

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

Е.В. Ермилова, Т.В. Кадырова, В.В. Дудко

**АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
АПТЕЧНОГО И ЗАВОДСКОГО ПРОИЗВОДСТВА**

Учебное пособие

**Томск
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2010**

УДК 615.07 (071)

ББК Р 282

Е 732

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

Цель настоящего пособия заключается в формировании у студентов заочного отделения системного подхода к анализу сложных лекарственных средств аптечного и заводского изготовления.

Рассмотрены терминология, классификация лекарственных форм, приведены нормативные документы, контролирующие качество лекарственных средств, подробно излагаются основные этапы анализа сложных лекарственных форм, при этом особое внимание уделяется химическому контролю.

Пособие содержит методики анализа лекарственных форм аптечного производства, а также общие и специфические методы исследования лекарственных средств заводского производства: таблеток, мазей, суппозиторий, аэрозолей.

В приложение вынесены выписки из приказов, рефрактометрические таблицы, формы отчетных журналов.

Данное пособие предназначено для студентов заочного отделения фармацевтических факультетов высших учебных заведений.

Табл. 14. Ил. 4. Библиогр.: 20 назв.

Рецензент: доц. кафедры химии ГОУ ВПО СибГМУ, канд. фарм. наук **Тихонова Л.А.**

Утверждено и рекомендовано к изданию Учебно-методической комиссией фармацевтического факультета (протокол № 4 от 15.04.2008 г.) и Центральным методическим советом ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (протокол № 4 от 23.04.2008 г.)

Содержание

I. ВВЕДЕНИЕ В АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ	
1.1. Термины, применяемые в фармации.	4
1.1. Классификация лекарственных форм.	5
II. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА	
2.1. Нормативные документы и требования к качеству лекарственных средств аптечного производства.	6
2.2. Особенности экспресс-анализа лекарственных средств аптечного производства.	7
2.3. Основные этапы экспресс-анализа	
2.3.1. Органолептический и физический контроль.	8
2.3.2. Химический контроль.	9
III. ПРИМЕРЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА	
3.1. Жидкие лекарственные формы.	26
3.1.1. Анализ микстур.	26
3.1.2. Анализ стерильных лекарственных форм.	39
3.2. Твердые лекарственные формы	
3.2.1. Порошки.	57
IV. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ЗАВОДСКОГО ПРОИЗВОДСТВА	
4.1. Твердые лекарственные формы.	
4.1.1. Анализ таблеток.	71
4.2. Мягкие лекарственные формы.	
4.2.1. Анализ мазей.	139
4.2.2. Анализ суппозиториев.	153
4.3. Газообразные лекарственные формы.	
4.3.1. Анализ аэрозолей.	159
Вопросы контроля самоподготовки.	165
Тестовый контроль.	167
Приложения.	176

I. ВВЕДЕНИЕ В АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

1.1. Термины, применяемые в фармации

Лекарственные средства – вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий.

Лекарственное вещество – лекарственное средство, представляющее собой индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество.

Лекарственный препарат – лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы.

Лекарственная форма – придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект.

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

Таблетки – дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения.

Капсулы – дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку.

Мази – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки и состоящая из лекарственного вещества и основы.

Пасты – мази с содержанием порошкообразных веществ свыше 20-25%.

Суппозитории – дозированная лекарственная форма, твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся при температуре тела.

Растворы – жидкая лекарственная форма, полученная путем растворения одного или нескольких лекарственных веществ, предназначенных для инъекционного, внутреннего или наружного применения.

Капли – жидкая лекарственная форма, предназначенная для внутреннего или наружного применения, дозируемая каплями.

Суспензии – жидкая лекарственная форма, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде.

Эмульсии – однородная по внешнему виду лекарственная форма, состоящая из взаимно нерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенная для внутреннего, наружного или парентерального применения.

Экстракты – концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья. Различают жидкие экстракты (*Extracta fluida*); густые экстракты (*Extracta spissa*) – вязкие массы с содержанием влаги не более 25%; сухие экстракты (*Extracta sicca*) – сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Настои – лекарственная форма, представляющая собой водное извлечение из лекарственного растительного сырья или водный раствор сухих или жидких экстрактов (концентратов).

Отвары – настои, отличающиеся режимом экстракции.

Аэрозоли – лекарственная форма, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением газа-вытеснителя (пропеллента) в аэрозольном баллоне, герметически закрытом клапаном.

1.2. Классификация лекарственных форм

Классификацию лекарственных форм проводят в зависимости от:

Агрегатного состояния

Твердые: порошки, таблетки, драже, гранулы и др.

Жидкие: истинные и коллоидные растворы, капли, суспензии, эмульсии, линименты, и др.

Мягкие: мази, суппозитории, пилюли, капсулы и др.

Газообразные: аэрозоли, газы.

Количества лекарственных веществ

Однокомпонентные

Многокомпонентные

Места изготовления

Заводского

Аптечного

Способа изготовления

Растворы для инъекций

Микстуры

Глазные капли

Отвары

Настои

Аэрозоли

Настои

Гомеопатические средства и т. д.

II. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА

2.1. Нормативные документы и требования к качеству лекарственных средств аптечного производства

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

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

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

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.

Согласно инструкции Министерства здравоохранения Российской Федерации «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» (Приказ № 214 от 16 июля 1997 г.), все лекарственные средства подвергаются внутриаптечному контролю: органолептическому, письменному и контролю при отпуске –

обязательно, опросному и физическому – выборочно, а химическому – в соответствии с пунктом 8 данного приказа (смотри приложение).

2.2. Особенности экспресс-анализа лекарственных средств аптечного производства

Необходимость внутриаптечного контроля обусловлена соответствующими высокими требованиями к качеству лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках.

Поскольку изготовление и отпуск лекарственных препаратов в аптеках ограничиваются сжатыми сроками, оценку их качества осуществляют экспресс-методами.

Основные требования, предъявляемые к экспресс-анализу, – расход минимальных количеств лекарственных средств при достаточной точности и чувствительности, простота и быстрота выполнения (по возможности без разделения ингредиентов), возможность проведения анализа без изъятия приготовленного лекарственного препарата.

Если не удастся выполнить анализ без разделения компонентов, то используют те же принципы разделения, что и при макроанализе.

Особенности определения подлинности экспресс-методом

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

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

Для упрощения анализа достаточно проведения одной реакции для вещества, причем наиболее простой, например для атропина сульфата достаточно подтвердить наличие сульфат-иона, для папаверина гидрохлорида – хлорид-иона классическими методами.

Особенности количественного экспресс-анализа

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

Титриметрический экспресс-анализ отличается от макрометодов расходом меньших количеств анализируемых препаратов: 0,05–0,1 г порошка или 0,5–2 мл раствора, причем точную массу порошка можно отвешивать на ручных весах; для повышения точности можно использовать разбавленные растворы титрантов: 0,01–0,02 моль/л.

Навеску порошка или объем жидкой лекарственной формы берут с таким расчетом, чтобы на определение расходовалось 1–3 мл раствора титранта.

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

2.3. Основные этапы экспресс-анализа

2.3.1. Органолептический и физический контроль

Органолептический контроль

Органолептический контроль заключается в проверке лекарственной формы по следующим показателям: внешний вид («Описание»), запах, однородность, отсутствие механических примесей. На вкус проверяются выборочно, а лекарственные формы, приготовленные для детей – все.

Однородность порошков, гомеопатических тритураций, мазей, пилюль, суппозиторий проверяется до разделения массы на дозы в соответствии с требованиями действующей Государственной фармакопеи. Проверка осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня с учетом видов лекарственных форм. Результаты органолептического контроля регистрируются в журнале.

Физический контроль

Физический контроль заключается в проверке общей массы или объема лекарственной формы, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в данную лекарственную форму.

При этом проверяются:

- каждая серия фасовки или внутриаптечной заготовки в количестве не менее трех упаковок;
- лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов лекарственных форм, но не менее 3% от количества лекарственных форм, изготовленных за день;
- каждая серия лекарственных форм, требующих стерилизации, после расфасовки до их стерилизации в количестве не менее пяти флаконов (бутылок);

- количество штук гомеопатических гранул в определенной массе навески в соответствии с требованиями действующих нормативных документов;
- результаты контроля регистрируются в специальном журнале;
- контролируется также качество укупорки.

2.3.2. Химический контроль

Испытания на подлинность

Для идентификации компонентов в смесях применяют наиболее специфические и чувствительные реакции. Но, используя наиболее быструю и простую реакцию, не следует забывать о сопутствующих компонентах смеси, которые могут или создавать неблагоприятные условия для ее протекания, или сами вступать во взаимодействие.

Типы реакций, применяемых для обнаружения препаратов в смесях, зависят от природы анализируемого вещества. Часто используют реакции осаждения, которые позволяют обнаружить большинство анализируемых ионов; комплексообразования, в результате которых получают окрашенные продукты. Для ряда соединений характерны реакции флуоресценции, окрашивания пламени и т.д.

Анализ лекарственной формы, состоящей из одного ингредиента, прост и сводится к проведению специфической реакции на данный ингредиент. Гораздо чаще в состав лекарственного средства входят несколько ингредиентов, что создает определенные трудности при их идентификации. Сложность анализа лекарственных смесей связана с тем, что один ингредиент часто мешает открытию другого по разным причинам. Так, два или несколько ингредиентов могут реагировать с одним и тем же реактивом. Например салициловая кислота и резорцин, оба вещества с раствором железа (III) хлорида образуют сине-фиолетовое окрашивание.

Иногда препарат не удастся обнаружить принятой для него реакцией в связи с тем, что выделяющееся в результате реакции вещество вступает во взаимодействие с другим компонентом лекарственной смеси. Например, невозможно обнаружить бромиды реакцией с калия перманганатом в присутствии больших количеств натрия салицилата, так как выделяющийся бром вступает в реакцию бромирования.

В указанных случаях часто приходится прибегать к разделению ингредиентов лекарственной смеси с помощью воды, органических растворителей (эфир, хлороформ и др.), растворов кислот, щелочей.

Метод разделения лекарственной смеси трудоемок и длителен, в связи с этим важно пользоваться реакциями, позволяющими провести идентификацию одного компонента в присутствии другого, а в некоторых случаях использовать возможность определения подлинности двух и более ингредиентов одним реактивом или одной реакцией:

1. Прибавляемый реактив реагирует сначала с одним ингредиентом, а затем со вторым, например в лекарственной смеси состава:

Кальция хлорида	0,5
Калия йодида	2,0
Калия бромида	3,0
Воды очищенной	до 100,0 мл

Определение галогенид-иона реакцией окисления калия перманганатом в кислой среде основано на восстановительных свойствах галогенидов.

Так, к 1-2 каплям лекарственной смеси в пробирке прибавляют по 0,5–1 мл кислоты серной разведенной и воды, 1–2 мл хлороформа и 1–2 капли раствора калия перманганата, при встряхивании хлороформный слой окрашивается в розово-фиолетовый цвет (йодид-ион).

Продолжают прибавлять по каплям раствор калия перманганата при встряхивании пробирки до исчезновения фиолетового окрашивания хлороформного слоя вследствие окисления йода в йодат-ион и появления желто-бурого окрашивания хлороформа (бромид-ион).

Для идентификации хлорид-иона водный слой сливают, обесцвечивают его прибавлением нескольких капель раствора водорода пероксида и прибавляют 1–2 капли раствора серебра нитрата, выделяется белая муть или осадок серебра хлорида.

2. Прибавляемый реактив реагирует одновременно с двумя ингредиентами: например, если в состав лекарственной смеси входят натрия салицилат и натрия бензоат, то их присутствие можно доказать путем прибавления к 1–2 мл исследуемого раствора хлороформа и 3–4 капель раствора меди (II) сульфата. При встряхивании водный слой окрашивается в зеленый цвет (салицилат-ион), хлороформный – в голубой (бензоат-ион).

3. Прибавляемый реактив взаимодействует с одним из ингредиентов анализируемой лекарственной смеси и является реактивом на второй ингредиент: например, к 1–2 мл микстуры, содержащей гексаметилентетрамин и натрия салицилат, прибавляют 7-8 капель

кислоты серной концентрированной и слегка подогревают. Появляется красное окрашивание вследствие образования ауринового красителя за счет конденсации салициловой кислоты и формальдегида, выделившегося в результате гидролиза гексаметилентетрамина.

4. Часто при прибавлении реактива для идентификации одного компонента открывают последовательно остальные компоненты лекарственной смеси. Например, для идентификации анестезина в порошке состава:

Натрия гидрокарбоната

Анальгина

Анестезина по 0,2

проводят реакцию diaзотирования и азосочетания. К 0,02 г порошка в фарфоровой чашечке прибавляют 3-4 капли разведенной хлороводородной кислоты, при этом наблюдается выделение пузырьков газа (гидрокарбонат-ион), затем после прибавления 3-4 капель раствора натрия нитрита появляется быстро исчезающее синевато-фиолетовое окрашивание (анальгин), а от добавления щелочного раствора β -нафтола смесь окрашивается в красный цвет (анестезин).

5. Использование различных видов хроматографии для разделения и идентификации компонентов лекарственной формы. Например, при анализе методом хроматографии в тонком слое используют стандартные пластинки «Силуфол», «Сорбфил», на которые наносят раствор лекарственной формы или хлороформную вытяжку из лекарственной формы (мази, аэрозоли и др.) и раствор стандартного образца вещества-свидетеля. После хроматографирования в предварительно подобранных системах растворителей на хроматограмме проявляют пятна с помощью цветных реакций или просматривают в фильтрованном УФ-свете.

Количественный анализ

Количественное определение ингредиентов лекарственной формы состоит из нескольких этапов: расчета массы или объема лекарственной формы, необходимой для анализа, титрования компонентов смеси, расчета результатов анализа и выводов.

Титриметрические (объемные) методы анализа основаны на точном измерении количества титранта, израсходованного на реакцию с определяемым веществом. Титрант добавляют небольшими порциями к раствору, содержащему точно известную массу определяемого вещества.

Конечную точку титрования (КТТ) в титриметрических методах анализа определяют визуально, чаще всего по изменению окраски

раствора либо выпадению осадка, вызываемого исходным соединением, продуктами реакции или индикаторами. Для определения конечной точки титрования можно также использовать физико-химические методы, фиксируя изменение измеряемого параметра – величины рН, потенциала, силы тока и т.д.

Реакции, которые используют в титриметрии, должны удовлетворять следующим основным требованиям:

- реакция должна протекать количественно;
- реакция должна протекать с большой скоростью;
- реакция не должна осложняться протеканием побочных процессов;
- должен существовать способ определения точки конца титрования.

Если реакция не удовлетворяет хотя бы одному из этих требований, она не может быть использована в титриметрическом анализе.

Способы выражения концентрации

Для титрования в титриметрических методах анализа используют растворы с точно известной концентрацией, которые называют *титрантами* или *титрованными растворами*. Концентрация титрованного раствора обозначается терминами «молярная», «титр» или «титр по определяемому веществу».

Молярная концентрация (моль/л) – это выраженное в молях количество растворенного вещества, содержащееся в одном литре раствора. Она вычисляется как отношение количества растворенного вещества к объему раствора в литрах. Моль представляет собой количество вещества, содержащее столько специфицированных структурных единиц, сколько атомов содержится в 0,012 кг (12 г) изотопа углерода ^{12}C .

В качестве специфицированных структурных единиц могут быть выбраны элементарные частицы, а также ионы, атомы, молекулы или их доли. В аналитической химии величину этих долей выбирают так, чтобы каждая из них была ответственна за передачу одного электрона в окислительно-восстановительной реакции или эквивалентна одному иону водорода в кислотно-основной реакции. Для обозначения такой доли иона, атома или молекулы принят термин «условная частица» (УЧ).

Например:

Раствор йода – 0,1 моль/л УЧ ($1/2 \text{I}_2$).

Раствор натрия тиосульфата – 0,1 моль/л УЧ ($1/2 \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$).

Раствор калия бромата – 0,1 моль/л УЧ ($1/6 \text{KBrO}_3$).

При обозначении концентрации титрованного раствора в скобках указано, исходя из какой условной частицы (иными словами – эквивалента) он приготовлен. Молярная концентрация титрованных растворов рекомендована ИЮПАК и принята в ГФ XI.

Титр (Т) – это выраженная в граммах масса растворенного вещества, содержащаяся в одном миллилитре раствора. Титр вычисляют как отношение массы растворенного вещества к объему раствора (размерность – г/мл).

Титр титранта по определяемому веществу ($T_{\text{титранта/опр. в-во}}$) – это выраженная в граммах масса определяемого вещества, эквивалентная одному миллилитру данного титранта (размерность г/мл). Титр по определяемому веществу вычисляют, исходя из молярности по формуле:

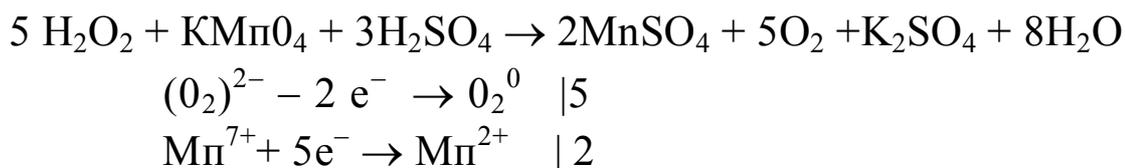
$$T = \frac{M \cdot M_{\text{Э}}}{1000}, \text{ где:}$$

M – молярная концентрация титранта; $M_{\text{Э}}$ – молярная масса эквивалента определяемого вещества.

Молярной массой эквивалента вещества называют массу одного моля эквивалента этого вещества, равную произведению фактора эквивалентности ($f_{\text{Э}}$) на молярную массу определяемого вещества (M).

Фактор эквивалентности – это число, обозначающее, какая доля молекулы вещества эквивалентна одному иону водорода в данной кислотно-основной реакции или одному электрону в окислительно-восстановительной реакции.

Например, при титровании раствора водорода пероксида титрованным раствором калия перманганата $f_{\text{Э}}(\text{H}_2\text{O}_2) = 1/2$:



Расчет массы (объема) лекарственной формы и объема титранта для анализа.

Расчет массы (объема) лекарственной формы для анализа и объема титранта, израсходованного на титрование взятой массы (объема).

Если анализируется жидкая лекарственная форма, то удобнее всего сначала рассчитать содержание определяемого вещества в 1 мл лекарственной формы и, разделив найденное количество на титр, определить, сколько миллилитров титрованного раствора будет израсходовано на титрование.

Например, анализируется натрия бромид в лекарственной форме:

Раствора натрия бромида 0,5% 200,0 мл
Кофеина-бензоата натрия 0,5

В 1 мл данного лекарства содержится 0,005 г натрия бромида. При титровании натрия бромида серебром нитратом молярная масса эквивалента натрия бромида равна М. м. (102,9), а титр 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по натрию бромиду соответствует 0,01029 г. Таким образом, на титрование 1 мл данной микстуры будет израсходовано $0,005/0,01029 = 0,49$ мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата.

Далее аналитик решает, сколько он может взять на анализ лекарственной формы, и легко рассчитывает, сколько будет израсходовано титрованного раствора. Так, можно взять на титрование 1 мл микстуры и титровать 0,1 моль/л раствором серебра нитрата из полумикропипетки или 0,02 моль/л раствором серебра нитрата из пипетки.

Навеску лекарственной формы на суммарное титрование компонентов смеси рассчитывают таким же образом: определяют содержание каждого компонента в 1 мл микстуры, делят на соответствующий титр и складывают полученные объемы.

Например, анализируется микстура:

Калия бромида 3,0
Калия йодида 2,0
Воды очищенной 100,0 мл

Расчет навески на суммарное титрование: в 1 мл микстуры содержится 0,03 г калия бромида и 0,02 г калия йодида. Титр 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по калию бромиду – 0,0119 г/мл, расход титрованного раствора $0,03/0,0119 = 2,52$ мл на 1 мл микстуры; титр 0,1 моль/л раствора серебра нитрата по калию

йодиду – 0,0166 г/мл, расход титрованного раствора $0,02/0,0166 = 1,21$ мл. Всего на 1 мл микстуры будет израсходовано $2,52 + 1,21 = 3,73$ мл титрованного раствора.

При анализе порошковых лекарственных форм удобнее рассчитывать, сколько титрованного раствора будет израсходовано на титрование того или иного компонента, содержащегося в 1 порошке. Например, анализируются порошки состава:

Кислоты никотиновой 0,005

Сахара 0,1

Молярная масса эквивалента кислоты никотиновой при титровании раствором натрия гидроксида равна молекулярной массе (123,11), а титр 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида по кислоте никотиновой составляет 0,002462 г/мл. Следовательно, на титрование кислоты никотиновой в одном порошке будет израсходовано: $0,005/0,002462 = 2,03$ мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида. Целесообразно на анализ взять 0,05 г порошка, в этом случае на титрование кислоты никотиновой будет израсходовано: $0,0025/0,002462 = 1,01$ мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида.

Обработка результатов измерений

При анализе многокомпонентных лекарственных форм используют различные варианты титрования: прямое, обратное, косвенное (заместительное), с контрольным опытом и др.

Способы расчета концентраций определяемого ингредиента зависят от вида лекарственной формы, величин эквивалентов (особенно при определении по разности) и т.д.

Расчеты при анализе титриметрическими методами

Прямое титрование

Наиболее простым является расчет содержания вещества в однокомпонентных лекарственных формах при прямом титровании.

Концентрацию ингредиентов в процентах (в жидких лекарственных формах, мазях) рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot 100}{a}, \text{ где:}$$

X (%) – содержание определяемого вещества, в %;

T – титр титранта по определяемому веществу, в г/мл;

V – объем титрованного раствора, в мл;

К – поправочный коэффициент титрованного раствора;

а – навеска анализируемого средства (в г или мл).

Расчет содержания ингредиентов в граммах проводят, используя следующие формулы:

а) для жидких лекарственных форм:

$$X(z) = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot V_{л.ф.}}{a}$$

б) для твердых и мягких лекарственных форм:

$$X(z) = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot P}{a}, \text{ где:}$$

X (г) – масса определяемого лекарственного вещества, в г;

V_{л.ф.} – объем жидкой лекарственной формы (по прописи), в мл;

P – общая масса порошка, мази по прописи, в г;

V – объем титрованного раствора, в мл;

T – титр по определяемому веществу, в г/мл;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора;

a – объем (в мл) или масса (в г) лекарственной формы, отобранной для анализа.

Контрольный опыт при прямом титровании проводят в следующих случаях:

- при алкалиметрическом титровании веществ в мазях (контрольный опыт проводят с мазевой основой, обладающей собственной кислотностью);

- при алкалиметрическом титровании с использованием растворителей, обладающих кислотными свойствами (например, спирт, ацетон);

- при комплексонометрическом титровании малых количеств солей кальция, магния, цинка 0,01 моль/л раствором трилона Б;

- при нитритометрическом определении малых количеств лекарственных веществ 0,02 моль/л раствором натрия нитрита с использованием внутренних индикаторов.

При прямом титровании с проведением контрольного опыта содержание ингредиентов рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{(V - V_{\text{к.о.}}) \cdot T \cdot K \cdot P}{a}, \text{ где:}$$

V и $V_{\text{к.о.}}$ – объемы титрованного раствора, пошедшего на опыт и контрольный опыт, соответственно.

Обратное титрование

При количественном определении методом обратного титрования используют два титрованных раствора, один из которых добавляют в избытке.

Расчет содержания ингредиентов выполняют по формуле:

а) в процентах:

$$X(\%) = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{a}$$

б) в граммах:

в жидких лекарственных формах:

$$X(\%) = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot V}{a}$$

в порошках и мазях;

$$X(\%) = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot P}{a}, \text{ где:}$$

V_1 и V_2 – объемы титрованных растворов, в мл;

V – объем жидкой лекарственной формы по прописи, в мл;

K_1 и K_2 – соответствующие поправочные коэффициенты;

P – общая масса порошка, мази по прописи, в г.

При экспресс-анализе проведение контрольного опыта в случае обратного титрования необходимо при:

- йодиметрическом определении некоторых лекарственных веществ (например, глюкозы, антипирина и др.);
- броматометрическом определении препаратов,

производных фенолов;

- йодхлорметрическом определении (например, метилурацила).

