Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра фармации с курсом ПО

Реферат

на тему

Количественный анализ лекарственных веществ в лекарственных формах аптечного изготовления (жидких, твердых, мягких, полуфабрикатах, внутриаптечной заготовке).

Выполнил:

ординатор кафедры фармации с курсом ПО

специальности 33.08.03 Фармацевтическая химия и фармакогнозия

Кунц Роман Константинович

Красноярск

2023

Оглавление

[**1.** **Введение** 2](#_Toc135585112)

[**2.** **Экспресс-анализ лекарственных средств** 5](#_Toc135585113)

[**3.** **Примеры анализа лекарственных форм аптечного производства[2]** 11](#_Toc135585114)

[**4.** **Заключение** 23](#_Toc135585115)

[**5.** **Список литературы** 24](#_Toc135585116)

# **Введение**

Вся производственная деятельность аптеки должна быть направлена на обеспечение высококачественного изготовления лекарственных средств.

Одним из важнейших факторов, определяющих качество лекарственных средств, изготовляемых в аптеке, является организация внутриаптечного контроля.

Внутриаптечный контроль – это комплекс мероприятий, направленных на своевременное выявление и предупреждение ошибок, возникающих в процессе изготовления, оформления и отпуска лекарств.

Лекарства аптечного производства подвергаются нескольким видам контроля в зависимости от характера лекарственной формы.

Система внутриаптечного контроля качества лекарственных средств предусматривает проведение предупредительных мероприятий, приемочного, органолептического, письменного, опросного, физического, химического контроля и контроля при отпуске.

Контроль качества предусматривает следующие виды внутриаптечного контроля:

1. **Приемочный контроль** организуется с целью предупреждения поступления в аптечную организацию, к индивидуальному предпринимателю недоброкачественных лекарственных средств, используемых для изготовления лекарственных препаратов, а также некачественных упаковочных материалов.

2. **Письменный контроль.** При изготовлении лекарственных препаратов, в том числе по рецептам и требованиям, а также в виде внутриаптечной заготовки, заполняется паспорт письменного контроля, в котором указываются:

а) дата изготовления лекарственного препарата;

б) номер рецепта или требования;

в) наименование медицинской организации, название отделения

(при наличии); номер серии, количество в серии - для лекарственных препаратов в виде внутриаптечной заготовки;

г) наименования взятых лекарственных средств и их количества, степень взятых гомеопатических разведений или гомеопатических субстанций, число доз, подписи лиц, изготовившего, расфасовавшего и проверившего лекарственную форму.

3. **Опросный контроль** применяется выборочно. Проводится после изготовления фармацевтом не более пяти лекарственных форм.

При проведении опросного контроля провизором, осуществляющим контрольную функцию, называется первое входящее в состав лекарственного препарата лекарственное средство, а в лекарственных препаратах сложного состава указывается также его количество, после чего фармацевтом (провизором) указываются все иные используемые лекарственные средства и их количества.

4. **Органолептический контроль** является обязательным видом контроля и заключается в проверке лекарственного препарата по внешнему виду, запаху, однородности смешивания, отсутствию механических включений в жидких лекарственных формах. На вкус проверяются выборочно лекарственные формы, предназначенные для детей.

5. **Физический контроль** заключается в проверке общей массы или объема лекарственного препарата, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в лекарственный препарат, количества гранул в одном грамме гомеопатических гранул, распадаемости гомеопатических гранул.

6. **Химический контроль** заключается в оценке качества изготовления лекарственных препаратов по показателям:

- качественный анализ: подлинность лекарственных средств;

**- количественный анализ: количественное определение лекарственных средств.**

7. **Контроль при отпуске.** Контролю при отпуске лекарственных препаратов подвергаются все изготовленные лекарственные препараты, в рамках которого проверяется соответствие:

а) упаковки лекарственного препарата физико-химическим свойствам, входящих в него лекарственных средств;

б) указанных в рецепте или требовании доз наркотических средств,

психотропных, сильнодействующих веществ возрасту пациента;

в) реквизитов рецепта, требования сведениям, указанным на упаковке изготовленного лекарственного препарата;

г) маркировки лекарственного препарата[1 - 8]

# **Экспресс-анализ лекарственных средств**

Основные требования, которые предъявляются к внутри аптечному контролю.

