

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;

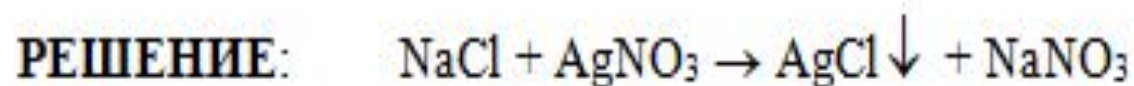
b – количество анализируемого ингредиента, прописанное в рецепте, г;

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 ($K=1,02$).



$$f_{\text{ЭКВ}}(\text{NaCl}) = 1$$

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

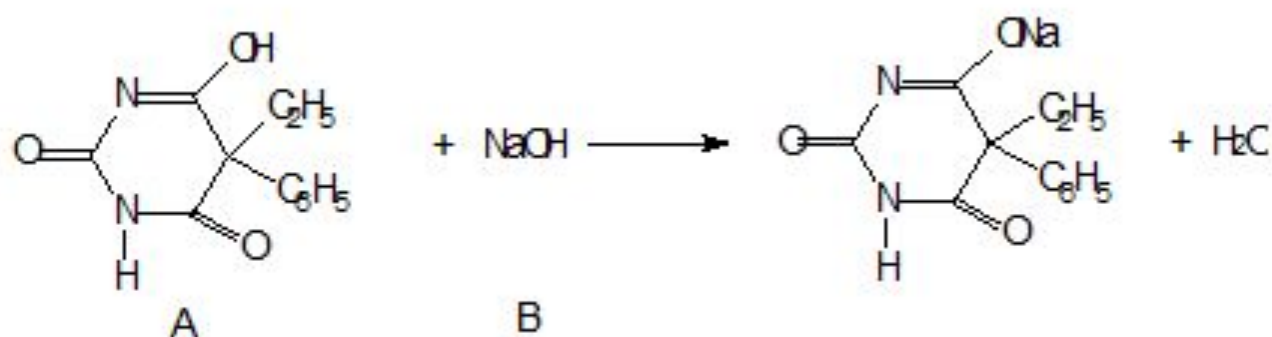
$$T_{\text{AgNO}_3/\text{NaCl}} = N(\text{AgNO}_3) \cdot Э(\text{NaCl}) / 1000 = 0,1 \cdot 58,44 / 1000 = 0,005844$$

(г/мл)

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

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 ($K=0,98$).

РЕШЕНИЕ:



$$f_{\text{ЭКВ}}(A) = 1$$

$$\underline{\Xi}(A) = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 232,24 \text{ (г/моль)}$$

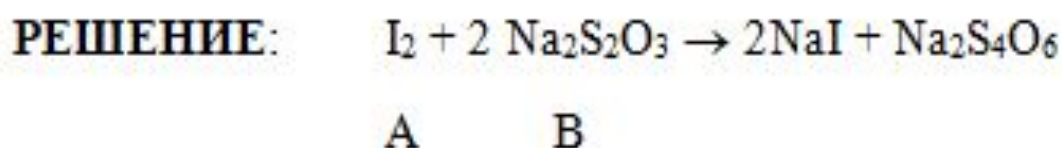
$$T_{B/A} = N(B) \cdot \underline{\Xi}(A) / 1000 = 0,01 \cdot 232,24 / 1000 = 0,002322 \text{ (г/мл)}$$

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

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 ($K=0,98$), который пойдет на титрование 2 мл раствора иода спиртового 5% (A_r 126,90).



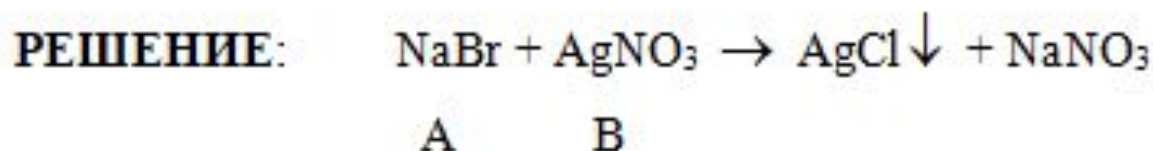
$$f_{\text{ЭКВ}}(A) = 1$$

$$\text{Э}(A) = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = 1 \cdot M(A) = 126,90 \text{ (г/моль)}$$

$$T_{B/A} = N(B) \cdot \text{Э}(A) / 1000 = 0,1 \cdot 126,90 / 1000 = 0,01269 \text{ (г/мл)}$$

