с притертой пробкой помещают 2 мл 0,25 % или 3 мл 0,15% раствора левомецетина, прибавляют 5 мл воды, 10 мл 10% раствора едкого натра и кипятят на электроплитке до остатка 3-5 мл. К охлажденному раствору прибавляют 5 мл воды, 10 мл 0,02н. раствора йода и оставляют в темном месте на 10-15 мин. Затем к смеси прибавляют 5 мл 10% раствора йодида калия, 10-12 мл разведенной серной кислоты и выделившийся йод оттитровывают 0,02н. раствором тиосульфата натрия (индикатор - крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт без кипячения раствора. Э=М.м./6

1 мл 0,02н. раствора йода соответствует 0,001077г левомецетина.

2. Ускоренное йодометрическое титрование

К 2 мл 0,25% раствора левомецетина прибавляют 5 мл раствора натрия гидроксида, 2 мл 0,1н. раствора йода и кипятят 3-4 мин. Охлаждают до комнатной температуры (обязательно), прибавляют 1 мл крахмала и 3-4 мл разведенной серной кислоты и титруют выделившийся йод 0,1н. раствором натрия тиосульфата. Э=М.м./8

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1н. раствора тиосульфата натрия соответствует 0,004039 г левомецетина.

3. Перманганатометрическое определение

К 2 мл 0,02н. раствора калия перманганата прибавить 2 мл 0,25 % раствора левомецетина, 0,5 мл 2% раствора натрия гидроксида, смесь перемешивают в течение 30сек.- 1 мин. и добавляют 1 мл разведенной серной кислоты, 4 капли 5% раствора калия

йодида. Выделившийся йод оттитровывают 0,02н. раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор - крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт . Содержание рассчитывают по формуле обратного титрования.

1 мл 0,02н. раствора тиосульфата натрия соответствует 0,006462 г левомицетина.

4. Видоизмененная методика перманганатометрического определения (для лекарственных форм, содержащих левомицетин и борную кислоту)

К 2 мл 0,02н. раствора калия перманганата прибавляют 2 мл 10% раствора натрия гидроксида, смесь перемешивают в течение 0,5 - 1 мин, добавляют 1 мл разведенной серной кислоты и 0,5 мл 10% раствора калия йодида. Выделившийся йод оттитровывают 0,02н. раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор - крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт. Титр указан в методике №3.

5. Йодометрическое косвенное определение.

К 2 мл раствора прибавляют 5 мл воды, 0,5 мл 10% раствора натрия гидроксида и тотчас – 0,5 мл 5% раствора меди сульфата. Смесь перемешивают в течение 2 минут и фильтруют через небольшой ватный тампон (средней плотности, должен проходить в трубочку воронки на 1-1,5 см) и промывают водой 3 раза по 5 мл. К фильтрату добавляют разбавленную серную кислоту до его обесцвечивания. Затем добавляют 0,5 г калия йодида и оставляют на 2 минуты, закрыв колбу пробкой. Выделившийся йод титруют 0,01н. раствором натрия тиосульфата до исчезновения синей окраски (индикатор - крахмал). Э=2 М.м.

1 мл 0,01н. раствора натрия тиосульфата соответствует 0,006462 г левомицетина.

6. Куприметрическое определение

К 2 мл 0,2-0,25% или к 4 мл 0,1-0,15% раствора левомицетина прибавляют несколько крупинок (0,01 г) индикаторной смеси мурексида, 2 капли 10% едкого натра и медленно, по каплям титруют 0,01н. раствором меди сульфата от фиолетового до коричнево-красного окрашивания, одинакового с окраской контрольного раствора.

Контрольный раствор: к 1-2 мл воды прибавляют индикаторную смесь мурексида, 2 капли 10% едкого натра и 1 каплю 0,01н. раствора сульфата меди. Э= 2 М.м.

1 мл 0, 01 н. раствора сульфата меди соответствует 0,012925 г левомицетина.

Определению левомицетина этим методом не мешают натрия хлорид, новокаин, дикаин, атропина сульфат. Мешают серная кислота, пилокарпина гидрохлорид.

Лабораторная работа №2. Сравнение методик анализа сульфацила натрия.

Раствор сульфацила натрия 10%, 20% или 30%.

1 мл раствора сульфацила натрия помещают в мерный цилиндр или мерную колбу ёмкостью 10 мл, доводят водой до метки, перемешивают (раствор А).

1. Ацидиметрическое определение.

К 1 мл раствора А прибавляют 2 капли раствора метилового оранжевого, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,025424 г сульфацила натрия.

2. Нитритометрическое определение.

К 1 мл раствора А прибавляют 1 мл разведенной кислоты хлороводородной, 5 мл воды, 0,2 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего. Медленно титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита при температуре не выше 18-20 градусов (охлаждая на ледяной бане) до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,025424 г сульфацила натрия.

3. Рефрактометрическое определение.

Измеряют показатель преломления анализируемого раствора на рефрактометре. Концентрацию вычисляют по формуле (фактор прироста показателя преломления равен 0,00199) или по таблице.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА (ОФС.1.1.0014.15)

Статистическая обработка данных анализа позволяет проводить оценку и сравнение методик и изучаемых объектов (лекарственных средств).

«Выборка» - это совокупность эквивалентных результатов или, в нашем случае, ряд результатов анализа, полученных при параллельных определениях содержания лекарственных средств в однородной по составу пробе.

Результаты статистической обработки достоверны, если выборка однородна, т.е. результаты, в нее входящие, не отягощены грубыми ошибками.

I. Исключение результатов, содержащих грубые ошибки при $n < 10$ (где n – количество опытов)

1. Расположить полученные результаты в порядке возрастания (от меньшего к большему):

$$X_1 < X_2 < X_3 \dots < X_n$$

2. Определить размаха варьирования "R" как разность между самым большим и самым малым значением:

$$R = X_n - X_1$$

3.

$$Q_{\text{пр}} = \frac{|x_n - x_{n-1}|}{R}$$

Выборка признается неоднородной, если хотя бы одно из вычисленных значений Q превышает табличное значение $Q_{(P,n)}$, найденное для доверительной вероятности $P = 95\%$ или 99% .

Результаты X_1 или X_n , для которых вычисленное значение контрольного критерия больше, чем табличное $Q_n > Q_{(P,n)}$ отбрасываются и для полученной выборки уменьшенного объема выполняется новый цикл вычислений с целью проверки ее однородности.

I. Однородная выборка используется для вычисления статистических характеристик:

1.

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n}$$

2.

$$s^2 = \frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}$$

3.

$$S = \sqrt{s^2}$$

4.

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

5. Доверительный интервал значений среднего результата:

$$\bar{x} \pm S_{\bar{x}} \cdot t(P, f)$$

где, $t(P, f)$ – табличное значение критерия Стьюдента.

6.

$$\varepsilon = \frac{\Delta x}{x} \cdot 100\%$$

Тема 39. Сертификация субстанций и лекарственных форм.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: усвоить организационную структуру создания и применения лекарственных средств, обеспечение их качества на всех этапах использования.

ВОПРОСЫ :

1. Государственная система контроля качества лекарственных средств.
2. Структура Государственной контрольно-разрешительной системы.
3. Задачи Государственной контрольно-разрешительной системы.
4. Виды государственного контроля качества лекарственных средств: предварительный, выборочный, арбитражный.
5. Определение понятий: Государственный реестр лекарственных средств, регистрационный номер, регистрационное удостоверение.
7. Стандартизация лекарственных средств - организационно-техническая основа управления качеством продукции. Понятие "стандартизация" и задачи стандартизации.
8. Определение понятия "стандарт" , виды стандартов на лекарственные средства и сопутствующие материалы.
9. Стандартные образцы: категории, виды стандартных образцов и методы фармацевтического анализа, предусматривающие их использование.
10. Система и порядок подтверждения соответствия лекарственных средств в РФ. Декларирование соответствия лекарственных средств.
11. Создание и сертификация систем качества фармацевтических предприятий. Паспорт производителя.
12. Виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств и правила их проведения по приказу Минздрава РФ от 26.10.2015 N 751Н
13. Приказы, регламентирующие работу провизора – аналитика в аптеке: № 305, 523, 376, 309, 377.
14. Фармакопейный и экспресс-анализ лекарственных форм. Сравнительная характеристика методов.
15. Этапы разработки и внедрения нового лекарственного средства в промышленное производство.
16. Критерии фармацевтического анализа: точность, избирательность, чувствительность, воспроизводимость, правильность, экспрессность.
17. Вопросы для подготовки к компьютерным тестам по теме "Организация контроля качества лекарств. Критерии фармацевтического анализа"

Тема 40. Методы прогнозирования стабильности лекарственных средств.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЙ: Приобрести навыки по контролю качества лекарственных форм экспресс - методом на примере анализа порошков сложного состава.

ВОПРОСЫ:

1. Характеристика порошков как лекарственной формы.
2. Реакции подлинности и методы количественного анализа веществ, входящих в состав указанных порошковых лекарственных форм :

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Кислоты аскорбиновой 0,05 | 2. Кофеина-бензоата натрия 0,02 |
| Кислоты никотиновой 0,05 | Фенобарбитала 0,02 |
| Глюкозы 0,25 | Сахара 0,2 |
| 3. Кофеина бензоата натрия 0,1 | 4. Фенобарбитала 0,02 |
| Кислоты ацетилсалициловой 0,25 | Кислоты ацетилсалициловой 0,25 |
| 5. Пиридоксина гидрохлорида 0,05 | |
| Кислоты аскорбиновой 0,05 | |

Содержание глюкозы в граммах рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{глю}} = \frac{[n - n_0 - (C_{\text{АК}} * F_{\text{АК}}) - (C_{\text{НК}} * F_{\text{НК}})] * 5 * K * P}{F_{\text{глю}} * a * 100}$$

Где: $C_{\text{АК}}$ и $C_{\text{НК}}$ - концентрация аскорбиновой и никотиновой кислот, выраженная в %, найденная путем титрования;

K - коэффициент влажности глюкозы.

При среднем содержании влаги в глюкозе = 10%, его вычисляют:

$$K = \frac{100\%}{100\% - 10\%} = 1,11$$

F - факторы показателей преломления:

- для аскорбиновой кислоты $F_{\text{АК}} = 0,00162$ для 1% раствора,

- никотиновой кислоты $F_{\text{НК}} = 0,00213$,

- глюкозы $F_{\text{глю}} = 0,00142$ для всех концентраций безводной глюкозы.

Методика №2. Йодометрический метод.

Навеску порошка, содержащую 0,05 г глюкозы, растворяют в 5 мл воды в склянке с притертой пробкой, прибавляют 10 мл 0,1 н раствора йода, 10 мл 1% раствора натрия гидроксида и оставляют на 10 минут. Затем, прибавляют 5 мл разведенной серной кислоты и титруют избыток йода 0,1 н раствором тиосульфата натрия; индикатор - крахмал (V).

Параллельно проводят контрольный опыт (V_k).

1 мл 0,1 н раствора йода соответствует 0,0090 г безводной глюкозы.

Содержание глюкозы в граммах рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{глю}} = \frac{(V_k - V) * 0,0090 * K_{\text{вл}} * P}{a} \quad \text{где: } K - \text{коэффициент влажности глюкозы (смотри выше)}$$

| | | |
|------------|--------------------------|------|
| Пропись №2 | кофеина- бензоата натрия | 0,02 |
| | фенобарбитала | 0,02 |
| | сахара | 0,2 |

Подлинность.

КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ.

1. 0,5 г порошка помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель разведенной хлороводородной кислоты и 5 капель пергидроля, выпаривают на водяной бане до сухого остатка. После охлаждения, добавляют 3-5 капель раствора аммиака. Появляется красное окрашивание (кофеин).

2. 0,02 г порошка растворяют в 0,5 мл воды, прибавляют 2 капли раствора хлорида окисного железа - появляется осадок розово-желтого цвета (бензоат-ион).

ФЕНОБАРБИТАЛ.

1. К 0,03 г порошка добавляют 5-6 капель этанола, 3-5 капель 1% спиртового раствора кобальта нитрата и 1-2 капли водно-спиртового раствора аммиака - появляется фиолетовое окрашивание и осадок.

2. 0,05 г порошка взбалтывают с 1 мл 1% раствора натрия гидроксида, прибавляют 0,2 мл гидрокарбонатного буфера и 2 капли 5% раствора сульфата меди - постепенно образуется осадок бледно-сиреневого цвета.

3. Сахар - к 0,05 г порошка прибавляют 1-2 мл разведенной хлороводородной кислоты, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение 1 минуты. Появляется красное окрашивание.

Количественное определение.

