Анализ лекарственных форм индивидуального изготовления

Особенностью оценки их качества, в отличие от индивидуальных лекарственных веществ и ГЛФ, является отсутствие официально утвержденной нормативной документации (НД) типа ГФ, ФС, ВФС. Номенклатура лекарственных форм индивидуального изготовления, подлежащих обязательному контролю, оговаривается специальными приказами МЗ РФ.

провизор-аналитик должен ориентироваться в химической структуре лекарственных веществ, входящих в состав анализируемых лекарственных форм, и выбирать приемлемые варианты титриметрических и физико-химических методов определения ингредиентов.

Анализ лекарственных форм индивидуального изготовления может производиться химическими, физико-химическими методами (рефрактометрия, спектрофотометрия, фотометрия, хроматография), а также путем комбинирования химических и физико-химических методов.

Навеску лекарственной формы для количественного определения рассчитывают по формуле:

$$a = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{b};$$

где **a** – навеска, г или мл;

V – объем титранта, мл;

b – количество анализируемого ингредиента, прописанное в рецепте, г;

P – масса или объем лекарственной формы по прописи, соответственно г, мл;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора.

Объем титранта (V) в случае анализа лекарственных форм индивидуального изготовления должен находиться в пределах 0,5-2 мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску лекарственной формы: Атропина сульфата 0,1, Натрия хлорида 0,08, Воды до 10 мл, чтобы на титрование натрия хлорида (M_r 58,44) пошло 0,5 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата (K=1,02).

РЕШЕНИЕ: $NaCl + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + NaNO_3$

$f_{экв}(NaCl) = 1$

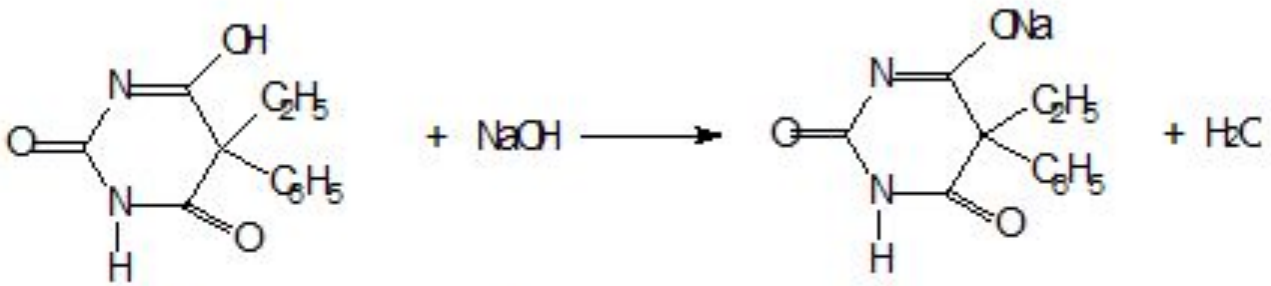
$Э(NaCl) = f_{экв}(NaCl) \cdot M(NaCl) = M(NaCl) = 58,44$ (г/моль)

$T\ AgNO_3/NaCl = N(AgNO_3) \cdot Э(NaCl)/1000 = 0,1\ 58,44/1000 = 0,005844$ (г/мл)

$$a_{э\ мл} = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{b} = \frac{0,5 \cdot 1,02 \cdot 0,005844 \cdot 10}{0,08} = 0,37 = 0,4$$

ПРИМЕР: Рассчитайте навеску порошка состава: Папаверина гидрохлорида 0,002, Фенобарбитала 0,0025, Сахара 0,1, чтобы на титрование фенобарбитала (M_r 232,24) пошло 2 мл 0,01 моль/л раствора гидроксида натрия (К=0,98).

РЕШЕНИЕ:



A B

$f_{экв}$ (A) = 1

Э(A) = $f_{экв}$(A)·M(A) = M(A) = 232,24 (г/моль)

T B/A = N(B)·Э(A)/1000 = 0,01 232,24/1000 = 0,002322 (г/мл)

$$a, г = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{b} = \frac{2{,}0 \cdot 0{,}98 \cdot 0{,}002322 \cdot 0{,}1045}{0{,}0025} = 0{,}19$$

расчет объема титрованного раствора (мл), который пойдет на титрование навески лекарственной формы, указанной в НД:

$$V = \frac{a \cdot b}{T \cdot K \cdot P},$$

ПРИМЕР: Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата (К=0,98), который пойдет на титрование 2 мл раствора иода спиртового 5% (A_r 126,90).

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

A B

$f_{экв}$ (A) = 1

Э (A) = $f_{экв}$ (A)·M (A) = 1 M (A) = 126,90 (г/моль)

T B/A = N(B)·Э (A)/1000 = 0,1·126,90/1000 = 0,01269 (г/мл)

$$V_{э\ мл} = \frac{a \cdot b}{T \cdot K \cdot P} = \frac{2{,}0 \cdot 5}{0{,}01269 \cdot 0{,}98 \cdot 100} = 8{,}04$$

ПРИМЕР: Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора серебра нитрата (К=1,0), который пойдет на титрование натрия бромида (M_r 102,90) в 0,5 мл микстуры: Настоя корневищ с корнями валерианы из 6 г 200 мл; Кодеина фосфата 0,15; Натрия бромида 4,0.