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

ПРИМЕР: Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора серебра нитрата ($K=1,0$), 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.



$$f_{\text{ЭКВ}}(\text{A}) = 1$$

$$\text{Э}(\text{A}) = f_{\text{ЭКВ}}(\text{A}) \cdot M(\text{A}) = 1 \cdot M(\text{A}) = 102,90 \text{ (г/моль)}$$

$$T_{\text{B/A}} = N(\text{B}) \cdot \text{Э}(\text{A}) / 1000 = 0,1 \cdot 102,90 / 1000 = 0,01029 \text{ (г/мл)}$$

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

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

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

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:



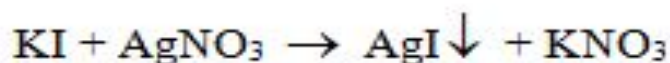
A B

$$f_{\text{ЭКВ}}(A) = 1$$

$$\text{Э}(A) = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 84,01 \text{ (г/моль)}$$

$$T_{1 \text{ B/A}} = N(B) \cdot \text{Э}(A) / 1000 = 0,1 \cdot 84,01 / 1000 = 0,008401 \text{ (г/мл)}$$

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



A B

$$f_{\text{ЭКВ}}(A) = 1$$

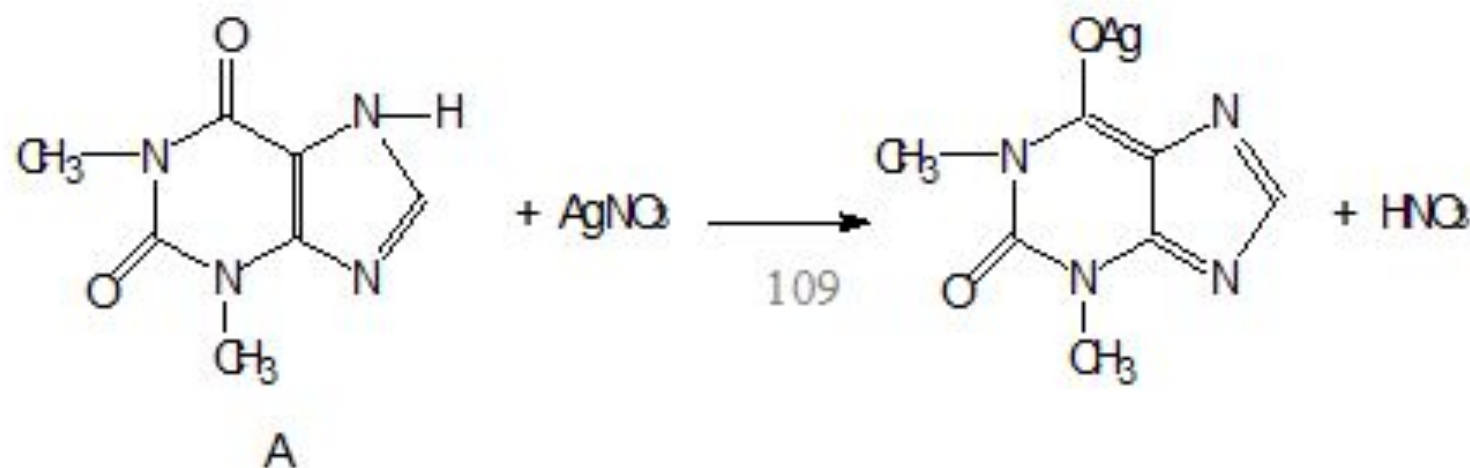
$$\text{Э}(A) = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 166,01 \text{ (г/моль)}$$

$$T_2 \underline{B/A} = N(B) \cdot \Theta(A) / 1000 = 0,1 \cdot 166,01 / 1000 = 0,016601 \text{ (Г/МЛ)}$$

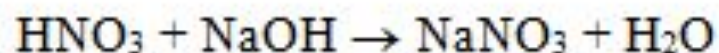
$$g_{2,r} = \frac{V_2 \cdot K_2 \cdot T_2 \cdot P}{a_2} = \frac{0,6 \cdot 1,02 \cdot 0,016601 \cdot 10}{0,5} = 0,203 = 0,2$$

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 ($K=1,0$). На титрование выделившейся кислоты пошло 2,8 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K=0,98$).

M_r (теофиллина) 198,2.