а) Быстрота и точность проведения анализа.

б) Минимальный расход анализируемого лекарственного средства, реактивов и времени на проведение анализа.

в) Возможность проведения анализа без изъятия, изготовленного лекарственного средства.

г) Химический экспресс-анализ лекарственных форм основывается на применении более простых методик анализа.

Количество лекарственных средств, которыми оперирует провизор-аналитик при внутриаптечном контроле, приближается к области полу-микрометода, поскольку в данном анализе для качественного экспресс-анализа, имеется возможность обходиться с чрезвычайно малыми количествами анализируемого вещества - от 0,001 - 0,02 г порошка или от 1 до 5 капель жидкости.

Для количественного экспресс-анализа желательно подбирать такие количества исследуемых веществ, на титрование которых уходило бы не более 2 мл и не менее 1 мл. В большинстве случаев для анализа отбирают 1-2 мл жидкой лекарственной формы или 0,05 г порошка.

Методы качественного экспресс-анализа заключаются в получении цветных пятен на фильтровальной бумаге, стекле, фарфоровых лодочках, а также осадков на часовых стеклах, в случае использования крепких кислот и щелочей, которые разрушают бумагу. Под часовое стеклышко в случае цветных реакций следует подложить лист белой бумаги, а в случае образования белых осадков — черную бумагу.

При получении цветных пятен на фильтровальной бумаге поступают следующим образом: на матовое стекло кладут полоску фильтровальной бумаги, в капилляр набирают раствор исследуемого вещества и прикосновением к фильтровальной бумаге заставляют жидкость перейти из капилляра на бумагу: образуется круглое пятно диаметром 2-3 мм. Затем набирают в другой капилляр раствор реактива и прикасаются им к центру полученного пятна: после соприкосновения двух жидкостей в результате реакции пятно принимает соответствующую окраску. Например, если нанести на фильтровальную бумагу каплю раствора салицилата натрия, а затем каплю раствора железа (Ш) хлорида, то получается пятно, окрашенное в сине-фиолетовый цвет (салицилат-ион).

При этом следует избегать длительного соприкосновения капилляра, наполненного жидкостью, с фильтровальной бумагой, во избежание образования пятна слишком большого размера, так как в этом случае затрудняется дальнейшее впитывание реактива, в результате чего он не вступает в реакцию с исследуемым веществом.

Иногда, для качественных реакций применяют фильтровальную бумагу, пропитанную соответствующим реактивом, например, для качественных реакций на сульфаниламидные препараты используют фильтровальную бумагу, пропитанную растворами меди сульфата. Для качественных испытаний веществ, содержащих фенольный гидроксил, используют реактивную бумагу, пропитанную раствором железа (Ш) хлорида и т.д.

После нанесения на реактивную бумагу испытуемого вещества по окрашиванию пятна можно судить о качественном составе лекарственной формы.

Реакции окрашивания, протекающие с одновременным выделением осадка, проводят на часовых стеклах. Например, для идентификации лекарственных средств, содержащих первичную ароматическую аминогруппу (сульфаниламиды, местные анестетики и др.), поступают следующим образом: к 0,001-0,05 г порошка прибавляют 1 каплю соляной кислоты на часовом стекле или на фарфоровой пластинке и 1 каплю раствора нитрита натрия; рядом помещают 2 капли щелочного раствора Р -нафтола. Затем стеклянной палочкой приближают первый раствор ко второму. Появляется красно-оранжевое пятно или другое (в зависимости от природы ароматического амина) окрашивание.

Реакцию с выделением газообразных веществ следует проводить в пробирке или лучше в газовой камере, которая в наиболее простом виде может быть составлена из двух часовых стекол.