РЕШЕНИЕ: $NaBr + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + NaNO_3$

A B

$f_{экв}$ (A) = 1

Э (A) = $f_{экв}$ (A)·M (A) = 1 M (A) = 102,90 (г/моль)

T B/A = N(B)·Э (A)/1000 = 0,1·102,90/1000 = 0,01029 (г/мл)

$$V_{э\ мл} = \frac{a \cdot b}{T \cdot K \cdot P} = \frac{0{,}5 \cdot 4{,}0}{0{,}01029 \cdot 1{,}0 \cdot 200} = 0{,}97 = 1{,}0$$

при использовании варианта прямого титрования, содержание каждого из них (g, г) рассчитывают по формуле:

$$g, г = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{a},$$

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов в глазных каплях: Калия иодида, Натрия гидрокарбоната по 0,2, Воды 10,0 если на титрование натрия гидрокарбоната (M_r 84,01) в 1,0 мл раствора (a_1) пошло 2,4 мл (V_1) 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной (K_1 = 0,99), на титрование калия иодида (M_r 166,01) в 0,5 мл раствора (a_2) - 0,6 мл (V_2) 0,1 моль/л раствора серебра нитрата (K_2 = 1,02).

РЕШЕНИЕ:

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

A B

$f_{экв}$ (A) = 1

Э (A) = $f_{экв}$ (A)·M (A) = M (A) = 84,01 (г/моль)

T_1 B/A = N(B)·Э (A)/1000 = 0,1·84,01/1000 = 0,008401 (г/мл)

$$g_{1,\ г} = \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot T_1 \cdot P}{a_1} = \frac{2,4 \cdot 0,99 \cdot 0,008401 \cdot 10}{1,0} = 0,1996 = 0,2$$

$$KI + AgNO_3 \rightarrow AgI\downarrow + KNO_3$$

A B

$f_{экв}$(A) = 1

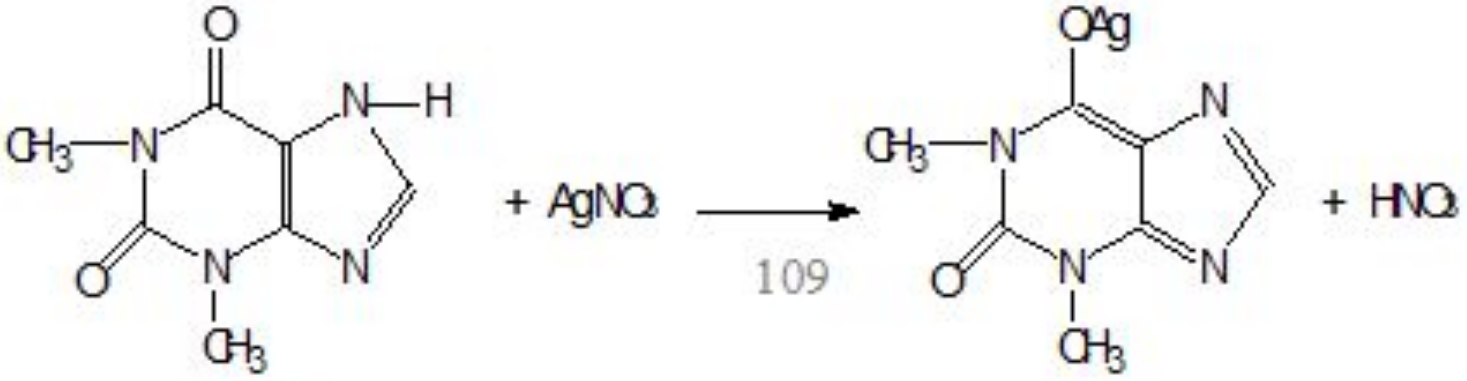
Э (A) = $f_{экв}$ (A)·M (A) = M (A) = 166,01 (г/моль)

T_2 B/A = N(B)·Э (A)/1000 = 0,1·166,01/1000 = 0,016601 (г/мл)

$$g_{2,г} = \frac{V_2 \cdot K_2 \cdot T_2 \cdot P}{a_2} = \frac{0{,}6 \cdot 1{,}02 \cdot 0{,}016601 \cdot 10}{0{,}5} = 0{,}203 = 0{,}2$$

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание теофиллина в порошке: Теофиллина 0,25, Сахара 0,2, если к навеске массой 0,1 г добавили 5,0 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата (К=1,0). На титрование выделившейся кислоты пошло 2,8 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида (К=0,98).

M_r (теофиллина) 198,2.



A

РЕШЕНИЕ:

$HNO_3 + NaOH \rightarrow NaNO_3 + H_2O$

B

$f_{экв}(A) = 1$

$Э(A) = f_{экв}(A) \cdot M(A) = M(A) = 198{,}2$ (г/моль)

$T\ B/A = N(B) \cdot Э(A)/1000 = 0{,}1 \cdot 198{,}2/1000 = 0{,}01982$ (г/мл)

$$g_{э\ г} = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{a} = \frac{2{,}8 \cdot 0{,}98 \cdot 0{,}01982 \cdot 0{,}45}{0{,}1} = 0{,}2447 = 0{,}245$$

Некоторые из показателей качества изготовления ЛФ представляют собой количественные характеристики, оценку которых производят в соответствии с приложением к приказу МЗ РФ № 751.

Приложение регламентирует нормы отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств в аптеке. Массовые доли отклонений от прописи (**ω,%**) представлены в виде таблиц, в которых указана их величина в зависимости от вида лекарственной формы (порошки, пилюли, суппозитории и т.д.), способа ее приготовления (массо-объемный, способ по массе и т.д.), прописанной массы или объема лекарственной формы, а также массы навески отдельных ингредиентов в анализируемом лекарственном средстве.