РЕШЕНИЕ:



В

$$f_{\text{ЭКВ}}(\text{A}) = 1$$

$$\text{Э}(\text{A}) = f_{\text{ЭКВ}}(\text{A}) \cdot M(\text{A}) = M(\text{A}) = 198,2 \text{ (Г/МОЛЬ)}$$

$$T_{\text{B/A}} = N(\text{B}) \cdot \text{Э}(\text{A}) / 1000 = 0,1 \cdot 198,2 / 1000 = 0,01982 \text{ (Г/МЛ)}$$

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

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 ($\Delta P, \%$) рассчитывают по формуле:

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

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 $\pm 10\%$. Следовательно, развеска порошков на дозы удовлетворяет требованиям приказа.

В ряде случаев возникает необходимость предварительно рассчитать интервалы возможных значений массы отдельных доз порошков ($P \pm \Delta P$). Для этого согласно приказа № 751 в зависимости от массы порошка по прописи находят допустимое значение отклонения ($\omega, \%$), 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 ($\omega, \%$) $\pm 5\%$.

$$(P \pm \Delta P)_{г} = 0,55 \pm \frac{0,55 \cdot 5}{100} = 0,55 \pm 0,0275 = 0,5225 - 0,5775 = 0,52 - 0,58.$$

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:

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

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

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

РЕШЕНИЕ:

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

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 ($\omega, \%$), допустимое в общей массе мази, при дозировке 30,0 г, равно $\pm 7\%$. 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 ($\Delta b, \%$) в содержании отдельных ингредиентов в лекарственной форме рассчитывают по формуле:

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

где 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 $\pm 8\%$ и $\pm 10\%$. 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 $b \pm \Delta b$ – 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 $\pm 20\%$ и $\pm 8\%$.

$$(b_1 \pm \Delta b)_{г} = b_1 \pm \frac{b_1 \cdot \omega}{100} = 0,02 \pm \frac{0,02 \cdot 20}{100} = 0,02 \pm 0,004 = \\ = 0,016 - 0,024$$

$$(b_2 \pm \Delta b)_{г} = b_2 \pm \frac{b_2 \cdot \omega}{100} = 0,25 \pm \frac{0,25 \cdot 8}{100} = 0,25 \pm 0,02 = \\ = 0,23 - 0,27$$

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

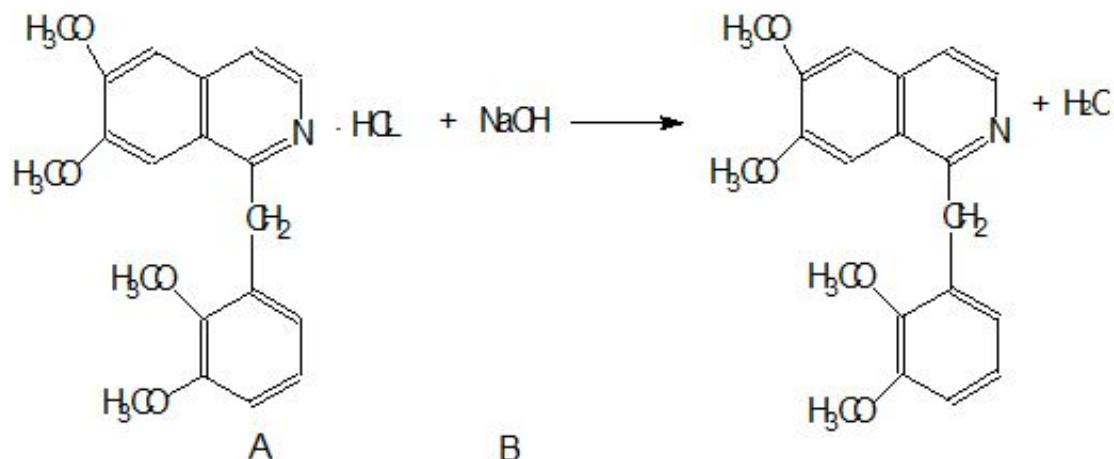
$$g, г = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot P}{a},$$

где V_1 ; 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 ($K=0,99$). При количественном определении глюкозы на титрование избытка 0,1 моль/л (УЧ $1/2 I_2$) раствора иода ($K=1,02$), добавленного к навеске массой 0,05 г в количестве 10,0 мл, пошло 5,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата ($K=0,98$).