Содержание ингредиентов с учетом контрольного опыта рассчитывают по формулам:

а) в процентах:

$$X(\%) = \frac{(V_{к.о.} - V) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$$

б) в граммах:

$$X(g) = \frac{(V_{к.о.} - V) \cdot K \cdot T \cdot P}{a}, \text{ где:}$$

$V_{к.о.}$ – объем второго титранта, пошедшего на титрование контрольного опыта, в мл;

V – объем второго титранта, пошедшего на титрование основного опыта, мл;

P – масса порошка или мази, г.

Постановка контрольного опыта необходима, если в опыте отфильтровывают осадок и титруют избыток титрованного раствора в аликвотной части фильтрата.

Расчеты проводят по формулам:

$$X(\%) = \frac{(V_{к.о.} - V) \cdot K \cdot T \cdot B \cdot 100}{a \cdot A}$$

$$X(g) = \frac{(V_{к.о.} - V) \cdot K \cdot T \cdot B \cdot P}{a \cdot A}, \text{ где:}$$

B – объем мерной колбы, мл;

A – объем фильтрата, взятый на титрование, мл;

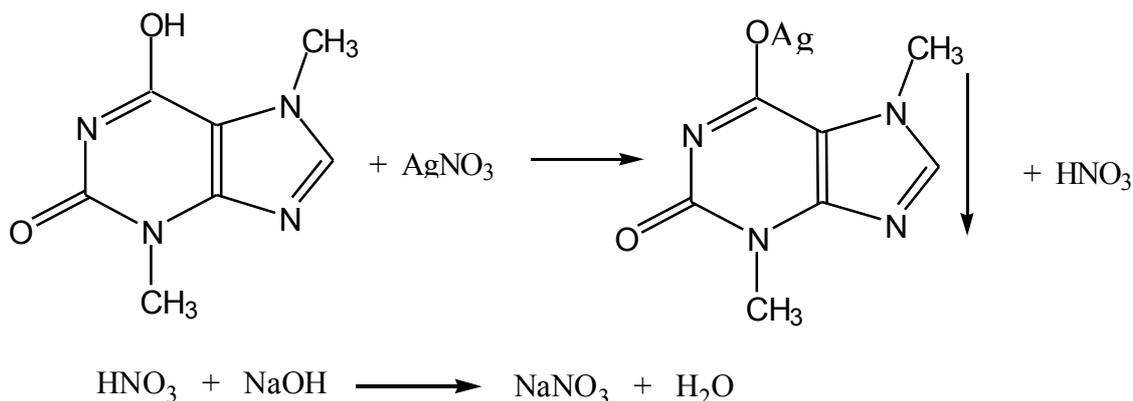
P – масса порошка или мази, г.

Заместительное титрование

Заместительное титрование – это титрование вещества, образующегося в результате реакции в количестве, эквивалентном определяемому компоненту. Расчеты проводят по формуле прямого

титрования, рассчитывая титр не по титруемому заместителю, а по определяемому веществу.

Например, при определении теобромина, его осаждают титрованным раствором серебра нитрата, образуется серебра теоброминат и выделяется эквивалентное количество кислоты азотной, которая титруется 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида. Рассчитывают молярную массу эквивалента и титр теобромина, а не азотной кислоты.



Определение по разности

Если лекарственная смесь содержит несколько компонентов, один из которых невозможно определить индивидуально, то лекарственные вещества титруют суммарно. Ингредиенты, которые возможно определить отдельно, анализируют другими принятыми для них методами.

Если при титровании различными методами молярные массы эквивалентов анализируемых веществ не меняются, то содержание данного компонента рассчитывают по формуле:

$$X(z) = \frac{(V_{\Sigma} \cdot K_{\Sigma} - V_1 \cdot K_1) \cdot T \cdot b}{a}, \text{ где:}$$

T – титр по определяемому веществу для компонента, титруемого в сумме;

V_Σ – объем титрованного раствора, израсходованного на титрование суммы компонентов, в мл;

V₁ – объем титрованного раствора, пошедшего на титрование 1-го компонента независимым методом, в мл;

K_Σ, K₁ – поправочные коэффициенты титрованных растворов;

b – общая масса (г) или объем (мл) лекарственной формы;

а – точная навеска (г) или объем (мл) лекарственной формы, взятых для анализа.

Такой расчет возможен только в том случае, если при титровании используют одинаковые массы (объемы) лекарственной смеси и одинаковые концентрации титрованных растворов.

Рассмотрим этот случай на примере лекарственной формы состава:

Эфедрина гидрохлорида 0,6

Новокаина 0,9

Воды очищенной до 120,0 мл

Количественное определение новокаина и эфедрина гидрохлорида проводят из аликвоты суммарно аргентометрическим методом, используя 0,1 моль/л раствор серебра нитрата. Затем определяют новокаин нитритометрически в такой же аликвоте, в которой определяли сумму двух ингредиентов, используя в качестве титранта 0,1 моль/л раствор натрия нитрита. Молярная масса эквивалента новокаина равна его молекулярной массе как при аргентометрическом, так и при нитритометрическом методе определения, следовательно, объем 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, прореагировавшего с новокаином, можно при расчетах заменять на объем 0,1 моль/л раствора натрия нитрита.

Объем серебра нитрата, прореагировавшего с эфедрин гидрохлоридом, рассчитывают по разности между объемом 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование суммы двух ингредиентов, и объемом 0,1 моль/л раствора натрия нитрита, пошедшего на титрование новокаина.

Содержание эфедрина гидрохлорида по разности рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot K_{AgNO_3} - V_{NaNO_2} \cdot K_{NaNO_2}) \cdot T_{AgNO_3 / \text{ЭФ}} \cdot V_{Л.Ф.}}{V_{АЛ.}}$$

Если на определение одного ингредиента и на суммарное определение компонентов смеси взяты разные массы (объемы), то для расчёта содержания второго ингредиента их необходимо привести к одной массе (объему). Рассмотрим этот вариант на примере той же лекарственной формы.

Предположим, что на определение суммы новокаина и эфедрина гидрохлорида аргентометрическим методом (титрант – 0,1 моль/л

раствор серебра нитрата) взяли 1,0 мл раствора лекарственной формы, а для определения новокаина – 2 мл, то объем 0,1 моль/л раствора натрия нитрита, пошедшего на титрование, необходимо разделить на два.

Расчетная формула количественного содержания эфедрина гидрохлорида приобретает вид:

$$X(\%) = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot K_{AgNO_3} - \frac{V_{NaNO_2}}{2} K_{NaNO_2}) \cdot T_{AgNO_3 / \text{ЭФ}} \cdot V_{Л.Ф.}}{1,0}$$

Если массы ингредиентов в лекарственной смеси различаются значительно, то для их титрования используют титрованные растворы различных концентраций.

Например, для определения суммы новокаина и эфедрина гидрохлорида использовали 0,1 моль/л раствор серебра нитрата, а титрование новокаина из такой же аликвоты проводили 0,02 моль/л раствором натрия нитрита. В данном случае на титрование новокаина будет израсходовано в 5 раз больше 0,02 моль/л раствора натрия нитрита, чем 0,1 моль/л серебра нитрата.

При расчете содержания эфедрина гидрохлорида по разности для приведения объемов титрантов к одной концентрации, объем натрия нитрита уменьшают в 5 раз, и расчетная формула приобретает вид:

$$X(\%) = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot K_{AgNO_3} - \frac{V_{NaNO_2}}{5} \cdot K_{NaNO_2}) \cdot T_{AgNO_3 / \text{ЭФ}} \cdot V_{Л.Ф.}}{V_{АЛ.}}$$

Если при титровании различными методами молярные массы эквивалентов анализируемых веществ меняются, то необходимо учитывать это при расчетах.

Например, анализируется микстура состава:

Натрия салицилата

Натрия бензоата по 2,0

Воды очищенной 100,0 мл

Сумму натрия салицилата и натрия бензоата, содержащихся в 1 мл микстуры, титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной в присутствии диэтилового эфира. При этом молярные массы эквивалента каждого ингредиента равны молярной

массе соответствующего компонента. Содержание натрия салицилата определяют броматометрически из 1 мл микстуры (титрант – 0,1 моль/л раствор калия бромата), при этом его молярная масса эквивалента равна 1/6 молярной массы. Следовательно, объем 0,1 моль/л раствор калия бромата будет в этом случае в 6 раз больше, чем объем 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, прореагировавшей с натрия салицилатом, в первом титровании.

Поэтому расчет содержания натрия бензоата по разности проводят по формуле:

$$X(z) = \frac{(V_{HCl} \cdot K_{HCl} - \frac{V_{KBrO_3}}{6} \cdot K_{KBrO_3}) \cdot T_{HCl/Na-БЕНЗ.} \cdot V_{ПРОП.}}{V_{АЛ.}}$$

Если раздельное и суммарное титрование ингредиентов проводится в разных массах (объемах) и одновременно при различии молярных масс эквивалентов, то при расчёте компонента, определявшегося суммарно, необходимо приведение к одному эквиваленту и к одной массе.

Предположим, что в приведенной выше прописи сумму натрия салицилата и натрия бензоата определяют ацидиметрически в 5 мл микстуры, а броматометрическое титрование натрия салицилата проводят в 1 мл.

В этом случае содержание натрия бензоата по разности (X) рассчитывают по формуле:

$$X(z) = \frac{(V_{HCl} \cdot K_{HCl} - \frac{V_{KBrO_3} \cdot 5}{6 \times 1} \cdot K_{KBrO_3}) \cdot T_{HCl/Na-САЛ.} \cdot V_{Л.Ф.}}{5}$$

Расчет титра среднего ориентировочного

Содержание в лекарственных смесях веществ, близких по своему строению и свойствам (например, сульфаниламиды, алкалоиды, соли галогеноводородных кислот), затрудняет их раздельное определение.

Если два вещества, входящие в состав лекарственной смеси, можно оттитровать одним и тем же титрованным раствором, а метод для раздельного определения одного из них отсутствует, то

допускается расчет суммарного содержания компонентов по титру среднему ориентировочному, который рассчитывают по приведенным ниже формулам.

1. Если определяемые суммарно ингредиенты прописаны в близких количествах, и их титры очень мало отличаются друг от друга, тогда титр средний ориентировочный рассчитывают по формуле:

$$T_{CP.} = \frac{T_1 \cdot b_1 + T_2 \cdot b_2}{b_1 + b_2}$$

В том случае, если прописанные количества обоих ингредиентов одинаковы, то формула преобразуется в приведенную ниже:

$$T_{CP.} = \frac{T_1 + T_2}{2}, \text{ где:}$$

T_1 – титр первого компонента, в г/мл;

b_1 – прописанная масса первого компонента, в г;

T_2 – титр второго компонента, в г/мл;

b_2 – прописанная масса второго компонента, в г.

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

$$T_{CP.} = \frac{b_1 + b_2}{\frac{b_1}{T_1} + \frac{b_2}{T_2}}$$

Например, в глазных каплях состава:

Тиамин бромид 0,002

Кислоты никотиновой 0,001

Раствора натрия хлорида 0,9% - 10,0 мл.

Суммарное содержание тиамина бромид и кислоты никотиновой определяют по титру среднему ориентировочному.

$$T_{CP} = \frac{0,002 + 0,001}{\frac{0,002}{0,00435} + \frac{0,001}{0,00123}} = 0,0023572 / \text{мл}$$

Расчет условных титров

Некоторые лекарственные вещества представляют собой комплексное вещество, состоящее из двух веществ (так называемые вещества двойного состава): кофеин-бензоат натрия, эуфиллин и др.

В экспресс-анализе кофеин-бензоат натрия анализируют чаще всего по бензоату натрия, которого в препарате должно быть 58–62%.

Титр 0,1 моль/л кислоты хлороводородной по натрия бензоату равен 0,01441 г/мл. Содержание натрия бензоата в граммах можно рассчитать по формуле для прямого титрования.

Для расчета содержания кофеина-бензоата натрия в лекарственной форме необходимо полученный результат дополнительно поделить на фактическое содержание (массовую долю) натрия бензоата в кофеине-бензоате натрия. То есть использовать для расчета формулу:

$$X = \frac{V_{HCl} \cdot K \cdot T_{HCl / Na - БЕНЗ} \cdot P_{ПРОП} \cdot 100}{a \cdot b}, \text{ где:}$$

b – содержание натрия бензоата в данном образце кофеина-бензоата натрия, в %.

Для расчетов можно использовать также так называемый **условный титр**, пересчитанный на препарат. Для кофеина-бензоата натрия его определяют по формуле:

$$T_{УСЛ.КОФ.-БЕНЗ.На} = \frac{T_{Na-БЕНЗ} \cdot 100\%}{b}, \text{ где:}$$

b – содержание натрия бензоата в данном образце кофеина-бензоата натрия, в %;

Если данные по содержанию натрия бензоата в данном образце кофеина-бензоата натрия отсутствуют, то расчеты проводят по среднему пределу содержания данного компонента в препарате.

Так как натрия бензоата в препарате должно быть 58–62%, поэтому для расчетов берем $b=60\%$.

Определение допустимых отклонений

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

Абсолютное отклонение отдельного результата:

$$A_{АБС.} = X_0 - X_1$$

Относительное отклонение:

$$A_{ОТН.} = \frac{A_{АБС.}}{X_0} \cdot 100\% = \frac{X_0 - X_1}{X_0} \cdot 100\% , \text{ где:}$$

X_1 – результат количественного определения, в г или %;

X_0 – содержание отдельного ингредиента по прописи, в г или %.

Полученные отклонения сравнивают с нормами отклонений, изложенными в приказе МЗ РФ № 305 от 16 октября 1997 г. (приложение 2).

Оформление результатов анализа

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

III. ПРИМЕРЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА

3.1. Жидкие лекарственные формы

3.1.1. Тема: «Анализ микстур»

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

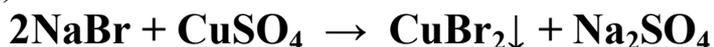
Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха.

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).



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 кирпично-красный осадок.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Вариант 1

Натрия бромид. 1. 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. Комплексометрический метод. К 0,5 мл микстуры 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:

$$X = \frac{[n - (n_0 + F_{NaBr} \cdot C_{NaBr} + F_{MgSO_4 \cdot 7H_2O} \cdot C_{MgSO_4 \cdot 7H_2O})] \cdot 100 \cdot 1,11}{F_{БЕЗВ.ГЛЮК.} \cdot 100}, \text{ где:}$$

n – показатель преломления анализируемого раствора при 20⁰С;

n_0 – показатель преломления воды при 20⁰С;

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 %;

$F_{MgSO_4 \cdot 7H_2O}$ – фактор прироста показателя преломления 2,5 % раствора магния сульфата, равный 0,000953;

$C_{MgSO_4 \cdot 7H_2O}$ – концентрация магния сульфата в растворе, найденная трилонометрическим методом, в %;

1,11 – коэффициент пересчета на глюкозу, содержащую 1 молекулу кристаллизационной воды;

$F_{\text{БЕЗВ.ГЛЮК.}}$ – 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. 1. 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.

$$X = \frac{[n - (n_0 + F_{NaBr} \cdot C_{NaBr} + F_{АНАЛЬГИН} \cdot C_{АНАЛЬГИН})] \cdot 200 \cdot 1,11}{F_{БЕЗВ.ГЛЮК.} \cdot 100}, \text{ где:}$$

n – показатель преломления анализируемого раствора при 20°C;

n_0 – показатель преломления воды при 20°C;

F_{NaBr} – фактор прироста показателя преломления 1% раствора натрия бромида, равный 0,00134;

C_{NaBr} – концентрация натрия бромида в растворе, найденная аргентометрическим методом, в %;

$F_{АНАЛЬГИН}$ – фактор прироста показателя преломления раствора анальгина, равный 0,00194;

$C_{АНАЛЬГИН}$ – концентрация анальгина, найденная йодиметрическим методом, в %;

1,11 – коэффициент пересчета на глюкозу, содержащую 1 молекулу кристаллизационной воды;

$F_{БЕЗВ.ГЛЮК.}$ – фактор прироста показателя преломления раствора безводной глюкозы, равный 0,00142.

ПРОПИСЬ 3. Кофеина-бензоата натрия 0,5
Натрия бромида 1,0
Воды очищенной 200,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности ингредиентов данной лекарственной формы проводят без разделения.

Кофеин-бензоат натрия представляет собой комплексную соль двойного состава. Количественное определение кофеина-бензоата натрия в экспресс-анализе проводят по натрию бензоату методом нейтрализации, титрование ведут в присутствии диэтилового эфира, который извлекает выделяющуюся бензойную кислоту. Расчет количества кофеина-бензоата натрия проводят используя титр условный.

Величина $T_{\text{усл.}}$ может значительно колебаться. При содержании в кофеине-бензоате натрия 58% натрия бензоата $T_{\text{усл.}} = 0,02484$, а при 62% – $T_{\text{усл.}} = 0,02324$. Поэтому для определения $T_{\text{усл.}}$ необходимо знать содержание натрия бензоата в препарате.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Прозрачная бесцветная жидкость солоноватого вкуса, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Натрий-ион определяют по окрашиванию пламени в желтый цвет или другими реакциями (см. пропись 1).

Кофеин в кофеине-бензоате натрия – мурексидной реакцией. 1 мл микстуры выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют по 0,5 мл кислоты хлороводородной разведенной и раствора водорода пероксида, вновь выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 0,2 мл раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание.

Бензоат-ион – по реакции с железа (III) хлоридом: к 1 мл микстуры прибавляют 0,1 мл раствора железа (III) хлорида. Образуется розовато-желтый осадок.

Бромид-ион – по реакции с окислителем (см. пропись 1).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия бромид. *Аргентометрический метод* (Мора). 2 мл микстуры титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – калия хромат).

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г натрия бромида.

Кофеин-бензоат натрия. Метод основан на титровании кислотой натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия.

К 5 мл лекарственной формы прибавляют 5 мл диэтилового эфира и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0232 г кофеина-бензоата натрия.

ПРОПИСЬ 4.	Кофеина-бензоата натрия	0,5
	Раствора глюкозы	20 % - 200,0 мл
	Натрия бромида	0,2
	Адонизида	5,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Кофеин-бензоат натрия см. пропись 3.

Адонизид – очищенное от балластных веществ извлечение из травы адониса весеннего, содержит сердечные гликозиды.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Прозрачная слегка желтоватая жидкость своеобразного запаха, сладкого вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кофеин-бензоат натрия. См. пропись 3.

Натрия бромид. См. пропись 1.

Глюкоза. К 0,5 мл микстуры прибавляют 1-2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

Адонизид. К 1 мл микстуры добавляют 1-2 мл хлороформа и натрия сульфата безводного, взбалтывают в течение 2 мин. Обезвоженный хлороформный раствор сливают в другую пробирку и хлороформ удаляют на водяной бане. Остаток растворяют в 1 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 1 каплю 1 % раствора железа

(III) хлорида, и полученный раствор осторожно наслаивают на 1 мл кислоты серной концентрированной. На границе слоев появляется бурое кольцо, и верхний слой окрашивается в сине-зеленый цвет (сердечные гликозиды).

Кофеин-бензоат натрия, натрия бромид и глюкоза не мешают определению.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кофеин-бензоат натрия. Ацидиметрия. К 5 мл лекарственной формы прибавляют 5 мл диэтилового эфира и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0232 г кофеина-бензоата натрия.

Натрия бромид. Аргентометрия (по Фаянсу). К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 1-2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную кислоту уксусную 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.

ПРОПИСЬ 5.	Кодеина фосфата	0,2
	Натрия бензоата	2,0
	Экстракта корней солодки	3,0
	Воды очищенной	200,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

При анализе жидких лекарственных форм, содержащих алкалоиды, их, как правило, извлекают хлороформом из щелочного раствора. Для подщелачивания применяют растворы натрия гидроксида или аммиака. Поэтому определение подлинности и количественный анализ кодеина фосфата, входящего в состав прописи, требуют предварительного отделения его путем извлечения хлороформом. Фосфат-ион в кодеина фосфате можно обнаружить с помощью раствора серебра нитрата по выделению желтого осадка серебра фосфата.

Значение рН водного раствора кодеина – около 9,0. Это позволяет проводить его количественное определение методом кислотно-

основного титрования в водной среде. Титрант – раствор кислоты хлороводородной, индикатор – метиловый красный.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Прозрачная жидкость, бурого цвета, сладкого вкуса со слабым своеобразным запахом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кодеина фосфат. 1. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 1-2 капли раствора натрия гидроксида, 2-3 мл хлороформа и взбалтывают 1 мин. Хлороформный слой отделяют и хлороформ отгоняют. К остатку добавляют 1-2 капли раствора формальдегида в концентрированной серной кислоте (реактив Марки). Появляется фиолетовое окрашивание (кодеин).

2. К 1 мл микстуры добавляют несколько капель серебра нитрата, образуется желтый осадок серебра фосфата, растворимый в разведенной азотной кислоте и растворе аммиака.

Натрия бензоат. 1. Натрий-ион определяют по окрашиванию пламени в желтый цвет при внесении графитовой палочки, смоченной лекарственной формой, в бесцветное пламя газовой горелки.

2. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого, 2-3 мл диэтилового эфира, разведенную кислоту хлороводородную до розового окрашивания и взбалтывают. Эфирный слой отделяют, эфир отгоняют. К остатку добавляют 1-1,5 мл раствора аммиака и выпаривают на водяной бане, сухой остаток растворяют в 1 мл воды и добавляют 1-2 капли раствора железа (III) хлорида. Образуется розовато-желтый осадок.



Экстракт корней солодки. 1. 5 мл лекарственной формы встряхивают в пробирке. Образуется устойчивая пена (сапонины).

2. К 2-3 мл лекарственной формы прибавляют 2-3 капли раствора свинца ацетата основного, появляется желтое окрашивание (фенольные соединения).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кодеина фосфат. 10-15 мл микстуры переносят в делительную воронку, прибавляют 2-3 капли 10 % раствора натрия гидроксида и извлекают кодеин хлороформом. После отгонки хлороформа кодеин растворяют в 2 мл этанола, прибавляют 10-15 мл воды и титруют 0,02 моль/л раствором кислоты хлороводородной до розового окрашивания (индикатор метиловый красный).

1 мл 0,02 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,00848 г кодеина фосфата.

Бензоат натрия. К 1 мл микстуры прибавляют 2-3 мл эфира и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной при взбалтывании до розового окрашивания в присутствии 1 капли метилового оранжевого.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,01441 г натрия бензоата.

ПРОПИСЬ 6.	Папаверина гидрохлорида	0,4
	Натрия гидрокарбоната	4,0
	Настойки пустырника	10 мл
	Сиропа сахарного	10 мл
	Воды очищенной	до 200 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

В микстуре прописаны папаверина гидрохлорид и натрия гидрокарбонат, которые не совместимы. Так как основание папаверина осаждается натрия гидрокарбонатом, раствор натрия гидрокарбоната готовят отдельно.

Папаверина гидрохлорид медленно растворим в воде, растворим в хлороформе, не растворим в эфире. Поэтому для количественного определения папаверина гидрохлорида хлороформом извлекают основание папаверина, полученное после взаимодействия с натрия гидрокарбонатом. Необходимо иметь в виду, что наиболее благоприятные условия, когда объем водного раствора меньший, а объем растворителя, которым извлекают, сравнительно большой. Следует избегать энергичного взбалтывания, так как при этом часто образуются эмульсии.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Прозрачная жидкость зеленовато-бурого цвета, сладкого вкуса, со слабым ароматным запахом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Папаверина гидрохлорид. 1. 4-5 капель лекарственной формы выпаривают досуха на водяной бане и после охлаждения прибавляют 1-2 капли раствора формальдегида в кислоте серной концентрированной и слегка нагревают на водяной бане, появляется оранжевое окрашивание (основание папаверина).

2. К подкисленному раствору прибавляют 2 капли раствора серебра нитрата, образуется белый осадок (хлорид-ион).

Натрий-ион обнаруживают по окрашиванию пламени в желтый цвет. Гидрокарбонат-ион определяют по выделению углекислоты при подкислении раствора.

Настойка пустырника. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 2-3 капли раствора свинца ацетата основного, появляется желтое окрашивание (фенольные соединения).