Например, при проверке удовлетворительности развески порошков на дозы отклонение от прописи (**ΔP,%**) рассчитывают по формуле:

$$\Delta P, \% = \frac{(P_i - P) \cdot 100}{P}, \qquad (2.40)$$

где **P** – масса одной дозы порошка по прописи (равна сумме масс отдельных ингредиентов в одной дозе), г;

P_i – найденные практически значения массы одной дозы порошка, г.

ПРИМЕР: Удовлетворяет ли требованиям приказа №751 развеска на дозы порошков состава: Папаверина гидрохлорида 0,02, Глюкозы 0,25, если их масса соответственно равна 0,28; 0,27; 0,26 г.

РЕШЕНИЕ: Масса одной дозы порошка (P, г) равна массе отдельных ингредиентов:

$$P = b_1 + b_2 = 0{,}02 + 0{,}25 = 0{,}27 \text{ (г)}.$$

$$P_1, \% = \frac{(0{,}26 - 0{,}27) \cdot 100}{0{,}27} = -3{,}7037 = -3{,}7$$

$$P_2, \% = \frac{(0{,}28 - 0{,}27) \cdot 100}{0{,}27} = +7{,}4074 = +7{,}4$$

Согласно приложению к приказу № 751 при массе одной дозы порошка от 0,1 до 0,3 г массовая доля отклонения (ω, %) равна ±10%. Следовательно, развеска порошков на дозы удовлетворяет требованиям приказа.

В ряде случаев возникает необходимость предварительно рассчитать интервалы возможных значений массы отдельных доз порошков (Р±ΔР). Для этого согласно приказа № 751 в зависимости от массы порошка по прописи находят допустимое значение отклонения (ω, %), а затем рассчитывают соответствующую ему массу:

$$(P + \Delta P), г = P \pm \frac{P \cdot \omega}{100},$$

где **ω** – массовая доля отклонения (%)

ПРИМЕР: Рассчитайте интервал допустимых значений массы отдельных доз порошков состава: Гексаметилентетрамина 0,3, Стрептоцида 0,25 в соответствии с приказом МЗ РФ № 305.

РЕШЕНИЕ: $P = b_1 + b_2 = 0,3 + 0,25 = 0,55$ (г).

Согласно таблице 2.1 для данной массы одной дозы порошка допускается отклонение (ω,%) ± 5%.

$$(P \pm \Delta P), г = 0,55 \pm \frac{0,55 \cdot 5}{100} = 0,55 \pm 0,0275 = 0,5225 - 0,5775 =$$

$$= 0,52 - 0,58.$$

Аналогично ведутся расчеты дозировки по массе суппозиториев, пилюль, мази, по объему жидких лекарственных форм.

ПРИМЕР: Удовлетворяет ли дозировка по объему микстуры состава: Раствора Калия иодида 4,0 – 200,0, Натрия салицилата 6,0 требованиям приказа № 305, если во флаконе 195,0 мл?

РЕШЕНИЕ:

$$\Delta P, \% = \frac{(P_1 - P) \cdot 100}{P} = \frac{(195 - 200) \cdot 100}{200} = -2{,}5$$

Согласно таблице приказа № 751 допустимое отклонение в общем объеме этой лекарственной формы при изготовлении массо-объемным способом составляет ±2%. Следовательно, дозировка по объему не удовлетворяет требованиям приказа.

ПРИМЕР: Рассчитайте интервалы допустимых значений объема для лекарственной формы, приведенной в предыдущем примере:

РЕШЕНИЕ:

$$(P + \Delta P), мл = P \pm \frac{P \cdot \omega}{P} = 200 \pm \frac{200 \cdot 2}{100} = 200 \pm 4 = 196 - 204$$

ПРИМЕР: Оцените качество фасовки 0,2% фурацилиновой мази по массе, если согласно прописи она должна быть равна 30,0 г, а при проверке составила 28,5 г.

РЕШЕНИЕ:

$$P, \% = \frac{(P_i - P) \cdot 100}{P} = \frac{(28{,}5 - 30{,}0) \cdot 100}{30{,}0} = -5{,}0$$

Согласно приложения к приказу № 751 отклонение (ω, %), допустимое в общей массе мази, при дозировке 30,0 г, равно ±7%. Следовательно, фасовка мази фурацилиновой удовлетворяет требованиям приказа.

Приложение к приказу № 751 регламентирует также отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в различных лекарственных формах. Отклонение (Δb, %) в содержании отдельных ингредиентов в лекарственной форме рассчитывают по формуле:

$$\Delta b, \% = \frac{(b_i - b) \cdot 100}{b},$$

где $\mathbf{b_i}$ – содержание анализируемого ингредиента, найденное в результате количественного определения, г;

b – содержание анализируемого ингредиента по прописи, г.

ПРИМЕР: Оцените содержание ингредиентов в лекарственной форме: Гексаметилентетрамина 0,3, Стрептоцида 0,2 согласно приказу № 305, если по результатам количественного определения оно соответственно равно 0,28 и 0,16 г.

РЕШЕНИЕ:

$$\Delta b_1, \% = \frac{(b_i - b_1) \cdot 100}{b_1} = \frac{(0{,}28 - 0{,}3) \cdot 100}{0{,}3} = -6{,}66 = -6{,}7$$

$$\Delta b_2, \% = \frac{(b_i - b_2) \cdot 100}{b_2} = \frac{(0{,}16 - 0{,}20) \cdot 100}{0{,}20} = -20{,}0$$

Согласно приложения к приказу № 751 отклонения, допустимые в массе гексаметилентетрамина и стрептоцида при указанной дозировке, равны соответственно ±8% и ±10%. Следовательно, содержание стрептоцида в лекарственной форме не удовлетворяет требованиям приказа № 751.