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

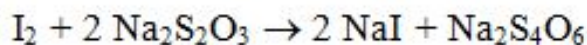
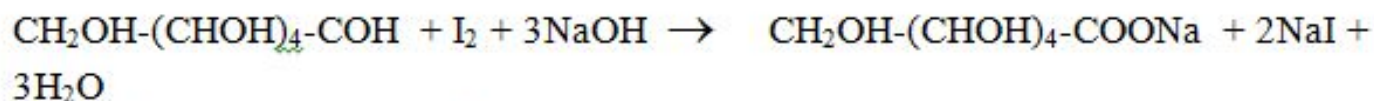
РЕШЕНИЕ:



$$\Theta(\text{A}) = f_{\text{ЭКВ}}(\text{A}) \cdot M(\text{A}) = M(\text{A}) = 375,86 \text{ (г/моль)}$$

$$T_{1\text{B/A}} = N(\text{B}) \cdot \Theta(\text{A}) / 1000 = 0,02 \cdot 375,86 / 1000 = 0,007517 \text{ (г/мл)}$$

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



$$f_{\text{ЭКВ}}(\text{A}) = 1/2$$

$$\Theta(\text{A}) = f_{\text{ЭКВ}}(\text{A}) \cdot M(\text{A}) = 1/2 M(\text{A}) = 99,09 \text{ (г/моль)}$$

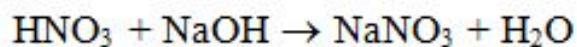
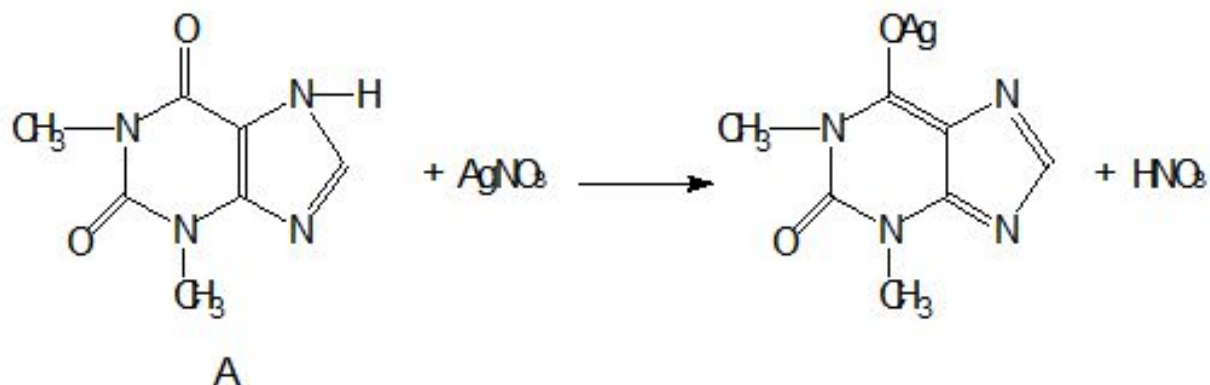
$$T_{2\text{B/A}} = N(\text{B}) \cdot \Theta(\text{A}) / 1000 = 0,1 \cdot 99,09 / 1000 = 0,009909 \text{ (г/мл)}$$

$$g_{2,r} = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T_2 \cdot P}{a_2} =$$
$$= \frac{(10,4 \cdot 1,02 - 5,5 \cdot 0,98) \cdot 0,009909 \cdot 0,22}{0,05} = 0,2275 = 0,23$$

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 ($K=1,0$). На титрование выделившейся кислоты пошло 2,8 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K=0,98$).

M_r (теофиллина) 198,2.

РЕШЕНИЕ:



B

$$f_{\text{ЭКЕ}}(A) = 1$$

$$\underline{\Xi(A)} = f_{\text{ЭКВ}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 198,2 \text{ (Г/МОЛЬ)}$$

$$\text{Г В/А} = N(\text{В}) \cdot \underline{\Xi(A)} / 1000 = 0,1 \cdot 198,2 / 1000 = 0,01982 \text{ (Г/МЛ)}$$

$$g, \text{ г} = \frac{V \cdot K \cdot \text{Г В/А} \cdot P}{a} = \frac{2,8 \cdot 0,98 \cdot 0,01982 \cdot 0,45}{0,1} = 0,2447 = 0,245$$

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_r 166,01) 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:

$$T_1 = N(B_1) \cdot \underline{\text{Э}}(A_1) / 1000 = 0,05 \cdot 126,90 / 1000 = 0,006345 \text{ (г/мл);}$$

$$T_2 = N(B_2) \cdot \underline{\text{Э}}(A_2) / 1000 = 0,1 \cdot 166,01 / 1000 = 0,01660 \text{ (г/мл)}$$

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

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

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

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 ($T_{2, \underline{B}/A}$) равны:

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

$$T_{2, \underline{B}/A} = 0,1 \cdot 123,11/1000 = 0,01231 \text{ (г/мл)}.$$

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 ($T_{\text{усл}}$) рассчитывают по формуле:

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

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:

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

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

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

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:

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

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

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

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 вощенные капсулы и отпущены в пакете или коробке, оформленные этикеткой.