ФЕНОБАРБИТАЛ. Навеску одного порошка растворяют в 2-3 мл нейтрализованного по тимолфталеину этилового спирта и титруют 0,02 н раствором натрия гидроксида (V).

1 мл 0,02 н раствора натрия гидроксида соответствует 0,004645 г фенобарбитала.

КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ. Оттитрованную жидкость нагревают до удаления спирта, охлаждают, прибавляют 5 мл эфира, 2 капли индикатора метилового оранжевого, 1 каплю метиленового синего (должна получиться зеленая окраска) и титруют сумму фенобарбитала натрия и кофеина-бензоата натрия 0,1 н раствором хлороводородной кислоты (V₁) до фиолетового окрашивания водного слоя.

1 мл 0,1 н раствора хлороводородной кислоты соответствует 0,02322 г кофеина-бензоата натрия.

Содержание фенобарбитала рассчитывают по объему натрия гидроксида, а кофеина-бензоата натрия по разности объемов хлороводородной кислоты и натрия гидроксида (V₁ - V/5).

Пропись №3 КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ 0,25
ФЕНОБАРБИТАЛА 0,02

Подлинность.

КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ: К 0,05 г порошка прибавляют 1-2 капли реактива Марки. При слабом нагревании на водяной бане появляется красное окрашивание и запах уксусной кислоты.

ФЕНОБАРБИТАЛ: 0,05 г порошка растворяют в 0,5 мл этанола, прибавляют 1 каплю 5% раствора хлорида кальция, 1-2 капли 5% раствора нитрата кобальта и 1 каплю 10% раствора натрия гидроксида. Появляется фиолетовое окрашивание.

Количественное определение.

Методика №1.

КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ. 0,1 г порошка растворяют в 5 мл 95% этанола, прибавляют 2-3 капли индикатора метилового красного и титруют 0,1 н раствором натрия гидроксида.

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

ФЕНОБАРБИТАЛ. К оттитрованному раствору прибавляют 2-3 капли индикатора тимолфталеина и титруют 0,1 н раствором натрия гидроксида до появления голубого окрашивания.

1 мл 0,1 н раствора натрия гидроксида соответствует 0,02322 г фенобарбитала.

Методика №2.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА И ФЕНОБАРБИТАЛ.

Растворяют 0,1 г лекарственной формы в 5 мл этанола, прибавляют 3-5 капель индикатора тимолфталеина и титруют 0,1 н раствором натрия гидроксида до голубого окрашивания (V₁).

ФЕНОБАРБИТАЛ. Растворяют 0,1 г лекарственной формы в 10 мл 5% раствора натрия карбоната и титруют 0,1 н раствором серебра нитрата до появления исчезающей опалесценции (V₂).

1 мл 0,1 н раствора серебра нитрата соответствует 0,02322 г фенобарбитала.

Содержание фенобарбитала рассчитывают по объему серебра нитрата, а содержание ацетилсалициловой кислоты по разности объемов натрия гидроксида и серебра нитрата (V₁ - V₂).

Пропись №4 АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ 0,05
ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА 0,05
САХАРА 0,2

Подлинность.

1. КИСЛОТА АСКОРБИНОВАЯ - около 0,01 г порошка растворяют в 1 мл воды, прибавляют каплю раствора серебра нитрата; образуется серый осадок металлического серебра в смеси с осадком белого цвета, образующегося за счет хлорид-ионов пиридоксина.
2. ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД - 0,01 г порошка растворяют в 2-3 каплях воды, прибавляют 3-5 капель хлорида окисного железа - появляется красное окрашивание.
3. САХАР - к 0,005 г порошка прибавляют 1-2 мл разведенной хлороводородной кислоты, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение 1 минуты. Появляется красное окрашивание.

Количественное определение.

Методика №1.

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА И ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД

0,2 г порошка растворяют в 2 мл воды и титруют 0,1н раствором гидроксида натрия (V_1); индикатор - фенолфталеин. В оттитрованной жидкости определяют аскорбиновую кислоту титрованием 0,1н раствором йода до появления желтого окрашивания (V_2).

Содержание аскорбиновой кислоты вычисляют по объему йода, содержание пиридоксина гидрохлорида - по разности объемов натрия гидроксида и йода ($V_1 - V_2 / 2$).

1 мл 0,1 н раствора йода соответствует 0,008806 г аскорбиновой кислоты;

1 мл 0,1 н раствора натрия гидроксида соответствует 0,02056 г пиридоксина гидрохлорида.

Методика №2.

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА 0,2 г порошка растворяют в 2 мл воды и титруют 0,1 н раствором йода до появления желтого окрашивания.

ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД.1. Меркуриметрическим методом по методике: 0,2 г порошка растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1 каплю разведенной азотной кислоты, 3-4 капли индикатора дифенилкарбазона и титруют 0,01 н раствором нитрата окисной ртути до фиолетового окрашивания.

2. Аргентометрическим методом по методике: 0,2 г порошка растворяют в 2 мл воды, добавляют 2-3 капли индикатора бромфенолового синего, разведенную уксусную кислоту по каплям до получения зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 н раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания осадка.

Содержание каждого компонента вычисляют отдельно по соответствующему титранту.

1мл 0,1 н раствора серебра нитрата соответствует 0,02056 г пиридоксина гидрохлорида

1 мл 0,1н раствора нитрата окисной ртути соответствует 0,02056 г пиридоксина гидрохлорида.

Количественное содержание сахара не определяют.

Лабораторная работа №4. Применение рефрактометрии для определения концентрации спирта в спиртовых лекарственных формах

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: Научиться определять концентрацию спирта в спиртоводных растворах и настойках рефрактометрическим методом.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ

1. Фармакопейные методы определения концентрации спирта.
2. Особенности определения концентрации спиртовых растворов методом рефрактометрии:
 - а) зависимость показателя преломления от концентрации спирта в растворе;
 - б) влияние растворенного вещества на показатель преломления;
 - в) влияние температуры на показатель преломления спиртовых растворов,
 - г) вычисление концентрации спирта по таблице путем введения поправки,
 - г) учет разбавления спирта при вычислении его концентрации в исходном растворе.
3. Определение подлинности и количественного содержания действующих веществ и

спирта в лекарственных формах:

Раствор кислоты салициловой спиртовой 1% и 2%
(салициловый спирт),

Раствор кислоты борной спиртовой 0,5%, 1%; 2 % ; 3%
(борный спирт)

Раствор камфоры спиртовой 5% и 10 %
(камфорный спирт)

4. Определение концентрации спирта в настойках методом рефрактометрии.
5. Преимущества и недостатки рефрактометрического метода определения концентрации спирта по сравнению с фармакопейными.

Лабораторная работа №5. **Определение концентрации этилового спирта в водно-спиртовых растворах методом рефрактометрии**

В водных растворах этилового спирта наблюдается прямо пропорциональная (линейная) зависимость показателя преломления от его концентрации, что позволяет использовать метод рефрактометрии для определения концентрации спирта. Однако, существенное увеличение показателя преломления наблюдается лишь при повышении концентрации спирта до 50-55%. В пределах концентрации спирта 55-75% величина показателя преломления изменяется менее заметно, при концентрации 75-90% - остается практически постоянной, а для 90-95% растворов показатель преломления уменьшается. В связи с этим, растворы, в которых концентрация спирта не превышает 50-55%, можно анализировать без разведения, а более концентрированные растворы необходимо предварительно разбавлять водой.

Следует иметь в виду, что на точность результатов рефрактометрического анализа спиртовых растворов значительное влияние оказывает температура. Поэтому, если определение показателя преломления проводилось при температуре, отличной от 20° С, то необходимо вносить поправку на температуру. В случае определения при температуре выше 20° С, поправку прибавляют к найденной величине показателя преломления, если анализ проводится при температуре ниже 20° С, то поправку вычитают.

Для определения концентрации спирта в спиртовых растворах лекарственных препаратов, изготовленных на 70% спирте, разбавление проводят обычно 1:2, а изготовленных на 95% спирте 1:3. Исключение составляют растворы салициловой кислоты и некоторые другие (смотри таблицу № 1), изготовленные на 70% спирте, которые разводят 2:1 вследствие ограниченной растворимости их в воде. Необходимо учитывать, что при смешивании спирта с водой объем раствора несколько уменьшается (явление контракции) и разогревается, поэтому при учете разбавления используют следующие коэффициенты:

| Разбавление: | Коэффициент: |
|-------------------------|-------------------|
| 2 мл спирта + 1 мл воды | 1,47 (вместо 1,5) |
| 1 мл спирта + 2 мл воды | 2,98 (вместо 3) |
| 1 мл спирта + 3 мл воды | 3,93 (вместо 4) |

Для определения показателя преломления спирта на призму рефрактометра наносят 5-6 капель разбавленного спиртового раствора, быстро закрывают ее и, не допуская испарения, проводят измерение.

ЭТАПЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ СПИРТА РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

1. Разведение водно-спиртового раствора, если концентрация превышает 50%. Для этого, в сухую колбочку (пенициллинку) отмеривают пипеткой спиртовой раствор и воду в указанных выше соотношениях, перемешивают.
2. Измерение показателя преломления разбавленного раствора (n). Проводят на рефрактометре после того, как объем раствора примет температуру окружающей

среды.

3. Введение температурной поправки. По рефрактометрической таблице находят температурный коэффициент (Т), соответствующий измеренному показателю преломления (n), умножают его на количество градусов, отличных от 20° С и вводят поправку к показателю преломления:

$$n - (20 - t_{\text{факт}}) \cdot T = n^1$$

4. Вычисление концентрации спирта в разбавленном растворе. Находят по таблице значение $n_{\text{табл}}$, наиболее близкое к n^1 и разницу между ними делят на поправку показателя преломления на 1% спирта, определяя таким образом, какому % спирта соответствует эта разница. Если n^1 меньше $n_{\text{табл}}$, то поправку вычитают из концентрации спирта, соответствующей $n_{\text{табл}}$, если больше, то прибавляют.
5. Учет разбавления. Полученное значение концентрации спирта умножают на коэффициент разбавления (см. выше).

ЭТАПЫ АНАЛИЗА СПИРТОВЫХ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

1. Определение количественного содержания лекарственного вещества. Количественное определение лекарственных препаратов в спирто-водных растворах целесообразно проводить объемно-аналитическими методами, так как их рефрактометрическое определение требует приготовления в качестве контроля раствора спирта точно такой же концентрации, что усложняет анализ (исключением является камфорный спирт).
2. Разведение водно-спиртового раствора.
3. Измерение показателя преломления.
4. Учет влияния лекарственного вещества на показатель преломления путем введения поправки на 1% вещества в разбавленных растворах (Р).

$$n = n_{\text{спирта}} + n_{\text{лек.в-ва}}$$

$$n_{\text{спирта}} = n - n_{\text{лек.в-ва}} = n - C \cdot P$$

где С – концентрация лекарственного вещества в %, найденная экспериментально на 1 этапе.

Таблица №1

Поправки показателей преломления на содержание лекарственных веществ в разбавленных водно-спиртовых растворах

| Лекарственное вещество | Разбавление спиртового раствора | Поправка показателя преломления на 1% лекарственного вещества |
|------------------------|---------------------------------|---|
| Кислота салициловая | 2:1 | 0,00094 |
| Кислота бензойная | 2:1 | 0,0012 |
| Кислота борная | 1:2 | 0,00014 |
| Ментол | 2:1 | 0,00052 |
| Резорцин | 1:2 | 0,00059 |
| Тимол | 2:1 | 0,001005 |
| Цитраль | 1:3 | 0,00032 |

5. Этапы 3,4,5, описанные выше.

ПРИМЕР: Анализ 2% раствора салициловой кислоты,
(готовится на 70% этиловом спирте)

1. Содержание кислоты салициловой определяют методом нейтрализации (методику смотри ниже). По результатам анализа установили, что концентрация действующего вещества равна 2,1%.

2. Проводят разбавление спиртового раствора в соотношении 2:1.
3. Измеряют показатель преломления разбавленного раствора, он равен $n = 1,3598$.
Температура = 18° .
4. Учитывают влияние лекарственного вещества на показатель преломления разбавленного водно - спиртового раствора:
$$n_{\text{спирта}} = 1,3598 - 2,1 \cdot 0,00094 = 1,357826$$
5. Учитывают влияние температуры. По рефрактометрической таблице находим температурный коэффициент, соответствующий ближайшему табличному значению показателя преломления спирта. В нашем случае – это 1,35700 и T коэффициент = $2,4 \cdot 10^{-4}$.
Следовательно: $1,357826 - (20 - 18) \cdot 0,00024 = 1,357826 - 0,00048 = 1,357346$
6. Определяют концентрацию спирта. Ближайшему табличному значению $n = 1,35700$ соответствует 45% и поправка на 1% спирта = $4,0 \cdot 10^{-4}$, а вычисленному показателю преломления соответствует концентрация спирта в разбавленном растворе: $45 + (1,357346 - 1,35700 / 0,0004) = 45 + 0,856 = 45,856 \%$.
7. Учитывают разбавление (см. п.2) и определяют концентрацию спирта в исходном растворе: $45,856 \cdot 1,47 = 67,42\%$.