Пользуясь таблицами приложения к приказу № 751, можно предварительно рассчитывать интервалы значений масс отдельных ингредиентов, соответствующих удовлетворительному приготовлению анализируемой лекарственной формы. Расчет производят по формуле:

$$(b \pm \Delta b), г = b \pm \frac{b \cdot \omega}{100}$$

где **b ± Δb** – допустимые значения массы определяемого ингредиента в анализируемой лекарственной форме, г;

ω – отклонения, допустимые в массе навески определяемого ингредиента, согласно приказу № 751, %.

ПРИМЕР: Рассчитайте интервалы допустимого содержания ингредиентов в лекарственной форме: Папаверина гидрохлорида 0,02, Глюкозы 0,25 согласно приказу № 305.

РЕШЕНИЕ: Согласно таблице приложения приказа № 751 отклонения, допустимые в содержании папаверина гидрохлорида (b_1,г) и глюкозы (b_2, г), при указанной дозировке соответственно равны ±20% и ±8%.

$$(b_1 \pm \Delta b),г = b_1 \pm \frac{b_1 \cdot \omega}{100} = 0{,}02 \pm \frac{0{,}02 \cdot 20}{100} = 0{,}02 \pm 0{,}004 =$$

$$= 0{,}016 - 0{,}024$$

$$(b_2 \pm \Delta b),г = b_2 \pm \frac{b_2 \cdot \omega}{100} = 0{,}25 \pm \frac{20{,}25 \cdot 8}{100} = 0{,}25 \pm 0{,}02 =$$

$$= 0{,}23 - 0{,}27$$

Количественное определение концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки, инъекционных растворов для прикрепленных больниц, растворов для внутреннего употребления титриметрическими методами проводится в навеске, равной 5-10 мл анализируемого раствора. Это связано с тем, что перечисленные растворы готовятся в больших количествах и указанный расход практически не приносит ущерба.

Для анализа глазных капель, инъекционных растворов, прописанных в количестве 10-30 мл, должно расходоваться не более 1-1,5 мл лекарственной формы.

Для количественного анализа порошков используют навески величиной 0,05-0,2 г в зависимости от массы доз и их количества.

В случае анализа мазей навеска для количественного определения ингредиентов должна составлять 0,5-1 г.

Если для раздельного титрования ингредиентов используется обратный вариант того или иного титриметрического метода, то содержание действующего вещества (g, г) рассчитывают по формуле:

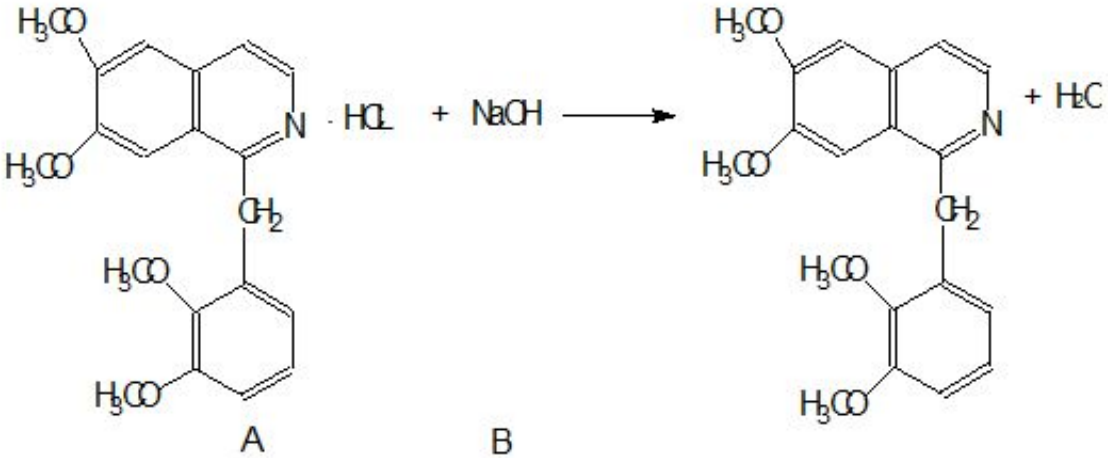
$$g, г = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot P}{a},$$

где $\mathbf{V_1}$; $\mathbf{V_2}$ – соответственно объемы титрованных растворов, взятого в избытке и затраченного на титрование указанного избытка, мл.

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов в порошке состава: Папаверина гидрохлорида 0,02, Глюкозы 0,2, если на титрование папаверина гидрохлорида в навеске массой 0,05 г пошло 0,55 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида (К=0,99). При количественном определении глюкозы на титрование избытка 0,1 моль/л (УЧ 1/2 I_2) раствора иода (К=1,02), добавленного к навеске массой 0,05 г в количестве 10,0 мл, пошло 5,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата (К=0,98).

M_r (папаверина гидрохлорида) 375,86; M_r (глюкозы) 198,18.