Заключение: порошки фенобарбила упакованы в вощенные 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, блесков, 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

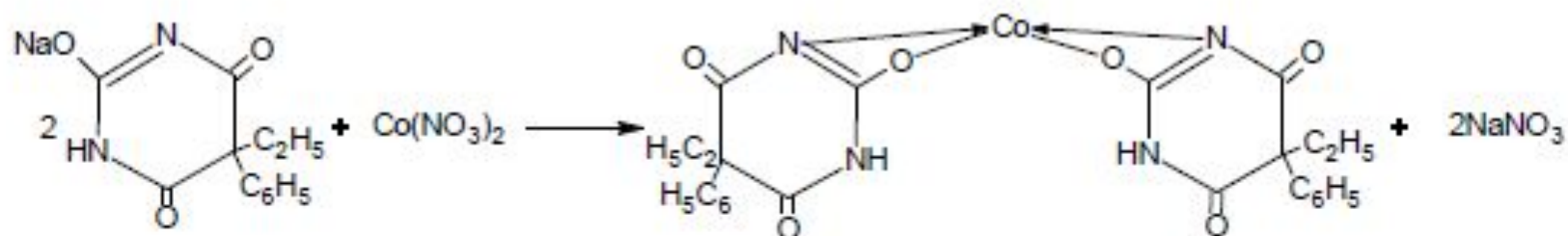
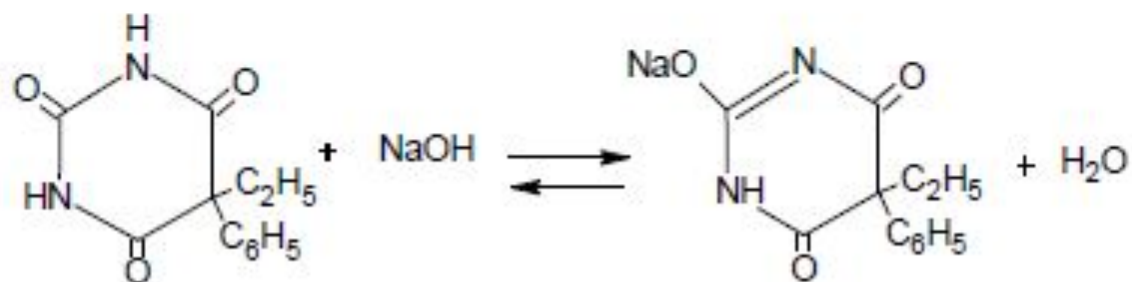
Таблица :

| | 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:



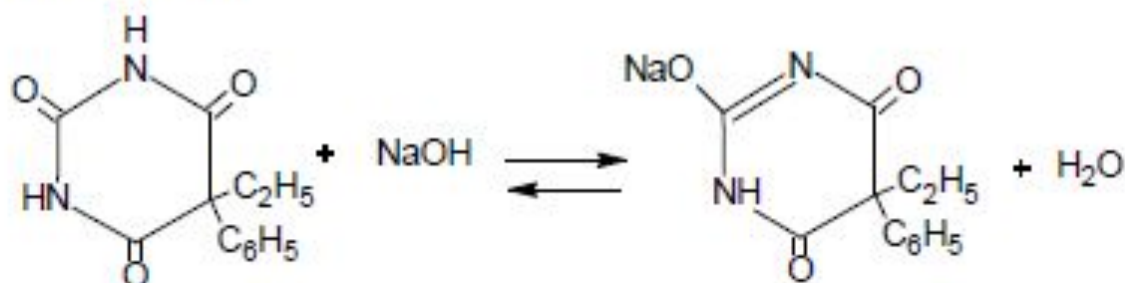
Присутствующий в порошках сахар не мешает обнаружению фенобарбитала.

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 тимолфталейну, и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до синего окрашивания.

На титрование пошло: 5,6 мл

Содержание фенобарбитала рассчитывают по формуле:

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

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 % |

Протись №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).

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: HCO₃⁻

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.