Лабораторная работа №5. Анализ лекарственных форм с применением Условного и среднего ориентировочного титров

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: Научиться вычислять и использовать для анализа условный и средний ориентировочный (суммарный) титры.

ТИТР СРЕДНИЙ ОРИЕНТИРОВОЧНЫЙ (суммарный)

В случаях, когда два и более компонента лекарственной формы взаимодействуют с одним и тем же титрантом, а раздельное определение их невозможно или затруднительно, определение осуществляют по сумме веществ и расчет ведут по формуле титрования с использованием титра среднего ориентировочного.

Титр средний ориентировочный (суммарный) – это масса смеси веществ в “г”, соответствующая 1 мл титранта заданной концентрации. Его величина рассчитывается исходя из прописанных масс ингредиентов и их молекулярных масс (или титров).

В том случае, когда прописанные массы и молекулярные массы компонентов незначительно отличаются друг от друга, расчет ведут по формуле:

$$T_{\text{ср}} = \frac{aT_1 + bT_2}{a+b} \quad (I)$$

где a – масса первого компонента,

T_1 – титр соответствия первого компонента,

b – масса второго компонента,

T_2 – титр соответствия второго компонента.

ПРИМЕР. Анализ лекарственной смеси состава:

Натрия бромида 6,0

Калия бромида 4,0

Воды дистиллированной 200,0

Прописанные компоненты этой лекарственной формы имеют одинаковые химические свойства и не могут быть определены раздельно, молекулярные массы и прописанные количества близки, поэтому титр средний ориентировочный для вычисления суммы калия и натрия бромида рассчитывают по I формуле.

В том случае, когда массы прописанных веществ и их молекулярные массы значительно отличаются друг от друга, т.е. не меньше, чем на порядок (в 10, 100 и т.д. раз), то расчет ведут по формуле:

$$T_{\text{срр}} = \frac{a+b}{\frac{a}{T_1} + \frac{b}{T_2}} \quad (\text{II});$$

ПРИМЕР. Анализ раствора Рингера

| | | |
|---------|------------------------------|-------|
| Состав: | Раствора натрия хлорида 0,9% | 100,0 |
| | Калия хлорида | 0,02 |
| | Кальция хлорида | 0,02 |
| | Натрия гидрокарбоната | 0,02 |

При количественном определении этой лекарственной формы методом аргентометрии будут титроваться натрия, калия и кальция хлориды. Содержание кальция хлорида можно определить комплексонометрически. Титр суммарный рассчитывают по формуле II, т.к. количество натрия хлорида равно 0,9 г, а количество калия хлорида и кальция хлорида по 0,02.

Если вещества прописаны в равных количествах, то средний ориентировочный титр рассчитывают как среднее арифметическое:

$$T_{\text{ср.ор.}} = \frac{T_1 + T_2}{2}$$

ТИТР УСЛОВНЫЙ

Титр условный (Тусл.) – титр соответствия лекарственного средства, количественное содержание одного из компонентов которого условно принимается за 100%.

Используется в тех случаях, когда анализу подвергаются лекарственные средства, имеющие сложный состав, такие как:

- а) комплексные соединения - темисал, кофеин-бензоат натрия, эуфиллин, протаргол, колларгол
- б) растворы веществ – кислота хлороводородная разведенная, раствор пероксида водорода, нашатырно-анисовые капли.

Определять количественное содержание этих веществ в лекарственных формах можно по одному из компонентов, входящих в состав, и, для упрощения, рассчитывать по титру условному.

Так, например, при проведении экспресс-анализа, кофеин-бензоат натрия, входящий в состав сложных лекарственных форм, количественно определяют по бензоату натрия методом нейтрализации.

Титр условный кофеина-бензоата рассчитывают по формуле:

$$T_{\text{усл}} = \frac{T_{\text{БЕН}} \cdot 1}{C(62)}$$

где С- содержание бензоата натрия в субстанции кофеина-бензоата натрия по результатам фармакопейного анализа (58%-62%).

Применение титра условного позволяет определить содержание кофеина - бензоата натрия в лекарственной форме, оттитровав один компонент этой комплексной соли с ошибкой, не превышающей нормы допустимых отклонений, по формуле:

$$X = \frac{T_{\text{усл}} \cdot V_{\text{кисл}}}{a}$$

Для разведенной кислоты хлороводородной титр условный рассчитывают исходя из концентрации хлористого водорода в воде:

$$T_{\text{уст}} = \frac{T_{\text{нд}} \cdot 0}{8\%};$$

В эуфиллине: содержание этилендиамина – 14-18%, теофиллина – 80 - 85%. В колларголе – не менее 70% серебра:

$$T_{\text{коллар}} = \frac{T_{\text{Ag}} \cdot 0}{70\%};$$

В протарголе – не менее 8% серебра. Аммиака в нашатырно-анисовых каплях приблизительно 1,5% (1,42-1,58%)

$$T_{\text{уст}} = \frac{T_{\text{NH}_4\text{Cl}} \cdot 0}{15\%};$$

Пероксида водорода в пергидроле – 30% , а в растворе перекиси водорода – 3% H_2O_2 .

$$T_{\text{уст}} = \frac{T_{\text{H}_2\text{O}_2} \cdot 0}{36,38\%};$$

Контрольные вопросы для самостоятельной подготовки:

1. Титр условный – формула расчета и необходимость использования в анализе сложных лекарственных форм.
 2. Применение титра условного при определении качества лекарственных форм следующего состава:

| | |
|---|--|
| 1. Раствора кислоты хлороводородной 1% - 100 мл | 2. Микстура Павлова: Раствора натрия бромиды 2% - 200 мл |
| Пепсина 2,0 | Кофеина- бензоата натрия 0,05 |
 3. Раствор эуфиллина 2,4% в ампулах
 4. Раствора перекиси водорода 3 % - 50 мл
 5. Раствора пергидроля 5% - 200 мл
 6. Раствора колларгола 1% - 10 мл
 7. Раствора протаргола 1%-10 мл
 8. Нашатырно- анисовые капли 15 мл
3. Титр средний ориентировочный (суммарный) – формулы расчета и случаи использования в анализе сложных лекарственных форм.
 4. Определение качества лекарственных форм состава:

| | |
|---|---|
| 1. Раствор Рингера: Раствора натрия хлорида 0,9% -1000 мл | 2. Раствор Рингера- Локка № 1: Раствора натрия хлорида 0,8%- 500 мл |
| Калия хлорида | Калия хлорида |
| Кальция хлорида | Кальция хлорида по 0,2 |
| Натрия гидрокарбоната по 0,2 | Глюкозы 1,0 |
 3. Раствора натрия бромиды 1% - 200мл
 4. Раствор кальция хлорида из 10 - 200мл
- | | |
|--------------------|--------------------|
| Калия бромиды –2,0 | Калия йодида – 4,0 |
|--------------------|--------------------|

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТИТРИМЕТРИЧЕСКИХ И РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДОВ

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: Обобщить и систематизировать знания по анализу сложных лекарственных форм. Усвоить особенности анализа многокомпонентных лекарственных форм методами рефрактометрии и титриметрии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ:

1. Приказы, регламентирующие деятельность провизора – аналитика в аптеке: № 214 "О контроле качества лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках», № 305 "О нормах отклонений, допустимых при приготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».
2. Виды контроля качества экстемпоральных лекарственных форм: приемочный, органолептический, физический, химический, письменный, опросный и контроль при отпуске. Как и кем осуществляются. Обязательные и выборочные виды контроля.
3. Титрованные растворы. Выражение концентраций титрованных растворов: молярность, нормальность, титр раствора, титр по определяемому веществу.
4. Способы изготовления и определения коэффициента поправки титрованных растворов.
5. Рефрактометрия: характеристика метода. Показатель преломления, фактор прироста показателя преломления: определение понятий. Способы расчета содержания веществ в простых и сложных лекарственных формах. Применение в фармацевтическом анализе.
6. Факторы, влияющие на величину показателя преломления в рефрактометрии. Стандартные условия определения.
7. Особенности рефрактометрического анализа лекарственных смесей: порошков, водных и спиртовых растворов и концентрации спирта.
8. Рефрактометрический анализ спиртовых растворов: спирта борного, салицилового, камфорного. Определение концентрации спирта в настойках.
9. Способы вычисления титров: соответствия (по определяемому веществу), условного, среднего ориентировочного (суммарного). Использование в фармацевтическом анализе.
10. Определение качества лекарственных форм состава:

| | |
|---|---|
| 1. Раствор Рингера: Раствор натрия хлорида 0,9% -1000 мл Калия хлорида Кальция хлорида Натрия гидрокарбоната по 0,2 | 2. Раствор Рингера- Локка № 1: Раствора натрия хлорида 0,8%-500 мл Калия хлорида Кальция хлорида по 0,2 Глюкозы 1,0 |
| 3. Микстура Павлова: Раствора натрия бромиды 2% - 200 мл Кофеина- бензоата натрия 0,05 | 4. Раствора кислоты хлороводородной 1%- 100мл Пепсина - 2,0 |
| 5. Раствора протаргола 1% -10 мл | 6. Раствора колларгола 1%-10 мл |
| 7. Раствора пероксида водорода 3% - 50 мл | 8. Раствора пергидроля 5% - 200 мл |
| 9. Нашатырно - анисовые капли 15мл | 10. Спиртовой раствор камфоры 10% |
| 11. Раствор кислоты салициловой спиртовый 1%, 2% | 12. Раствор кислоты борной спиртовый 1%, 2%, 3% |
| 13. Аскорбиновой кислоты 0,02 Глюкозы 0,3 | 14. Димедрола 0,005 Глюкозы 0,1 |
| 15. Димедрола 0,03 Кальция глюконата 0,3 | 16. Р-ра кальция хлорида из 10 - 200мл Калия иодида 4,0 |
| 17. Фенобарбитала 0,02 Глюкозы 0,2 | 18. Фенилсалицилата Гексаметилентетрамина по 0,3 |
| 19. Гексаметилентетрамина Натрия гидрокарбоната по 0,3 | 20. Фенилсалицилата Натрия гидрокарбоната по 0,3 |

**Лабораторная работа №6. Определение качества лекарственных форм
С применением фотоэлектроколориметрического метода**

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: Научиться определять содержание лекарственных средств в сложных лекарственных формах путем сочетания титриметрических и физико-химических методов анализа, в частности фотоэлектроколориметрии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ

1. Фотоэлектроколориметрия: сущность и законы лежащие в основе метода.
2. Формулы расчета содержания веществ, определяемых фотоэлектроколориметрическим методом (в “г” и в “%”).
3. Применение фотоэлектроколориметрии при определении качества перечисленных лекарственных форм:

| | |
|--|--|
| 1. "АНТИГРИППИН" Кислоты ацетилсалициловой 0,3 Кислоты аскорбиновой 0,1 Димедрола Рутин по 0,02 Кальция лактата 0,2 | 4. Рибофлавина 0,002 Раствора калия иодида 3% - 10 мл |
| | 5. Рибофлавина 0,002 Раствора борной кислоты 2% - 10 мл |
| 2. Фурацилина 0,002 Раствора кислоты борной 2%-10 мл (или Натрия хлорида 0,9%-10мл) | 6. Рибофлавина 0,002 Кислоты аскорбиновой 0,03 Раствора борной кислоты 2%-10,0 |
| 3. Рибофлавина 0,002 Раствора натрия хлорида 0,9% -10,0 | |

4. Реакции подлинности и методы количественного определения компонентов указанных лекарственных форм.
5. Особенности их анализа при совместном присутствии с другими лекарственными средствами.

МЕТОДИКИ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

1. «АНТИГРИППИН»

Кислоты ацетилсалициловой 0,3
Кислоты аскорбиновой 0,1
Кальция лактата 0,2
Димедрола
Рутин по 0,02

Подлинность

КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ: к 0,02 г лекарственной формы прибавляют 3-4 капли реактива Марки и слегка нагревают – появляется красное окрашивание.