РЕШЕНИЕ:



Э (А) = $f_{экв}$ (А)·М (А) = М (А) = 375,86 (г/моль)

T_1 В/А = N(B)·Э (А)/1000 = 0,02·375,86/1000 = 0,007517 (г/мл)

$$g_{1,г} = \frac{V_1 K_1 T_1 P}{a} = \frac{0{,}55 \cdot 0{,}99 \cdot 0{,}007517 \cdot 0{,}22}{0{,}05} = 0{,}018$$

$CH_2OH\text{-}(CHOH)_4\text{-}COH + I_2 + 3NaOH \rightarrow CH_2OH\text{-}(CHOH)_4\text{-}COONa + 2NaI + 3H_2O$

A B

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

$f_{экв}$ (А) = 1/2

Э (А) = $f_{экв}$ (А)·М (А) = 1/2 М (А) = 99,09 (г/моль)

T_2 В/А = N(B)·Э (А)/1000 = 0,1·99,09/1000 = 0,009909 (г/мл)

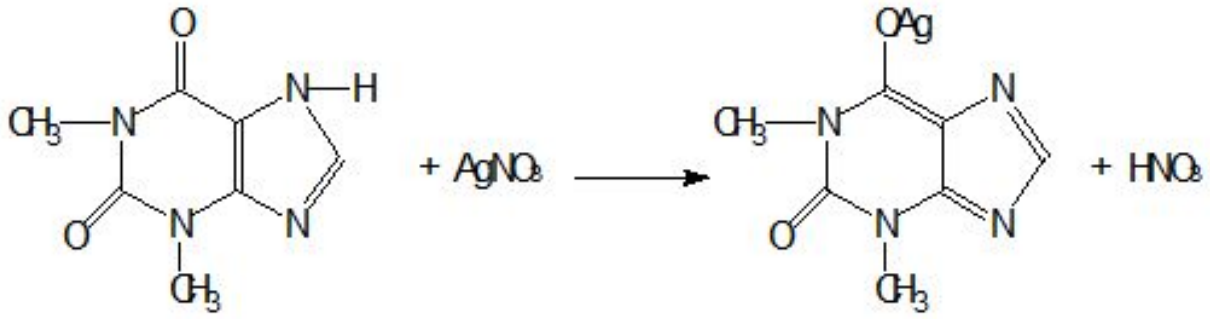
$$g_{2,r} = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T_2 \cdot P}{a_2} =$$

$$= \frac{(10{,}4 \cdot 1{,}02 - 5{,}5 \cdot 0{,}98) \cdot 0{,}009909 \cdot 0{,}22}{0{,}05} = 0{,}2275 = 0{,}23$$

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание теофиллина в порошке: Теофиллина 0,25, Сахара 0,2, если к навеске массой 0,1 г добавили 5,0 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата (К=1,0). На титрование выделившейся кислоты пошло 2,8 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида (К=0,98).

M_r (теофиллина) 198,2.

РЕШЕНИЕ:



A

$HNO_3 + NaOH \rightarrow NaNO_3 + H_2O$

B

$f_{экв}$ (A) = 1

$Э(A) = f_{экв}(A) \cdot M(A) = M(A) = 198{,}2$ (г/моль)

$T\ B/A = N(B) \cdot Э(A)/1000 = 0{,}1 \cdot 198{,}2/1000 = 0{,}01982$ (г/мл)

$$g,_{г} = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{a} = \frac{2{,}8 \cdot 0{,}98 \cdot 0{,}01982 \cdot 0{,}45}{0{,}1} = 0{,}2447 = 0{,}245$$

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов в растворе иода спиртовом 5% (Иода 50,0; Калия иодида 20,0; Воды и спирта 95% поровну до 1 л), если на титрование иода (A_r 126,90) в 2,0 мл препарата (a_1) пошло 16,2 мл (V_1) 0,05 моль/л раствора натрия тиосульфата (K_1=1,01), а на последующее суммарное титрование натрия иодида и калия иодида (M_r166,01) в том же объеме израсходовано 10,75 мл (V_2) 0,1 моль/л раствора серебра нитрата (K_2=0,98).

РЕШЕНИЕ: Уравнения реакций количественного определения, факторы эквивалентности и молярные массы эквивалентов лекарственных веществ приведены выше. Титры соответствующих титрованных растворов по иоду (T_1) и калия иодиду (T_2) равны:

T_1= N(B_1)·Э(A_1)/1000 = 0,05·126,90/1000 = 0,006345 (г/мл);

T_2= N(B_2)·Э(A_2)/1000 = 0,1·166,01/1000 = 0,01660 (г/мл)

Содержание иода (g_1, %) и калия иодида (g_2, %) соответственно равно:

$$g_1,\% = \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot T_1 \cdot P}{a} = \frac{16{,}2 \cdot 1{,}01 \cdot 0{,}006345 \cdot 100}{2} = 5{,}19 = 5{,}2$$

$$g_2,\% = \frac{\left(10{,}75 \cdot 0{,}98 - \frac{16{,}2 \cdot 1{,}01 \cdot 0{,}05}{0{,}1}\right) \cdot 0{,}01660 \cdot 100}{2} = 1{,}95$$

ПРИМЕР: Рассчитайте содержание ингредиентов в порошке: Кислоты аскорбиновой, Кислоты никотиновой по 0,1, Сахара 0,5, если на суммарное титрование кислоты аскорбиновой (M_r 176,13) и кислоты никотиновой (M_r 123,11) в навеске массой 0,1 г (a_2) пошло 1,9 мл (V_2) 0,1 моль/л (C_2) раствора натрия гидроксида (K_2=1,02), а на титрование кислоты аскорбиновой в навеске порошка массой 0,05 г (a_1) - 1,65 мл (V_1) 0,05 моль/л (C_1) (УЧ 1/2 I_2) раствора иода (K_1=0,99).

РЕШЕНИЕ: Уравнения реакций количественного определения приведены выше. Факторы эквивалентности кислоты никотиновой (f) и кислоты аскорбиновой (f_2) в методе нейтрализации равны 1, кислоты аскорбиновой (f_1) в методе иодиметрии - 1/2. Титры соответствующих титрованных растворов по кислоте аскорбиновой $(T\ B_2/A_1)_1$ и кислоте никотиновой (T_2 B/A) равны:

$(T\ B_2/A_1)_1 = T_1 = 0{,}05 \cdot 1/2 \cdot 176{,}13/1000 = 0{,}004403$ (г/мл);

T_2 B/A = $0{,}1 \cdot 123{,}11/1000 = 0{,}01231$ (г/мл).