Например, для пробы на катион аммония к 5-10 мг сухого вещества или 2-3 каплям жидкости прибавляют 1-2 капли раствора натрия гидроксида и быстро накрывают другим часовым стеклом, на внутренней поверхности которого помещают, увлажненную водой, красную лакмусовую бумагу, которая синеет от выделяющегося аммиака (иногда требуется легкий нагрев на водяной бане).

Фильтрация и промывание осадка. Вместо отделения от осадка центрифугированием при внутриаптечном контроле пользуются микрофильтрованием, для чего около капли жидкости на часовом стекле помещают прямоугольный кусочек фильтровальной бумаги размером 1 см2. К краю бумаги слегка прижимают хорошо отшлифованный конец капилляра, а противоположный край бумаги вводят в жидкость. По капилляру поднимается прозрачный раствор, который затем (в случае надобности) выдувают на стекло и проводят дальнейшие операции. Для улучшения процесса фильтрации иногда рекомендуют всасывать ртом воздух из капилляра.

Аналогичным образом проводят и промывание осадка: к оставшемуся на часовом стекле осадку прибавляют 1-2 капли воды и фильтруют указанным выше способом.

Выпаривание. Когда концентрация открываемого вещества бывает, мала или приходится применять мало чувствительную реакцию, например, открытие карбонатов действием кислоты на раствор по выделению пузырьков углекислого газа, то, чтобы сделать реакцию более четкой, прибегают к предварительному выпариванию с целью концентрирования вещества.

В этом случае рекомендуется проводить выпаривание нужного количества жидкости постепенно, т.е. помещать каждую последующую каплю на место предыдущей после ее выпаривания. При таком способе выпаривания на небольшом участке накапливается достаточное количество вещества, которое позволяет обнаружить его соответствующим реактивом.

Если в состав лекарственной формы входят два или более ингредиентов, то анализ может усложниться тем, что для проведения его не представляется возможным подобрать частные реакции. В этом случае приходится прибегать к предварительному разделению ингредиентов, а затем применять частные реакции.

Для разделения используют чаще всего различную растворимость в органических растворителях и в водных растворах в зависимости от pH среды и природы веществ. Однако, надо иметь в виду, что применение растворителей удлиняет время, затрачиваемое на анализ, и поэтому при качественном экспресс-анализе используют по возможности частные реакции таким образом, чтобы входящие ингредиенты не метали открытию данного вещества.

Количественный экспресс-анализ также предусматривает быстрое выполнение анализа, малый расход анализируемых объектов и реактивов.

Для достижения этих целей в основу разработки экспресс-анализа положены следующие положения:

1. Применение простых методик анализа (по возможности исключающих длительные процессы омыления, экстрагирования, фильтрования, нагревания), основанных на физико-химических свойствах веществ, входящих в лекарственные смеси и позволяющих проводить анализы с точностью допустимых норм отклонений.

2. Простая, не требующая сложных приборов техника анализа.

3. Применение несложного расчета.

В целом количественный экспресс-анализ основан на объемном методе как наиболее быстром, простом, точном. При внутриаптечном контроле лекарственных средств широкое применение находит рефрактометрический метод.. Для титрования экспресс-методом применяют микробюретку, ручное пипетирование или набор шприцов для титрования.

Основные принципы при экспресс-анализе используются те же, какие при обычном анализе. Однако следует напомнить дополнительные положения, которых следует придерживаться при анализе жидких лекарственных форм.

1. При применении объемных методов используются титрованные растворы 0,1 М, 0,01 М и 0,02 М концентрации: применение тех или иных титров связано, помимо основного принципа (чувствительность реакции) с двумя факторами: а) величиной молекулярной массы соединения, подлежащего определению; б) навеской, объемом раствора, взятых для анализа.

При определении веществ с малыми дозировками и высокой молекулярной массой удобно титровать 0,02 М раствором, а иногда даже 0,01 М раствором (определение алкалоидов и др.), в других случаях лучше и резче переход цвета индикатора наблюдается при титровании 0,1 М раствором.