ДИМЕДРОЛ: к 0,02 г порошка прибавляют 5-6 капель смеси концентрированных серной и азотной кислот (9:1), - появляется красное окрашивание, прибавляют 5-6 капель воды и 1 мл хлороформа, хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

КАЛЬЦИЙ ЛАКТАТ: 0,01 г лекформы растворяют в небольшом количестве воды, прибавляют 2-3 капли оксалата аммония – образуется белый осадок (ион кальция). К 0,03-0,05 г порошка прибавляют 2 мл воды, 3-4 капли разведенной серной кислоты, по каплям раствор перманганата калия до фиолетовой окрашивания жидкости и нагревают до появления запаха ацетальдегида или почернения фильтровальной бумаги, смоченной реактивом Несслера.

КИСЛОТА АСКОРБИНОВАЯ: к 0,01 г порошка прибавляют 5 капель воды и 2-3 капли раствора нитрата серебра – образуется темный осадок.

РУТИН: к 0,05 г порошка прибавляют 5 капель раствора натрия гидроксида – появляется желтое окрашивание.

Количественное определение

Сумма веществ: ацетилсалициловой, аскорбиновой кислот и димедрола: 0,1 г лекформы взбалтывают с 5 мл нейтрализованного по фенолфталеину этанола и титруют 0,1н раствором натрия гидроксида до оранжево-красного окрашивания. (V₁)

КИСЛОТА АСКОРБИНОВАЯ: К оттитрованной жидкости прибавляют 1 мл раствора крахмала и титруют 0,1н. раствором йода до появления грязно – коричневого окрашивания. (V₂). 1 мл 0,1н. раствора йода соответствует 0,0088 г аскорбиновой кислоты.

ДИМЕДРОЛ: Массу половины порошка (0,32 г) растворяют в 5-10 мл воды, прибавляют 2-3 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разбавленную уксусную кислоту до получения зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1н. раствором азотнокислого серебра до сине-фиолетового окрашивания осадка и раствора (V₃). 1 мл 0,1н. раствора азотнокислого серебра соответствует 0,02918 г димедрола.

КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ: Содержание ацетилсалициловой кислоты рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{M_1 \cdot V_2 + 2 \cdot M_3}{M}$$

где: М – масса порошка, взятая на титрование суммы компонентов;

M₁- масса порошка, взятая на титрование димедрола;

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

КАЛЬЦИЙ ЛАКТАТ: К 0,2 г порошка прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до желтовато-зеленого окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01542 г кальция лактата.

РУТИН: 0,05 г лекформы растворяют в мерной колбе емкостью 25 мл при нагревании на водяной бане в 15 мл этанола, после охлаждения доводят раствор до метки этанолом. К 1,6 мл полученного раствора прибавляют 0,5 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия и доводят до 10 мл этанолом. Измеряют оптическую плотность полученного раствора в кювете толщиной 1 см при 400 нм (A₁).

Параллельно проводят реакцию с 0,5 мл 0,02 % стандартного раствора рутина и измеряют оптическую плотность (A_{ст}). Содержание рутина вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_{\text{станд}}}{A_{\text{ст}}}$$

2. ФУРАЦИЛИНА 0,002
РАСТВОРА КИСЛОТЫ
БОРНОЙ - 2%- 10 мл

3. ФУРАЦИЛИНА 0,002
РАСТВОРА НАТРИЯ
ХЛОРИДА 0,9%-10 мл

Подлинность

ФУРАЦИЛИН. К 0,5 мл раствора прибавляют 5-6 капель раствора едкого натра, появляется оранжево-красное окрашивание.

КИСЛОТА БОРНАЯ. Выпаривают 5-6 капель раствора на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 1-2 мл 95% этанола и поджигают. Спиртовый раствор горит пламенем с зеленой каймой.

НАТРИЯ ХЛОРИД. К 5 каплям раствора прибавляют по 2-3 капли разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра. Образуется белый, творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Количественное определение

ФУРАЦИЛИН. К 0,5 мл раствора прибавляют 7,5 мл воды, 2 мл 0,1н раствора едкого натра и перемешивают. Через 20 минут измеряют оптическую плотность окрашенного раствора (D_1) на фотоэлектроколориметре при длине волны около 450 нм (синий светофильтр) в кювете с толщиной слоя 3 мм. В качестве контрольного раствора используют воду. Параллельно проводят реакцию с 0,5 мл 0,02% стандартного раствора фурацилина (содержание фурацилина в этой пробе=0,0001г) и измеряют оптическую плотность (D_2).

Содержание фурацилина в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 0,5}$$

КИСЛОТА БОРНАЯ. К 0,5 мл раствора прибавляют 2 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, 2-3 мл нейтрализованного по фенолфталеину глицерина и титруют 0,1н раствором едкого натра до оранжевого окрашивания. 1мл 0,1н раствора едкого натра соответствует 0,006183 г кислоты борной.

НАТРИЯ ХЛОРИД. К 0,5 мл раствора прибавляют 1-2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 н раствором нитрата серебра до фиолетового окрашивания.

1мл 0,1н раствора нитрата серебра соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

4. РИБОФЛАВИНА 0,002

РАСТВОРА КАЛИЯ ИОДИДА 3% -10 мл

Подлинность

РИБОФЛАВИН. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в ультрафиолетовом свете.

КАЛИЯ ИОДИД.

1. К 2-3 мл раствора прибавляют 2-3 капли разведенной хлористоводородной кислоты, 3-5 капель раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

2. К 4-5 каплям раствора прибавляют 1-2 капли раствора ацетата свинца. Образуется желтый осадок.

Количественное определение

РИБОФЛАВИН.

К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность полученного раствора (D_1) с применением фотоэлектроколориметра при длине волны 445 нм (синий светофильтр) в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве контрольного раствора используют воду.

Параллельно измеряют оптическую плотность эталонного раствора (D_2), содержащего 2,5 мл 0,004% стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001 \cdot 10}{D_2 \cdot 0,5}$$

КАЛИЯ ИОДИД. К 0,5 мл раствора прибавляют 0,5-1 мл воды, 0,5 мл разведенной уксусной кислоты, 2 капли 0,1% раствора эозината натрия и титруют 0,1 н раствором серебра нитрата до ярко-розового окрашивания осадка.

1мл 0,1 н раствора серебра нитрата соответствует 0,0166 г калия иодида.

**Использование метода спектрофотометрии
при определении качества лекарственных форм
Идентификация и определение примесей**

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: Научиться осуществлять идентификацию и определять чистоту лекарственных средств методом спектрофотометрии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ

1. Объединенный закон светопоглощения Бугера-Ламберта-Бера, его формулировка и математическое выражение.
2. Сравнительная характеристика фотометрических методов: спектрофотометрии и фотоэлектроколориметрии.
3. Спектральные области: ультрафиолетовая, видимая, инфракрасная; соответствующие им интервалы длин волн.
4. Процессы, протекающие при поглощении или излучения энергии (электронные переходы, колебания или вращения молекул).
5. Параметры, характеризующие полосу поглощения в спектре (максимальное значение, волновое число, полуширина полосы).
6. Удельный и молярный показатели поглощения, формулы расчета и пересчета.
7. Укажите хромофорные и ауксохромные группы в химических формулах рутина, адреналина, фолиевой кислоты, левомецетина, рибофлавина.
8. Способы идентификации лекарственных средств методом спектрофотометрии (по спектрам стандартных образцов, по атласам стандартных спектров, по точкам экстремумов, с помощью вторых производных, по спектрофотометрическим константам).
9. Способы определения чистоты лекарственных средств при помощи спектрофотометрии (по появлению новых или смещению существующих максимумов абсорбции).
10. Схема образования примеси адренолона в адреналине, методика его определения.
11. Схема образования и методика определения примеси люмифлавина в рибофлавине.
12. Методика определения поглощающих примесей в цианокобаламине, ретиноле ацетате, бензилпенициллине калиевой соли, примеси кверцетина в рутине.

**Лабораторная работа №7. Спектрофотометрическое определение примесей
(методики из фармакопейных статей)**

Адреналина гидротартрат

Адреналон – оптическая плотность 0,05% раствора в 0,01н растворе соляной кислоты при 310 нм в кювете с толщиной слоя 1см не должна превышать 0,1.

(Адреналон является продуктом окисления и имеет розовую окраску.)

Рутин

Кверцетин – измеряют оптическую плотность раствора рутина в абсолютном спирте при 2

длинах волн: 375нм и 362,5нм. Если отношение $\frac{D_{375}}{D_{362,5}}$ не превышает 0,879, то препарат

не содержит кверцетина, но если превышает, то количество его определяют по формуле:



Допускается кверцетина не более 5,0%.

Рибофлавин

Люмифлавин – навеску 0,025 г взбалтывают с 10 мл хлороформа (рибофлавин не растворяется в хлороформе), фильтруют, окраска не должна превышать окраски 10 мл эталонного раствора, приготовленного разбавлением 3 мл 0,1 н раствора дихромата калия до 1 л.

Определение поглощающих примесей

Бенцилпенициллина калиевая соль

Оптическая плотность 0,18% раствора препарата в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 280 нм должна быть не более 0,18. Разность между оптическими плотностями при длинах волн 263 и 280 нм не менее 0,72.

Цианокобаламин

Определяют оптическую плотность раствора, приготовленного для количественного определения в кювете с толщиной слоя 1 см при длинах волн 278, 361 и 548 нм.

Отношение $\frac{D_{361}}{D_{548}}$ должно быть от 3,0 до 3,4.

Отношение $\frac{D_{361}}{D_{278}}$ должно быть от 1,7 до 1,88.

Ретинола ацетат

Измеряют оптическую плотность раствора в абсолютном спирте при 300, 311,5, 326, 337 и 360 нм. Отношение оптической плотности при 300, 311,5, 387 и 360 нм к оптической плотности при 326 нм не должны отличаться от указанных в фармакопейной статье более, чем на $\pm 0,03$.

При 326 нм – наблюдается поглощение ретинола, остальное – примеси.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика фотометрических методов

| № п/п | Показатели | Фотоэлектроколориметрия | Спектрофотометрия |
|-------|---------------------------------|--|---|
| 1. | Решаемые задачи | 1) Идентификация окрашенных веществ. 2) Определение содержания веществ. | 1) Идентификация, 2) Определение примесей, 3) Определение содержания веществ, 4) Установление структуры химических соединений. |
| 2. | Законы, лежащие в основе метода | Объединенный закон светопоглощения Бугера-Ламберта-Бера | Объединенный закон светопоглощения Бугера-Ламберта-Бера |
| 3. | Источник излучения | Полихроматический (светофильтры с диапазоном длин волн 10-20 нм) | Монохроматический (монохроматор пропускает свет одной длины волны) |
| 4. | Спектральная область | Видимая | Ультрафиолетовая, видимая, инфракрасная |

| | | | |
|----|-----------------------|---|-----------------------------------|
| 5. | Используемые приборы | Фотоэлектроколориметры | УФ- и ИК-спектрофотометры |
| 6. | Точность метода | 3-5% | 1-2% |
| 7. | Анализируемые объекты | Окрашенные вещества, окрашенные продукты реакции. | Окрашенные и бесцветные вещества. |

На практическом занятии студентам предлагается определить качество таблеток "папазол" в состав которых входит папаверина гидрохлорид и дибазола гидрохлорид в равных количествах по 0,03 г, спектрофотометрическим методом.

На первом занятии необходимо:

1. Снять спектры поглощения исходных растворов: 0,0005% раствора папаверина гидрохлорида и 0,002% раствора дибазола гидрохлорида в 0,01н растворе HCl в ультрафиолетовой области спектра от 220 до 300 нм. Данные обоих спектров необходимо представить в графической форме на одном рисунке.

Установить максимумы поглощения исследуемых веществ. Папаверин должен иметь максимумы при 250 нм, дибазол при 270 нм.

Убедиться в том, что спектры поглощения папаверина и дибазола перекрываются, т.е. в максимуме поглощения папаверина, поглощает дибазол и наоборот. Следовательно, для определения содержания этих веществ при совместном присутствии (например, в таблетках "папазол") следует применять метод Фирордта.

2. Установить удельные показатели поглощения папаверина гидрохлорида и дибазола гидрохлорида как в собственных максимумах, так и в максимумах сопутствующих компонентов. Эти показатели необходимы для подтверждения подлинности компонентов, а также для определения содержания по методу Фирордта.

Для этого следует приготовить серию разведений исходных растворов папаверина и дибазола, измерить их оптические плотности в двух максимумах, вычислить удельные показатели поглощения (таблицы 2 и 3) по формуле:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D}{C \cdot b}$$

Где: C - концентрация исследуемого раствора, выраженная в %,

b - толщина поглощающего слоя (кюветы) = 1см.

D - оптическая плотность раствора/

Таблица 2.