Содержание кислоты аскорбиновой (g_1, г) и кислоты никотиновой (g_2, г) в лекарственной форме равно:

$$g_1, г = \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot T_1 \cdot P}{a_1} = \frac{1{,}65 \cdot 0{,}99 \cdot 0{,}004403 \cdot 0{,}7}{0{,}05} = 0{,}10069 = 0{,}1$$

$$g_2, г = \frac{(V_2 \cdot K_2 - \frac{V_1 \cdot K_1 \cdot C_1 \cdot f_1 \cdot a_2}{C_2 \cdot f_2 \cdot a_1}) \cdot T_2 \cdot P}{a_2} =$$

$$= \frac{(1{,}9 \cdot 1{,}02 - \frac{1{,}65 \cdot 0{,}99 \cdot 0{,}05 \cdot 1/2 \cdot 0{,}1}{0{,}1 \cdot 1 \cdot 0{,}05}) \cdot 0{,}01231 \cdot 0{,}7}{0{,}1} =$$

$$= 0{,}0965965 = 0{,}097$$

В ряде случаев при расчетах количественного содержания действующих веществ в лекарственных формах пользуются условным титром. Такая необходимость возникает, когда анализируемое лекарственное вещество представляет собой смесь, состоящую из двух компонентов (кофеин-бензоат натрия, эуфиллин). Содержание каждого компонента этих соединений регламентируется требованиями НД. Количественное определение кофеин-бензоата натрия и эуфиллина в лекарственных формах обычно проводится по тому из двух компонентов, на который не влияют сопутствующие ингредиенты.

Условный титр ($T_{усл}$) рассчитывают по формуле:

$$T_{усл}, г/мл = \frac{T \cdot 100}{\omega},$$

ПРИМЕР: Рассчитайте условный титр эуфиллина, если его количественное определение в лекарственной форме будет проводиться по теофиллину методом заместительной (косвенной) нейтрализации. Фактическое содержание теофиллина в эуфиллине - 84,3% (ω). 1,0 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г теофиллина (Т).

РЕШЕНИЕ:

$$T_{усл}, г/мл = \frac{T \cdot 100}{\omega} = \frac{0{,}01802 \cdot 100}{84{,}3} = 0{,}021376 = 0{,}02138$$

ПРИМЕР: Рассчитайте фактор пересчета (F) и условный титр кофеин-бензоата натрия по кофеину, если 1,0 мл 0,1 моль/л (УЧ 1/2 I_2) раствора иода соответствует 0,004855 г кофеина. Массовая доля кофеина в кофеин-бензоате натрия согласно НД должна составлять 38,0 -40,0%.

РЕШЕНИЕ: $F = 100/\omega_{ср.} = 100:39,0 = 2,564$

$T_{усл.}$, г/мл = T F = 0,004855· 2,564 = 0,0124482 = 0,01249.

Обычно фактор пересчета приводится в готовом виде в различных пособиях в соответствующих методиках.

ПРИМЕР: Рассчитайте условный титр эуфиллина по теофиллину, если согласно НД массовая доля теофиллина в эуфиллине должна быть в пределах 80,0-85,0%. 1,0 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г теофиллина.

РЕШЕНИЕ: В данном случае фактическое содержание теофиллина в эуфиллине неизвестно. Поэтому расчет условного титра следует произвести по среднему пределу содержания теофиллина в эуфиллине:

$\omega_{ср.} = (80 + 85):2 = 82,5\%.$

$$T_{усл}, г/мл = \frac{T \cdot 100}{\omega_{ср}} = \frac{0,01802 \cdot 100}{82,5} = 0,021842 = 0,02184$$

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА И ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ПОРОШКОВ

Оценка качества порошков, так же как и любого другого лекарственного средства, включает показатели, характеризующие **подлинность и количественное содержание действующего вещества**. Кроме того, используют дополнительные показатели, характеризующие порошки как лекарственную форму. Это связано с тем, что в ходе технологии получения порошков на отдельных стадиях могут быть допущены погрешности, которые снижают качество порошков и биологическую доступность действующих веществ порошка.

Следовательно, контроль качества порошков должен включать показатели, характеризующие правильность выполнения отдельных стадий технологии изготовления порошков, таких как:

- взвешивание компонентов порошка;
- измельчение;
- смешивание;
- дозирование;
- упаковка и оформление.

контроль качества порошков включает:

1. Контроль оформления порошков.
2. Контроль упаковки порошков.
3. Визуальную оценку внешнего вида порошков (цвет, сыпучесть, однородность, размер частиц).
4. Определение массы отдельных порошков.
5. Определение подлинности действующих веществ, входящих в состав порошка.
6. Количественное определение каждого действующего вещества.

Следует отметить, что на лекарственные формы аптечного изготовления, в том числе на порошки, не разрабатываются фармакопейные статьи предприятия (ФСП). Нормативными документами (НД), регламентирующими качество порошков, изготовляемых в условиях аптеки, являются:

- ОФС «Порошки»;
- ФС на действующие компоненты порошка;
- Приказ МЗ РФ № 751 н от 26.10.2015 г «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Пример лабораторного анализа порошков фенобарбитала

Состав: *Фенобарбитала* *0,03 г*
Сахара *0,3 г*

Характеристика лекарственной формы и используемых для контроля нормативных документов

На анализ в Центр контроля качества лекарственных средств поступили порошки фенобарбитала, изготовленные в аптеке для внутреннего применения, дозированные, сложные по составу. Порошки отпускаются только по рецепту врача, так как в состав входит фенобарбитал, относящийся к списку сильнодействующих веществ и подлежащий предметно-количественному учету. Сахар выполняет роль вспомогательного вещества.