В связи с вышеуказанным, одним из элементов точности работы провизора-аналитика является правильный расчет навески, особенно при объемном анализе, где пределом точности является 0,05 мл титрованного раствора, т.е. одна капля нормального капилляра. Поэтому титрованного раствора должно расходоваться столько, чтобы эта капля (0,05 мл) незначительно отражалась на результатах анализа. Например, взята навеска, при титровании которой израсходовано 0,5 мл титрованного раствора. Ошибка титрования: при 1 капле (0,05 мл) в ту или другую сторону составит 10%. Следовательно, надо брать такую навеску, чтобы расходовалось не менее 2.5 мл, тогда ошибка определения составит + 2%.

2. В экспресс-анализе для определения берут такое количество раствора, чтобы на титрование уходило не менее 1 мл титрованного раствора, если общее количество лекарства позволяет, то лучше брать навеску, требующую расхода титрованного раствора не менее 3-5 мл.

В этом плане следует отметить, что для проверки концентратов берут 5-10 мл раствора, что естественно не приносит ущерба делу, а вместе с тем при подборе соответствующего метода позволяет получить безупречные результаты.

Для анализа инъекционных растворов и глазных капель, если прописанный объем лекарственной формы составляет 20 мл, можно брать no I1.5 мл, слив для этого указанное количество предварительно в чистую и сухую пробирку, а отсюда затем набирают пипеткой нужный объем. Насасывать ртом пипетку непосредственно из склянки с лекарственной формой, которое будет отпускаться больному, недопустимо.

3. Учитывая достигнутую при таких анализах точность и допустимые нормы отклонений, для анализа берут объем пипеткой, причем в лекарственных формах с суммарной концентрацией до 5% плотностью (удельным весом) раствора пренебрегают, а при 5% и выше необходимо учитывать плотность раствора.

При испытании галогеносодержащих солей растворы предварительно разводят в 10-20 раз. В практике внутриаптечного контроля используют титрованные растворы, поступающие из контрольно-аналитической лаборатории. При этом желательно готовить титрованные растворы точной молярности (без коэффициентов поправки). Используя стандарты и калиброванную мерную посуду (колбу, пипетки) титрованные растворы можно готовить и непосредственно в аптечных условиях. Для удобства работы провизора-аналитика и быстроты выполнения анализа целесообразно иметь набор пипеток или микробюреток по числу титрованных растворов[3].

# **Примеры анализа лекарственных форм аптечного производства[2]**

**Жидкие лекарственные формы**

ПРОПИСЬ 1.

Натрия бромида 6,0

Магния сульфата 6,0

Глюкозы 25,0

Воды очищенной до 100,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Качественный и количественный анализы проводят без предварительного разделения ингредиентов. Наиболее экспрессным методом определения глюкозы в жидких лекарственных формах является метод рефрактометрии.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

**Натрия бромид**

1. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл кислоты хлороводородной разведенной, 0,2 мл раствора хлорамина, 1 мл хлороформа, и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в жёлтый цвет (бромид-ион).

2. Помещают 0,1 мл раствора в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 0,1 мл раствора меди сульфата и 0,1 мл кислоты серной концентрированной. Появляется черное окрашивание, исчезающее при добавлении 0,2 мл воды (бромид-ион).

2NaBr + CuSO4 → CuBr2↓ + Na2SO4

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

4. К 0,1 мл лекарственной формы на предметном стекле прибавляют 0,1 мл раствора кислоты пикриновой, выпаривают досуха. Жёлтые кристаллы специфической формы рассматривают под микроскопом (натрий).

**Магния сульфат**

1. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют по 0,3 мл раствора аммония хлорида, натрия фосфата и 0,2 мл раствора аммиака. Образуется белый кристаллический осадок, растворимый в кислоте уксусной разведённой (магний).

2. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,3 мл раствора бария хлорида. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведённых минеральных кислотах (сульфаты).