Сахар. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 1-2 мл разведенной кислоты хлороводородной, несколько кристаллов резорцина и кипятят 1 мин. Появляется красное окрашивание.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Папаверина гидрохлорид. 1-1,5 мл микстуры помещают в делительную воронку, затем прибавляют 15-20 мл хлороформа, делительную воронку многократно переворачивают в течение 2-3 мин и оставляют для разделения слоев. После отстаивания хлороформный слой фильтруют в сухую колбу через фильтр с помещенным на него безводным натрия сульфатом. Экстракцию повторяют 3-4 раза по 10-15 мл хлороформа до полного извлечения, далее хлороформ отгоняют на водяной бане. Остаток растворяют в 5 мл 0,1 моль/л раствора кислоты серной при слабом нагревании на водяной бане, после охлаждения прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого и титруют избыток кислоты 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания. По разности между количеством кислоты серной и натрия гидроксида определяют количество кислоты, израсходованное на реакцию с основанием папаверина.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты серной соответствует 0,03759 г папаверина гидрохлорида.

ПРОПИСЬ 7. Кодеина 0,12

Настоя травы горичвета из 6,0 – 200,0 мл

Калия бромида

Аммония бромида по 4,0

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Поскольку кодеин представляет собой сильное основание по сравнению с другими алкалоидами, то его можно определять ацидиметрически в водно-спиртовом растворе.

Калия бромид и аммония бромид, входящие в состав лекарственной формы, определяют суммарно методом Фаянса с индикатором бромфеноловым синим, используя при расчёте титр средний ориентировочный.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Прозрачная бесцветная жидкость горьковато-соленого вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кодеин. В пробирку вносят 10-15 капель микстуры, прибавляют 2-3 капли 10% раствора натрия гидроксида или аммиака, 1-2 мл хлороформа и встряхивают. После отстаивания пипеткой, опущенной до дна пробирки, отбирают часть хлороформного слоя, переносят в фарфоровую чашку, хлороформ удаляют нагреванием на водяной бане, к остатку прибавляют 1-2 капли раствора формальдегида в кислоте серной концентрированной; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Калия и аммония бромид. К 0,5 мл микстуры прибавляют 2-3 капли кислоты хлороводородной разведенной, 3-5 капель раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет.

Калия бромид. К 5-6 каплям микстуры прибавляют 5-6 капель раствора кислоты винной, 2-3 капли раствора натрия ацетата, 5-6 капель 96% этанола и охлаждают. Постепенно образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей.

Аммония бромид. К 0,5 мл лекарственной формы в пробирке прибавляют раствор натрия гидроксида и нагревают. Выделяется аммиак, который обнаруживают по посинению влажной красной лакмусовой бумажки, поднесенной к пробирке, или по запаху.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кодеин. Ацидиметрический метод. 10 мл микстуры титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной в присутствии 1 капли метилового красного до розового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,03174 г кодеина.

Калия бромид и аммония бромид. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 1-2 капли бромфенолового синего, по каплям разведённую кислоту уксусную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л серебра нитрата соответствует 0,0108485 г суммы бромидов калия и аммония.

ПРОПИСЬ 8. Настоя травы термопсиса 200,0 мл
Натрия бензоата 2,0
Натрия гидрокарбоната 4,0
Нашатырно-анисовых капель 4,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

В данной лекарственной форме используется ступенчатое титрование. Значение рН в 1-й точке эквивалентности составляет 5,2. Поэтому при определении натрия гидрокарбоната используют в качестве индикатора метиловый красный (интервал перехода окраски при рН 4,2-6,3). Значение рН во 2-й точке эквивалентности составляет 2,87. В качестве индикатора используют метиловый оранжевый, интервал изменения окраски которого наиболее близок для определения кислоты бензойной (рН 3,0–4,4). Накопление в растворе кислоты бензойной приводит к изменению цвета индикатора раньше достижения точки эквивалентности. Поэтому в реакционную среду добавляют эфир, который экстрагирует кислоту бензойную. Кроме того, метиловый оранжевый не растворяется в эфире (в отличие от метилового красного) и удобен для фиксирования точки эквивалентности реакции, протекающей в водной фазе.

В состав нашатырно-анисовых капель входят масло анисовое и аммиак, имеющие сильный запах.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Прозрачная светло-коричневая жидкость солоно-щелочного вкуса с анисовым и аммиачным запахом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Натрия гидрокарбонат. К 0,5-1 мл микстуры прибавляют 2-3 капли кислоты хлороводородной разведенной. Выделяются пузырьки углерода диоксида.

Натрия бензоат. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого, 2-3 мл эфира, по каплям кислоту хлороводородную разведенную до розового окрашивания и взбалтывают. Эфирный слой отделяют и эфир отгоняют. К остатку прибавляют 1-1,5 мл раствора аммиака и выпаривают на водяной бане. Сухой остаток растворяют в 1 мл воды и прибавляют 1-2 капли раствора железа (III) хлорида. Образуется розовато-желтый осадок.

Настой травы термопсиса. К 5 мл лекарственной формы прибавляют 10 мл хлороформа, взбалтывают. Хлороформное извлечение встряхивают с 2-3 мл 0,02 моль/л кислоты хлороводородной, хлороформ отделяют. При прибавлении к хлороводородному раствору реактива Майера выпадает осадок желтовато-белого цвета, при прибавлении бромной воды – желтый осадок.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Натрия гидрокарбонат. 2 мл лекарственной формы помещают в склянку с притертой пробкой, прибавляют 1-2 капли раствора метилового красного и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до красного окрашивания.

Содержание натрия гидрокарбоната (X) в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \left(\frac{A \cdot V}{2} - B \cdot 8,8 \right) \cdot 0,0084 \quad , \text{ где:}$$

A – количество 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, израсходованное на титрование суммы натрия гидрокарбоната и аммиака в нашатырно-анисовых каплях, мл;

V – общий объем лекарственной формы, мл;

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

8,8 – среднее количество 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной для нейтрализации аммиака в 1 мл нашатырно-анисовых капель, мл;

0,0084 – количество натрия гидрокарбоната, соответствующее 1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, г.

Натрия бензоат. К оттитрованному раствору (см. выше «Определение натрия гидрокарбоната») прибавляют 5-10 мл эфира, 2 капли раствора метилового оранжевого и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной при энергичном взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (V_1).

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,01441 г натрия бензоата.

$$X = \frac{V_1 \cdot k_1 \cdot T \cdot 200}{2,0}$$

Нашатырно-анисовые капли. Фотоколориметрический метод. К 0,2 мл лекарственной формы прибавляют 8,8 мл свежeproкипяченной охлажденной воды, 1 мл реактива Несслера и перемешивают. Через 5 мин измеряют оптическую плотность окрашенного раствора (D_1) при длине волны около 450 нм в кювете с толщиной слоя 5 мм.

Раствор сравнения: смесь из 1 мл реактива Несслера и 9 мл свежeproкипяченной охлажденной воды.

Параллельно проводят реакцию с 0,2 мл 1% стандартного раствора нашатырно-анисовых капель (0,002 мл) и с 0,2 мл стандартного раствора сухого экстракта термопсиса и измеряют оптические плотности этих эталонных растворов (D_2 и D_3).

Содержание нашатырно-анисовых капель (X) в миллилитрах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(D_1 - D_3) \cdot 0,002 \cdot 100}{D_2 \cdot 0,2}$$

3.1.2. Тема: «Анализ стерильных лекарственных форм»

К стерильным растворам относятся растворы для инъекций и инфузий, глазные капли, офтальмологические растворы для

орошений, все растворы для новорождённых детей, растворы для наружного применения (растворы для лечения ожоговых поверхностей, открытых ран и др.). Лекарственные средства для парентерального применения должны быть стерильными, свободными от видимых механических включений, выдерживать испытания на пирогенность и токсичность. Инъекционные растворы могут быть изотоничными, изогидричными и изоионичными в соответствии с требованиями частных статей.

Особые требования к изготовлению и контролю качества стерильных растворов (пр. № 214)

1. Изготовление и контроль качества стерильных растворов в аптеках осуществляется в соответствии с требованиями действующих Государственной фармакопеи, «Методических указаний по изготовлению стерильных растворов в аптеках», действующих нормативных документов, приказов, инструкций.

2. Результаты постадийного контроля изготовления растворов для инъекций и инфузий регистрируются в журнале.

3. Изготовление стерильных растворов запрещается при отсутствии данных о химической совместимости входящих в них лекарственных веществ, технологии и режиме стерилизации, а также при отсутствии методик анализа для их полного химического контроля.

4. Подготовка вспомогательных, укупорочных материалов, посуды, средств малой механизации должна осуществляться в соответствии с требованиями действующих нормативных документов, приказов.

5. Категорически запрещается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких стерильных растворов, содержащих лекарственные вещества с различными наименованиями или одного наименования, но в разных концентрациях.

6. Вода очищенная, вода для инъекций, лекарственные вещества, стабилизаторы, буферные растворы, применяемые при изготовлении стерильных растворов и глазных капель, должны соответствовать требованиям действующих Государственной фармакопеи и нормативных документов.

7. Каждая серия лекарственных форм, требующих стерилизации, после расфасовки в количестве не менее 5 флаконов (бутылок) подвергается физическому контролю, который

заключается в измерении объёма и расчете отклонений согласно требованиям приказа № 305 для растворов аптечного производства и требованиям ГФ для растворов заводского производства. В сосудах вместимостью до 50 мл наполнение проверяют калиброванным шприцем, в сосудах вместимостью 50 мл и более – калиброванным цилиндром при температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$.

8. До стерилизации обязательному химическому контролю (качественному и количественному) подвергаются все стерильные лекарственные формы для инъекций, инфузий, растворы для орошений и лечения ожоговых поверхностей, открытых ран, для новорожденных детей, глазные капли, мази, включая определение величины рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ. Определение рН инъекционных растворов проводят потенциометрически или с помощью индикаторной бумаги "Рифан", которую выбирают с интервалом, совпадающим со значениями рН анализируемых растворов. Полоску бумаги полностью помещают в раствор, затем вынимают и сразу сравнивают цвет контрольной полосы с эталонными (определение рН с точностью до 0,2).

9. После стерилизации проверяются растворы (один флакон от каждой серии) на величину рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ. Стабилизаторы в этих растворах после стерилизации проверяют в случаях, предусмотренных действующими нормативными документами. С целью экономии дорогостоящих лекарственных средств рекомендуется при фасовке растворов для инъекций предусматривать в каждой серии 1–2 флакона, содержащих 5–10 мл раствора, которые используются для контроля после стерилизации.

10. Инъекционные, офтальмологические растворы и глазные капли, изготовленные в аптеках, должны выдерживать испытание на отсутствие механических включений (Приложение № 1, Приказ № 214).

В процессе изготовления растворы подвергаются первичному и вторичному контролю.

Первичный контроль осуществляется после фильтрования и расфасовки растворов. При этом просматривается каждая бутылка или флакон с раствором. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают, маркируют и стерилизуют. Растворы, изготовленные

асептически, просматривают один раз после розлива или стерилизующего фильтрования.

Вторичному контролю подлежат также 100% бутылок и флаконов с растворами, прошедших стадию стерилизации перед их оформлением и упаковкой.

Контроль растворов на отсутствие механических включений осуществляется провизором-технологом на специально оборудованном рабочем месте, защищенном от попадания прямых солнечных лучей, где устанавливается «Устройство для контроля растворов на отсутствие механических загрязнений».

11. Обязательное соблюдение сроков годности и условий хранения лекарственных средств, изготовленных в аптеках (Приложение № 8, Приказ № 214).

12. Стерильные растворы необходимо хранить во флаконах и бутылках, герметично закупоренных резиновыми пробками под обкатку, в защищенном от света месте. Срок годности в сутках при температуре не выше 25⁰С определен в зависимости от вида и состава лекарственного препарата. Согласно инструкции срок хранения для большинства препаратов составляет 30 суток, однако, есть препараты, у которых иные сроки хранения. Например, для растворов кальция глюконата 10%, натрия пара-аминосалицилата 3%; фурагина растворимого 0,1%, левомицетина 0,2%, кислоты аскорбиновой 0,2% – 7 суток; растворов клофелина 0,125%, димедрола 0,25% – 60 суток; раствора этазол-натрия 10% – 180 суток; раствора кардисплетического № 1 – 6 месяцев и т. д. По истечении сроков годности стерильные растворы подлежат изъятию. Повторная стерилизация растворов не допускается.

13. Стерильные растворы считаются забракованными при несоответствии требованиям нормативных документов по внешнему виду; величине рН; подлинности и количественному содержанию входящих веществ; наличию видимых механических включений; недопустимым отклонениям от нормального объема раствора; нарушению фиксированности закупорки; нарушению действующих требований к оформлению лекарственных средств, предназначенных к отпуску.

14. Микробиологический контроль растворов на стерильность и испытание на пирогенность растворов для инъекций и инфузий проводится в соответствии с требованиями действующей Государственной фармакопеи.

15. На рецептах и паспортах письменного контроля указывается в обязательном порядке концентрация (или масса) не только действующих веществ, но и изотонирующих, а также стабилизирующих веществ.

ПРОПИСЬ 9. Раствор цинка сульфата 0,5 % - 10,0 мл
Новокаина 0,2
Резорцина 0,05

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Новокаин совместно с резорцином обнаруживают реакцией образования азокрасителя.

Количественное определение новокаина осуществляют методом меркуриметрии, аргентометрии или нитритометрии, т.к. определению новокаина методом алкаиметрии мешает резорцин, а также цинка сульфат, который может реагировать со щелочью с образованием осадка цинка гидроксида и далее образовывать натрия цинкат.

Резорцин определяют совместно с новокаином методом броматометрии. Объем натрия тиосульфата, прореагировавшего с резорцином, рассчитывают по разности объемов натрия тиосульфата, пошедшего на титрование суммы резорцина и новокаина и ртути (II) нитрата (серебра нитрата или натрия нитрита), учитывая разные факторы эквивалентности для новокаина при определении его методами меркуриметрии (аргентометрии) и броматометрии.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная, прозрачная жидкость, с характерным запахом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Новокаин и резорцин. К 0,3 мл лекарственной формы прибавляют по 0,2 мл кислоты хлороводородной разведённой и 0,1 моль/л раствора натрия нитрита, перемешивают, через несколько минут наблюдают образование оранжевого окрашивания.

Цинка сульфат. 1. К 0,1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора калия гексацианоферрата (II), образуется белый студенистый осадок.

2. К 0,1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл

раствора бария хлорида, образуется белый осадок.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Цинка сульфат. Комплексометрия. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 3 мл воды, 3–4 мл аммиачно-буферного раствора и 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром тёмно-синего. Титруют 0,02 моль/л раствором трилона Б до синего окрашивания.

1 мл 0,02 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,005752 г цинка сульфата.

Новокаин. Нитритометрия. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 4 мл воды, 1 мл кислоты хлороводородной разведённой, 0,2 г порошка калия бромида, смесь индикаторов (0,2 мл тропеолина 00 и 0,1 мл метиленового синего) и титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до синего окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,02728 г новокаина.

Резорцин с новокаином. Метод броматометрии. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора калия бромата и 0,25 г калия бромида, подкисляют 1 мл кислоты хлороводородной разведённой и оставляют на 10 мин. После этого к смеси прибавляют 10 мл 10% раствора калия йодида, взбалтывают, оставляют на 5 мин, и выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал) до обесцвечивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора калия бромата соответствует 0,00183 г резорцина.

ПРОПИСЬ 10. Раствор пилокарпина гидрохлорида 1%

Состав: Пилокарпина гидрохлорида 0,1

Натрия хлорида 0,068

Воды для инъекций 10 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности пилокарпина гидрохлорида проводят по реакции образования надхромовых кислот, которые образуют с пилокарпином растворимый в хлороформе комплекс сине-фиолетового цвета.

Количественное определение пилокарпина гидрохлорида

проводят методом алкалометрии в присутствии органического растворителя. Сумму пилокарпина гидрохлорида и натрия хлорида титруют серебра нитратом. Объем серебра нитрата, прореагировавшего с натрия хлоридом, рассчитывают по разности между объёмами серебра нитрата и натрия гидроксида, учитывая различную молярность натрия гидроксида и серебра нитрата.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная, прозрачная жидкость.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Пилокарпина гидрохлорид. К 0,2 мл раствора прибавляют 0,1 мл кислоты серной разведенной, 1 мл раствора водорода пероксида, 0,1 мл раствора калия бихромата, 1 мл хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет.

Хлорид-ион. К 0,2 мл раствора прибавляют по 0,1 мл кислоты азотной разведённой и раствора серебра нитрата. Появляется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пилокарпина гидрохлорид. Алкалометрический метод. К 0,5 мл раствора прибавляют 2–3 мл хлороформа и титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – фенолфталеин) (V_1 мл).

1 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,004894 г, пилокарпина гидрохлорида.

Пилокарпина гидрохлорид и натрия хлорид. Аргентометрический метод (Фаянса). К 0,5 мл раствора прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания (V_2 мл).

Объем 0,1 моль/л раствора серебра нитрата (V) в миллилитрах, израсходованный на титрование натрия хлорида, вычисляют по разности:

$$V = V_2 - \frac{V_1}{5}$$

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

ПРОПИСЬ 11. Новокаина 0,2
Сульфацил-натрия 2,0
Раствора фурацилина /1:5000/ - 20,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Для определения подлинности новокаина и сульфацила-натрия используют реакцию образования азокрасителя, т.к. оба препарата содержат первичную ароматическую аминогруппу. Количественное определение сульфацила-натрия выполняют методом ацидиметрии. Новокаин определяют в сумме с сульфацил-натрием методом нитритометрии, т.к. аргентометрическому определению новокаина мешает сульфацил-натрий, который вступает с серебра нитратом в реакцию комплексообразования.

Объем натрия нитрита, прореагировавшего с новокаина гидрохлоридом, рассчитывают по разности между объёмами натрия нитрита и кислоты хлороводородной.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Прозрачная жидкость, желтого цвета.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Новокаин и сульфацил-натрий.

1. К 0,3 мл раствора прибавляют 0,2 мл кислоты хлороводородной разведённой, 0,1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита и 0,1–0,3 мл полученной смеси вливают в 1–2 мл свежеприготовленного щелочного раствора β-нафтола. Образуется оранжево-красное окрашивание.

2. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл разведённой кислоты серной и 0,2 мл 0,1 моль/л раствора калия перманганата. Фиолетовая окраска тотчас исчезает.

Сульфацил-натрий. К 0,1 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора меди сульфата. Образуется голубовато-зеленый осадок, который не изменяется при стоянии.

Хлорид-ион. К 0,2 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора серебра нитрата, появляется белый осадок.

Фурацилин. К 1–2 мл лекарственной формы прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида. Появляется оранжево-красное окрашивание.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сульфацил-натрий. Ацидиметрический метод. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого, 0,1 мл раствора метиленового синего и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до исчезновения зелёного и появления коричневатого-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,02542 г сульфацил-натрия.

Новокаин и сульфацил-натрий. Нитритометрический метод. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 2–3 мл воды очищенной, 1 мл кислоты хлороводородной разведённой, 0,2 г калия бромида, 0,2 мл раствора тропеолина 00, 0,1 мл раствора метиленового синего и при 18–20°C титруют по каплям 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до перехода красно-фиолетового окрашивания в голубое.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,02728 г новокаина.

Содержание новокаина (X) в граммах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V_{NaNO_2} \cdot K_1 - V_{HCl} \cdot K_2) \cdot T_{NaNO_2 / \text{новокаин}} \cdot V_{\text{по прописи}}}{V_{\text{для анализа}}}$$

Фурацилин. Метод фотоэлектроколориметрии. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 7,5 мл воды очищенной, 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и перемешивают. Через 20 мин измеряют оптическую плотность окрашенного раствора (D_1) с толщиной поглощающего слоя 10 мм на фотоколориметре ($\lambda_{\text{max}} = 450$ нм – синий светофильтр). В качестве контрольного раствора используют воду очищенную.

Параллельно проводят реакцию с 0,02% раствором фурацилина (стандартный раствор). К 0,5 мл 0,02% раствора фурацилина прибавляют 7,5 мл воды очищенной, 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, перемешивают и измеряют оптическую плотность (D_2) при тех же условиях, что и исследуемый раствор.

Содержание фурацилина в лекарственной форме (X) в граммах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,00001 \cdot 10 \cdot 20}{D_2 \cdot 0,5}$$

ПРОПИСЬ 12. Рибофлавина 0,002
Аскорбиновой кислоты 0,02
Натрия хлорида 0,05
Раствора глюкозы 2%-10 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

В состав лекарственной формы входит сильный восстановитель – кислота аскорбиновая, поэтому все реакции подлинности на глюкозу, основанные на её восстановительных свойствах в щелочной среде, не применимы. Используется реакция конденсации с тимолом в среде кислоты серной концентрированной.

Натрия хлорид определяют методом аргентометрии, кислота аскорбиновая при этом не мешает количественному определению, т.к. будет вступать в реакцию окисления-восстановления с серебра нитратом только после того, как прореагирует натрия хлорид.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Жёлто-зелёная прозрачная жидкость.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленую флуоресценцию в ультрафиолетовом свете.

Аскорбиновая кислота и натрия хлорид. К 0,2 мл раствора прибавляют 0,2 мл воды, 0,2 мл кислоты азотной разведенной и 0,2 мл раствора серебра нитрата. Образуются белый творожистый осадок, который со временем темнеет за счет образования металлического серебра.

Глюкоза. Помещают 0,5 мл раствора в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 0,01 г тимола, 0,3 мл кислоты серной концентрированной и 0,1 мл воды. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность (D_1) полученного раствора при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода. Параллельно измеряют оптическую плотность (D_2) раствора, содержащего 2,5 мл 0,004% стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X) в граммах рассчитывают по формуле:

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

Аскорбиновая кислота. Алкалиметрический метод. 2 мл раствора титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида до малинового окрашивания (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,00352 г аскорбиновой кислоты.

Натрия хлорид. Аргентометрия (метод Фаянса). К 1 мл раствора прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

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

Глюкоза. Рефрактометрический метод. Определяют показатель преломления раствора (n) и воды (n_0) при 20°C. Количество глюкозы (X) в граммах вычисляют по формуле:

$$x_2 = \frac{[n - (n_0 + 0,00160 \cdot C_1 + 0,00179 \cdot C_2)] \times 1,1 \times V_{л.ф.}}{0,00142 \times 100}, \text{ где:}$$

0,00160 – фактор показателя преломления раствора аскорбиновой кислоты;

C_1 – концентрация аскорбиновой кислоты в растворе, определенная химическим методом, в %;

0,00179 – фактор прироста показателя преломления раствора натрия хлорида;

C_2 – концентрация натрия хлорида в растворе, определенная химическим методом, в %;

0,00142 – фактор прироста показателя преломления раствора безводной глюкозы.

ПРОПИСЬ 13. Тиамин бромид 0,002
Кислоты никотиновой 0,001
Раствора натрия хлорида 0,9% - 10,0

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение суммы тиамина бромид и кислоты никотиновой проводят методом нейтрализации, основанном на кислотных свойствах кислоты никотиновой и реакции вытеснения тиамина бромид из его соли.

Суммарное содержание тиамина бромид и кислоты никотиновой рассчитывают по среднему ориентировочному титру:

$$T_{\text{ср.ор.}} = \frac{0,002 + 0,001}{\frac{0,002}{0,004352} + \frac{0,001}{0,001231}} = 0,002360$$

Количественное определение натрия хлорида проводят аргентометрическим методом. Небольшое количество тиамина бромид не мешает количественному определению натрия хлорида, т.к. на 1 мл, содержащий 0,0002 г тиамина бромид необходимо 0,009 мл 0,1 моль/л раствора титранта.

Определение подлинности

Тиамина бромид. Реакция окисления и образования тиохрома.

К 1 мл исследуемого раствора прибавляют по 15 капель 5% раствора калия феррицианида и натрия гидроксида, 3 мл хлороформа или бутилового спирта, хорошо встряхивают и дают отстояться. Слой органического растворителя в УФ-свете имеет синюю флуоресценцию (тиамин).

Бромиды. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 1 мл разведенной кислоты хлороводородной, 0,5 мл раствора хлорамина и 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в желтый цвет.

Кислота никотиновая. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 15 капель раствора меди (II) ацетата, образуется осадок голубого цвета. Или к 1 мл исследуемого раствора прибавляют 0,5 мл раствора меди (II) сульфата и 2 мл раствора тиоцианата аммония.