Контроль качества порошков будет осуществляться в соответствии с требованиями следующих нормативных документов:

- ОФС «Порошки»;
- ФС «Фенобарбитал»;
- Методических рекомендаций по анализу лекарственных форм, изготовленных в аптеках;
- Приказа МЗ РФ № 751 н.

Контроль оформления порошков

Порошки должны быть оформлены этикеткой «Порошки» с зеленым сигнальным цветом, обозначающим способ применения лекарственной формы. На этикетке указываются номер аптеки и её адрес, номер рецепта и ФИО больного, так как порошки фенобарбитала отпускаются только по рецепту врача.

На этикетке должны быть также следующие обозначения:

- состав порошков, число доз;
- способ применения;
- дата изготовления и срок годности;
- цена;
- предупредительные надписи «Беречь от детей», «Хранить в сухом и защищенном от света месте».

Контроль упаковки

Выбор упаковки зависит от физико-химических свойств ингредиентов порошка. Фенобарбитал устойчив к воздействию факторов внешней среды, сахар гигроскопичен. Поэтому порошки должны быть упакованы в вощеные капсулы и отпущены в пакете или коробке, оформленные этикеткой.

Заключение: порошки фенобарбила упакованы в вощеные капсулы и отпущены в пакете с соответствующей этикеткой.

Оценка внешнего вида порошков

Внешний вид порошков позволяет сделать предварительное заключение о подлинности порошка, о правильности выполнения стадий измельчения и смешивания ингредиентов.

Фенобарбитал и сахар – кристаллические вещества белого цвета и без запаха. Приготовленные из них порошки должны обладать аналогичными свойствами. При рассматривании порошков невооруженным глазом не должно быть отдельных частиц, блесток, вкраплений, что свидетельствует об однородности порошков.

Заключение: поступившие на анализ порошки мелкоизмельченные, однородные, белого цвета и без запаха.

Контроль массы отдельных порошков

Данный показатель позволяет проконтролировать стадию дозирования порошков. Масса каждого порошка должна соответствовать массе порошка по прописи с тем, чтобы обеспечить дозировку фенобарбитала.

Контроль массы отдельных доз проводят в выборке из трех порошков в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 751 н.

Каждый из трех порошков взвешивают на ручных весах ВР-1, затем рассчитывают абсолютное и относительное отклонения. Абсолютное отклонение определяют по разнице между фактической массой и массой порошка по прописи. Относительное отклонение вычисляют как отношение абсолютного отклонения к массе порошка по прописи и выражают в процентах. Величина относительного отклонения не должна превышать допустимого отклонения, нормированного приказом МЗ РФ № 751 н (приложение 3).

Результаты контроля массы отдельных порошков представлены в таблице

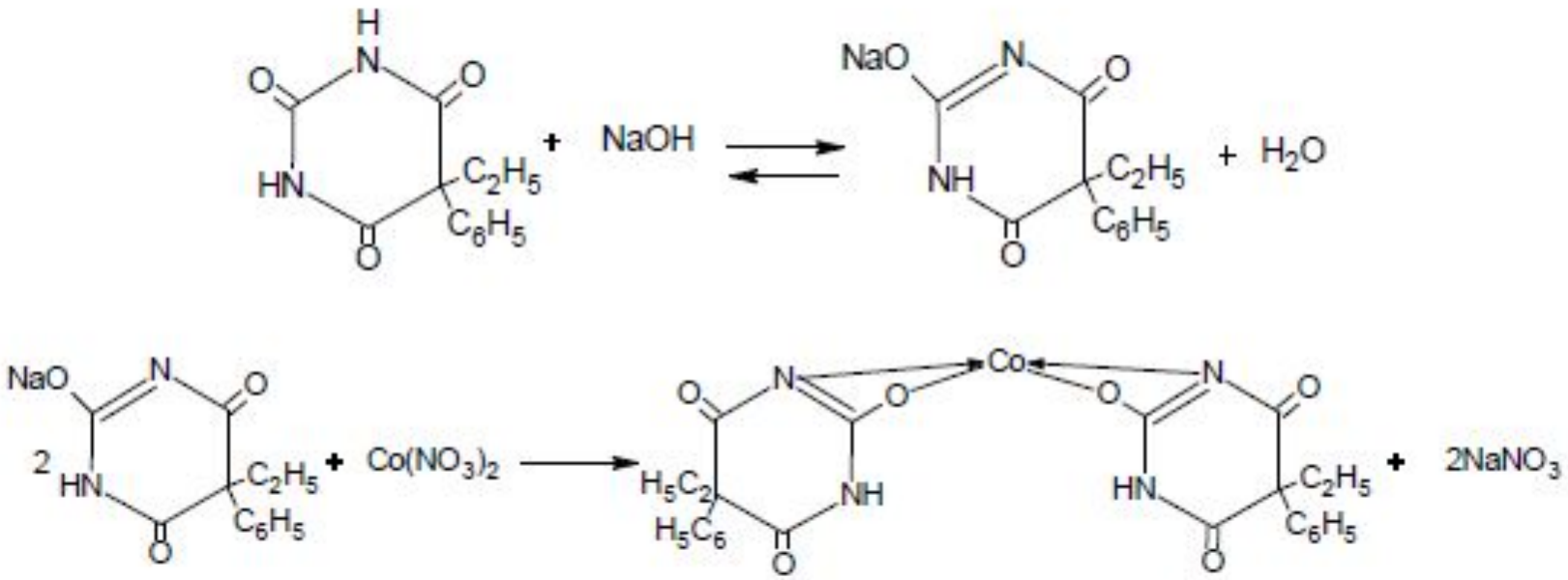
Таблица :