Разведения стандартных растворов папаверина гидрохлорида и вычисление его удельных показателей поглощения

| № п/п | Взято 0,0005% раствора, мл | Добавлено 0,01н раствора HCl, мл | C % | $\lambda=250\text{нм}$ | | $\lambda=270\text{нм}$ | |
|-------|----------------------------|----------------------------------|--------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | | | D | $E_{1\text{см}}^{1\%}$ | D | $E_{1\text{см}}^{1\%}$ |
| 1. | 1 | 4 | 0,0001 | | | | |
| 2. | 2 | 3 | 0,0002 | | | | |
| 3. | 3 | 2 | 0,0003 | | | | |
| 4. | 4 | 1 | 0,0004 | | | | |
| 5. | 5 | 0 | 0,0005 | | | | |

Таблица 3.

Разведения стандартных растворов дибазола гидрохлорида и вычисление его удельных показателей поглощения

| № п/п | Взято 0,002 % раствора, мл | Добавлено 0,01н раствора НС1, мл | С % | $\lambda=250\text{нм}$ | | $\lambda=270\text{нм}$ | |
|-------|-------------------------------------|---|--------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | | | D | $E_{1\text{см}}^{1\%}$ | D | $E_{1\text{см}}^{1\%}$ |
| 1. | 1 | 4 | 0,0004 | | | | |
| 2. | 2 | 3 | 0,0008 | | | | |
| 3. | 3 | 2 | 0,0012 | | | | |
| 4. | 4 | 1 | 0,0016 | | | | |
| 5. | 5 | 0 | 0,0020 | | | | |

Провести статистическую обработку идентичных значений удельных показателей поглощения. Полученные значения могут быть признаны достоверными, если ни одно из них не отягощено грубой ошибкой, т.е. выборка результатов однородна. Проверка однородности выборок малого объема (не более 10 результатов) осуществляется путем вычисления значения контрольного критерия Q, исходя из величины размаха варьирования R. Для этого, выборку идентичных результатов располагают в порядке возрастания:

$$X_1 < X_2 < X_3 < X_4 < X_5$$

Вычисляют размах варьирования:

$$R = |X_5 - X_1|$$

Вычисляют контрольные критерии:

$$Q_1 = \frac{X_2 - X_1}{R}$$

$$Q_2 = \frac{X_3 - X_2}{R} \quad \text{и т.д.}$$

или в общем виде:

$$Q_n = \frac{X_n - X_{n-1}}{R}$$

Выборка признается неоднородной, если хотя бы одно из вычисленных значений Q превышает табличное значение $Q_{(p,n)}$, найденное с доверительной вероятностью $P=95\%$ и $n = 5$ (смотри таблицу №1 на стр. 248 ГФ-Х1, выпуск 1). Значения, для которых контрольный критерий превышает табличное значение $Q > Q_{(p,n)}$, являются промахами или грубыми ошибками, отбрасываются и для полученной выборки уменьшенного объема выполняют новый цикл вычислений.

Однородные данные используются для определения удельных показателей поглощения путем вычисления их среднего арифметического значения. Установленные величины показателей поглощения используют для расчета содержания препаратов в лекарственной форме на следующем занятии.

**Лабораторная работа №8. Использование метода спектрофотометрии
при определении качества лекарственных форм
Определение содержания лекарственных средств**

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: Научиться определять содержание действующих веществ в лекарственных средствах, в одно- и многокомпонентных лекарственных формах спектрофотометрическим методом.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ

1. Спектрофотометрические способы определения содержания веществ.
2. Метод калибровочного графика: определение концентрации вещества по графику.
3. Расчет уравнения калибровочного графика методом наименьших квадратов. Физический смысл коэффициентов в уравнении. Применение уравнения калибровочного графика для расчета содержания веществ.
4. Определение концентрации по спектрофотометрическим константам - удельному и молярному показателям поглощения.
5. Применение дифференциальной фотометрии для анализа концентрированных растворов лекарственных веществ, расчет содержания с помощью фактора пересчета.
6. Определение содержания вещества по раствору стандартного образца - методом сравнения.
7. Пределы точности измерения величин оптической плотности (область наименьших ошибок).
8. Метод экстракционной фотометрии. Использование в анализе лекарств.
9. Спектрофотометрическое титрование.
10. Количественное определение метилтестостерона (в таблетках), преднизолона и преднизона (в таблетках и мазях), производных бензодиазепаина, рутина и цианокобаламина спектрофотометрическим методом.
11. Количественное определение компонентов сложных лекарственных смесей: амидопирин с кофеином, дибазол с папаверином (табл. "папазол") спектрофотометрическим методом.

**Спектрофотометрическое определение компонентов
сложных лекарственных форм**

Большой практический интерес представляет применение спектрофотометрии для анализа смесей веществ. Сложность выполнения таких анализов заключается в том, что спектры поглощения компонентов смеси перекрывают друг друга или совпадают.

Спектрофотометрическое определение их возможно при соблюдении следующих условий:

1. Компоненты лекарственной смеси не реагируют между собой и не образуют нового химического соединения.
2. Компоненты лекарственной смеси подчиняются закону Бугера-Ламберта-Бера в анализируемых концентрациях.

К.Фирордт впервые сформулировал и экспериментально подтвердил принцип аддитивности (суммирования) оптических плотностей смесей веществ, выполняющих указанные условия. В соответствии с этим принципом, оптическая плотность смеси веществ, равна сумме парциальных оптических плотностей, отвечающих поглощению света каждым из соединений и выражается уравнением Фирордта:

$$D = E_1 * C_1 * b + E_2 * C_2 * b + \dots + E_n * C_n * b$$

На использовании принципа аддитивности основаны практически все методы количественного спектрофотометрического анализа многокомпонентных смесей.

Выделение «аналитических» длин волн, т.е. длин волн, при которых проводят количественное определение для каждого компонента становится затруднительным,

поэтому при анализе смесей в качестве аналитических выбирают такие, при которых наблюдается максимальное отношение величин поглощения растворов препаратов.

Анализ качества таблеток "Папазол" состава:
ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА
ДИБАЗОЛА ГИДРОХЛОРИДА по 0,03

Папаверина гидрохлорид имеет максимум поглощения при 250 нм, дибазола гидрохлорид при 270 нм в 0,01н растворе хлористоводородной кислоты. Определение содержания компонентов этой смеси веществ проводят спектрофотометрически по методу Фирордта, так как спектры их поглощения частично перекрываются, компоненты не реагируют между собой и подчиняются закону светопоглощения в прописанных концентрациях.

Химические свойства папаверина и дибазола близки, поэтому, объемными методами анализа невозможно определить содержание каждого вещества отдельно. Для спектрофотометрического определения необходимо знать или вычислить удельные показатели поглощения веществ как в собственном максимуме, так и в максимуме второго компонента.

Для этого готовят две серии разведений исходных веществ папаверина и дибазола и вычисляют константы - удельные показатели поглощения каждого вещества при двух значениях длин волн 250 и 270 нм (смотри результаты предыдущего занятия).

Для количественного определения готовят раствор (методику смотри ниже) и измеряют величины оптических плотностей для смеси веществ (таблеток). Оптическая плотность раствора смеси веществ в каждом максимуме описывается следующими уравнениями:

$$\begin{aligned} D_{\lambda_1} &= E_{1\lambda_1} C_1 + E_{2\lambda_1} C_2 \\ D_{\lambda_2} &= E_{1\lambda_2} C_1 + E_{2\lambda_2} C_2 \end{aligned}$$

D_{λ_1} и D_{λ_2} - измеренные экспериментально оптические плотности смеси двух веществ при λ_1 и λ_2 ,

$E_{1\lambda_1}$ и $E_{1\lambda_2}$ - удельные коэффициенты поглощения папаверина при разных длинах волн,

$E_{2\lambda_1}$ и $E_{2\lambda_2}$ - удельные коэффициенты поглощения дибазола при разных длинах волн,

b – толщина кюветы.

C_1 и C_2 – концентрации папаверина и дибазола

Решают эту систему уравнений относительно концентрации исходных веществ: C_1 и C_2 в максимумах поглощения.

$$\begin{aligned} E_{1\lambda_1} C_1 + E_{2\lambda_1} C_2 &= D_{\lambda_1} \\ E_{1\lambda_2} C_1 + E_{2\lambda_2} C_2 &= D_{\lambda_2} \end{aligned}$$

Методика определения

0,05 г (точная навеска) порошка растертых таблеток, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 30 мл 0,01н раствора кислоты хлороводородной, взбалтывают 5 минут и доводят объем раствора до метки 0,01н раствором кислоты хлороводородной. Фильтруют, 4 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, объем раствора доводят до метки тем же растворителем. Измеряют оптическую плотность приготовленного раствора при 250 и 270 нм. Вычисляют концентрации

папаверина и дибазола по приведенным выше формулам, используя предварительно установленные удельные показатели поглощения.

Содержание папаверина гидрохлорида и дибазола гидрохлорида в таблетках рассчитывают по формулам:

$$X_{\text{пав}} = \frac{A_{255}}{4a} \epsilon,$$
$$X_{\text{диб}} = \frac{A_{272}}{4a} \epsilon$$

Содержание каждого компонента в таблетках "папазол" должно находиться в пределах от 0,0255 до 0,0345 г.

Анализ таблеток состава:

АМИДОПИРИНА 0,3 г

КОФЕИНА 0,05 г

Оба компонента этой лекарственной формы могут быть определены спектрофотометрически без предварительного разделения в результате измерения поглощения при двух значениях длин волн, для одной из которых поглощение обусловлено главным образом первым компонентом, а для другой - преимущественно вторым.

Спектр поглощения амидопирина в 0,1 н растворе серной кислоты имеет один четко выраженный максимум при длине волны 255 нм; спектр кофеина имеет максимум поглощения в том же растворителе при 272 нм.

Удельный показатель поглощения амидопирина при длине волны λ_{max} 255 нм в 0,1 н растворе серной кислоты равен 390, подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера наблюдается при концентрациях от 5 до 25 мкг/мл. Удельный показатель поглощения амидопирина при 272 нм в том же растворителе составляет 205. Удельный показатель поглощения безводного кофеина при длине волны 272 нм в 0,1 н растворе серной кислоты равен 490; подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера наблюдается в пределах концентраций от 5 до 25 мкг/мл. Удельный показатель поглощения безводного кофеина при длине волны 255 нм равен 245.

Методика: около 0,1 г (точная навеска) растертых в порошок таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, взбалтывают с 20-30 мл 0,1 н раствора серной кислоты и доводят до метки тем же растворителем. Фильтруют через сухой фильтр, отбрасывая первые 15-20 мл фильтрата. 2 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки 0,1 н раствором серной кислоты и измеряют оптическую плотность полученного раствора при 255 и 272 нм в кюветах с толщиной слоя 1 см, применяя в качестве раствора сравнения 0,1 н раствор серной кислоты. Концентрации амидопирина (C_1) и кофеина (C_2) в фотометрируемых растворах и содержание компонентов ($X_{\text{амид}}$) и ($X_{\text{коф}}$) в граммах в пересчете на среднюю массу таблетки вычисляют по приведенным выше формулам.

Содержание амидопирина в 1 таблетке должно быть 0,285-0,315 г; содержание кофеина - 0,045-0,055 г.

Система и порядок декларирования соответствия лекарственных средств

Цель занятия: Усвоить организационную структуру, порядок и формы подтверждения соответствия лекарственных средств в Российской Федерации. Научиться осуществлять контроль качества готовых лекарственных форм и оформлять протоколы испытаний лекарственных средств.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ

1. Понятие и цели подтверждения соответствия лекарственных средств.
2. Подтверждение соответствия как механизм контроля качества фармацевтической продукции. Декларирование соответствия лекарственных средств.
3. Система декларирования лекарственных средств: структура и участники.
4. Схемы подтверждения соответствия лекарственных средств отечественного и импортного производства.
5. Задачи и функции испытательных лабораторий (центров) по контролю качества лекарств.
6. Декларация о соответствии, сертификат качества, протокол испытаний, аналитический паспорт – характеристика и содержание документов.
7. Показатели качества таблеток: средняя масса, отклонения в массе отдельных таблеток, распадаемость, растворение, прочность на истирание, содержание талька, однородность дозирования, определение содержания лекарственных веществ, микробиологическая чистота.
8. Показатели качества инъекционных лекарственных форм: прозрачность, цветность, объем наполнения, испытание на механические включения, стерильность, токсичность, пирогенность, средняя масса сухих веществ для парентерального введения, однородность дозирования.

Определение качества лекарственных форм с использованием физико-химических методов анализа .