Появляется зеленое окрашивание вследствие образования тройного комплексного соединения.

Хлориды. К 0,5 мл исследуемого раствора приливают по 0,5 мл разведенной кислоты азотной и раствора серебра нитрата, при этом выпадает хлопьевидный осадок, растворимый в 10% растворе аммиака, и фильтруют. К части фильтрата прибавляют разведенной азотной кислоты до кислой реакции на лакмус, выпадает белый осадок серебра хлорида.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Тиамин бромид и кислота никотиновая. Метод алкалиметрии.

10 мл исследуемого раствора титруют 0,01 моль/л раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – раствор фенолфталеина).

1 мл 0,01 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,002360 г суммы тиамина бромида и кислоты никотиновой.

Натрия хлорид. Аргентометрия (метод Фаянса). К 1 мл раствора прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

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

ПРОПИСЬ 14. Раствор новокаина (физиологический)

Состав: Новокаина 0,5

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

Натрия хлорида 0,81

Воды для инъекций до 100,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Новокаин представляет собой соль, образованную сильной кислотой и слабым основанием, поэтому при стерилизации может подвергаться гидролизу. Для предотвращения этого процесса в лекарственную форму добавляют кислоту хлороводородную.

При количественном определении кислоты хлороводородной методом нейтрализации в качестве индикатора используют

метиловый красный (при этом титруется только свободная кислота хлороводородная и не титруется кислота хлороводородная, связанная с новокаином).

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная, прозрачная жидкость, с характерным запахом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

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

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

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

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

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

2. Определение рН лекарственной формы проводят потенциометрически.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

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

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

$$X = \frac{V_{NaOH} \cdot K \cdot 0,0007292 \cdot 100 \cdot 100}{10 \cdot 0,3646}, \text{ где:}$$

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

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

Новокаин, кислота хлороводородная, натрия хлорид.

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

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

ПРОПИСЬ 15 . Раствор глюкозы 5% для инъекций - 100 мл

Состав: Глюкозы 5,0

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

Натрия хлорида 0,26

Воды для инъекций до 100,0 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

При количественном определении кислоты хлороводородной методом нейтрализации в качестве индикатора используют метиловый красный. Натрия хлорид определяют совместно с кислотой хлороводородной аргентометрически. Количество

миллилитров серебра нитрата, израсходованное на взаимодействие с натрия хлоридом, рассчитывают по разности объёмов серебра нитрата и натрия гидроксида.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная, прозрачная жидкость, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

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

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

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

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

2. Определение рН лекарственной формы проводят потенциометрически.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

2. Рефрактометрия

Определяют показатель преломления раствора (n) при 20⁰С. Концентрацию глюкозы (X) в граммах вычисляют по формуле:

$$x_2 = \frac{(n - n_0) \times 1,11 \times V_{л.ф.}}{0,00142 \times 100}, \text{ где:}$$

n_0 – показатель преломления воды при 20⁰С;

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

0,00142 – фактор показателя преломления раствора безводной глюкозы.

Кислота хлороводородная. Алкалиметрический метод. 2 мл лекарственной формы титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания (индикатор – метиловый красный, 0,1 мл).

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

$$X = \frac{V_{NaOH} \cdot K \cdot 0,0007292 \cdot 100 \cdot 100}{10 \cdot 0,3646}, \text{ где:}$$

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

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

Кислота хлороводородная, натрия хлорид.

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

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

ПРОПИСЬ 16. Раствор Рингера-Локка

Состав: Натрия хлорида	0,9 г
Натрия гидрокарбоната	0,02 г
Калия хлорида	0,02 г
Кальция хлорида	0,02 г
Глюкозы	0,1 г
Воды	до 100 мл

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

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

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

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Бесцветная, прозрачная жидкость, без запаха.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Хлориды. Упаривают 5 мл раствора на водяной бане. К 0,2 мл раствора прибавляют 0,5 мл кислоты азотной разведенной и 0,1 мл раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

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

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

Натрия хлорид, калия хлорид и кальция хлорид. Аргентометрический метод. Титруют 5 мл раствора 0,1 моль/л

раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия).

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

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

Натрия гидрокарбонат. Ацидиметрический метод. Титруют 25 мл раствора 0,02 моль/л раствором кислоты хлороводородной до красного окрашивания (индикатор – метиловый красный).

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

Глюкоза. 1. Определяют показатель преломления раствора (n) при 20⁰С. Концентрацию глюкозы (X) в граммах вычисляют по формуле:

$$x_2 = \frac{(n - n_0) \times 1,11 \times V_{л.ф.}}{0,00142 \times 100}, \text{ где:}$$

n_0 – показатель преломления точно приготовленного контрольного раствора Рингера при 20⁰С (20 мл раствора Рингера и воды до объема 100 мл);

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

0,00142 – фактор показателя преломления раствора безводной глюкозы.

2. Йодиметрия. К 5 мл раствора прибавляют 0,5 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида и 2,5 мл 0,1 моль/л раствора йода и оставляют в темном месте на 15 минут. Затем добавляют 0,5 мл кислоты серной разведенной и избыток йода оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата с индикатором – крахмалом.

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

3.2. Твердые лекарственные формы

3.2.1. Тема: «Анализ порошков»

Введение

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

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

Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 0,160 мм, если нет других указаний в частных статьях.

Сложные порошки готовят с учетом свойств ингредиентов и их количеств. При наличии в составе сложного порошка ингредиентов в разных количествах смешение начинают с веществ, входящих в меньших количествах, постепенно добавляя остальные ингредиенты.

Ядовитые и сильнодействующие вещества в количествах менее 0,05 г на всю массу используют в виде тритураций – смеси с молочным сахаром или другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению (1:100 или 1:10).

Отклонения, допустимые в массе дозированных порошков:

<i>Масса порошка, г</i>	<i>Отклонения, %</i>
До 0,10	± 15
0,11— 0,30	± 10
0,31—1,00	±5
Свыше 1,00	±3

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

При хранении порошков возможно их расслоение, поэтому перед проведением анализа порошки следует тщательно перемешать. При количественном анализе порошков особенно важно правильно взять навеску, так как точность взвешивания влияет на воспроизводимость полученных результатов. Навески следует брать на прошедших поверку аналитических весах (точность взвешивания не менее 0,0005 г). Величину навески для анализа необходимо рассчитать таким образом, чтобы на титрование было израсходовано 1-3 мл титрованного раствора (см. раздел. 2.2.).

ПРОПИСЬ 17. 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 алкалометрическим или йодиметрическим методом.

Определение содержания кислоты аскорбиновой и глюкозы из одной навески можно проводить, используя два варианта: 1) кислоту аскорбиновую определить алкалометрически, 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 алкалометрическим 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:

$$X = \frac{(V_{\text{изб. I}_2} \cdot k_1 - V_{\text{I}_2} \cdot k_1 - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot k_2) \cdot T \cdot P_{\text{прон.}}}{a}, \text{ где:}$$

$V_{\text{изб. I}_2}$ – объём 0,1 моль/л раствора йода, добавленного к раствору, равный 15 мл;

V_{I_2} – объём 0,1 моль/л раствора йода, пошедшего на титрование кислоты аскорбиновой, мл;

$V_{\text{Na}_2\text{SO}_4}$ – 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;

$P_{\text{проп.}}$ – масса порошка по прописи.

Вариант 2

Аскорбиновая кислота. Около 0,1 г (т.м.) 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.

Содержание глюкозы (в г) рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{глюкозы}} (\%) = \frac{[(n - n_0) - C_{\text{аск.}} \cdot F_{\text{аск.}}] \cdot 5 \cdot P_{\text{проп.}} \cdot 100}{F_{\text{глюк.}} \cdot 100 \cdot a \cdot (100 - B)}, \text{ где:}$$

a – масса порошка, взятая для анализа, г;

5 – объем растворителя (воды), взятый для растворения точной массы порошка в мл;

a – масса порошка по прописи, в г;

$(n - n_0)$ – разность показателей преломления раствора, взятого для анализа, и воды;

$C_{\text{аск.}}$ – найденная концентрация кислоты аскорбиновой, в %;

$F_{\text{аск.}}$ – фактор прироста показателя преломления кислоты аскорбиновой, соответствующий найденной концентрации;

B – содержание влаги в глюкозе, в %;

$F_{\text{глюк.}}$ – фактор прироста показателя преломления безводной глюкозы, равный 0,00142.

ПРОПИСЬ 18. 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 нитропруссиды; 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 грязно-фиолетовый 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.

Содержание бензилпенициллина натриевой соли в граммах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V_{K.O.} - V_{On.}) \cdot K \cdot \mathcal{E} \cdot 50 \cdot P}{a \cdot 15}, \text{ где:}$$

$V_{K.O.}$ – объём 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата, затраченного на титрование контрольного опыта, в мл;

$V_{On.}$ – объём 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата, затраченного на титрование опытного образца, в мл;

\mathcal{E} – величина эквивалента 1 мл 0,01 моль/л раствора йода в граммах стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина (при 20°C $\mathcal{E} = 0,0004055$ г/мл);

P – общая масса порошка по прописи, в г (0,21 г);

a – точная масса навески, в г;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора.

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

Содержание норсульфазола в граммах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V_{NaNO_2} \cdot k \cdot T \cdot P_{ПРОП.}}{a}, \text{ где:}$$

V – объём 0,1 моль/л раствора натрия нитрита, мл;

k – поправочный коэффициент титрованного раствора;

T – титр натрия нитрита по норсульфазолу (0,02553 г/мл);

a – масса порошка, взятая для анализа, г;

$P_{ПРОП.}$ – общая масса порошка по прописи, г (0,21 г).

ПРОПИСЬ 19. Кислоты ацетилсалициловой	0,3
Кофеина-бензоата натрия	0,1

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности и количественный анализ ингредиентов порошка проводят без разделения.

Так как кофеин-бензоат натрия является веществом двойного состава, определение его содержания проводят по одному из компонентов препарата, а расчеты проводят на препарат в целом, учитывая фактическое содержание в нем определяемого соединения.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый порошок, без запаха, слабого кислоторького вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Кислота ацетилсалициловая. К 0,02-0,03 г порошка прибавляют 0,2 мл реактива Марки и слегка нагревают, образуется ауриновый краситель (красное окрашивание).

Кофеин в кофеине-бензоате натрия. В фарфоровую чашку помещают 0,01-0,02 г порошка, прибавляют 0,5 мл кислоты хлородородной разведённой, 0,5 мл раствора водорода пероксида или раствора хлорамина и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают и смачивают 0,1 мл раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание .

Бензоат-ион. 0,05 г порошка растворяют в 1 мл воды и прибавляют 0,2 мл раствора железа (III) хлорида, образуется осадок буровато-розоватого цвета.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кофеин-бензоат натрия. Метод ацидиметрии по натрию бензоату.

Около 0,1 г (точная масса) растворяют в 5 мл воды, прибавляют 5–6 мл диэтилового эфира, 0,2 мл раствора метилового оранжевого и 0,1 мл метиленового синего и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до перехода зелёного окрашивания в лиловое.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,01441 г натрия бензоата.

Содержание натрия бензоата в кофеине-бензоате натрия составляет 60%.

Содержание кофеина–бензоата натрия в граммах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0,01441 \cdot 100 \cdot P_{\text{ПРОП.}}}{a \cdot b}, \text{ где:}$$

V – объем 0,1 моль/л кислоты хлористоводородной, в мл;

$P_{\text{ПРОП.}}$ – масса порошка по прописи, в г;

a – масса порошка, взятая для анализа, в г;

b – содержание натрия бензоата в кофеине-бензоате натрия, в %.

Кислота ацетилсалициловая. Метод алкалиметрии. Около 0,1 г (точная масса) порошка растворяют в 5 мл этанола (можно изопропанола), нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г кислоты ацетилсалициловой.

ПРОПИСЬ 20.	Пиридоксина гидрохлорида	0,05
	Кислоты аскорбиновой	0,2

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности данного порошка проводят без разделения.

Количественное определение кислоты аскорбиновой проводят йодиметрически. Сумму пиридоксина гидрохлорида и кислоты аскорбиновой оттитровывают алкалиметрически, и объем натрия гидроксида, прореагировавшего с пиридоксина гидрохлоридом, определяют по разности, с учетом изменения фактора эквивалентности кислоты аскорбиновой при алкалиметрическом и йодиметрическом определении. Индивидуально содержание пиридоксина гидрохлорида можно определить методом меркуриметрии или аргентометрии.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый порошок, без запаха, горьковато-кислого вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Пиридоксина гидрохлорид. К 0,01 г порошка прибавляют 1–2 мл раствора железа (III) хлорида, появляется красное окрашивание, исчезающее при прибавлении кислоты серной разведённой.

Кислота аскорбиновая и хлорид-ион. К 0,01 г порошка прибавляют 0,3 мл воды и 0,1 мл раствора серебра нитрата. Выделяется белый осадок серебра хлорида (пиридоксина

гидрохлорид), а затем металлическое серебро в виде серого осадка (кислота аскорбиновая).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Точную массу одного порошка помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл; прибавляют 10 мл воды, перемешивают, объём раствора в колбе доводят водой до метки (раствор А).

Кислота аскорбиновая. Метод йодиметрии. 10 мл раствора А титруют 0,1 моль/л раствором йода до слабо-желтого окрашивания (V_{I_2}).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,008806 г кислоты аскорбиновой.

Пиридоксина гидрохлорид и кислота аскорбиновая. 10 мл раствора А титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до ясно-желтого окрашивания, индикатор – нейтральный красный - (V_{NaOH}).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,02056 г пиридоксина гидрохлорида.

Содержание пиридоксина гидрохлорида рассчитывают с учетом факторов эквивалентности по формуле:

$$X = \frac{(V_{NaOH} k_1 - \frac{V_{I_2}}{2} k_2) \cdot T \cdot V_{КОЛБЫ} \cdot P_{ПРОП.}}{a \cdot V_{ПИПЕТКИ}}$$

ПРОПИСЬ 21.	Атропина сульфата	0,0005
	Димедрола	0,02
	Глюкозы	0,25

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Подлинность димедрола определяют, используя реакцию взаимодействия с концентрированной кислотой серной с образованием ониевых соединений желтого цвета, которые при добавлении воды разрушаются, наблюдается исчезновение окраски и выпадает осадок дифенилкарбинола.

При количественном определении глюкозы рефрактометрическим методом в расчетной формуле не учитывают содержание атропина сульфата, так как его содержание в испытуемом растворе (0,0005 г в 2 мл) на два порядка меньше 5%.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Белый кристаллический порошок.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Атропина сульфат. 1. К 0,1 г порошка прибавляют 2-3 мл воды, 0,1 мл раствора аммония гидроксида, 2-3 мл эфира и взбалтывают 1 мин. Эфирный слой отделяют, переносят в фарфоровую чашку и эфир отгоняют.

К сухому остатку добавляют 1 мл кислоты азотной концентрированной и вновь выпаривают на водяной бане, после охлаждения к сухому остатку добавляют 1 мл ацетона и 0,2 мл 0,5 моль/л этанольного раствора калия (или натрия) гидроксида. Появляется фиолетовое окрашивание (реакция Витали-Морена).

2. Растворяют 0,15 г порошка в 1 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора бария хлорида. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах (сульфат-ион).

Димедрол. К 0,05 г порошка прибавляют 0,3 мл кислоты серной концентрированной. Появляется желтое окрашивание, исчезающее при добавлении 0,2 мл воды.

Глюкоза. 1. К 0,02 г порошка прибавляют по 1 мл воды и реактивов Фелинга № 1 и № 2, нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

2. К 0,01 г порошка прибавляют 1-2 мл кислоты хлороводородной разведенной, несколько кристаллов резорцина и кипятят 1 мин. Появляется красное окрашивание.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Димедрол. Растворяют 0,1 г (точная навеска – b) порошка в 5 мл свежeproкипяченной охлажденной воды, прибавляют 3 мл 0,02 моль/л раствора серебра нитрата, 1 мл раствора железоаммониевых квасцов и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,02 моль/л раствором аммония тиоцианата до желтовато-розового окрашивания.

1 мл 0,02 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005836 г димедролa.

$$X_{\text{ДИМ.}} = \frac{(V_{\text{ИЗБ. AgNO}_3} \cdot k_1 - V_{\text{NH}_4\text{SCN}} \cdot k_2) \cdot T \cdot P_{\text{ПРОП.}}}{b}$$

Димедрол и атропина сульфат. Алкалиметрический метод.

Растворяют 1,0 г (точная навеска – а) порошка в 5 мл свежeproкипяченной охлажденной воды, прибавляют 2–3 мл хлороформа и титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,006948 г атропина сульфата.

Содержание атропина сульфата в порошке рассчитывают по разности

$$X = \frac{[V_{NaOH} \cdot k_3 - \frac{(V_{ИЗБ. AgNO_3} \cdot k_1 - V_{NH_4SCN} \cdot k_2) \cdot a}{b}] \cdot T \cdot P_{ПРОП.}}{a}$$

Глюкоза. Метод рефрактометрии. Около 0,2 г порошка (точная масса) растворяют в 1,5 мл воды, объём раствора доводят водой до 2 мл и определяют показатель преломления раствора и воды на рефрактометре.

Содержание глюкозы (X) в граммах вычисляют по формуле:

$$X_{глюк.} (г) = \frac{[(n - n_0) - C_1 F_1] \cdot V \cdot P_{ПРОП.} \cdot 1,11}{F_{глюк.} \cdot a \cdot 100}, \text{ где:}$$

n – показатель преломления анализируемого раствора при 20°C;

n₀ – показатель преломления воды очищенной при 20°C;

F₁ – фактор прироста показателя преломления раствора димедрола, равный 0,00220;

P – масса порошка по прописи, в г;

F_{глюк.} – фактор прироста показателя преломления раствора безводной глюкозы, равный 0,00142;

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

C₁ – концентрация димедрола в анализируемом растворе, в %;

a – точная масса порошка, взятого для приготовления раствора, в г;

V – объём воды, взятый для приготовления раствора, в мл.

ПРОПИСЬ 22. Дибазола	
Кислоты никотиновой	по 0,03
Сахара	0,3

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности и количественный анализ ингредиентов порошка проводят без разделения.

Особенностью количественного анализа ингредиентов данной лекарственной формы является то, что определение проводят из одной навески.

Содержание дибазола в порошке можно индивидуально определить методом аргентометрии с использованием в качестве индикатора железоаммониевых квасцов в смеси с аммония тиоцианатом. Количественное определение кислоты никотиновой проводят методом алкалометрии совместно с дибазолом. Объем натрия гидроксида, пошедшего на титрование кислоты никотиновой, рассчитывают по разности между объемом натрия гидроксида, израсходованного на сумму двух ингредиентов, и объемами серебра нитрата и аммония тиоцианата.

Второй вариант определения содержания дибазола – меркуриметрический метод.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый со слегка желтоватым оттенком порошок, солено-горького вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Дибазол. К 0,01 г порошка прибавляют 1 мл воды, 2–3 капли кислоты хлороводородной разведённой, 3–5 капель 0,1 моль/л раствора йода и взбалтывают; образуется осадок серебристо-красного цвета.

Кислота никотиновая.

1. К 0,02 г порошка прибавляют 0,5 мл 1% этанольного раствора 2,4-динитрохлорбензола, выпаривают на водяной бане, охлаждают и прибавляют по 0,3 мл раствора натрия гидроксида и 96% этанола. Появляется красное или фиолетово-красное окрашивание.

2. 0,1 г порошка нагревают с 0,1 г натрия карбоната безводного, появляется запах пиридина.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение суммы кислоты никотиновой и дибазола.

Метод алкалометрии. Около 0,2 г порошка (точная масса) растворяют в 2 мл тёплой свежепрокипячённой воды, охлаждают, прибавляют 5 мл этанольно-хлороформной смеси (1:1), нейтрализованной по фенолфталеину, и сумму ингредиентов титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (V_1) до окрашивания водного слоя в розовый цвет (индикатор – фенолфталеин).

Определение дибазола. Метод аргентометрии. К оттитрованной жидкости прибавляют 1 мл кислоты азотной разведённой, 0,1 мл 0,1 моль/л раствора аммония тиоцианата (V_2), 0,5 мл раствора железоаммониевых квасцов и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата (V_3) до исчезновения красной окраски.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,02447 г дибазола.

Количество 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, израсходованное на титрование дибазола, рассчитывают по разности: ($V_3 \cdot k_3 - V_2 \cdot k_2$).

Содержание дибазола в граммах рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{дибазола}} = \frac{(V_3 \cdot k_3 - V_2 \cdot k_2) \cdot 0,2447 \cdot P_{\text{ПРОП.}}}{a}, \text{ где:}$$

$P_{\text{ПРОП.}}$ – масса порошка по прописи, г;

a – масса порошка, взятая для анализа.

Количество 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, израсходованное на титрование кислоты никотиновой, рассчитывают по разности:

$$V_1 \cdot k_1 - (V_3 \cdot k_3 - V_2 \cdot k_2)$$

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01231 г кислоты никотиновой.

Содержание кислоты никотиновой в г рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{НИКОТ.К-ТЫ}} = \frac{[V_1 \cdot k_1 - (V_3 \cdot k_3 - V_2 \cdot k_2)] \cdot 0,01231 \cdot P_{\text{ПРОП.}}}{a}, \text{ где:}$$

$P_{\text{ПРОП.}}$ – масса порошка по прописи, г;

a – масса порошка, взятая для анализа.

ПРОПИСЬ 23. Папаверина гидрохлорида 0,02
Анестезина 0,2

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Определение подлинности и количественный анализ ингредиентов порошка проводят без разделения.

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Однородный белый со слегка желтоватым оттенком порошок, солено-горького вкуса.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

Папаверина гидрохлорид. К 0,05 г порошка прибавляют 2–3 капли реактива Марки и слегка нагревают на водяной бане. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Анестезин. К 0,05 г порошка прибавляют 1 мл разведённой кислоты хлороводородной, нагревают до растворения и охлаждают, прибавляют 0,3 мл 1% раствора натрия нитрита и 0,5 мл полученного раствора вливают в 2 мл щелочного раствора β-нафтола. Появляется оранжево-красное окрашивание (образование азокрасителя).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Папаверина гидрохлорид. Метод алкалиметрии. Около 0,1 г порошка (точная масса) растворяют в 2 мл тёплой свежeproкипячённой воды, охлаждают, прибавляют 5 мл этанольно-хлороформной смеси (1:1), нейтрализованной по фенолфталеину, и титруют 0,05 моль/л раствором натрия гидроксида до окрашивания водного слоя в розовый цвет (индикатор – фенолфталеин).

1 мл 0,05 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,0188 г папаверина гидрохлорида.

Анестезин. Метод нитритометрии. Около 0,05 г порошка (точная масса) растворяют в 5 мл разведенной хлороводородной кислоты при нагревании, охлаждают, прибавляют 20 мл воды, 0,5 г калия бромида 0,1 мл 0,5% раствора нейтрального красного и титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до перехода малинового окрашивания в голубое.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г анестезина.

IV. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ЗАВОДСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

4.1. Твердые лекарственные формы

4.1.1. Тема: «Анализ таблеток»

Таблетки – дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения.

Таблетки, покрытые оболочкой, получают наращиванием или прессованием.

Оценку внешнего вида таблеток производят на основании осмотра невооруженным глазом 20 таблеток.

Таблетки должны иметь круглую или иную форму, с плоскими или двояковыпуклыми поверхностями, цельными краями. Если в частных статьях нет других указаний, поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной, на поверхности могут быть надписи и обозначения, таблетки диаметром 9 мм и более должны иметь риску (насечку). Высота таблеток должна быть в пределах 30-40% от диаметра.

Таблетки для парентерального применения должны полностью растворяться и отвечать требованиям стерильности.

В зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ, их дозировки и метода получения применяют связующие вещества, разбавители, разрыхлители, скользящие и смазывающие вещества, красители, корригенты и другие группы вспомогательных веществ, разрешенные к медицинскому применению.

Связующие вещества применяют для грануляции и обеспечения необходимой прочности таблеток при прессовании.

Для обеспечения необходимой массы таблеток, если в их состав входят малые количества лекарственных веществ, применяют разбавители. С целью улучшения биодоступности труднорастворимых и гидрофобных лекарственных веществ применяют в основном водорастворимые разбавители.