**Глюкоза.**

К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 1-2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпичнокрасный осадок.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вариант 1

**Натрия бромид.**

Аргентометрический метод. К 0,5 мл микстуры прибавляют 10 мл воды, 0,1 мл бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведённую до зеленовато-жёлтого окрашивания, и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания. 1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г натрия бромида.

**Магния сульфат.**

Комплексонометрический метод. К 0,5 млмикстуры прибавляют 20 мл воды, 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром черного специального (или кислотного хром темно-синего) и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до синего окрашивания. 1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,01232 г магния сульфата.

**Глюкоза.**

Определение проводят рефрактометрически. Содержание глюкозы в граммах (X) вычисляют по формуле:

$X= \frac{\left[n-\left(n\_{0}+F\_{NaBr}\* C\_{NaBr}+F\_{MgSO4\*7H2O}\* C\_{MgSO4\*7H2O}\right)\right]\*100\*1,11}{F\_{Безв. Глюкоза}\*100} $, где

$n$ - Показатель преломления анализируемого раствора при 20oC

$n\_{0}$ - показатель преломления воды при 20oC

$F\_{NaBr}$ - фактор прироста показателя преломления 1 % раствора натрия бромида, равный 0,00134

$C\_{NaBr}$ - концентрация натрия бромида в растворе, найденная аргентометрическим или меркуриметрическим методом, в %;

$F\_{MgSO4\*7H2O}$ - фактор прироста показателя преломления 2,5 % раствора магния сульфата, равный 0,000953;

$C\_{MgSO4\*7H2O}$ - концентрация магния сульфата в растворе, найденная трилонометрическим методом, в %;

$1,11$ *-* коэффициент пересчета на глюкозу, содержащую 1 молекулу кристаллизационной воды;

$F\_{Безв. Глюкоза}$ - фактор прироста показателя преломления раствора безводной глюкозы, равный 0,00142.

**Вариант 2**

**Магния сульфат** определяют комплексонометрическим методом, как в варианте 1.

**Глюкоза.**

Определение проводят йодиметрическим методом. 1 мл микстуры помещают в мерную колбу емкостью 50 мл и доводят водой до метки (раствор А). 5 мл раствора А помещают в колбу для титрования, прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора йода, 10 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и оставляют на 10 мин. По истечении указанного времени к раствору прибавляют 10 мл 0,1 моль/л раствора кислоты серной и выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата в присутствии раствора крахмала (до обесцвечивания).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0099 г глюкозы.

**Натрия бромид.**

Определение проводят рефрактометрическим методом.

ПРОПИСЬ 2.

Анальгина 0,75

Натрия бромида 3,0

Раствора глюкозы 40% 200,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности и количественное содержание ингредиентов данной лекарственной формы проводят без разделения.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная прозрачная жидкость.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

**Анальгин.**

К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной разведенной и кипятят несколько минут. Влажная фильтровальная бумага, пропитанная раствором йода, обесцвечивается выделяющимися парами сернистого газа.

**Бромиды.**

К 0,05 мл испытуемого раствора прибавляют 1 мл воды, 0,5 мл кислоты азотной разведенной и 0,1 мл раствора серебра нитрата, выпадает желтоватый осадок.

**Натрий-ион.**

Смотри пропись 1.

**Глюкоза.**

К 0,5 мл исследуемого раствора прибавляют 0,01 г тимола, взбалтывают и по стенкам пробирки наслаивают 1-2 мл кислоты серной концентрированной. На границе жидкостей образуется лиловое кольцо.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Анальгин.**

Йодиметрический метод. 5 мл микстуры титруют 0,1 моль/л раствором йода до слабо-желтого окрашивания (без индикатора). 1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01757 г анальгина.

**Натрия бромид.**

Аргентометрический метод по Фаянсу. 1 мл исследуемого раствора разбавляют водой до 10 мл, прибавляют 0,2 мл бромфенолового синего и по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания, и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания. 1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г натрия бромида.