Цель занятия: Обобщить и систематизировать знания по использованию физико-химических методов в анализе лекарственных форм. Усвоить особенности инструментальных видов анализа .

ВОПРОСЫ:

1. Применение фотометрических методов в анализе лекарственных средств.
2. Особенности структуры органических соединений, обуславливающих способность к поглощению электро-магнитных колебаний (хромофорные и ауксохромные группы).
3. Способы идентификации лекарственных средств методом спектрофотометрии: удельный и молярный коэффициенты поглощения, спектр поглощения, максимум и минимум поглощения, волновое число, спектральные отношения.
4. Способы определения чистоты лекарственных средств методом спектрофотометрии: люмифлавина в рибофлавине, адренолона в адреналине, кверцетина в рутине, поглощающих примесей в бензилпенициллине калиевой соли, ретиноле ацетате, цианокобаламине.
5. Варианты количественного определения лекарственных средств: методом сравнения, калибровочного графика, по уравнению калибровочного графика, методом добавок, дифференциальным методом, по спектрофотометрическим константам.
6. Формула пересчета молярного и удельного показателей поглощения.
7. Применение фотометрии в анализе некоторых лекарственных средств: рибофлавина, кортизона ацетата, адреналина гидротартрата, рутина, цианокобаламина,

ретинола ацетата по фармакопейным методикам.

8. Сравнительная характеристика спектрофотометрии и фотоэлектроколориметрии.

9. Применение физико-химических методов: флуориметрии, потенциометрии, поляриметрии, рефрактометрии, ВЭЖХ и ТСХ в анализе лекарственных средств. Константы методов, формулы расчета.

10. Статистическая обработка результатов химического эксперимента.

а) Составление однородной выборки результатов путем исключения грубых ошибок.

б) Определение среднего арифметического значения и воспроизводимости результатов.

г) Определение случайной ошибки и стандартного отклонения среднего результата.

в) Определение доверительного интервала значений и относительной погрешности метода.

11. Определение качества лекарственных форм состава:

- | | |
|--|--|
| 1. Рибофлавина 0,02 Кислоты аскорбиновой 0,03 Раствора борной кислоты 2% 10 мл | 2. Фурациллина 0,02 Раствора борной кислоты 2% 100мл |
| 3. Фурациллина – 0,02 Раствора натрия хлорида 0,9% 100мл | 4. Рибофлавина 0,002 Раствора борной кислоты 2% 10мл |
| 5. Рибофлавина 0,002 Раствора натрия хлорида 0,9% 10 мл | 6. Рибофлавина 0,002 Раствора калия иодида 3% 10 мл |
| 7. "Папазол" Папаверина гидрохлорида 0,03 Дибазола гидрохлорида 0,03 | 9. "АНТИГРИППИН" Кислоты ацетилсалициловой 0,3 Кислоты аскорбиновой 0,1 Кальция лактата – 0,2 Димедрола Рутина по 0,002 |
| 8. Растворы сульфацила натрия 10% 30% (стабилизированные) | 11. Раствора левомецетина 0,25% - 10 мл Кислоты борной 0,3 |
| 10. Раствора левомецетина 0,25% - 10 мл Натрия хлорида 0,09 | |

Уметь выбрать оптимальную методику качественного и количественного анализа, написать уравнения реакций, лежащих в основе этих определений, написать формулы расчета содержания компонентов в этих лекарственных формах.

Лабораторная работа №9. Анализ мягких лекарственных форм

Цель занятия: Научиться определять качество мягких лекарственных форм на примере мазей. Усвоить особенности анализа мягких лекарственных форм.

ВОПРОСЫ

1. Фармакопейная характеристика лекарственной формы - "мазь".
2. Классификации мазей: по количеству действующих веществ, по свойствам мазевой основы, другие.
3. Способы выделения действующих веществ из мазевой основы: растворение или расплавление.
4. Способы взятия навески мази для выполнения количественного определения.
5. Определение однородности и размера частиц мазей (методики ГФ-Х и ГФ-Х1).
6. Определение подлинности и методы количественного анализа действующих веществ в лекарственных формах состава:

1. Мазь борная 1% , 2%

2. Мазь салициловая 2%,5%

- | | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| 3. Мазь стрептоцидная 3%, 10% | 4. Мазь сульфациловая 20%, 30% |
| 5. Мазь пилокарпиновая 1%, 2% | 6. Мазь фурацилиновая 0,2% |

7. Формулы расчета количественного содержания действующих веществ в "г" и "%".

8. Условия хранения и применения указанных выше лекарственных форм.

9. Фармакопейная характеристика мягкой лекарственной формы – суппозитории: разновидности, используемые основы, показатели качества.

10. Методики определения однородности, средней массы, температуры плавления или времени полной деформации, времени растворения суппозиторияев.

Методики анализа мази борной

Подлинность.

К 0,5 г мази, помещенной в фарфоровую чашку, прибавляют 1-2 мл этанола и поджигают - спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой

Количественное определение. Методика № 1.

0,5 г борной мази отвешивают на пергаментной бумаге, помещают в колбочку, емкость 25 мл, приливают 2-3 мл воды, 2 мл глицерина и нагревают на водяной бане. Горячий раствор титруют 0,1н. раствором натрия гидроксида раствором, добавив 6-7 капель фенолфталеина.

1 мл 0,1н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,006184 г борной кислот

Методика № 2.

К 0,5 мази прибавляют 2-3 мл воды и нагревают на водяной бане до расплавления основы и растворения борной кислоты. После охлаждения добавляют 2-3 мл глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину и титруют 0,1н раствором натрия гидроксида до розового окрашивания. Затем добавляют еще 2-3 мл нейтрализованного глицерина и, если окраска исчезнет, снова титруют до розовой окраски.

Методика № 3.

0,5 г мази взбалтывают с 2-3 мл эфира до растворения основы, прибавляют 2 мл воды, вновь взбалтывают до растворения препарата. Затем прибавляют 2 мл глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания водного слоя. После чего добавляют еще 2-3 мл нейтрализованного глицерина и, если окраска исчезнет, снова титруют до розовой окраски.

Лабораторная работа №10.

Определение качества изотонированных лекарственных форм

Цель занятия: научиться определять качество лекарственных форм, содержащих изотонирующие вещества.

ВОПРОСЫ.

1. Требования, предъявляемые к качеству глазных капель и других изотонированных лекарственных форм: стабильность, изотоничность, отсутствие микробной загрязненности и механических включений.
2. Решение проблемы изотонирования растворов лекарственных веществ.
3. Особенности анализа изотонированных лекарственных форм.
4. Определение качества лекарственных форм состава:

- | | |
|--|---|
| 1. Раствор цинка сульфата 0,25% – 10мл Кислоты борной 0,2 | 4. Раствор дикаина 0,5%- 10 мл Натрия хлорида 0,084 |
| 2. Раствор левомицетина 0,25% – 10мл Натрия хлорида 0,09 | 5. Раствор гоматропина гидробромида 0,5 % - 10 мл Натрия хлорида- 0,082 |

3. Раствора пилокарпина гидрохлорида 1% – 10 мл
Натрия хлорида 0,068
(или Кислоты борной 0,2)
6. Раствор атропина сульфата 1%- 10 мл
Натрия хлорида 0,089
(или Кислоты борной 0,2)

5. Уравнения реакций подлинности и количественного определения компонентов указанных лекарственных форм.

6. Расчет содержания компонентов изотонированных лекарственных форм.

Глазные капли должны отвечать повышенным требованиям к качеству, а именно, должны быть:

1) Стерильными – то есть, должны отсутствовать патогенные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности. Достигается путём стерилизации готовых лекарственных форм; изготовления их в асептических условиях; применения при изготовлении воды для инъекций, стерильных буферных растворов. Для сохранения стерильности в процессе их использования, добавляют antimicrobные вещества, например: кислоту борную, нипагин, нипазол, хлорбутанолгидрат и др.

2) Стабильными – то есть, сохранять постоянство состава. Достигается в результате применения боратных и фосфатных буферных растворов и стабилизаторов;

3) Изотоничными – то есть, иметь осмотическое давление, соответствующее осмотическому давлению, создаваемому 0,9% раствором натрия хлорида (изотоническим раствором). Достигается путем добавления изотонирующих веществ, таких как: натрия хлорид, натрия сульфат, борная кислота, глюкоза и др. Количество изотонирующего вещества вычисляют с учетом изотонических эквивалентов действующих веществ;

4) Отсутствие механических примесей. – то есть, видимых невооруженным глазом посторонних частиц. Достигается путём фильтрования через бумажные или стеклянные фильтры).

1,9% раствор борной кислоты одновременно является изотонирующим веществом, стабилизатором и консервантом для солей алкалоидов и их синтетических заменителей

При проведении контроля качества глазных капель необходимо определять содержание не только действующего вещества, но и изотонирующего компонента.

Анализ глазных капель

Пропись №1: Раствора гоматропина гидробромида 0,25%; 0,5%; 1% 10,0
Натрия хлорида 0,086; 0,082; 0,074.

Подлинность:

1) ГОМАТРОПИН – к 5 каплям исследуемого раствора прибавляют 1 каплю раствора йода, образуется бурый осадок.

2) БРОМИД не может быть идентифицирован в присутствии натрия хлорида при помощи раствора серебра нитрата, поэтому для их идентификации, используются восстановительные свойства бромидов. При взаимодействии с сильными окислителями они образуют свободный бром (в отличие от хлоридов), поэтому:

К 2-3 каплям раствора добавляют 10 капель разв. H_2SO_4 , 10 капель хлороформа и 2 капли калия перманганата. При встряхивании хлороформный слой окрашивается в желтый цвет.

3) ХЛОРИДЫ – в раствор после определения бромидов прибавляют раствор $KMnO_4$ до сохранения розовой окраски водного слоя, после чего избыток перманганата калия удаляют добавлением раствора перекиси водорода до обесцвечивания. Затем приливают раствор $AgNO_3$ – выпадает белый творожистый осадок.

Количественное определение:

ГОМАТРОПИНА ГИДРОБРОМИД – к 1 мл 0,25% или 0,5 мл 0,5% и 1% раствора прибавляют 5 мл нейтрализованной по фенолфталеину смеси спирта с хлороформом и титруют 0,01н раствором натрия гидроксида.

НАТРИЯ ХЛОРИД – в 0,5 мл раствора титруют суммарно натрия хлорид и гоматропина гидробромид 0,1н раствором AgNO₃ (по Фаянсу).

Содержание натрия хлорида рассчитывают по разности объёмов титрантов с учетом разности их концентраций (на титрование гоматропина гидробромида 0,01н NaOH пойдет в 10 раз больше, чем 0,1н AgNO₃ при определении в одинаковых навесках и при равенстве эквивалентных масс в обоих методах) по формуле:

$$\frac{V_{NaOH} \cdot N_{NaOH} - V_{AgNO_3} \cdot N_{AgNO_3}}{N_{NaCl}} \cdot G$$

где: N –объем ЛФ, взятый на определение гоматропина (если навески разные- при анализе 0,25% раствора).

Содержание гоматропина гидробромида рассчитывают по формуле прямого титрования по объему гидроксида натрия.

Пропись №2: Раствор пилокарпина гидрохлорида 1% 10,0
Кислоты борной 0,2

Подлинность:

ПИЛОКАРПИН – к 1 мл испытуемого раствора прибавляют разв. H₂SO₄, 5 капель дихромата калия и 1 мл хлороформа, встряхивают, хлороформный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет.

ХЛОРИДЫ - проводят реакцию с AgNO₃ – выпадает белый творожистый осадок.

БОРНАЯ КИСЛОТА - выпаривают 1-2 мл раствора досуха в выпарительной чашке, добавляют этанол, поджигают– пламя приобретает зеленый цвет (борно-этиловый эфир).

Количественное определение:

ПИЛОКАРПИНА ГИДРОХЛОРИД определяют аргентометрически по Фаянсу. Титруют 1 мл глазных капель в уксуснокислой среде (разведенную уксусную кислоту добавляют до появления зеленовато-желтого окрашивания индикатора) 0,1н раствором AgNO₃. по бромфеноловому синему до синего окрашивая осадка.

БОРНУЮ КИСЛОТУ титруют суммарно с пилокарпина гидрохлоридом по методике: к 0,5 мл раствора прибавляют 5 мл глицерина, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1н раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

Содержание борной кислоты вычисляют по разности объемов титрантов, которые в данном случае имеют одинаковую концентрацию, с учетом разности навесок (отличаются в 2 раза) и равенства эквивалентных масс пилокарпина гидрохлорида в обоих методах титрования, по формуле:

$$\frac{V_{AgNO_3} \cdot N_{AgNO_3} - V_{NaOH} \cdot N_{NaOH}}{N_{H_3BO_3}} \cdot G$$

Лабораторная работа № 11. Определение качества стабилизированных лекарственных форм

Цель занятия: научиться определять качество растворов для инъекций, содержащих стабилизирующие вещества.