Разрыхлители применяют для обеспечения необходимой распадаемости таблеток или растворения лекарственных веществ.

Скользящие и смазывающие вещества применяют для улучшения текучести таблетлируемых смесей и уменьшения

прилипания таблеток к прессующим поверхностям. Красители и корригенты применяют для придания таблеткам необходимого цвета и вкуса.

В качестве вспомогательных веществ используют альгиновую кислоту и ее натриевую соль, ацетилцеллюлозу, ацетилфталилцеллюлозу и ее натриевую соль, аэросил, воду, воск, гликоколь, глюкозу, декстрин, желатин, индигокармин, какао, кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный, каолин, карбоксиметилцеллюлозу и ее натриевую соль, кислотный красный 2С, кислоту винную, кислоту лимонную, кислоту стеариновую и ее кальциевую и магниевую соли, крахмал, магния карбонат, магния оксид, маннит, масло вазелиновое, масло растительное, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, муку пшеничную, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, окипропилцеллюлозу, окипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, природные камеди, руберозум, сахар, сахар молочный, сорбит, твин – 80, титана двуокись, тропеолин 00, флаворозум, церулезум, этиловый спирт, этилцеллюлозу, шеллак и другие вещества.

В частных статьях должны быть приведены перечень применяемых вспомогательных веществ и средняя масса таблетки.

Общее количество вспомогательных веществ не должно превышать 20 % от массы лекарственных веществ. Исключения от нормы указаны в соответствующих частных статьях.

Количество твина – 80, стеариновой кислоты, кальция или магния стеарата не должно превышать 1 %, талька – 3 %, аэросила – 10 % от массы таблетки, за исключением отдельных случаев, указанных в частных статьях.

Определение талька и аэросила проводят согласно приложению 1.

Таблетки, покрытые оболочками (Tabulettae obductae), получают наращиванием или прессованием.

Для покрытия таблеток оболочками применяют: сахар, молочный сахар, декстрин, крахмал, муку пшеничную, карбонат магния, масла растительные, какао, воск, краски и лаки пищевые, ацетилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, ацетилфталилцеллюлозу, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, стеарат кальция, стеариновую кислоту.

Разновидностью таблеток, покрытых оболочкой, являются так называемые кишечнорастворимые таблетки, покрытые специальной оболочкой и предназначенные для всасывания в полости кишечника.

Масса таблетки, покрытой оболочкой, не должна превышать удвоенной массы таблетки без оболочки. Масса таблетки без оболочки указана в отдельных статьях (проверяется только заводом-изготовителем).

Таблетки должны обладать достаточной прочностью при механических воздействиях в процессе упаковки, транспортировки и хранения. Прочность на истирание должна быть не менее 97 % при испытании согласно приложению. Для таблеток, покрытых оболочкой, прочность на истирание не проверяется.

Таблетки, предназначенные для внутреннего применения, должны распадаться или растворяться в желудочно-кишечном тракте.

Общие требования к качеству таблеток по ГФ XI включают определение распадаемости, проведение теста «Растворение», определение средней массы таблеток, установление подлинности и количественного содержания действующих веществ в таблетках, а также показатель, впервые введенный в Государственной Фармакопее XI издания, – «Испытание однородности дозирования».

Распадаемость. Время распадаемости должно быть указано в частных статьях. При отсутствии этих указаний таблетки должны распадаться в течение не более 15 мин., таблетки, покрытые оболочкой, – не более 30 мин.

Кишечно-растворимые таблетки не должны распадаться в течение 1 часа в растворе кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) и после промывания водой должны распадаться в растворе натрия гидрокарбоната (рН от 7,5 до 8,0) в течение не более 1 часа, если нет других указаний в частной статье.

Растворение. Количество растворенного за 45 мин в воде лекарственного вещества должно быть не менее 75%, если нет других указаний в частных статьях.

Средняя масса таблеток. Определяют взвешиванием 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Массу отдельных таблеток определяют взвешиванием порознь 20 таблеток с точностью до 0,001 г.

Отклонение в массе отдельных таблеток (за исключением таблеток, покрытых оболочкой методом наращивания) допускается в следующих пределах:

- для таблеток массой 0,1 г и менее $\pm 10\%$;
- массой более 0,1 г и менее 0,3 г $\pm 7,5\%$;
- массой 0,3 г и более $\pm 5\%$ от средней массы таблеток;

○ масса отдельных покрытых таблеток, полученных методом наращивания, не должна отличаться от средней массы более чем на $\pm 15\%$.

Только две таблетки могут иметь отклонения от средней массы, превышающие указанные пределы, но не более чем вдвое.

Определение подлинности. Для определения подлинности таблетки предварительно растирают в порошок и используют методы, позволяющие проводить анализ на те или другие ингредиенты без отделения их от сопутствующих веществ.

Если же без разделения нельзя провести определение, то проводят отделение ингредиентов с последующим их определением. Чаще всего для разделения используют различия в растворимости веществ.

Определение содержания лекарственных веществ в таблетках. Количественный анализ таблеток также проводится с разделением или без разделения смеси на отдельные ингредиенты. Для определения содержания лекарственных веществ в таблетках следует брать определенную массу порошка растертых таблеток. Для получения средней пробы необходимо растереть не менее 20 таблеток и из этой смеси брать точную навеску; для таблеток, покрытых оболочкой, испытания проводят из определенного числа таблеток, указанного в частных статьях.

После проведения количественного анализа каждого вещества производят расчет содержания его по формулам прямого или обратного титрования либо по формулам, указанным в частных фармакопейных статьях.

После расчета содержания каждого ингредиента вычисляют отклонение в абсолютной массе от прописи и определяют относительное отклонение в процентах.

После определения относительного отклонения в процентах сравнивают с нормами допустимых отклонений. Допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ в таблетках указаны в соответствующих статьях. В случае отсутствия таких указаний допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ должны составлять: при дозировке лекарственных веществ до 0,001 г – $\pm 15\%$; от 0,001 до 0,01 г – $\pm 10\%$; от 0,01 до 0,1 г – $\pm 7,5\%$ и от 0,1 и более – $\pm 5\%$.

Испытание однородности дозирования. Проводят для таблеток без оболочки с содержанием 0,05 г и менее лекарственного вещества и для таблеток, покрытых оболочкой, с содержанием

лекарственного вещества 0,01 г и менее. От серии, подлежащей испытанию, отбирают пробу таблеток в количестве 30 штук. В каждой из 10 таблеток определяют содержание лекарственного вещества. Содержание лекарственного вещества в одной таблетке может отклоняться не более чем на $\pm 15\%$ от среднего содержания и ни в одной таблетке не должно превышать $\pm 25\%$. Если из 10 испытанных таблеток 2 таблетки имеют отклонения содержания лекарственного вещества более чем на $\pm 15\%$ от среднего, определяют содержание лекарственного вещества в каждой из оставшихся 20 таблеток. Отклонение в содержании лекарственного вещества ни в одной из 20 таблеток не должно превышать более чем $\pm 15\%$ от среднего.

Характер неудовлетворительности таблеток.

Неудовлетворительность таблеток устанавливают по следующим параметрам:

- неудовлетворительность по внешнему виду (неправильная форма таблеток с выщербленными краями, поверхность неоднородная);
- неудовлетворительность по прочности;
- неудовлетворительность по массе отдельных таблеток;
- неудовлетворительность по распадаемости;
- неудовлетворительность по тесту «Растворение»;
- неудовлетворительность по подлинности;
- неудовлетворительность по массе отдельных ингредиентов;
- неудовлетворительность по однородности дозирования;
- неудовлетворительность по количеству вспомогательных веществ;
- неудовлетворительность по отдельным показателям, указанным в частных фармакопейных статьях

Упаковка. Таблетки должны выпускаться в упаковке, предохраняющей от внешних воздействий и обеспечивающей стабильность в течение установленного срока годности.

Хранение. В сухом и, если необходимо, прохладном, защищенном от света месте.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Определение талька

Около 1 г (точная масса) порошка растертых таблеток обрабатывают в сосуде 200 мл теплой воды, жидкость

отфильтровывают через беззольный фильтр и сосуд тщательно ополаскивают водой. Остаток на фильтре несколько раз промывают теплой водой (по 10 мл) до отсутствия видимого остатка после выпаривания капли промывной воды на часовом стекле. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Если таблетки содержат несгораемые или нерастворимые в теплой воде вещества, то навеску таблеток после сжигания и прокаливания обрабатывают при нагревании 30 мл разведенной хлороводородной кислоты, раствор фильтруют и остаток на фильтре промывают горячей водой до отсутствия в промывной воде реакции на хлориды. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Определение аэросила проводят по этой же методике.

Определение прочности таблеток на истирание

Определение прочности проводится на устройстве для истирания таблеток, представленном на рис. 1.

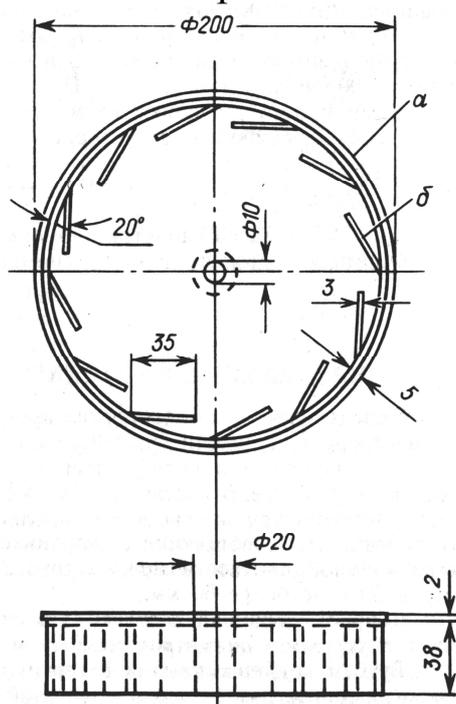


Рис. 1. Устройство для истирания таблеток

а – барабан; б – лопасть.

Устройство состоит барабана (а) диаметром 200 мм со съемной крышкой, по внутреннему периметру которого расположены 12 лопастей (б) по углом 20° к касательной барабана, часового

механизма и электрооборудования, обеспечивающего вращение барабана со скоростью 20 об/мин.

10 таблеток, обеспыленных и взвешенных с точностью до 0,001 г, помещают в барабан, привинчивают крышку и включают устройство на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени таблетки обеспыливают и определяют их массу с точностью до 0,001 г.

Прочность таблеток на истирание в процентах (П) вычисляют по формуле:

$$П = \frac{P_{НАЧ} - P_{КОН}}{P_{НАЧ}} \cdot 100, \text{ где:}$$

$P_{НАЧ}$, $P_{КОН}$ – масса таблеток до и после испытания соответственно, в г.

Форма таблеток не должна изменяться в процессе испытания.

Определение распадаемости лекарственных форм

Определение распадаемости проводят на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости (рис. 2).

Лабораторный идентификатор состоит из сборной корзинки (а), сосуда для жидкости (б) вместимостью 1 л, термостатического устройства (в), поддерживающего температуру жидкости в пределах $37 \pm 2^\circ\text{C}$, и электромеханического устройства (г), сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте 28-32 цикла в 1 мин на расстоянии не менее 50 и не более 60 мм.

Сборная корзинка состоит из 6 стеклянных трубок (д) длиной $77,5 \pm 2,5$ мм с внутренним диаметром 21,5 мм и толщиной стенок 2 мм.

Трубки поддерживаются в вертикальном положении двумя пластмассовыми дисками диаметром 90 мм и толщиной 6 мм с 6 отверстиями диаметром 24 мм, находящимися на равном расстоянии друг от друга и от центра диска.

К нижней поверхности нижнего диска прикрепляют проволочную сетку из нержавеющей стали с размером отверстий 2 мм, за исключением случаев, указанных в частных статьях.

Корзинка снабжена 6 направляющими пластмассовыми дисками, которые вставляются в стеклянные трубки. Общая масса диска

1,8–2,1 г, диаметр 20 мм, высота 10 мм. Применение дисков оговаривается в частных статьях.

Для проведения испытаний отбирают 18 образцов исследуемой лекарственной формы, помещают по одному в каждую трубку, прикрепляют к верхнему диску сетку из нержавеющей стали с размером отверстий 2 мм и помещают в сосуд с водой при температуре $37\pm 2^\circ\text{C}$. Включают прибор и проводят определение в течение времени, описанное в статье для данной лекарственной формы.

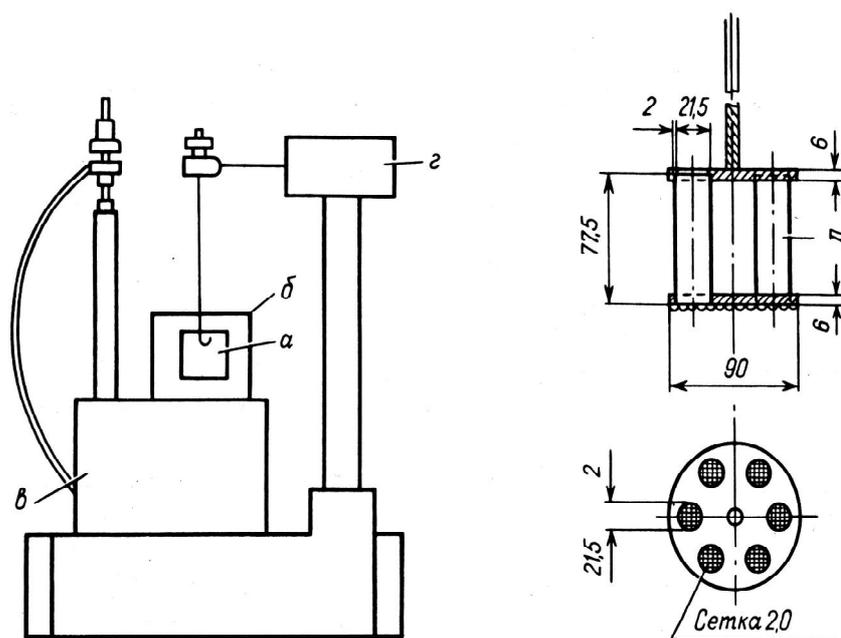


Рис. 2. Лабораторный идентификатор процесса распадаемости.
а – корзинка; б – сосуд, для жидкости; в – термостатическое устройство;
г – электромеханическое устройство; д – стеклянная трубка.

Все образцы должны полностью распадаться, о чем судят по отсутствию частиц на сетке диска. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распадаться.

Растворение

Под растворением подразумевают количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенное время должно перейти в раствор из твердой дозированной лекарственной формы.

Для оценки растворения используют прибор типа «Вращающаяся корзинка» (рис. 3).

Основной рабочей частью прибора является цилиндрической формы сетчатая корзинка с отверстиями диаметром 0,25 мм, в которую помещают испытуемый образец. Допускается использование прибора, содержащего большее число корзинок.

При испытании корзинка вращается в среде растворения (объем среды растворения до 1 л) со скоростью 50–200 об/мин. В процессе определения с помощью термостата поддерживают температуру $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. Ни одна составная часть прибора во время работы не должна вызывать вибрации.

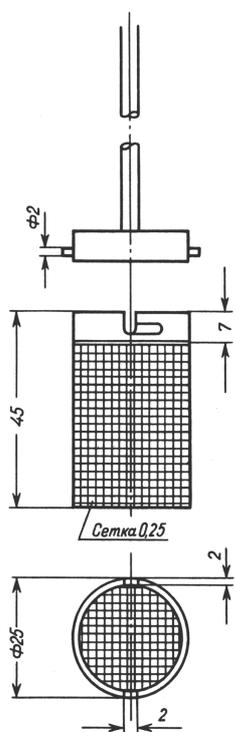


Рис. 3. Прибор типа «Вращающаяся корзинка»

В качестве среды растворения используют воду или другие растворители, указанные в частных статьях (растворы кислоты хлороводородной, буферные среды с различными значениями рН и др.).

Испытуемый образец (одну таблетку или капсулу) помещают в сухую корзинку, которую опускают в среду растворения так, чтобы расстояние до дна сосуда было 20 ± 2 мм. Сосуд закрывают

крышкой, затем приводят корзинку во вращение, режим которого обусловлен в частной статье или составляет 100 об/мин.

Через время, указанное в частных статьях, или через 45 мин отбирают пробу раствора, которую фильтруют через фильтр «Владипор» или «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм. В фильтрате проводят количественное определение действующего вещества соответствующим аналитическим методом, приведенным в частной статье. Используемый аналитический метод должен быть достаточно точен, однако он может быть иным, чем метод, предусмотренный для количественного определения действующего вещества в лекарственной форме.

Для каждой серии лекарственной формы рассчитывают количество вещества, перешедшего в раствор (в процентах от содержания в таблетке или капсуле, которое принимают за 100%), как среднее для 5 таблеток или капсул.

Если другие требования не предусмотрены в частных статьях, серия считается удовлетворительной при растворении в воде за 45 мин при режиме перемешивания 100 об/мин в среднем не менее 75% действующего вещества от содержания в лекарственной форме.

ПРИМЕРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Tabulettae «Ascorutinum»

ВФС 42-2577-95

Таблетки «Аскорутин»

взамен ФС 42-2222-89

Состав на одну таблетку.

Кислоты аскорбиновой
(ФС 42-2668-89)

– 0,05 г

Рутин
(ГФ X, ст. 587)

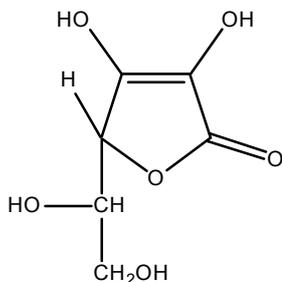
– 0,05 г

Вспомогательных веществ
таблетки
(сахар, крахмал картофельный,
кальция стеарат, тальк)

– до получения
массой 0,33 г

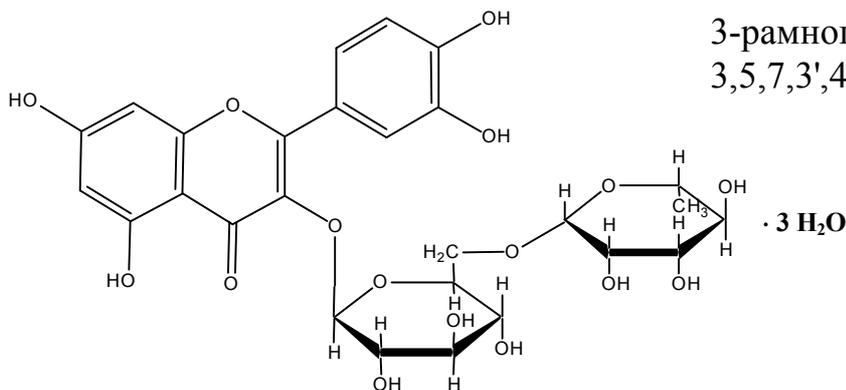
Действующие вещества.

Кислота аскорбиновая



γ-лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты

Рутин



3-рамногликозил-
3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонон

Описание. Таблетки светлого зеленовато-желтого цвета с незначительными вкраплениями. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность. 0,2 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 8 мл воды и фильтруют. К одной части фильтрата прибавляют 1 мл 5% раствора кислоты фосфорно-молибденовой; появляется синее окрашивание (кислота аскорбиновая).

К 0,1 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл 95% этанола, перемешивают, прибавляют 5 капель кислоты хлороводородной концентрированной и от 0,08 г до 0,09 г магниевой стружки; появляется малиновое окрашивание (рутин).

Примечание. Приготовление раствора кислоты фосфорно-молибденовой. 5 г кислоты фосфорно-молибденовой (взвешивают с точностью 0,01 г) растворяют в небольшом количестве воды в мерной колбе

вместимостью 100 мл, перемешивают и доводят объем водой до метки. Раствор годен в течение недели.

Определение средней массы, распадаемости талька.

Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Определение золы, нерастворимой в кислоте хлороводородной.

Проводят по ГФ XI, вып. 2, с.25. Содержание золы должно быть не более 3,0%.

Количественное определение. Кислота аскорбиновая. Около 0,3 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, первые 10 мл отбрасывают. 10 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1 мл 2% раствора кислоты хлороводородной, 0,5 мл 1% раствора калия йодида, 2 мл 0,5% раствора крахмала, воды до общего объема 20 мл и титруют раствором калия йодата (0,0167 моль/л) до появления стойкого светло-синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт. Для этого в коническую колбу помещают 1 мл 2% раствора кислоты хлороводородной, 0,5 мл 1% раствора калия йодида, 2 мл 0,5% раствора крахмала, воды до общего объема 20 мл и титруют раствором калия йодата (0,00167 моль/л) до появления стойкого светло-синего окрашивания.

Содержание кислоты аскорбиновой рассчитывают с учетом разности значений расхода калия йодата в основном и контрольном опытах.

1 мл раствора калия йодата (0,00167 моль/л) соответствует 0,0008306 г $C_6H_8O_6$ (кислоты аскорбиновой).

Содержание $C_6H_8O_6$ (кислоты аскорбиновой) должно быть от 0,04625 г до 0,05375 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Рутин. Около 0,3 г (точная масса) порошка растертых таблеток взбалтывают с 40 мл горячего метанола или горячего абсолютного этанола, охлаждают, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора сухим ацетоном до метки, перемешивают и фильтруют; первые 10 мл отбрасывают. Из полученного раствора готовят раствор второго разведения в сухом ацетоне так, чтобы содержание в нем рутин было около 0,1 мг в 1 мл. К 2 мл полученного раствора прибавляют 8 мл цитратно-борного реактива, перемешивают и

оставляют на 10 мин в защищенном от света месте. Измеряют оптическую плотность полученного раствора зеленовато-желтого цвета на спектрофотометре или фотоэлектроколориметре при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют сухой ацетон.

Параллельно проводят определение с раствором Государственного стандартного образца рутина. Для этого к 2 мл раствора Государственного стандартного образца рутина прибавляют 8 мл цитратно-борного реактива и далее поступают, как указано выше.

Содержание $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3 H_2O$ (рутина) в граммах (X) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,1 \cdot 100 \cdot V_3 \cdot б}{D_0 \cdot a \cdot V_2 \cdot 1000} = \frac{D_1 \cdot V_3 \cdot б}{D_0 \cdot a \cdot V_2 \cdot 100}, \text{ где:}$$

D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора Государственного стандартного образца рутина;

0,1 – содержание рутина в 1 мл раствора Государственного образца в мг;

100, V_2 V_3 – разведения в мл;

a – навеска препарата в г;

б – средняя масса одной таблетки в г;

1000 – пересчет в граммы.

Содержание $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3 H_2O$ (рутина) в одной таблетке должно быть от 0,04625 г до 0,05375 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечания. Приготовление реактивов.

1. 2% раствор кислоты хлороводородной. 16,8 мл кислоты хлористоводородной (уд. вес 1,188) растворяют в небольшом количестве воды в мерной колбе вместимостью 1000 мл, перемешивают, охлаждают и доводят объем водой до метки. Раствор годен в течение месяца.

2. Раствор калия йодида. 1 г калия йодида (взвешенного с точностью 0,01 г) растворяют в небольшом количестве свежeproкипяченной и охлажденной воды в мерной колбе вместимостью 100 мл,

перемешивают и доводят объем такой же водой до метки. Раствор хранят в темной склянке, в защищенном от света месте.

Раствор годен в течение недели.

3. 0,5% раствора крахмала. 0,5 г крахмала (взвешенного с точностью 0,01 г) растирают в ступке с 5 мл воды до получения однородной кашицы, и смесь медленно вливают при постоянном перемешивании в 100 мл кипящей воды. Кипятят 2-3 мин до получения слегка опалесцирующей жидкости. Раствор годен в течение 3 дней.

4. Приготовление ГСО рутина.

0,0250 г рутина, предварительно высушенного при температуре 135°C до постоянной массы, растворяют в 10 мл горячего метанола или горячего абсолютного этанола, переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл с помощью сухого ацетона и доводят объем раствора тем же ацетоном до метки.

1 мл раствора Государственного стандартного образца содержит 0,1 мг рутина.

Раствор годен в течение 6 месяцев при хранении в хорошо закупоренной банке оранжевого стекла при температуре от 5 до 10°C.

5. Приготовление цитратно-борного реактива.