**Глюкоза.**

Рефрактометрический метод.

**Твердые лекарственные формы**

ПРОПИСЬ 3.

Кислоты аскорбиновой 0,1

Глюкозы 0,2

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Кислота аскорбиновая и глюкоза, входящие в состав прописи, являются восстановителями. Для подтверждения наличия каждого компонента используют различия в восстановительных свойствах.

Для обнаружения кислоты аскорбиновой применяют раствор серебра нитрата или йодкрахмальный реактив. Реакцию обнаружения глюкозы проводят с помощью реактива Фелинга после предварительного окисления кислоты аскорбиновой раствором йода. Глюкозу можно обнаружить в отдельной пробе по реакции конденсации с тимолом.

Количественное содержание кислоты аскорбиновой определяют алкалиметрическим или йодиметрическим методом. Определение содержания кислоты аскорбиновой и глюкозы из одной навески можно проводить, используя два варианта: 1) кислоту аскорбиновую определить алкалиметрически, а затем кислоту аскорбиновую и глюкозу суммарно в щелочной среде – йодиметрически; 2) кислоту аскорбиновую определяют в нейтральной среде йодиметрически, а затем суммарно определяют кислоту аскорбиновую и глюкозу в щелочной среде йодиметрически.

Содержание глюкозы в первом и втором вариантах рассчитывают по разности. Наиболее экспрессным вариантом является определение кислоты аскорбиновой алкалиметрическим методом, а глюкозы - рефрактометрически.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый порошок, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кислота аскорбиновая и глюкоза.

В пробирку помещают 0,02 г порошка и 0,5 мл воды, взбалтывают и добавляют по каплям йодкрахмальный реактив. Наблюдается исчезновение синей окраски (кислота аскорбиновая). Затем добавляют 0,5 мл 0,1 моль/л раствора йода до появления желтого окрашивания, 0,2 мл раствора натрия гидроксида и по 0,5 мл реактивов Фелинга № 1 и № 2, нагревают на водяной бане, появляется красно-оранжевый осадок (глюкоза).

Кислота аскорбиновая.

1. К 0,05 г порошка прибавляют 0,1 мл растворов калия гексацианоферрата (III) и железа (III) хлорида; появляется синее окрашивание.

2. К 0,01 г порошка прибавляют 0,2 мл раствора серебра нитрата; появляется осадок серого цвета.

Глюкоза.

0,05 г порошка растворяют в 1-2 мл воды, прибавляют 1 г тимола, взбалтывают и по стенке пробирки наслаивают 1-2 мл кислоты серной концентрированной. На границе жидкостей образуется малиновое кольцо.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вариант 1

Аскорбиновая кислота.

Около 0,1 г (т.м.) порошка помещают в колбу для титрования, прибавляют 5 мл воды. Титруют 0,1 моль/л раствором йода до жёлтого окрашивания. 1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0088 г кислоты аскорбиновой.

Глюкоза.

К раствору после титрования прибавляют 15 мл 0,1 моль/л раствора йода, 1 мл 10% раствора натрия гидроксида и оставляют в тёмном месте на 10 мин. Затем к раствору добавляют 5 мл кислоты серной разведённой (до кислой реакции). Титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата в присутствии крахмала.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0099 г глюкозы.

Расчётная формула содержания глюкозы в граммах при йодиметрическом определении:

$X= \frac{\left(V\_{изб йода}\*k\_{1}-V\_{йод}\*k\_{1}-V\_{Na2S2O3}\*k\_{2}\right)\*T\* P\_{проп}}{a}$, где

$V\_{изб йода}$ - объём 0,1 моль/л раствора йода, добавленного к раствору, равный 15 мл;

$V\_{йод}$ - объём 0,1 моль/л раствора йода, пошедшего на титрование кислоты аскорбиновой, мл;

$V\_{Na2S2O3}$ - объём 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата, пошедшего на титрование не прореагировавшего йода, мл;

$k\_{1}$ и $k\_{2}$ - поправочные коэффициенты растворов йода и тиосульфата соответственно;

$T$ - титр 0,1 моль/л раствора йода по глюкозе;

$a$ - точная масса порошка, взятая для анализа, г;

$P\_{проп}$ - масса порошка по прописи.