ВОПРОСЫ.

1. Требования, предъявляемые к качеству инъекционных растворов: стабильность, изотоничность, отсутствие микробной загрязненности и механических включений.
2. Проблема повышения стабильности растворов лекарственных веществ.
3. Вещества, используемые для стабилизации инъекционных растворов.

4. Особенности анализа стабилизированных лекарственных форм, используемых в виде инъекций.
5. Состав, определение подлинности и количественного содержания стабилизаторов для растворов глюкозы и новокаина .
6. Определение качества лекарственных форм состава:
 1. Растворы новокаина для инъекций с различными стабилизаторами
 2. Растворы глюкозы для инъекций 5,10,20,25%
 3. Стабилизатор для растворов глюкозы: Натрия хлорида 5,2
НС1 развед.(8,2-8,4%) – 4,4 мл
Воды для инъекций до 1 л
 4. Кислоты аскорбиновой 0,2
Натрия хлорида 0,054
Воды для инъекций до 10 мл
 5. Раствора тримекаина 0,25%–10 мл
Натрия хлорида 0,09
 6. Натрия гидрокарбоната 0,2
Натрия тетрабората 0,1
Воды для инъекций до 10 мл
7. Уравнения реакций подлинности и количественного определения компонентов указанных смесей.
8. Особенности расчета содержания 0,1н и разведенного растворов хлороводородной кислоты, входящей в состав стабилизаторов.
9. Определение механических включений в растворах для инъекций.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

К стабилизированным лекарственным формам относятся: растворы для инъекций и глазные капли.

Среди различных способов введения лекарственных средств в организм самым эффективным является парентеральное введение в виде инъекционных растворов. Требования, предъявляемые к качеству инъекционных растворов:

- 1) Стерильность – отсутствие патогенных микроорганизмов – достигается путем стерилизации или приготовления лекарственной формы в асептических условиях;
- 2) Апирогенность – отсутствие продуктов разложения белкового характера – достигается путем применения воды для инъекций, соответствующей требованиям ФС 42-2620-97;
- 3) Стабильность – способность сохранять постоянство состава в течение указанного срока хранения – достигается путем применения стабилизаторов, например: хлороводородной, лимонной и других кислот, натрия сульфита, натрия метабисульфита ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$).
- 4) Изотоничность – соответствие осмотическому давлению сыворотки крови, которое равно осмотическому давлению, создаваемому 0,9% раствором NaCl – достигается путем добавления в инъекционные растворы солей NaCl, Na_2SO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, H_3BO_3 с учетом их совместимости с лекарственными средствами. Применение изотонических растворов позволяет избежать резко выраженного чувства боли при парентеральном введении, а также таких явлений, как плазмолиз (сморщивание) и гемолиз (разрыв) эритроцитов.
- 5) Отсутствие механических включений. Под механическими включениями подразумевают посторонние подвижные нерастворимые вещества, кроме пузырьков газа, случайно присутствующие в парентеральных растворах. Достигается путем фильтрования приготовленных растворов. Контроль инъекционных растворов на механические включения осуществляется органолептически – согласно инструкции РД 42-501-98, утвержденной Министерством здравоохранения, требования которой распространяются на инъекционные растворы всех групп лекарственных средств, включая инфузионные растворы, кровезаменители, препараты крови в ампулах, флаконах, бутылках, шприц-

тубиках из прозрачных материалов, изготовленных в заводских условиях и согласно приказа № 214 для лекарственных форм, изготовленных в аптеках.

Порядок проведения контроля

инъекционных растворов на отсутствие механических включений

1. В аптеке анализу подвергается каждый флакон с изготовленным инъекционным раствором. Определение механических примесей проводят в два этапа: первичный и вторичный контроль.

Первичный контроль осуществляется после изготовления, фильтрования и фасовки раствора. При обнаружении механических включений на этом этапе, раствор повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают, маркируют и стерилизуют.

Вторичному контролю подвергаются также 100% флаконов после стерилизации перед их оформлением и отпуском.

Растворы, изготовленные асептически, просматриваются один раз после розлива или стерилизующего фильтрования.

При контроле инъекционных растворов, изготовленных в заводских условиях, от каждой серии отбирают средние пробы в зависимости от объема:

- для серии, содержащей до 5000 ампул – 3% или 100 штук

- для серии, содержащей более 5000 ампул – не менее 300 штук

2. Контроль проводится просмотриком невооруженным глазом (без очков, зрение 1,0) в специальном аппарате как на черном, так и на белом фоне. Зона контроля должна быть освещена электрической матовой лампой или лампой дневного света.

3. Контроль осуществляется после переворачивания ампул или флаконов вверх дном, не взбалтывая, несколько раз, изменяя фон просмотра (черный и белый).

4. Допускается в инъекционных растворах не более 4% единиц (ампул, флаконов – 4 из 100), содержащих механические включения, а в инфузионных растворах – не более 2% (к группе инфузионных растворов относятся инъекционные растворы в бутылках, флаконах и других сосудах вместимостью 100 мл и выше; инъекционные растворы – до 100 мл).

В этом случае делается вывод, что контролируемые растворы практически свободны от механических включений.

5. Если обнаружены механические включения в большем количестве объектов, то контроль проводят на удвоенном количестве и в случае подтверждения результатов – всю серию (или партию) бракуют.

Лекарственные вещества, используемые для изготовления инъекционных растворов должны отвечать требованиям ГФ и частных ФС. Некоторые вещества подвергают дополнительной очистке и выпускают с высокой степенью чистоты, квалификации «годен для инъекций». Например:

- магния сульфат для инъекций должен быть свободен от марганца ;
- гексаметилентетрамин должен быть свободен от аминов;
- глюкоза проверяется на пирогенность;
- кальция хлорид проверяется на растворимость в спирте и содержание солей Fe(III)
- эуфиллин должен иметь повышенное содержание этилендиамина (18-22% вместо 14-18%) и выдерживать дополнительное испытание на растворимость;
- кофеин-бензоат натрия – на отсутствие органических примесей;
- тиамин бромид для инъекций должен выдерживать дополнительные испытания на прозрачность и цветность и должен содержать не менее 99% вещества вместо 98%, используемого для приема внутрь.

Неорганические соли, применяемые в виде инъекционных растворов, такие как калия и натрия хлориды, натрия гидрокарбонат, натрия ацетат, натрия бензоат используются только высокой степени чистоты, марки «х.ч.» - химически чистый или «ч.д.а.» - чистый для анализа.

АНАЛИЗ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ

- 1) Контроль стерильности осуществляется микробиологическим методом по методике
- 2) Апирогенность определяется биологическим методом на кроликах по методике
- 3) Стабильность и 4) изотоничность определяются химическими и физико-химическими методами.

Контроль качества растворов для инъекций должен охватывать все стадии их изготовления. Контроль инъекционных растворов проводят до и после стерилизации по показателям: внешний вид, величина рН, подлинность и количественное содержание, отсутствие механических включений. Согласно приказу № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках» для осуществления химического контроля инъекционных растворов после стерилизации, предусматривают отдельную порцию раствора 10-15 мл (пенициллиновый флакон), которую укупуривают так же, как и основную и подвергают стерилизации.

I. Раствор новокаина стабилизированный для инъекций.

Пропись: Раствора новокаина 0,25%; 0,5%; 1%; 2% 1000 мл
0,1н раствор HCl (pH=3,8-4,5) - 3 мл, 4 мл, 9 мл, 12 мл
соответственно (стабилизатор).

Подлинность:

- 1) Новокаин открывают по реакции образования азокрасителя после добавления разбавленной HCl, раствора NaNO₂ и щелочного раствора β-нафтола. Появляется оранжевое окрашивание. Связанную с новокаином HCl невозможно подтвердить, т.к. мешает одноименная кислота стабилизатора.
- 2) Стабилизатор – сильная кислота, поэтому его идентификацию можно провести по рН среды с помощью индикаторов: к 3мл раствора прибавляют 1 каплю метилового красного - появляется розовое окрашивание, переходящее в желтое, от прибавления 1 капли 0,1н раствора NaOH.

Количественное определение:

Новокаин (нитритометрия).

Методика: к 2 мл 0,25% или 0,5% , 1 мл 1% или 2% раствора прибавляют 3 мл воды, 1 мл раствора HCl, 0,2г калия бромида, 2 капли тропеолина 00 и 1 каплю метиленовой сини, титруют 0,02н раствором NaNO₂ до перехода фиолетовой окраски в голубую.

Хлороводородная кислота: к 20 мл раствора прибавляют 1 каплю раствора метиленового красного и титруют 0,01н раствором NaOH до желтого окрашивания.

Содержание 0,1н раствора соляной кислоты вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot 100}{100 - V_{\text{HCl}}}$$

где Н - объем раствора, взятый на титрование (навеска)=20 мл,

10 – разница концентраций титранта и стабилизатора.

Формула расчета основана на том, что определяют раствор соляной кислоты 0,1н концентрации, который с 0,1 н раствором натрия гидроксида реагирует в равных количествах, но для повышения точности титрования используют раствор 0,01н раствор NaOH (в 10 раз слабее). Поэтому, если прописан 0,1н раствор соляной кислоты, то наиболее простой способ расчета – это приведенный выше.

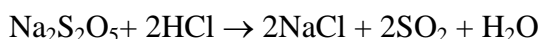
II. Раствор новокаина 5 или 10% 1000мл

Стабилизатор: Натрия метабисульфит 3,0
0,1н раствор соляной кислоты 10 мл

Подлинность:

Новокаин и соляную кислоту определяют так же, как в предыдущей лекарственной форме.

Натрия метабисульфит: к раствору прибавляют разведенную. HCl, нагревают до кипения. Образуется сернистый ангидрид – SO₂, определяемый по запаху:



Количественное определение:

Новокаин: к 1 мл 5% или 0,5 мл 10% раствора прибавляют 5 мл воды, 2 мл разведенной соляной кислоты и кипятят 5-7 мин (для разложения метабисульфита и удаления SO_2), т.к. он мешает нитритометрическому определению.

После охлаждения проводят определение так же, как и в предыдущей методике, но концентрация титранта используется 0,1М (так как раствор новокаина более концентрированный).

Натрия метабисульфит: к 2 мл раствора добавляют 2 мл воды и титруют 0,1н раствором йода, индикатор – крахмал. (Используются восстановительные свойства $\text{S}^{4+} \rightarrow \text{S}^{6+}$)



Хлористоводородная кислота: как в предыдущей методике.

III. Раствор новокаина изотонический 0,25% или 0,5% - 100мл

| | |
|-------------------|----------------|
| Состав: Новокаина | 0,25г или 0,5г |
| 0,1н раствора HCl | 0,3 или 0,4мл |
| Натрия хлорида | 0,85 или 0,81г |
| Воды для инъекций | до 100мл |

Подлинность:

При определении подлинности необходимо провести реакцию на Na (окрашивание пламени горелки на графитовой палочке) и остальные реакции из I и II лекарственных форм.

Количественное определение:

Новокаин - нитритометрия по методике прописи I: титруют 2 мл лекарственной формы 0,02н раствором нитрита натрия.

Хлористоводородная кислота - нейтрализация 10 мл лекарственной формы 0,02н гидроксидом натрия до желтого окрашивания (индикатор – метиловый красный).

Натрия хлорид – к 1мл лекарственной формы прибавляют 2 капли бромфенолового синего, затем уксусную кислоту по каплям до желтого окрашивания и титруют 0,1н раствором нитрата серебра до фиолетового окрашивания (аргентометрия по Фаянсу - титруются все хлориды, имеющиеся в прописи: и новокаина гидрохлорид, и натрия хлорид, и хлороводородная кислота).

Содержание натрия хлорида вычисляют по разности объемов титрантов с учетом разности навесок и концентраций титрантов:

$$V_{\text{NaOH}} - V_{\text{AgNO}_3} \cdot \frac{1}{1}$$

так как $V_{\text{NaOH}}/50$ – слишком мал, то его можно не учитывать.

IV. Растворы глюкозы для инъекций - 5,10,20 и 25% - 1000 мл

Натрия хлорида 0,26 – 1000мл

0,1н хлористоводородной кислоты - 5 мл

Добавляют стабилизатор в количестве 5% от прописанной массы (объема) независимо от концентрации:

Так как качественный состав стабилизатора такой же, как и в растворе новокаина в I II прописи, то и методика анализа, и расчет его содержания аналогичны.