К 10 г лимонной кислоты, высушенной при температуре 60°C в течение 2 ч, прибавляют 10 мл сухого ацетона (раствор А). К 0,8 г борной кислоты прибавляют 100 мл сухого ацетона (раствор Б). Оба раствора пересыщены и перед употреблением их фильтруют.

Непосредственно перед употреблением смешивают 4 мл раствора А и 4 мл раствора Б.

Испытание однородности дозирования. Проводят по ГФ XI, вып. 2, с. 156 и в соответствии с разделом «Количественное определение» данной временной фармакопейной статьи.

Испытание на микробиологическую чистоту. Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 193.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Срок годности. 3 года.

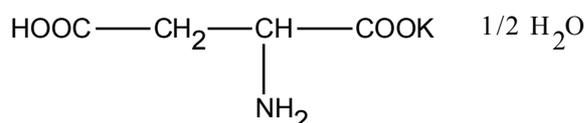
Витаминный препарат.

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

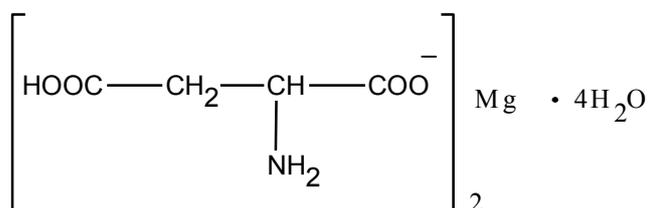
Tabulettae «Asparcam»
Таблетки «Аспаркам»

ВФС 42-1701-97
взамен ФС 42-1701-91

Калия аспарагинат



Магния аспарагинат



Описание. Белые плоскоцилиндрические таблетки с риской и фаской. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность. 1 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл горячей воды в течение 5 мин и после охлаждения фильтруют.

5 мл полученного раствора дает характерную реакцию на магний (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

К 3 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора формальдегида, 0,05 мл фенолфталеина, раствор натрия карбоната до появления ярко-малинового окрашивания и нагревают до кипения. После охлаждения раствор фильтруют через бумажный обеззоленный фильтр "синяя лента" (ТУ 6-О9-1678-86). Фильтрат дает характерную реакцию Б на калий (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

0,5 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 5 мл свежeproкипяченной охлажденной воды в течение 5 мин и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл раствора нингидрина и нагревают, появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Примечание. Приготовление раствора нингидрина.

0,01 г нингидрина растворяют в 10 мл свежепрокипяченной воды. Раствор используют свежеприготовленным.

Средняя масса 0,5 г. Отклонения в массе отдельных таблеток $\pm 5\%$ (ГФ XI, вып. 2, с. 154).

Распадаемость. Не более 15 мин (ГФ XI изд., вып. 2, с. 154).

Растворение. Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 151.

Среда растворения – вода, объем – 500 мл, скорость вращения «корзинки» – 100 об/мин, время растворения – 30 мин. 250 мл фильтрата помещают в колбу вместимостью 500 мл и проводят определение магния аспарагината трилонометрическим методом, как указано в разделе «Количественное определение», начиная со слов: «... прибавляют 10 мл буферного раствора рН от 9,5 до 10,0 ...» Количество магния аспарагината, перешедшего в раствор через 30 мин, должно быть не менее 75%.

Микробиологическая чистота. Выдерживают требования, указанные в ГФ XI. Вып. 2, с. 193. (категория 3 г, изменение 1).

Количественное определение. Около 0,3 г порошка растертых таблеток (точная масса) взбалтывают со 100 мл воды в колбе вместимостью 250 мл, прибавляют 10 мл буферного раствора рН от 9,5 до 10,0 и титруют при тщательном перемешивании раствором трилона Б 0,05 моль/л до синего окрашивания (индикатор – кислотный хром черный специальный, 0,1 г).

1 мл раствора трилона Б 0,05 моль/л соответствует 0,01803 г $C_8H_{12}MgN_2O_8 \cdot 4H_2O$ (магния аспарагината), которого должно быть от 0,168 г до 0,184 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 2,5 г порошка растертых таблеток (точная масса) взбалтывают в мерной колбе вместимостью 25 мл с 15 мл воды в течение 10 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через плотный фильтр в сухую колбу. 1 мл фильтрата помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют при перемешивании 10 мл ангидрида уксусного. Затем колбу соединяют с обратным холодильником и кипятят на электрической плитке с закрытой спиралью при слабом кипении в течение 20 мин. Через час раствор из колбы количественно переносят 10 мл бензола в стаканчик для титрования и титруют потенциометрически из микробюретки раствором кислоты хлорной 0,1 моль/л до первого скачка потенциала,

применяя в качестве индикаторного электрода стеклянный, а в качестве электрода сравнения – хлорсеребряный.

1 мл раствора кислоты хлорной 0,1 моль/л соответствует 0,01803 г $C_4H_6KNO_4 \cdot 1/2 H_2O$ (калия аспарагината), которого должно быть от 0,168 до 0,192 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечание. Титр раствора кислоты хлорной 0,1 моль/л устанавливают потенциометрически со стеклянным электродом.

Хранение. В сухом месте.

Срок годности. 3 года.

Противоаритмическое средство.

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Таблетки ибупрофена 0,2 г

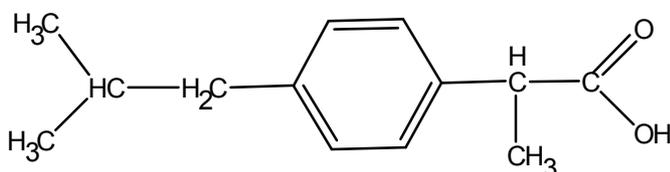
ВФС 42-3258-96

Покрытые пленочной оболочкой

взамен ВФС 42-1187-82

Таблетки ибупрофена d,1-2-(4-изобутилфенил) -пропионовая кислота 0,2 г, покрытые пленочной оболочкой.

Ибупрофен



Состав на одну таблетку.

Ибупрофена
(ФС 42-2823-92)

– 0,2 г

Вспомогательных веществ – достаточное количество до получения таблетки массой 0,245 г

Описание. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового или белого с розоватым оттенком цвета. На поперечном разрезе видны два слоя. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность. На хроматограмме, полученной при определении посторонних примесей, должно наблюдаться пятно ибупрофена, находящееся на уровне пятна свидетеля (СОВС).

Одну растертую в порошок таблетку количественно переносят 70 мл 95% этанола в мерную колбу вместимостью 100 мл и взбалтывают в течение 5 мин. Доводят объем раствора 95% этанолом до метки и перемешивают, фильтруют, отбрасывая первую порцию фильтрата.

10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 95% этанолом до метки, перемешивают. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора в области от 250 до 350 нм имеет максимумы поглощения при 264 ± 2 нм и 273 ± 2 нм и менее четко выраженный максимум при 259 ± 2 нм.

Определение средней массы. Определяют по ГФ XI, вып.2, с. 154. Отклонение в массе отдельных таблеток допускается $\pm 10\%$. Только две таблетки могут иметь отклонения от средней массы, но не более чем вдвое.

Определение распадаемости и другие требования. Препарат должен отвечать требованиям ГФ XI, вып.2, с. 154.

Растворение. Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып.2, с. 154. Среда – фосфатный буферный раствор с рН 7,2, объем – 500 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время – 45 мин.

В корзинку погружают 1 таблетку, после растворения раствор фильтруют через фильтр "Миллипор" с диаметром пор 0,45 мкм.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 264 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют фосфатный буферный раствор с рН 7,2.

Одновременно проводят измерение оптической плотности раствора РСО ибупрофена.

Содержание ибупрофена, перешедшего в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 500 \cdot 100}{D_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot b} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100}{D_0 \cdot b}, \text{ где:}$$

D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО ибупрофена;

a_0 – навеска РСО ибупрофена, в г;

b – содержание ибупрофена в одной таблетке, в г.

В раствор через 45 мин должно перейти не менее 70% ибупрофена.

Примечание. Приготовление раствора РСО ибупрофена. Около 0,2 г (точная масса) ибупрофена (ФС 42-2823-92) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 20 мл 0,5 моль/л раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора фосфатным буферным раствором с рН 7,2 до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора фосфатным буферным раствором с рН 7,2 до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Посторонние примеси. 0,24 г порошка растертых таблеток перемешивают с 4 мл хлороформа в течение 3 мин и фильтруют через бумажный фильтр.

На линию старта пластики Силуфол УФ 254 размером 7,5×15 см наносят 0,01 мл (500 мкг) фильтрата. Рядом наносят 0,01 мл (5 мкг) 0,05% раствора стандартного образца вещества свидетеля (СОВС) в хлороформе. Пластик с нанесенными пробами подсушивают на воздухе в течение 3 мин и помещают в камеру со смесью гексан-этилацетат-кислота уксусная ледяная (15:2,5:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителя дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, подсушивают на воздухе в течение 5 мин, затем в сушильном шкафу при температуре 120°C в течение 15 мин. Пластинку опрыскивают 10% раствором фосфорно-молибденовой кислоты в 95% этаноле и нагревают в сушильном шкафу в течение 15 мин при температуре 120°C.

Любое пятно посторонних примесей на хроматограмме испытуемого препарата не должно превышать по совокупности величины и интенсивности окраски пятна свидетеля, не учитывая пятна с R_s по ибупрофену более 1.

Примечание. Оболочку таблеток перед измельчением снимают механическим путем.

Микробиологическая чистота. Препарат должен отвечать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 193 для нестерильных препаратов.

Количественное определение. 5 растертых в порошок таблеток количественно переносят 40 мл 95% этанола,

предварительно нейтрализованного по тимоловому синему (водный раствор), в мерную колбу вместимостью 50 мл, взбалтывают в течение 5 мин, доводят объем раствора тем же этанолом до метки, перемешивают и фильтруют, первые порции фильтрата отбрасывают.

К 10 мл полученного фильтрата прибавляют 5 капель индикатора тимолового синего и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до исчезновения желтого окрашивания и появления голубовато-серого.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,02063 г $C_{13}H_{18}O_2$ (ибупрофена), которого в одной таблетке должно быть от 0,190 до 0,210 г.

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

Срок годности 3 года.

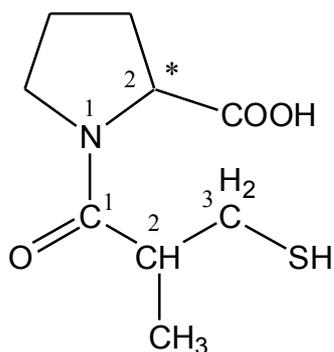
Нестероидное противоревматическое средство.

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Капотен таблетки 25 мг и 50 мг

ФСП 42-00170284-00

Каптоприл



1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропионил]-L-пролин

СПЕЦИФИКАЦИЯ

Капотен таблетки 25 мг и 50 мг

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета с характерным запахом. Допускается

Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого препарата должно совпадать со временем удерживания основного
	ТСХ	Пятно на хроматограмме испытуемого препарата должно быть на одном уровне с пятном на хроматограмме стандартного образца каптоприла
Средняя масса	ГФ XI. вып. 2, с. 154	От 0,0925 до 0,1075 г; 0,1 г ($\pm 7.5\%$) – для таблеток по 0,025 г (25 мг); от 0,19 до 0,21 г 0,2 г ($\pm 5\%$) – для таблеток по 0,05 г (50 мг)
Отклонение в массе отдельных таблеток от средней массы	ГФ XI. вып. 2, с. 154	В пределах $\pm 10\%$ - для таблеток по 0,025 г (25 мг); в пределах $\pm 7,5\%$ – для таблеток по 0,05 г (50 мг)
Каптоприла дисульфид	ВЭЖХ	Не более 2,5%
Растворение	ГФ XI, вып. 2, с. 154	Не менее 80% от заявленного количества за 20 мин
Однородность дозирования	ГФ XI. Вып.2. С. 154	Содержание каптоприла в каждой таблетке может отклоняться не более чем на $\pm 15\%$ от среднего содержания
Потеря в массе при высушивании	Высушивание в вакуум-сушильном	Не более 5,0%
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып. 2, с. 193 и изм N 1	Категория 3 г

Количественное определение	ВЭЖХ	Содержание каптоприла в одной таблетке по 0,025 г (25 мг) – от 0,0231 до 0,0269 г (от 23,1 до 26,9 мг), по 0,05 г (50 мг) - от 0,0462 до 0,0533 г (от 46,2 до 53,8 мг)
Упаковка		По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку, от 1 до 4 контурных упаковок вместе с инструкцией по применению – в пачку
Маркировка		В соответствии с НД
Транспортирование		В соответствии с ГОСТ 17768-90
Хранение		Список Б. В сухом месте при комнатной температуре
Срок годности		5 лет
Фармакологическое действие		АПФ блокатор

Состав на одну таблетку.

Каптоприла	0,025 г и 0,05 г
Вспомогательных веществ	достаточное
Целлюлозы микрокристаллической	количество до получения
Крахмала кукурузного	таблетки массой 0,1 г и 0,2 г
Кислоты стеариновой	
Сахара молочного	

Описание. Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета, с характерным запахом. Допускается легкая «мраморность». Таблетки по 0,025 г – квадратные с округленными краями, двояковыпуклые с крестообразной насечкой на одной стороне и выдавленными словом "SQUIBB" и цифрой 452 - на другой; таблетки по 0,05 г – овальные, двояковыпуклые с насечкой на одной стороне и выдавленными словом "SQUIBB" и цифрой 482 на другой стороне,

имеющей скошенный край. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФХІ, вып. 2, с. 154.

Подлинность. Допускается проводить определение одним из нижеприведенных методов.

Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого препарата при количественном определении методом ВЭЖХ должно совпадать с временем удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца каптоприла.

0,4 г порошка растертых таблеток встряхивают с 25 мл метанола в течение 15 мин и фильтруют через фильтр типа "Миллипор" с диаметром пор 0,45 мкм. 0,005 мл полученного фильтрата (20 мкг каптоприла) наносят на линию старта пластинки Силуфол или Силуфол УФ-254, или пластинки Сорбфил, или Сорбфил УФ-254 (ТУ 26-11-17-89) размером 5 × 5 см, или стеклянной пластинки с закрепленным слоем силикагеля толщиной ~ 0,25 мм фирм "Analtech" или "Merck" размером 5 × 20 см, или другой подходящей пластинки. Рядом в качестве свидетеля наносят 0,005 мл (20 мкг) 0,4% раствора стандартного образца каптоприла в метаноле.

Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 3 мин, а затем помещают в камеру со смесью растворителей толуол-кислота уксусная ледяная (3:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет 3/4 длины пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и опрыскивают свежеприготовленной смесью раствор аммиака – 0,04% раствор реактива Элмана (1:6).

Пятно на хроматограмме испытуемого препарата должно быть на одном уровне с пятном на хроматограмме стандартного образца.

Примечание. 1. Приготовление 0,4% раствора стандартного образца каптоприла в метаноле. 0,04 г стандартного образца каптоприла (USP captopril RS или captopril BPCRS, или captopril EPCRS) растворяют в 7 мл метанола в мерной колбе вместимостью 10 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 7 суток при хранении в холодильнике.

2. Приготовление 0,04% раствора реактива Элмана. 0,02 г реактива Элмана (5,5-дитио-бис-(2-нитробензойная кислота); ТУ 6-09-10-340-76 или импортный) растворяют в 30 мл метанола

в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 7 суток при хранении в холодильнике. Применяют раствор, имеющий комнатную температуру.

Средняя масса. Средняя масса таблеток по 0,025 г (25 мг) должна быть от 0,0925 до 0,1075 г; 0,1 г ($\pm 7,5\%$), а таблеток по 0,05 г (50 мг) – от 0,19 до 0,21 г; 0,2 г ($\pm 5\%$). Определение проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Каптоприла дисульфид. В устройство ввода жидкостного хроматографа вводят раствор сравнения для выбора оптимальных условий разделения каптоприла и каптоприла дисульфида. При удовлетворительном разделении (разрешение пиков каптоприла и каптоприла дисульфида должно быть не менее 2,0) вводят последовательно равные объемы раствора испытуемого препарата (см. раздел «Количественное определение», примечание 3) и раствора стандартного образца каптоприла дисульфида.

Содержание каптоприла дисульфида в процентах от содержания каптоприла (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{R \cdot a_0 \cdot P \cdot 25 \cdot m \cdot 100}{R_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a \cdot b} = \frac{R \cdot a_0 \cdot P \cdot m}{R_0 \cdot 4 \cdot a \cdot b}, \text{ где:}$$

R – параметр пика (площадь или высота) каптоприла дисульфида на хроматограмме испытуемого раствора;

R₀ – параметр пика (площадь или высота) каптоприла дисульфида на хроматограмме раствора стандартного образца каптоприла дисульфида;

a₀ – навеска стандартного образца каптоприла дисульфида, в г;

a – навеска порошка растертых таблеток, в г;

P – содержание каптоприла дисульфида в стандартном образце в процентах (указано на этикетке);

m – средняя масса таблетки, в г;

b – содержание каптоприла в одной таблетке, в г.

Содержание каптоприла дисульфида не должно превышать 2,5 %.

Примечание. 1. Условия анализа см. в разделе «Количественное определение», примечания 1, 2, 7.

2. Приготовление раствора сравнения. Около 0,1 г (точная масса) стандартного образца каптоприла (USP captopril RS или captopril BPCRS, или captopril EPCRS) и 0,005 г (с точностью до 0,00005 г) стандартного образца каптоприла дисульфида (USP captopril disulphide RS или captopril disulphide BPCRS, или captopril disulphide EPCRS) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл метанола, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 8 ч.

3. Приготовление раствора стандартного образца каптоприла дисульфида. Около 0,005 г (с точностью до 0,00005 г) стандартного образца каптоприла дисульфида (USP captopril disulphide RS или captopril disulphide BPCRS, или captopril disulphide EPCRS) растворяют в 60 мл метанола в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 8 ч.

Растворение. Определение проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154. Среда – 0,1 моль/л раствор кислоты хлороводородной, объем – 900 мл, скорость вращения корзинки – 50 об/мин.

Для оценки растворения используют прибор типа «Вращающаяся корзинка» (ТУ 64-7-298-78 или «Erweka DT-D6»), или аналогичный прибор других фирм).

В корзинку помещают 1 таблетку по 0,025 г или по 0,05 г, через 20 мин отбирают пробу раствора пипеткой в количестве 50 мл, фильтруют через фильтр типа «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм или через фильтр из бумаги фильтровальной лабораторной (ГОСТ 12026-76), отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

25 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл (для таблеток по 0,025 г) или в мерную колбу вместимостью 100 мл (для таблеток по 0,05 г), доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 212 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность 0,0015% раствора стандартного образца каптоприла в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной без изменения настройки прибора по шкале длин волн.

В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Количество каптоприла, перешедшего в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 900 \cdot V \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P \cdot 5 \cdot 100}{b \cdot 100 \cdot 25 \cdot D_0 \cdot 200 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot 9 \cdot V \cdot a_0 \cdot P}{b \cdot D_0 \cdot 1000}, \text{ где:}$$

D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца каптоприла;

a_0 – навеска стандартного образца каптоприла, в г;

b – содержание каптоприла в одной таблетке, в г;

P – содержание каптоприла в стандартном образце, в % (указано на этикетке);

V – вместимость колбы, взятой для разведения профильтрованной пробы раствора, в мл.

В раствор через 20 мин должно перейти не менее 80% каптоприла.

Примечание. Приготовление 0,0015% раствора стандартного образца каптоприла в 0,1 моль/л растворе кислоты хлороводородной. Около 0,06 г (точная масса) стандартного образца каптоприла (USP captopril RS или captopril BPCRS, или captopril EPCRS) растворяют в 60 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной в мерной колбе вместимостью 200 мл, доводят объем раствора той же кислотой до метки и перемешивают. Срок годности раствора – 1 месяц (при хранении в холодильнике). 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 1 сутки.

Однородность дозирования. Одну таблетку по 0,025 г помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, а таблетку по 0,05 г – в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют метанол так, чтобы

заполнить около 2/3 объема колбы, встряхивают или обрабатывают ультразвуком до полного диспергирования таблетки (в случае обработки ультразвуком охлаждают до комнатной температуры), доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через фильтр типа «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата (испытываемый раствор).

В устройство ввода жидкостного хроматографа вводят последовательно равные объемы испытываемого раствора и раствора стандартного образца каптоприла (см. раздел «Количественное определение», примечание 4).

Содержание каптоприла в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{R \cdot a_0 \cdot P \cdot V}{R_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 1}, \text{ где:}$$

R – параметр пика (площадь или высота) каптоприла на хроматограмме испытываемого раствора;

R₀ – параметр пика (площадь или высота) каптоприла на хроматограмме раствора стандартного образца каптоприла;

a₀ – навеска стандартного образца каптоприла, в г;

P – содержание каптоприла в стандартном образце, в % (указано на этикетке);

V – объем растворителя, взятый для приготовления испытываемого раствора, в мл.

Содержание C₉H₁₅NO₃S (каптоприла) в каждой таблетке, подвергнутой испытанию, должно отвечать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Примечание. Условия анализа см. в разделе «Количественное определение», примечания 1, 2, 5, 6, 7.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г порошка растертых таблеток (точная масса) сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60°C и остаточном давлении не более 5 мм рт. ст. в течение 3 ч. Потеря в массе не должна превышать 5,0 % (ГФ XI, вып. 1, с. 176).

Микробиологическая чистота. В 1 г препарата допускается наличие не более 1000 аэробных бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов, при отсутствии *Escherichia coli*, *Salmonella*, и не более 100 других кишечных бактерий (ГФ XI, вып. 2, с. 193 и Изменение от 28.12.95 г, категория 3 г).

Количественное определение. В устройство ввода жидкостного хроматографа вводят последовательно равные объемы раствора испытуемого препарата и раствора стандартного образца каптоприла.

Содержание каптоприла в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{R \cdot a_0 \cdot P \cdot 25 \cdot m}{R_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot a} = \frac{R \cdot a_0 \cdot P \cdot m}{R_0 \cdot 100 \cdot a}, \text{ где:}$$

R – параметр пика (площадь или высота) каптоприла на хроматограмме испытуемого раствора;

R₀ – параметр пика (площадь или высота) каптоприла на хроматограмме раствора стандартного образца каптоприла;

a₀ – навеска стандартного образца каптоприла, в г;

a – навеска порошка растертых таблеток, в г;

P – содержание каптоприла в стандартном образце, в % (указано на этикетке);

m – средняя масса таблетки, в г.

Содержание C₉H₁₅N₀₃S (каптоприла) в одной таблетке должно быть от 0,0231 до 0,0269 г (от 23,1 до 26,9 мг) или от 0,0462 до 0,0538 г (от 46,2 до 53,8 мг).

Примечание. 1. Для анализа используют любой подходящий жидкостной хроматограф. Применяют любую подходящую нержавеющей стальную колонку с сорбентом октадецилсилан типа «η Bondapak C₁₈» размером 30x0,39 см, зернением 10 мкм. Детектор по УФ-поглощению при 220 нм. Расход подвижной фазы – от 0,4 до 1,2 мл/мин. Температура колонки – 30°C.

2. **Приготовление подвижной фазы.** К 550 мл метанола прибавляют 450 мл воды, очищенной и пропущенной через миллипоровский патрон «Norganic», и 0,5 мл кислоты

ортофосфорной (ГОСТ 6552-80, х.ч.), перемешивают. Смесь фильтруют через миллипоровский фильтр с диаметром пор 0,5 мкм или дегазируют, барботируя через эту смесь гелий.

3. Приготовление раствора испытуемого препарата.

Около 0,1 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл метанола, встряхивают или обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин (в случае обработки ультразвуком охлаждают до комнатной температуры), доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через фильтр типа «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Применяют свежеприготовленный раствор.

4. Приготовление раствора стандартного образца каптоприла. Около 0,025 г (с точностью до 0,00005 г) стандартного образца каптоприла (USP captopril RS или captopril BPCRS, или captopril EPCRS) растворяют в 15 мл метанола в мерной колбе вместимостью 25 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 8 ч.

5. Объем пробы и чувствительность записи выбирают такими, чтобы высота пика каптоприла была около 2/3 шкалы самописца.

6. Проверка пригодности хроматографической системы.

Относительное стандартное отклонение для пяти последовательных инъекций раствора стандартного образца каптоприла должно быть не более 2,0%. Число теоретических тарелок для пика каптоприла при хроматографировании раствора стандартного образца каптоприла в подвижной фазе должно быть не менее 1000.