Вариант 2

Аскорбиновая кислота.

Около 0,1 г (т.н.) порошка растворяют в 5 мл воды; 2 мл полученного раствора титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (индикатор - фенолфталеин). 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,0176 г кислоты аскорбиновой.

Глюкоза.

В оставшейся части раствора, приготовленного при определении кислоты аскорбиновой, проводят определение показателя преломления на рефрактометре.

ПРОПИСЬ 4.

Бензилпенициллина натриевой соли 100 000 ЕД

Норсульфазола 0,15

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определению подлинности бензилпенициллина с помощью гидроксамовой пробы мешает норсульфазол, так как под действием натрия гидроксида норсульфазол превращается в натриевую соль и растворяется в воде, а затем может взаимодействовать с меди нитратом с образованием комплексной соли синего цвета, что будет маскировать выпадение осадка зеленого цвета, поэтому для перевода норсульфазола из его натриевой соли в нерастворимый осадок после образования гидроксамовой кислоты добавляют уксусную кислоту и только после этого прибавляют меди нитрат.

Бензилпенициллина натриевая соль, входящая в состав прописи, относится к антибиотикам. Для нахождения массы порошка по прописи необходимо провести пересчет ЕД (единиц действия) в граммы. 0,5988 мкг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина соответствует одной единице действия (ЕД).

Определение содержания бензилпенициллина натриевой соли и норсульфазола в порошке проводят с разделением, используя различную растворимость перечисленных ингредиентов в воде.

Йодиметрическому определению содержания бензилпенициллина натриевой соли мешает норсульфазол, так как он взаимодействует с йодом, вступая в реакцию электрофильного замещения, поэтому бензилпенициллина натриевую соль растворяют в воде и отфильтровывают от осадка, содержащего нерастворимый в воде норсульфазол.

Определению содержания норсульфазола в порошке нитритометрическим методом бензилпенициллина натриевая соль не мешает.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый порошок с характерным запахом

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Бензилпенициллина натриевая соль. 1. 0,03 г порошка помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,2 мл 10% раствора натрия гидроксида, выпаривают на водяной бане досуха и остаток осторожно нагревают до появления красноватого окрашивания.

После охлаждения добавляют 0,1 мл 5% раствора натрия нитропруссида; появляется быстро исчезающее красно-фиолетовое окрашивание (на гетероциклический атом серы).

2. К 0,01 г порошка прибавляют 0,1 мл реактива, состоящего из 1 мл 1 моль/л раствора гидроксиламина гидрохлорида и 0,3 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида. Через 23 мин добавляют 0,1 мл 1 моль/л раствора кислоты уксусной и после перемешивания 0,1 мл раствора меди (II) нитрата; образуется зелёный осадок.

Норсульфазол. 1. К 0,05 г порошка прибавляют по 0,3 мл воды и разведённой кислоты хлороводородной, 0,3 мл 1% раствора натрия нитрита и 0,2 мл аммония гидроксида. Появляется оранжево-красное окрашивание (образование азокрасителя).

2. К 0,1 г порошка прибавляют 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, взбалтывают в течение 1 мин и фильтруют. К фильтрату добавляют 0,3 мл раствора меди (II) сульфата; образуется грязнофиолетовый осадок.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бензилпенициллина-натриевую соль определяют йодиметрическим методом, который основан на окислении йодом продуктов щелочного гидролиза бензилпенициллина.