	Масса порошка по прописи, г	Фактическая масса, г	Абсолютное отклонение, г	Относительное отклонение, %	Допустимое отклонение, %
1	0,33	0,30	0,03	9,1	± 6
2	0,33	0,28	0,05	15,2	± 6
3	0,33	0,36	0,03	9,1	± 6

Заключение: развеска порошков не соответствует прописи.

Испытание на подлинность

При испытании на подлинность устанавливают наличие в порошке только действующего вещества – фенобарбитала. По химическому строению фенобарбитал относится к циклическим уреидам, обладает кислотными свойствами. Благодаря кислотным свойствам уреиды образуют окрашенные комплексные соли с катионами тяжелых металлов в присутствии эквивалентного количества раствора натрия гидроксида. Наиболее чувствительной является реакция комплексообразования с солями кобальта:



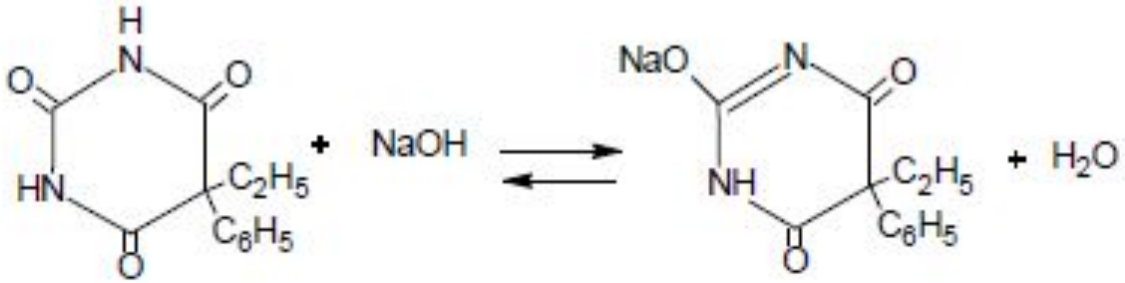
Присутствующий в порошках сахар не мешает обнаружению фенобарбитала.

Методика: 0,11 г порошка взбалтывают с 10 каплями спирта этилового 96 %, прибавляют 1 каплю раствора кобальта нитрата, 1 каплю раствора натрия гидроксида; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Количественное определение фенобарбитала

Определение фенобарбитала проводится с целью обеспечения его дозы. Потери лекарственного вещества возможны на стадиях взвешивания, измельчения и смешивания. Однако они не должны превышать допустимых норм, регламентированных приказом МЗ РФ № 751 н.

Фенобарбитал обладает кислотными свойствами, следовательно, его можно определить алкалиметрическим методом в спиртоводной среде. Сахар определению не мешает.



Методика: около 0,25 г (точная навеска) порошка растворяют в 10 мл спирта этилового 96 %, нейтрализованного по тимолфталеину, и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до синего окрашивания.

На титрование пошло: 5,6 мл

Содержание фенобарбитала рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{T \cdot V_{NaOH} \cdot P_{\text{пор.по прописи}}}{Q_{(т.н.)}} = \frac{0{,}004645 \cdot 5{,}6 \cdot 0{,}33}{0{,}2616} = 0{,}0328 = 0{,}033\,г$$

Оценку содержания фенобарбитала проводят на основании расчета относительного отклонения и сравнения его с допустимыми нормами, изложенными в приказе МЗ РФ № 751 н (приложение 3). Результаты расчета относительного отклонения представлены в таблице 3.

Таблица 3

Масса фенобарбитала по прописи, г	Фактическое масса, г	Абсолютное отклонение, г	Относительное отклонение, %	Допустимое отклонение, %
0,03	0,033	0,003	10	±15 %

Пропись №1 Раствора натрия тетрабората 10% в глицерине - 30,0

Подлинность.

Натрия тетраборат

К 1 мл раствора прибавляют 5-6 кап. кислоты серной концентрированной, 1-2 мл 95% спирта и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой.

Глицерин

К 2-3 кап. раствора прибавляют по 4-5 кап. растворов натра едкого и меди сульфата. Появляется интенсивное синее окрашивание.

Количественное определение.

0,5 г лекарственной формы отвешивают на тарирных весах, прибавляют 5мл воды и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до розового окрашивания (индикатор - метиловый оранжевый).

Пропись № 2 *Раствор натрия гидрокарбоната 5%*

Подлинность

На ион натрия: Na+

1. Графитовую палочку, смоченную раствором вносят в бесцветное пламя; пламя окрашивается в желтый цвет.
2. Соли натрия образуют желтый кристаллический осадок с цинка уранилацетатом. Осадок нерастворим в уксусной кислоте (фармакопейный метод).

На гидрокарбонат ион: HCO_3^-

К 2 – 3 каплям раствора прибавляют 2 – 3 капли разведенной соляной кислоты. Выделяется газ.

Количественное определение.

Титриметрический метод.

5 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 4 мл полученного раствора прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого и титруют 0.1моль/л раствором соляной кислоты до розового окрашивания.

Рефрактометрическое определение

1. по таблицам
2. с помощью фактора.