Количественное определение.

Глюкоза: определяют рефрактометрически и вычисляют по формуле через F – фактор прироста показателя преломления глюкозы. Сопутствующие компоненты не мешают, вследствие малого содержания (0,026% NaCl)

$$X = \frac{n - n_0}{F}, \text{ где } F = 0.00142 \text{ (без учета } K_{\text{влажности}}, \text{ так как это раствор глюкозы)}$$

Для удобства работы заранее готовят стабилизатор для глюкозы по прописи:

| | |
|-------------------------------------|------------|
| Натрия хлорида | 5,2 |
| Кислоты хлороводородной разведенной | 4,4 мл |
| Воды для инъекций | до 1000 мл |

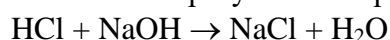
Стабилизатор подвергается полному химическому контролю как ВАЗ.

В отличие от рассмотренных выше прописей, здесь используется разведенная хлороводородная кислота с содержанием хлористого водорода (8,2 %– 8,4%) в среднем 8,3%.

Количественное определение:

Хлороводородная кислота - к 1 мл испытуемого раствора прибавляют 2 капли бромфенолового синего и титруют 0,01н раствором натрия гидроксида до фиолетово-синего окрашивания.

Натрия хлорид – определяют в оттитрованном растворе argentометрически в сумме с образовавшимся в результате первого титрования натрия хлоридом:



по методике: добавляют 5 капель хромата калия и титруют 0,1н раствором AgNO_3 до оранжевого окрашивания осадка.

Содержание разведенной хлороводородной кислоты вычисляют с использованием титра условного, принимая 8,3% раствор кислоты за 100 %.

$$\frac{V_{\text{HCl}} \cdot 100}{V_{\text{HCl}} + V_{\text{NaCl}}}$$

Содержание натрия хлорида вычисляют по разности объемов титрантов с учетом их концентраций:

$$\frac{V_{\text{NaOH}} - \left(\frac{V_{\text{AgNO}_3} \cdot 100}{V_{\text{NaCl}}} \right)}{1}$$

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ДИСЦИПЛИНЕ (ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ)

| № задания | Формулировка вопроса |
|-----------|--|
| 1 | Стандартизация лекарственных средств. НД как стандарт. Виды НД на лекарственные средства, их характеристика. |
| 2 | Содержание НД на лекарственные средства. Краткое описание основных разделов. |
| 3 | Государственная фармакопея, определение. Основные части ГФ XIII издания. |
| 4 | Контроль качества лекарств в контрольно-аналитических лабораториях. Правила сертификации |
| 5 | Контроль качества лекарств в аптеках. Приказ МЗ РФ № 214 от 16.07.97 г. Виды внутриаптечного контроля. Краткая их характеристика. |
| 6 | Контроль качества лекарственных средств в аптеках. Характеристика полного химического контроля в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №214. Перечень лекарственных средств подвергаемых полному химическому контролю. |
| 7 | Контроль качества лекарственных средств в аптеках в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №214. Виды внутриаптечного контроля. Особые требования к контролю качества инъекционных растворов. |
| 8 | Оценка качества лекарственных средств, приготовленных в аптеках в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №305 от 16.10.97г. Перечень показателей, по которым устанавливается неудовлетворительность приготовления лекарств. |
| 9 | Фармацевтический анализ. Виды фармацевтического анализа. Отличия фармакопейного и экспресс-анализа. |
| 10 | Классификация лекарственных форм и особенности их анализа. |
| 11 | Экспресс-анализ лекарственных средств внутриаптечного приготовления. Основные требования к приемам проведения экспресс-анализа. |
| 12 | Перечислите и дайте краткую характеристику физико-химическим методам, используемым в экспресс-анализе лекарственных средств. |
| 13 | Охарактеризуйте анализ таблетированных лекарственных форм, гранул исходя из нормативных требований, предъявляемых ГФ к их качеству. |
| 14 | Охарактеризуйте анализ инъекционных лекарственных форм, исходя из нормативных требований, предъявляемых ГФ к их качеству. |
| 15 | Охарактеризуйте анализ мазей и суппозиторий исходя из нормативных требований, предъявляемых ГФ к их качеству. Укажите особенности анализа. |
| 16 | Охарактеризуйте анализ порошков исходя из нормативных требований, предъявляемых ГФ к их качеству. |
| 17 | Особенности расчетов при количественном анализе дозированных лекарственных форм (таблеток, растворов для инъекций). Расчет УЧ (Э), титра соответствия, предварительного объема титранта, количественного содержания. |
| 18 | Расчеты, используемые в количественном экспресс-анализе лекарственных форм. Расчет УЧ (Э), титра соответствия, предварительного объема титранта, навески, количественного содержания при различных способах определения. |
| 19 | Предложите и обоснуйте реакции идентификации лекарственного вещества в таблетках дибазола по 0,002. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения и аналитический эффект. |
| 20 | Предложите и обоснуйте реакции идентификации лекарственного вещества в растворе новокаина 2%. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения и |

| | |
|----|--|
| | аналитический эффект. |
| 21 | Предложите и обоснуйте реакции идентификации лекарственного вещества в растворе глюкозы 5%. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения и аналитический эффект. |
| 22 | Предложите и обоснуйте реакции идентификации лекарственного вещества в мази борной 2%. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения и аналитический эффект. |
| 23 | Предложите и обоснуйте реакции идентификации лекарственного вещества в растворе калия йодида 3%. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения и аналитический эффект. |
| 24 | Предложите и обоснуйте реакции идентификации лекарственного вещества в растворе анальгина 25% для инъекций. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения и аналитический эффект. |
| 25 | Предложите и обоснуйте реакции идентификации лекарственного вещества в растворе кофеина-бензоата натрия 10%. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения и аналитический эффект. |
| 26 | Предложите и обоснуйте реакции идентификации лекарственного вещества в растворе кислоты аскорбиновой 5%. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения и аналитический эффект. |
| 27 | Предложите и обоснуйте реакции идентификации лекарственного вещества в растворе натрия тиосульфата 60%. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения и аналитический эффект. |
| 28 | Предложите и обоснуйте реакции идентификации лекарственного вещества в растворе кальция хлорида 10% для инъекций. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения и аналитический эффект. |
| 29 | Предложите и обоснуйте возможные методы количественного определения концентрата натрия салицилата 10%. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения, формулы расчета. |
| 30 | Дайте обоснование возможным методам количественного определения ингредиента в растворе кальция хлорида 10%. Приведите химизм, условия проведения, формулы расчета. |
| 31 | Дайте обоснование возможным методам количественного определения ингредиента в растворе калия бромида 20%. Приведите химизм, условия проведения, формулы расчета. |
| 32 | Дайте обоснование возможным методам количественного определения ингредиента в растворе перекиси водорода 3%. Приведите химизм, условия проведения, формулы расчета. |
| 33 | Дайте обоснование возможным методам количественного определения глюкозы 5%. Приведите химизм, условия проведения, формулы расчета. |
| 34 | Дайте обоснование возможным методам количественного определения раствора натрия хлорида изотонического 0,9%. Приведите химизм, условия проведения, формулы расчета. |
| 35 | Дайте обоснование возможным методам количественного определения раствора кислоты хлористоводородной 2%. Приведите химизм, условия проведения, формулы расчета. |
| 36 | Предложите и дайте обоснование возможным методам количественного определения раствора кислоты аскорбиновой 5%. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения, формулы расчета. |
| 37 | Дайте обоснование возможным методам количественного определения концентрата кофеина-бензоата натрия 10%. Приведите химизм, условия проведения, формулы расчета. |
| 38 | Дайте оценку качества раствора перекиси водорода 3%, если на титрование 1 мл |

| | |
|----|---|
| | разведенного (1:10) раствора израсходовано 1,8 мл 0,1 моль/л раствора калия перманганата. 1 мл титранта соответствует 0,001701 г перекиси водорода, которого в препарате должно быть 2,7-3,3%. |
| 39 | Дайте оценку качества раствора натрия хлорида изотонического 0,9% в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №305, если на титрование 0,5 мл раствора израсходовано 0,81 мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра. 1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида. |
| 40 | Дайте заключение о качестве раствора анальгина 25% для инъекций по количественному содержанию лекарственного вещества, если на титрование 5 мл разведенного раствора (5:50) израсходовано 7,2 мл 0,1 моль/л раствора йода. 1 мл титранта соответствует 0,01757г анальгина, которого в 1 мл препарата должно быть от 0,237 до 0,257 г. |
| 41 | Дайте оценку качества мази салициловой 2% по количественному содержанию лекарственного вещества в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №305, если на титрование навески массой 0,5г израсходовано 0,73 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида с $K_p=1,02$. 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01381 г кислоты салициловой. |
| 42 | Дайте оценку качества раствора новокаина 0,5% для инъекций по количественному содержанию лекарственного вещества, если на титрование 1 мл раствора израсходовано 1,2 мл 0,02 моль/л раствора натрия нитрита с $K_p=1,018$. 1 мл 0,02 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,005456г новокаина. На контрольный опыт израсходовано 0,07 мл титранта. |
| 43 | Дайте оценку качества раствора аммиака 10%, если на титрование 0,5 мл разведенного (1:10) раствора израсходовано 2,7 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной. 1 мл титранта соответствует 0,001703г аммиака, которого в препарате должно быть 9,5-10,5%. |
| 44 | Дайте оценку качества концентрата магния сульфата 25% по количественному содержанию лекарственного вещества, если показатель преломления раствора при н.у. оказался равен 1,3556. |
| 45 | Дайте оценку качества раствора глюкозы 5% для инъекций, если показатель преломления раствора при н.у. оказался равен 1,3411. Содержание глюкозы в 1 мл препарата должно быть от 0,0485 до 0,0515г. |
| 46 | Охарактеризуйте основные приемы качественного анализа лекарственных смесей без предварительного разделения компонентов смеси: варианты идентификации ингредиентов при совместном присутствии. Привести примеры. |
| 47 | Количественный анализ многокомпонентных лекарственных форм без предварительного разделения. Выбор условий и методов исходя из физико-химических свойств ингредиентов. Привести примеры. |
| 48 | Охарактеризуйте приемы (способы) разделения компонентов лекарственной смеси, исходя из физико-химических свойств ингредиентов. Привести примеры. |
| 49 | Анализ многокомпонентных лекарственных форм после предварительного разделения компонентов смеси (качественный и количественный). Привести примеры. |
| 50 | Расчеты содержания лекарственных веществ в многокомпонентных лекарственных формах при использовании различных вариантов титриметрического анализа. Привести примеры. |
| 51 | Понятия: средний титр и условный титр. Расчеты указанных величин на примере конкретных лекарственных форм и лекарственных веществ. Использование их в анализе лекарственных смесей. |
| 52 | Количественный анализ смесей. Расчет содержания компонентов смеси по разности объемов титранта, израсходованных на титрование суммы компонентов и на титрование отдельного компонента. Привести примеры. |

| | |
|----|--|
| 53 | Количественный анализ лекарственных смесей. Приведите и обоснуйте формулы расчета при использовании различных масс (объемов) лекарственной смеси, при использовании титрованных растворов различной концентрации, в случае изменения эквивалентов анализируемого вещества при титровании разными методами. |
| 54 | Обоснуйте возможность количественного определения натрия гидрокарбоната и натрия тетрабората в одной навеске. Приведите химизм реакций, укажите условия проведения, формулы расчета содержания веществ. |
| 55 | Предложите и обоснуйте методы количественного определения кислоты аскорбиновой и кислоты никотиновой при их совместном присутствии в лекарственной форме. Напишите химизм, формулы расчета. |
| 56 | Обоснуйте способ количественного определения калия йодида в присутствии калия бромиды и кальция хлорида на основе различий окислительно-восстановительных свойств веществ. Напишите химизм реакций, формулы расчета. |
| 57 | Дайте обоснование возможности йодометрического титрования кислоты аскорбиновой и глюкозы при совместном присутствии в лекарственной форме. Напишите химизм реакций, формулы расчета. |
| 58 | В чем сущность и преимущества количественного определения кислоты аскорбиновой и глюкозы при совместном присутствии путем сочетания рефрактометрии и титриметрии. |
| 59 | Обоснуйте возможность количественного определения кислоты ацетилсалициловой и кофеин-бензоата натрия при совместном присутствии в лекарственной форме без разделения ингредиентов смеси. Напишите химизм, формулы расчета. |
| 60 | Дайте обоснование, исходя из химических свойств, способу количественного определения при совместном присутствии в лекарственной форме кислоты аскорбиновой и кислоты глютаминовой. Напишите химизм реакций, формулы расчета. |