Около 0,05 г порошка (точная масса) помещают в колбу на 50 мл, прибавляют 5 мл воды, перемешивают в течение 1 мин и фильтруют в мерную колбу ёмкостью 50 мл, эту операцию повторяют еще 2 раза. Колбу и фильтр промывают водой 3 раза по 5 мл и объём раствора доводят водой до метки (раствор А). 15 мл раствора А переносят в колбу для титрования, прибавляют 2 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида и оставляют на 15 мин. После этого добавляют 2 мл 1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, 5 мл 0,3 моль/л ацетатного буферного раствора и 20 мл 0,01 моль/л раствора йода. Колбу закрывают и оставляют на 15 мин в тёмном месте. Избыток йода оттитровывают 0,01 моль/л раствором натрия тиосульфата до слабо желтого цвета, затем прибавляют раствор крахмала и титруют до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт: 15 мл раствора А помещают в колбу для титрования, прибавляют 5 мл 0,3 моль/л ацетатного буферного раствора и 20 мл 0,01 моль/л раствора йода.

Колбу закрывают и оставляют на 15 мин в темном месте. Избыток йода оттитровывают 0,01 моль/л раствором натрия тиосульфата с индикатором – крахмалом.

Норсульфазол.

Метод нитритометрии. К 0,05 г порошка (точная масса) прибавляют 10 мл воды, 4 мл кислоты хлороводородной разведённой, 0,3 г калия бромида, 0,1 мл тропеолина 00 и медленно титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до перехода красной окраски в жёлтую. 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,02553 г норсульфазола.

# **Заключение**

Качество лекарств в значительной степени зависит от организации контроля, его действенности и эффективности. Контроль качества лекарств приобретает важное значение, так как неправильно приготовленное лекарство − наиболее опасный вид внутрипроизводственного брака.

Вся производственная деятельность аптеки должна быть направлена на обеспечение высококачественного изготовления лекарственных форм и предупреждения брака в работе. Достигается это проведением правильного и четко организованного внутриаптечного контроля, являющегося одним из ответственных участков в работе аптеки.

Значительную долю в номенклатуре лекарственных средств составляют комбинированные лекарственные препараты, включающие в свой состав несколько лекарственных веществ и вспомогательные вещества (стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты и т. д.).

Анализ комбинированных лекарственных препаратов является одной из самых трудных задач фармацевтического анализа. Приемы и методы контроля качества комбинированных препаратов весьма разнообразны, так как в их состав входят вещества как близкие, так и отличающиеся по физико-химическим и химическим свойствам, причем в разных количественных соотношениях.

# **Список литературы**

[1] Егорова С.Н., Неволина Е.В. / Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения / // Вестн. Росздравнадзора. - 2013. -№ 6. - С. 36-38.

[2] Ермилова Е.В., Кадырова Т.В., Дудко В.В. / Анализ лекарственных средств // учебное пособие. – Томск: СибГМУ, 2010. – 201 с.

[3] Кулик В.А., Абраменко Л.Л., Родионова Р.А. / Контроль качества лекарственных средств, изготовляемы в аптеке: пособие // Витебск: ВГМУ, 2012.-118 с.

[4] В. В. Тыжигирова / Анализ комбинированных лекарственных препаратов : учебное пособие // ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск : ИГМУ, 2016. – 108 с.

[5] Т.И. Андреева, С.В. Терентьева. / АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО И ЗАВОДСКОГО ПРОИЗВОДСТВА // СибГМУ Министерство здравоохранения РФ, Кафедра фармацевтической химии - СибГМУ, 2001 - 151 с.

[6] Багирова В.Л., Ковалева Е.Л., Садчикова Н.К. О стандартизации лекарственных средств на современном этапе // Химико–фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 11. – С. 46 – 47.

[7] Приказ Минздрава России от 26.10.2015 N 751н "Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность" (Зарегистрировано в Минюсте России 21.04.2016 N 41897)

[8] Чекрышкина Л.А., Хомов Ю.А., Эвич Н.И., Слепова Н.В., Арефина Н.Ф.. / Внутриаптечный контроль качества лекарственных средств // учебное пособие – Пермь: ПГФА, 2017. – 168 с.