Хранение. Список Б. В сухом месте при комнатной температуре.

Срок годности 6 лет.

АПФ блокатор

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Пиридоксина гидрохлорид

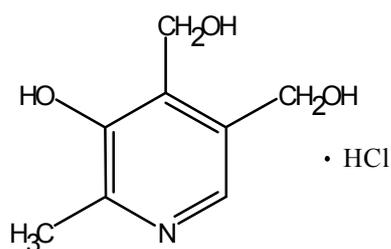
Таблетки 0,01 г

ФСП 42-00300144-00

Пиридоксин

вводится впервые

Пиридоксина гидрохлорид 2-метил-3-гидрокси-4,5-ди(гидроксиметил)-пиридина гидрохлорид) 0,01г,



СПЕЦИФИКАЦИЯ

На препарат Пиридоксина гидрохлорид (таблетки 0,01),

Показатели качества	Метод	Критерии качества
Описание	Визуально	Соответствует требованиям
Подлинность	Качественные определения	Соответствует требованиям
Средняя масса	Взвешивание. Должны соответствовать ГФ XI, вып. 2, с. 154	От 0,285 до 0,315 г Отклонение в массе ± 5 %
Растворение	ГФ XI, вып. 2, с. 154	В раствор через 45 мин должно перейти не менее 75% пиридоксина гидрохлорида от содержания в таблетке

Посторонние примеси	ТСХ	Единичной примеси не более 0,5%, сумма примесей не более 1,0%
Распадаемость	ГФ XI, вып. 2, с. 154	Не более 15 мин, в воде
Однородность дозирования	Спектрофотометрия, ГФ XI, вып. 2, с. 154, ГФ XI, вып. 2, с. 41, п.	От 0,0085 до 0,0115 г
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып. 2, с. 193 и изм. № 1, кат. 3 г	Допускается не более 1000 аэробных бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов в 1 г, при отсутствии <i>Esherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> . Не более 100 др. кишечных бактерий
Количественное определение	Спектрофотометрия или фотоколориметрия	От 0,009 до 0,011 г, считая на среднюю массу одной таблетки
Упаковка		По 50 таблеток в банке оранжевого стекла в пачке, 10 таблеток в контурной безъячейковой упаковке, в групповой упаковке, 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 15 контурных ячейковых упаковок № 10 в пачке
Маркировка		Соответствует
Срок годности		3 года
Хранение		В сухом, защищенном от

Состав на одну таблетку:

Пиридоксина гидрохлорида	– 0,010г
Глюкозы	– 0,268 г
Вспомогательных веществ (крахмал картофельный, кальция стеарат)	– до получения таблетки массой 0,3 г

Описание. Таблетки белого цвета, допускается незначительная мраморность. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность. 0,1 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл воды и фильтруют. К 0,5 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды, 2 мл аммиачного буферного раствора, 1 мл раствора 2,6-дихлорхинонхлоримида, 2 мл бутанола и встряхивают в течение 1 мин. В слое бутанола появляется голубое окрашивание.

К 0,5 мл того же фильтрата прибавляют 1 мл раствора кислоты борной, 2 мл аммиачного буферного раствора, 1 мл раствора 2,6-дихлорхинонхлоримида, 2 мл бутанола и встряхивают в течение 1 мин. В слое бутанола не должно появляться окрашивание.

Средняя масса. От 0,285 до 0,315 г. Определяют по ГФ XI, вып. 2, с. 154. Отклонение в массе отдельных таблеток допускается в пределах $\pm 5\%$ от средней массы.

Растворение. Проводят в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 154 на приборе типа 545-Р-АК-7 «Вращающаяся корзинка».

Условия испытания: среда – вода, объем 1000 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин.

1 таблетку помещают в корзинку и проводят растворение в течение 45 мин. Раствор фильтруют через фильтр «Миллипор» или «Владипор» с диаметром пор 0,45 мкм по ТУ 6-05-1924-82 или бумажный фильтр и охлаждают до 20°C.

Далее проводят определение в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 41, п.5, начиная со слов: «5 мл полученного раствора...».

Количество пиридоксина гидрохлорида, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot V \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100}{D_0 \cdot 1 \cdot 250 \cdot 100 \cdot c} = \frac{D_1 \cdot V \cdot a_0}{D_0 \cdot 50 \cdot c}, \text{ где:}$$

D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 D_0 – оптическая плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) пиридоксина гидрохлорида;
 V – объем растворителя, в мл;
 a_0 – навеска PCO пиридоксина гидрохлорида, в г;
 c – содержание пиридоксина гидрохлорида в одной таблетке, указанное на этикетке, в г.

В раствор через 45 мин должно перейти не менее 75 % пиридоксина гидрохлорида от содержания в таблетке.

Посторонние примеси. 0,3 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл воды в течение 5 мин и фильтруют через бумажный фильтр. 0,020 мл полученного раствора (около 20 мкг пиридоксина гидрохлорида) наносят на линию старта пластинки «Силуфол» или «Сорбфил» размером 10x15 см. На расстоянии 3 см в качестве свидетеля 1 наносят 0,010 мл раствора пиридоксина гидрохлорида в воде (около 0,2 мкг пиридоксина гидрохлорида) и в качестве свидетеля 2 – 0,005 мл (около 0,1 мкг пиридоксина гидрохлорида).

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе и помещают в хроматографическую камеру со смесью растворителей: ацетон-четырёххлористый углерод-тетрагидрофуран – 13,5 моль/л аммиак (65:13:13:9) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителя дойдет почти до края пластинки, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают 5% раствором натрия углекислого. Пластинку высушивают на воздухе и опрыскивают 0,1% раствором 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида в 95% этаноле. Содержание примесей оценивают сравнением пятен на хроматограмме. Пятна посторонних примесей по величине и интенсивности окраски не должны превышать пятно свидетеля 2 – не более 0,5 %, а в совокупности – не более 1,0%.

Примечание. 1. Приготовление раствора свидетеля. 0,2 г пиридоксина гидрохлорида (F.Hoffmann La Roche LTD. П-8-242 № 010763 от 13.01.99 или др. импортного, имеющего регистрационный номер МЗ РФ) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки тем же растворителем

и перемешивают. Раствор должен быть свежеприготовленным.

2. Приготовление 5% раствора натрия углекислого.

5 г натрия углекислого растворяют в смеси 70 мл воды и 30 мл 95% этанола.

3. Приготовление раствора 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида. 0,1 г 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида (ТУ 6-09-05889-78), перекристаллизованного из ацетона, растворяют в 100 мл этанола. Раствор хранят на холоду в банке оранжевого стекла. При появлении розового окрашивания раствор к применению не пригоден.

4. Проверка пригодности хроматографической системы.

Хроматографическая система считается пригодной, если при нанесении 0,005 мл раствора стандартного образца свидетеля (0,1 мкг пиридоксина гидрохлорида) на хроматограмме четко видно основное пятно.

Распадаемость. Не более 15 мин в воде. Определяют по ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Однородность дозирования. Определение проводят по ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Одну таблетку, растертую в порошок, количественно переносят водой в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в течение 10 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют. Далее проводят определение в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 41, п. 5, начиная со слов: «5 мл полученного раствора...».

Содержание пиридоксина гидрохлорида в одной таблетке должно быть от 0,0085 до 0,0115 г.

Микробиологическая чистота. Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 193 и Изменения № 1, категория 3 г. В 1 г препарата допускается не более 1000 аэробных бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов суммарно, при отсутствии *Escherichia coli*, *Salmonella*; допускается не более 100 других кишечных бактерий.

Количественное определение. Около 0,3 г (точная масса) порошка растертых таблеток количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде в течение 10 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 10 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой

до метки и перемешивают. Далее проводят определение в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 41, п. 5, начиная со слов: «5 мл полученного раствора...».

Содержание пиридоксина гидрохлорида должно быть от 0,009 до 0,011 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Срок годности. 3 года.

Витаминный препарат.

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

БУКАРБАН

таблетки

Каждая таблетка содержит 0,5 г карбутамида

Фирмы Хиноин

Страны Венгрия

Фармакологическое действие

Противодиабетическое средство

Срок годности

В течение 5 лет.

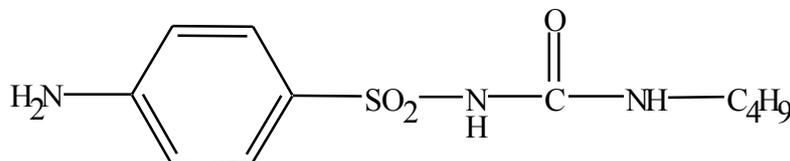
Действующее вещество:

N-(4-аминобензолсульфонил)-N'-н-бутилкарбамид

Международное свободное название:

Carbutamid

Структурная формула:



Эмпирическая формула: C₁₁H₁₇N₃O₃S

Молекулярная масса: 271,3

Описание. Плоские таблетки почти белого цвета. На одной стороне имеется маркировка «BUCARBAN». Диаметр 13 мм, высота 4,0 – 4,4 мм

Распадаемость. В воде при температуре $37\pm 2^\circ\text{C}$ таблетки должны распадаться в течение 15 минут. Испытание проводят согласно Венг. Фарм. VII изд. (приложение А).

Истираемость. Испытание проводят из 10 таблеток согласно требованиям Венг. Фарм. VII изд. (приложение Б). Потеря в массе не должна составлять более 3%.

Средняя и отдельная масса таблеток $0,58 \text{ г} \pm 5\%$, определённая при взвешивании 50 таблеток.

После определения средней массы таблетки взвешивают порознь. Отклонение от средней массы у 45 таблеток не должно быть более $\pm 3\%$.

Допустимое отклонение для 5 таблеток – не более $\pm 10\%$.

Подлинность

Одну таблетку смачивают несколькими каплями 2 моль/л раствора кислоты хлороводородной, затем ещё прибавляют 2 капли свежеприготовленного 1% раствора натрия нитрита. По истечении нескольких минут смачивают 3-4 каплями 1% раствора бета-нафтола в 2 моль/л растворе натрия гидроксида: появляется красное окрашивание.

Одну таблетку растирают в порошок в фарфоровом тигле с 2-3 крупинками натрия гидроксида и смешивают с 1-2 каплями воды, затем слегка нагревают: ощущается запах бутиламина.

Одну таблетку растирают в порошок и, взбалтывая с небольшим количеством 95% этанола, извлекают из неё действующее вещество. Раствор фильтруют и из фильтрата также с помощью 96% этанола готовят раствор концентрацией приблизительно 5 мк/мг. В кювете с толщиной слоя 10 мм определяют оптическую плотность раствора: при $268\pm 1 \text{ нм}$ наблюдается максимум оптической плотности.

Количественное определение. Определяют массу 20 таблеток и растирают их в порошок. Точную массу порошка таблеток около 1,16 г (прибл. 1,00 г действующего вещества) помещают в 200 мл химический стакан и прибавляют 5 мл раствора натрия гидроксида и 50 мл горячей воды. Раствор взбалтывают несколько минут, затем охлаждают, подкисляют 15-20 мл 20% раствора кислоты хлороводородной и разбавляют водой примерно до 100 мл.

Полученный раствор медленно титруют 0,5 моль/л титрованным раствором натрия нитрита потенциометрически, определяя конечную точку титрования с каломель-платиновой парой электродов.

1 мл 0,5 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 133,65 мг карбутамида $C_{11}H_{17}N_3O_3S$.

Фактор 0,5 моль/л раствора натрия нитрата устанавливают по аналитически чистой сульфаниловой кислоте ($C_6H_7NO_3S$).

0,60 г сульфаниловой кислоты растворяют в 20 мл воды, подкисляют приблизительно 15 мл 20% раствора кислоты хлороводородной и титруют раствором титранта, как описано выше.

Содержание действующего вещества рассчитывают на таблетку со средней массой.

Допустимое отклонение $\pm 5\%$.

Срок годности: 5 лет

Условия хранения: При комнатной температуре.

Противодиабетическое средство.

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

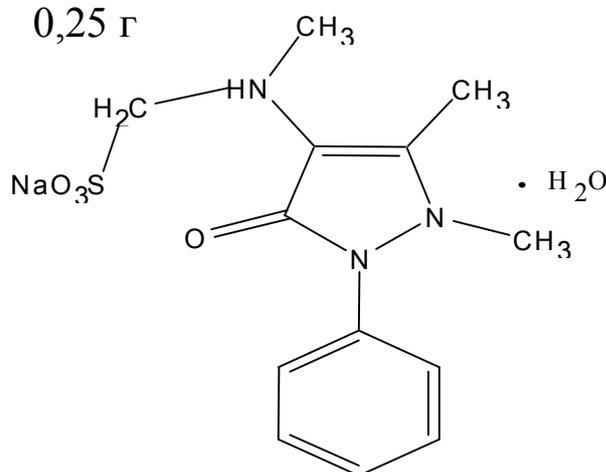
Таблетки «Андипал»

ФС 42- 3056-94

Состав на одну таблетку.

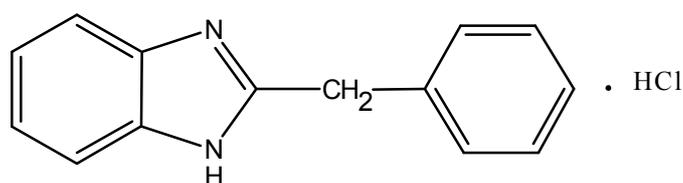
Анальгина

0,25 г

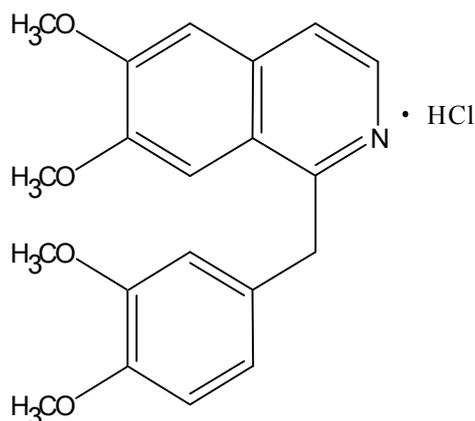


Дибазола

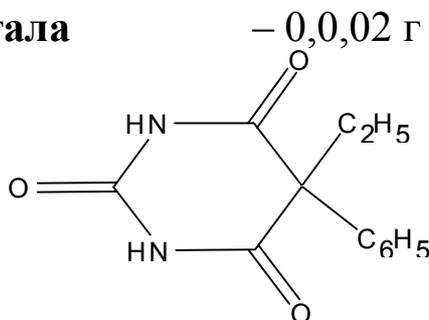
0,02 г



Папаверина гидрохлорида – 0,02 г



Фенобарбитала – 0,02 г



Вспомогательных веществ – достаточное количество
(крахмал, тальк, кислота до получения таблетки
стеариновая) массой 0,37 г

Описание. Таблетки белого или белого со слабо-жёлтым оттенком цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып.2, с.154.

Подлинность. 0,1 г порошка растёртых таблеток смачивают 2 каплями воды, прибавляют 5 мл 95% этанола и 0,5 мл разведённой кислоты хлороводородной, перемешивают. К полученному раствору прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора калия йодата; раствор окрашивается в малиновый цвет, при добавлении реактива окраска усиливается и выпадает бурый осадок (анальгин).

0,6 г порошка растёртых таблеток помещают на фильтр и обрабатывают эфиром 2 раза по 5 мл. Эфирные извлечения выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 2 мл 95% этанола, 40 мкл раствора кальция хлорида, 80 мкл раствора натрия гидроксида, 80 мкл раствора кобальта нитрата появляется сине-фиолетовое окрашивание (фенобарбитал).

Часть остатка, не растворившегося в эфире, переносят в фарфоровую чашку, смачивают 80 мкл кислоты азотной концентрированной; появляется жёлтое окрашивание, которое при нагревании на водяной бане переходит в оранжевое (папаверин).

Другую часть остатка растворяют в 5 мл воды, переносят в делительную воронку, прибавляют 1,5 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида и взбалтывают с 5 мл эфира в течение 2 мин. Эфирные извлечения фильтруют через фильтр с безводным натрием сульфатом в фарфоровую чашку. Эфир выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в 2 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, переносят в пробирку, прибавляют 60 мкл 0,1 моль/л раствора йода и энергично встряхивают, затем прибавляют ещё 3 мл воды и вновь встряхивают; выпадает красновато-серебристый осадок (дибазол).

Определение средней массы, распадаемости, талька и другие требования. Выдерживают требования, указанные в ГФ XI; вып.2, с.154.

Микробиологическая чистота. Должны выдерживать требования ГФ XI, вып.2, с.193.

В 1 г препарата допускается наличие не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов суммарно. Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Количественное определение. Около 0,2 г (точная масса) порошка растёртых таблеток помещают в высушенную колбу вместимостью 100 мл. Прибавляют 20 мл 95 % этанола, 5 мл 0,01 моль/л кислоты хлористоводородной, перемешивают и титруют 0,1 моль/л раствором йода до появления жёлтой окраски раствора, не исчезающей в течение 30 с.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01757 г $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ (анальгина), которого должно быть от 0,237 до 0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 0,75 г (точная масса) порошка растёртых таблеток помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл 95% этанола, 2 мл раствора аммиака концентрированного, 10 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, взбалтывают и оставляют на 15 мин. Выделившийся осадок количественно собирают на фильтре, промывают колбу и фильтр с осадком водой по 3 мл до отрицательной реакции на ион серебра.

Фильтр с осадком переносят в ту же колбу, прибавляю 5 мл раствора кислоты азотной (плотность 1,193-1,200) и нагревают до кипения. Раствор охлаждают, прибавляют 30 мл воды и титруют образовавшийся серебра нитрат из микробюретки 0,1 моль/л раствором аммония роданида (индикатор – квасцы железоаммонийные).

1 мл 0,1 моль/л раствора аммония роданида соответствует 0,02447 г $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$ (дибазола), которого должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 0,75 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в колбу вместимостью 50 мл и взбалтывают с эфиром 1 раз с 10 мл в течение 5 мин и 3 раза по 5 мл в течение 2 мин. Эфирные извлечения после отстаивания осторожно фильтруют в высушенную колбу вместимостью 100 мл.

Остаток, не растворившийся в эфире, сохраняют для последующего определения. Эфир выпаривают на водяной бане досуха.

Остаток растворяют в 10 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по тимоловому синему в диметилформамиде, и титруют из микробюретки 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида в метаноле и бензоле (1:4) до синего окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,02322 г $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (фенобарбитала), которого должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Нерастворившийся в эфире остаток растворяют в смеси 10 мл воды и 5 мл этанола при слабом взбалтывании в течение 3 мин. Сумму хлороводородных солей папаверина и дибазола титруют из микробюретки 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор – фенолфталеин).

Из объема раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование суммы дибазола и папаверина гидрохлорида, вычитают объём 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству найденного дибазола. Разность пересчитывают на папаверина гидрохлорид.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,03758 г $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ (папаверина гидрохлорида), которого должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте. Срок годности 2 года 6 месяцев.

Спазмолитическое, гипотензивное средство.

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Tabulettae «Bellalginum»

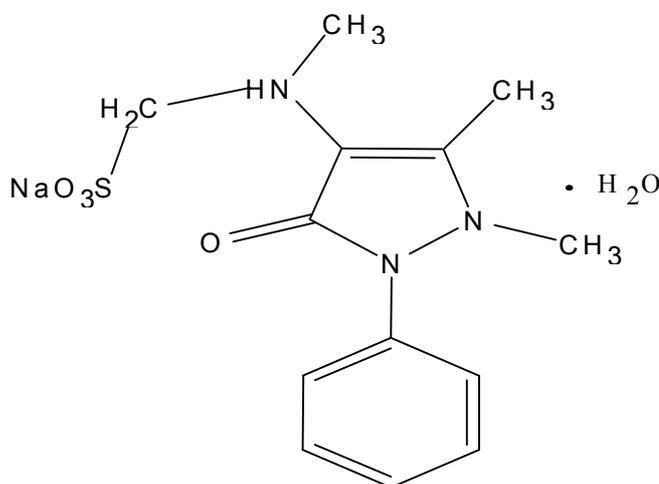
Таблетки «Беллалгин»

ФС 42-1731-92

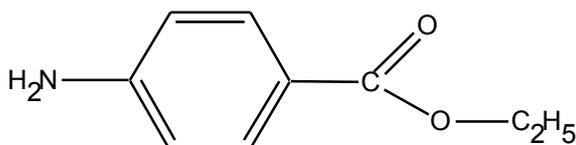
Взамен ФС 42-1731-81

Состав на одну таблетку.

Анальгина – 0,250 г



Анестезина – 0,250 г



Натрия гидрокарбоната – 0,100 г

Экстракта красавки (белладонны)

густого с содержанием алкалоидов

в пересчете на гиосциамин 1,5 % – 0,015 г

(ГФ X, ст. 255; импорт)

Вспомогательных веществ

(крахмал –

до получения таблетки массой

картофельный, тальк, кислота

0,72 г

стеариновая, эмульсия силиконовая

КЭ-10-12, масло вазелиновое)

Описание. Таблетки от светло-бурого до буровато-желтого с вкраплениями цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Подлинность. К 0,2 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл спирта 95%, 1 мл кислоты хлородородной разведенной, взбалтывают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора калия йодата; появляется малиновое окрашивание. При дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и выпадает бурый осадок.

0,05 г порошка растертых таблеток, смоченные по каплям кислотой хлороводородной разведенной до прекращения выделения углекислоты, после прибавления 2 мл воды дают характерную реакцию на ароматические первичные амины.

0,5 г порошка растертых таблеток дают характерную реакцию А на гидрокарбонаты.

Препарат дает характерную реакцию Б на натрий.

1 г порошка растертых таблеток обрабатывают водой 2 раза по 5 мл и фильтруют в делительную воронку. Водные извлечения обрабатывают 10 мл хлороформа, взбалтывая 2 мин; хлороформ, содержащий следы анестезина, отбрасывают. К водному извлечению прибавляют 0,5 мл раствора натрия гидроксида и взбалтывают с 10 мл хлороформа в течение 5 мин. Хлороформные извлечения переносят в другую делительную воронку и взбалтывают с 10 мл 1% раствора кислоты хлороводородной. К хлороводородному извлечению прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида, 10 мл хлороформа и взбалтывают в течение 3 мин. Затем хлороформные извлечения отделяют и хлороформ отгоняют на водяной бане. К остатку прибавляют 1 мл кислоты азотной концентрированной и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают и смачивают 0,2 мл 0,5 моль/л спиртового раствора калия гидроксида и 0,4 мл ацетона; появляется быстроисчезающее фиолетовое окрашивание.

Определение средней массы, распадаемости, талька, прочности таблеток на истирание и другие требования. Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Испытание на микробиологическую чистоту. Испытание проводится в соответствии с требованиями, указанными в ГФ XI, вып. 2, с. 193. Наличие числа бактерий в 1 г препарата не более 5000, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) – не более 100.

Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Количественное определение. Около 1,5 г (точная масса) порошка растертых таблеток обрабатывают на фильтре эфиром порциями по 10 мл до отсутствия пятна после испарения 0,25 мл последней эфирной вытяжки. Эфирные извлечения отгоняют, остаток растворяют в 10 мл кислоты хлороводородной разведенной при нагревании на теплой водяной бане и охлаждают. Раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки, тщательно перемешивают и фильтруют. В 25 мл фильтрата проводят определение, как указано в статье «Нитритометрия» (ГФ XI, вып. I, с. 190). В качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г $C_9H_{11}NO_2$ (анестезина), которого должно быть от 0,237 до 0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Остаток на фильтре, не растворившийся в эфире, переносят с помощью спирто-водной смеси в соотношении 1:1 (по объему) в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют и доводят объем раствора этой же смесью до метки, перемешивают, фильтруют и заполняют бюретку приготовленным раствором.

В колбу для титрования вносят 25 мл 0,01 моль/л раствора йода или калия йодата, 1 г калия йодида, 4 мл 1 моль/л раствора кислоты серной и выделившийся йод тотчас титруют приготовленным раствором до обесцвечивания (индикатор – раствор крахмала).

1 мл 0,01 моль/л раствор йода или калия йодата соответствует 0,001757 г с $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ (анальгина), которого должно быть от 0,237 до 0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 0,7 г (точная масса) порошка растертых таблеток растворяют в 15 мл воды и фильтруют. Колбу и фильтр промывают водой 2 раза по 5 мл, присоединяя их к основному фильтрату и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной (индикатор – метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной соответствует 0,008401 г $NaHCO_3$ (натрия гидрокарбоната), которого должно быть от 0,09 до 0,11 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 1,5 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в стакан вместимостью 50 мл, смачивают 10 каплями раствора аммония гидроксида, размешивают стеклянной палочкой до получения однородной массы, прибавляют 30,0 г натрия сульфата безводного, вновь тщательно размешивают до образования однородной порошкообразной массы и извлекают эфиром 5 раз по 5 мл.

Эфирные извлечения фильтруют через 2,0 г натрия сульфата безводного в колбу вместимостью 100 мл и выпаривают досуха. Остаток растворяют в 20 мл хлороформа, переносят в делительную воронку, прибавляют 20 мл буферного раствора с рН 7,5, 1,2 мл раствора бромтимолового синего и извлекают в течение 10 мин. Хлороформные извлечения отделяют в мерную колбу вместимостью 100 мл. Извлечения хлороформом повторяют еще 2 раза, по 20 мл каждый раз. Затем в колбу прибавляют 25 мл раствора кислоты борной, доводят объем раствора 95% этанолом до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 436 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО) атропина.

Содержание суммы алкалоидов в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 50}, \text{ где:}$$

D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО атропина;

a_1 – навеска препарата, в г;

b – средняя масса таблетки, в г;

a_0 – навеска РСО, в г.

Содержание алкалоидов в пересчете на гиосциамин должно быть от 0,00019 до 0,00026 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечания: I. Приготовление раствора РСО атропина.
Около 0,0263 г (точная масса) атропина сульфата (ФС 42-

2615-89), высушенного при 105°C до постоянной массы (что соответствует 0,0225 г атропина-основания), растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл. 2 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 8 мл воды, 0,5 мл раствора аммония гидроксида и извлекают эфиром 3 раза по 20 мл. Эфирные извлечения последовательно фильтруют через 2,0 г натрия сульфата безводного в колбу вместимостью 100 мл. Эфир осторожно отгоняют на водяной бане. Остаток растворяют в 20 мл хлороформа, переносят в делительную воронку и далее поступают так, как это указано при проведении определения в таблетках.

Раствор используют свежеприготовленным.

2. Приготовление буферного раствора рН 7,5. 7,5 мл 0,1 моль/л раствора кислоты лимонной помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,2 моль/л раствором натрия фосфата двузамещенного до метки.

Раствор годен в течение 3 мес.

3. Приготовление 0,2 моль/л раствора натрия фосфата двузамещенного. Натрия фосфат двузамещенный дважды перекристаллизовывают из воды и сушат до постоянной массы в эксикаторе над кальция хлоридом. 35,60 г натрия фосфата перекристаллизованного растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1 л.

Раствор годен в течение 2 мес.

4. Приготовление 0,1 моль/л раствора кислоты лимонной.

Кислоту лимонную дважды перекристаллизовывают из воды и сушат между листами фильтровальной бумаги, меняя последнюю до тех пор, пока отдельные кристаллы не перестанут прилипать к стеклянной палочке. 21,01 г кислоты лимонной перекристаллизованной растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1 л.

Раствор годен в течение 2 мес.

5. Приготовление раствора бромтимолового синего. 0,15 г бромтимолового синего и 0,15 г натрия карбоната безводного растворяют в воде при нагревании на водяной бане и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Раствор годен в течение 1 мес.

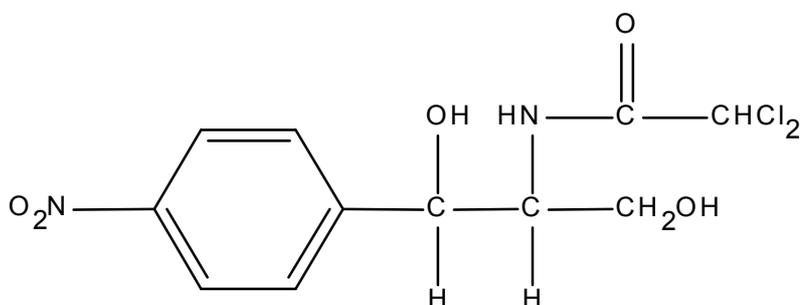
6. Приготовление раствора кислоты борной. 0,5 г кислоты борной растворяют при нагревании на водяной бане в смеси, состоящей из 25 мл 95% этанола и 20 мл воды, охлаждают и доводят объем раствора 95% этанола до 250 мл. Раствор годен в течение 6 мес.

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Tabulettae Levomycetini 0,25 aut 0,5

Таблетки левомецетина 0,25 г и 0,5 г

Левомецетин D-(-)-трео-1-(4-Нитрофенил)-2-дихлорацетиламинопропандиол -1,3)



Состав на одну таблетку.

Левомецетина – 0,25 г или 0,5 г

Вспомогательных веществ
(крахмала картофельного,
поливинилпирролидона
низкомолекулярного
медицинского,
кальция стеариновокислого)

– 0,275 г или 0,550

Описание. Таблетки белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Таблетки левомецетина 0,25 г и 0,5 г плоскоцилиндрической формы с фаской и риской. Геометрические размеры таблеток, согласно требованиям ОСТ 64-072-39, составляют: 9,0±0,3 мм и 12,0±0,3 мм - диаметр. 3,0±0,4 мм и 3,8±0,5 мм – высота, для дозировок 0,25 г и 0,5 г, соответственно.

Подлинность. Ультрафиолетовый спектр раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 230 до 350 нм имеет максимум поглощения при 278 ± 2 нм.

К 0,1 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл натрия гидроксида и нагревают; появляется желтое окрашивание, переходящее при дальнейшем нагревании в оранжевое. При кипячении этого раствора окраска усиливается, выделяется кирпично-красный осадок (левомицетин).

Полученный раствор с осадком охлаждают и фильтруют. Фильтрат после подкисления кислотой азотной дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

Определение средней массы проводят по методике ГФ XI, вып. 2, с. 154. Средняя масса таблеток для дозировок 0,25 г и 0,5 г составляет 0,275 г и 0,550 г соответственно. Отклонение средней массы для дозировки 0,25 г – от 0,271 до 0,279 г, для дозировки 0,5 г – от 0,542 до 0,558 г.

Прочность таблеток на истирание. Препарат выдерживает требования ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Распадаемость. Определение проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154, с использованием дисков.

Растворение. Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Среда – 0,1 моль/л раствор кислоты хлороводородной, объем – 900 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время проведения испытания – 30 мин.

В корзинку помещают 1 таблетку. Через 30 мин раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата, 6 мл фильтрата для таблеток с дозировкой 0,25 г или 3 мл фильтрата для таблеток с дозировкой 0,5 г переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО) левомицетина.

В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлороводородной.

Содержание левомецетина, перешедшего в раствор, в процентах (X) вычисляют по формулам:

для таблеток левомецетина 0,25 г:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 300 \cdot A}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100}$$

для таблеток левомецетина 0,5 г:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 600 \cdot A}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100}, \text{ где:}$$

D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО;

a_1 – содержание левомецетина, указанное на этикетке, в г;

a_0 – навеска РСО левомецетина, в г;

A – содержание левомецетина в РСО, в %;

100 – коэффициент, учитывающий перевод % в г.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 85,0% левомецетина от количества, указанного на этикетке.

Примечание. Приготовление раствора РСО левомецетина. 2 мл

раствора «А», приготовленного, как указано в разделе «Количественное определение», помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной до метки (раствор Б).

Раствор Б должен быть свежеприготовленным.

Посторонние примеси. 0,22 г порошка растертых таблеток встряхивают с 10 мл 95% этанола в течение 10 мин и фильтруют.

0,01 мл (200 мкг) полученного раствора наносят на линию старта пластинки «Силуфол» УФ-254 размером 7,5x15 см. Рядом в качестве свидетеля наносят 0,005 мл (1 мкг) 0,02% раствора левомецетина в 95% этаноле (раствор А) и 0,01 мл (0,2 мкг) 0,002% раствора левомецетина в 95% этаноле (раствор Б). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, затем

помещают в камеру со смесью растворителей хлороформ – метанол – вода (90:10:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и просматривают в УФ-

свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого препарата может наблюдаться не более трех посторонних пятен. Любое пятно посторонней примеси не должно превышать по совокупности величины и интенсивности окраски пятна от нанесения раствора А (не более 0,5% каждой примеси в препарате).

Испытание считается действительным, если на хроматограмме раствора Б наблюдается светло-розовое пятно на уровне пятна от нанесения раствора А.

Примечание. Приготовление растворов левомецетина-свидетеля. 0,02 г левомецетина (ФС 42-2786-91) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 95% этанола и перемешивают, затем доводят объем раствора 95% этанолом до метки и перемешивают (раствор А).

2,5 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят 95 % этанолом до метки (раствор Б).

Растворы применяют свежеприготовленными.

Микробиологическая чистота. Испытания проводят согласно требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 193 и изменения № 1 категории 3 г. Для испытания таблеток левомецетина 0,5 г (0,25 г) используется метод мембранной фильтрации через префильтр с последующим отмыванием мембран пятью порциями по 100 мл 5% пептонной воды.

Количественное определение. Около 0,09 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл 95% этанола, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. 2 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО) левомецетина.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание левомецетина в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot A \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100}, \text{ где:}$$

D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО;

a_1 – навеска препарата, в г;

a – навеска РСО левомецетина, в г;

b – средняя масса таблетки, в г;

A – содержание левомецетина в РСО, в %;

100 – коэффициент, учитывающий перевод % в г.

Содержание $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ (левомецетина) соответственно должно быть от 0,238 до 0,262 г или от 0,475 до 0,525 г для дозировок 0,25 г и 0,5 г соответственно.

Примечание. Приготовление раствора РСО левомецетина.

Около 0,075 г (точная масса) левомецетина (ФС 42-2786-91) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл 95% этанола, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора водой до метки (раствор А). Срок годности раствора А 14 суток.

2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствор водой до метки (раствор Б). Раствор Б должен быть свежеприготовленным

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

Срок годности 5 лет.

Антибиотик.

Капсулы

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

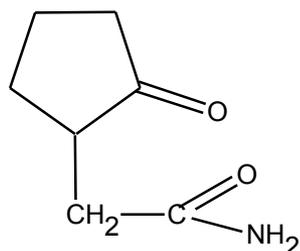
Piracetamum 0.4 in capsulis

Пирацетам 0,4 г в капсулах

ФС 42-2127-83

взамен ВФС 42-809-79

Пирацетам – 2-Оксо-1-пирролидинилацетамид



Состав на одну капсулу.

Пирацетама (ФС 42-1943-82)	– 0,4 г
Кальция стеарата (ТУ б-09-4233-76)	– 0,0043 г
Магния карбоната основного (ГФ X, ст. 382)	– до массы содержимого капсулы 0,43

Описание. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета. Капсулы белого цвета. По внешнему виду капсулы должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 143.

Подлинность. Около 2 г содержимого капсул помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, взбалтывают с 80 мл воды и фильтруют (раствор А). 2 мл раствора А помещают в пробирку, прибавляют 1 мл 30% раствора натрия гидроксида и нагревают на водяной бане до кипения. Выделившийся аммиак обнаруживают по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

10 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 230 до 350 нм не имеет выраженных максимумов.

Определение средней массы. Взвешивают вместе 20 неоткрытых капсул и вычисляют среднюю массу капсулы с содержимым. Затем взвешивают отдельно каждую неоткрытую капсулу. Отклонение массы каждой неоткрытой капсулы должно быть не более $\pm 10\%$ от средней массы капсулы с содержимым.

Открывают те же 20 капсул, осторожно, без потерь высыпают содержимое каждой капсулы отдельно, взвешивают и вычисляют среднюю массу содержимого капсулы. Масса содержимого каждой капсулы не должна отличаться от вычисленной средней массы и массы содержимого капсулы, указанной в разделе «Состав на одну капсулу», более чем на $\pm 10\%$. Смесь содержимого 20 капсул используют для количественного определения.

Распадаемость. Не более 30 минут в воде по методу, описанному в ГФ XI, вып. 2, с. 143.

Посторонние примеси. 0,22 г содержимого капсул растворяют в 5 мл метанола. 0,01 мл (400 мкг) полученного раствора микропипеткой наносят на линию старта пластинки «Силуфол» УФ-254. Рядом в качестве свидетеля наносят 0,01 мл (2 мкг) 0,02% раствора пирацетама в метаноле. Пластинку с нанесенными пробами подсушивают в течение 5 минут на воздухе, помещают в камеру со

смесью растворителей: хлороформ – метанол – ледяная уксусная кислота (80:20:3) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 минут, а затем помещают в камеру для хлорирования над смесью 1,5% раствора калия перманганата – кислота хлороводородная концентрированная (1:1). Через 10 минут пластинку вынимают из камеры, выдерживают в вытяжном шкафу в течение 30 минут и опрыскивают раствором о-толидина. Пятна посторонних примесей не должны по совокупности величины и интенсивности окраски превышать пятно свидетеля (не более 0,5%).

Примечание. Приготовление раствора о-толидина. 0,160 г о-толидина (ТУ 6-09-14-1991-78 ч.д.а.) растворяют в 30 мл ледяной уксусной кислоты, доводят объем раствора водой до 500 мл и прибавляют 1 г калия йодида. Раствор годен в течение 3 месяцев.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г содержимого капсул (точная масса) сушат при температуре от 100 до 105°C до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 1%.

Количественное определение. Около 0,16 г (точная масса) содержимого капсул помещают в колбу Кьельдаля. Прибавляют 4 мл воды и присоединяют колбу к прибору Кьельдаля. Прибавляют постепенно из делительной воронки 45 мл 30% раствора натрия гидроксида и отгоняют аммиак в приемник, в который предварительно наливают 15 мл раствора борной кислоты и 0,5 мл смешанного индикатора. Отгонку ведут до получения приблизительно 150 мл отгона. Титруют отгон 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,01422 г $C_6H_{10}N_2O_2$ (пирацетама), которого должно быть не менее 0,36 и не более 0,44 г, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

Срок годности. 3 года.

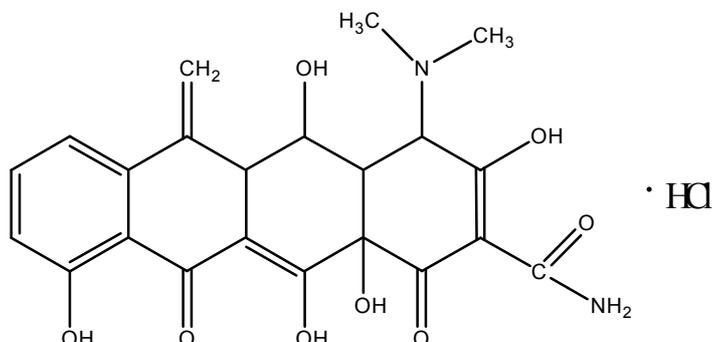
Психотропное («ноотропное») средство.

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Doxycyclini hydrochloridum
0,05, 0,1 и 0,2 in capsullis

ВФС 42-2533-97

Доксициклина гидрохлорид
0,05, 0,1 и 0,2 в капсулах



Описание. Содержимое капсул – порошок желтого цвета с белыми вкраплениями. Капсулы желтого цвета: № 0 – для доксициклина гидрохлорида 0,2 г, № 1 – для доксициклина гидрохлорида 0,1 г и № 3 – для доксициклина гидрохлорида 0,05 г. Размер капсул соответствует требованиям ТУ 64-3-238-88. По внешнему виду капсулы должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 143.

Подлинность. 30 мг тщательно растертого содержимого капсул растворяют в 5 мл метанола; дают раствору отстояться (раствор 1).

Готовят 0,2% раствор Государственного стандартного образца доксициклина гидрохлорида в метаноле (раствор 2).

По 5 мкл каждого из растворов 1 и 2 микропипеткой наносят на линию старта стеклянной пластинки размером 6x12 см с закрепленным слоем силикагеля марки КСКГ (ГОСТ 3956-76) или по 2,5 мкл растворов 1 и 2 микропипеткой наносят на пластинку «Sorbfil» (или аналогичную). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5-10 мин, затем помещают в камеру со смесью растворителей: этилацетат – ацетон – вода в соотношении 20:19:1 и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет 8–10 см, пластинку вынимают из камеры, высушивают на воздухе в течение 10 мин, затем хроматограмму выдерживают в парах аммиака в течение 5 мин и просматривают в свете УФ-лампы при длине волны 366 нм.

На хроматограмме должно быть видно желтое пятно препарата на одном уровне с основным пятном Государственного стандартного образца.

Примечание. 1. Подготовка сорбента. Силикагель марки КСКГ по ГОСТ 3956-76 размалывают на шаровой мельнице в течение 4 ч. 100 г размолотого силикагеля суспендируют в 500 мл 18% раствора кислоты хлороводородной, нагревают на песчаной бане в течение 3 ч, после отстаивания декантируют, затем силикагель промывают многократно водой до слабо-розового окрашивания по конго-красному. Далее силикагель суспендируют с 500 мл 1% раствора динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б, ГОСТ 10652-73), снова нагревают на песчаной бане в течение 2 ч.

Очищенный таким образом силикагель тщательно промывают водой, метанолом и высушивают при температуре от 100 до 110°C. Порошок просеивают через сито с размером отверстий 0,1 мм по ГОСТ 4403-91. Используют фракцию не более 0,1 мм. Срок хранения силикагеля, обработанного описанным методом, 2 мес.

2. Приготовление хроматографической пластинки.

Для приготовления хроматографической пластинки размером 6x12 см в ступке смешивают 1 г силикагеля и 6 мл 0,1 моль/л раствора Трилона Б с рН от 4,5 до 4,8 (рН раствора доводят 10% раствором натрия гидроксида). Хорошо размешанную смесь выливают на чистую пластинку, быстро разравнивают сначала пестиком, а потом плавными покачиваниями, сушат при комнатной температуре в течение 2-3 ч. Пластинку активируют в сушильном шкафу в течение 1 ч при температуре от 110 до 120°C.

3. Приготовление 0,1 моль/л раствора Трилона Б. 3,72 г Трилона Б (ГОСТ 10652-73) растворяют в 100 мл воды, рН полученного раствора определяют потенциометрически (ГФ XI, вып. 1, с. 113). В случае необходимости доводят рН до 4,5 10% раствором натрия гидроксидом.

Раствор годен к употреблению в течение 3-мес.

Препарат дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

Испытание на светопоглощающие примеси. Содержимое капсул тщательно растирают и растворяют в достаточном количестве смеси 1 моль/л раствора кислоты хлороводородной и метанола (1:99), чтобы получить 1% раствор доксицилина гидрохлорида. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр. Измеряют

оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 490 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения указанную смесь растворителей.

Оптическая плотность должна быть не более 0,1.

Определение средней массы. Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 143. Отклонение массы содержимого каждой капсулы от средней массы не должно превышать $\pm 10\%$ и составляет 0,153–0,187 г для доксициклина гидрохлорида 0,05 г; 0,306–0,374 г для доксициклина гидрохлорида 0,1 г и 0,486–0,594 г для доксициклина гидрохлорида 0,2 г. Отклонение массы каждой капсулы с содержимым не должно превышать $\pm 10\%$ от средней массы.

Распадаемость. Не более 20 мин в воде по методу, описанному в ГФ XI, вып. 2, с. 143.

Растворение. Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154. Среда растворения – 0,01 моль/л раствор кислоты хлороводородной, объем раствора – 1 л, скорость вращения «корзинки» – $1,67 \text{ C}^{-1}$ (100 об/мин), время растворения – 45 мин.

10 мл фильтрата (для капсул с содержимым 0,05 г), 5 мл фильтрата (для капсул с содержимым 0,1 г) и 2,5 мл фильтрата (для капсул с содержимым 0,2 г) вносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 0,01 моль/л раствором кислоты хлороводородной до метки. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 0,01 моль/л раствор кислоты хлороводородной.

Готовят раствор рабочего стандартного образца доксициклина гидрохлорида в 0,01 моль/л растворе кислоты хлороводородной, содержащей 10 мкг активного вещества в 1 мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора рабочего стандартного образца при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 0,01 моль/л раствор кислоты хлороводородной.

Содержание доксициклина гидрохлорида в растворе в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_0}{D_1} \cdot 100, \text{ где:}$$

D_0 – величина оптической плотности раствора испытуемого образца;
 D_1 – величина оптической плотности раствора рабочего стандартного образца.

Количество доксициклина гидрохлорида, перешедшее в раствор из капсул через 45 мин, должно быть не менее 80% от указанного на этикетке.

Вода. Не более 5,0%. Определяют по методу К.Фишера с титром от 1,0 до 1,2 мг воды на 1 мл в точной навеске препарата около 0,35 г. Конец титрования определяют электрометрически (ГФ XI, вып.1, с. 176).

Испытание на микробиологическую чистоту. Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып.2, с. 193.

Испытание на микробиологическую чистоту включает следующие разделы:

- количественное определение общего числа грибов;
- выявление и идентификацию микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus (ГФ XI, вып. 2, с. 197).

В 1 г капсул доксициклина гидрохлорида 0,1 г и 0,2 г допускается не более 100 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно); в 1 г капсул доксициклина гидрохлорида 0,05 г допускается не более 50 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Изменение к ГФ XI, вып. 2, с. 19. Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.

Приготовление суспензии для определения общего числа грибов проводится в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 195. Из полученной суспензии 1:10 (3 г капсул доксициклина гидрохлорида + 30 мл буферного раствора) производят посев на чашки Петри в среде N 2. Время инкубирования 5 суток при температуре 20–25° С (ГФ XI, вып. 2, с. 193-200).

Определение однородности дозирования. Испытание проводят для капсул с содержанием доксициклина гидрохлорида 0,05 г в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 143.

Содержание действующего вещества не должно отклоняться от номинального более чем на $\pm 15\%$.

Количественное определение. Активность тщательно растертого содержимого капсул определяют методом диффузии в агар с тест - микробом *Bacillus subtilis* вариант Л₂ по Государственному стандартному образцу доксицилина гидрохлорида, ГФ XI, вып. 2, с. 202, 210.

Содержание доксицилина гидрохлорида в одной капсуле в пересчете на среднюю массу содержимого капсулы должно быть не менее 90% и не более 110% от количества, указанного на этикетке.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Срок годности 4 года.

Антибиотик.

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Антигриппин, капсулы

СПЕЦИФИКАЦИЯ

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
Описание	Визуальный	Капсулы А твердые желатиновые № 0 (окрашенные пищевыми красителями в желтый или другие цвета). По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып 2, ст. 143. Содержимое капсул – порошок или гранулы зеленовато-желтого цвета. Капсулы Б твердые желатиновые № 0 белого цвета. По внешнему виду должны соответствовать

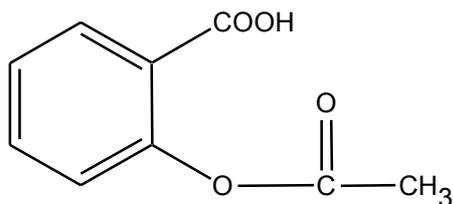
		требованиям ГФ XI, вып 2, ст. 143. Содержимое капсул – порошок или гранулы белого цвета.
Средняя масса содержимого капсул	ГФ XI, вып 2, ст. 143.	От 0,522 до 0,638 г – капсула А От 0,342 до 0,418 г – капсула Б
Отклонение в массе содержимого каждой капсулы	ГФ XI, вып 2, ст. 143.	± 10%
Подлинность	Спектрофотометрия Качественные реакции	Положительная
Однородность дозирования	Спектрофотометрия Аргентометрия	±15% от среднего содержания рутина в капсуле А ±15% от среднего содержания димедрола в капсуле Б
Посторонние примеси	ТСХ	Не более 0,5% (капсулы Б)
Распадаемость	ГФ XI, вып. 2, ст. 143.	Не более 20 мин
Растворение	Кислотно-основное титрование Йодиметрия	Не менее 75% за 45 мин (капсулы А)
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып. 2, ст. 193.	Категория 3 г
Количественное определение	Кислотно-основное титрование Йодиметрия Спектрофотометрия Трилонометрия	Капсула А: кислоты ацетилсалициловой от 0,225 до 0,275 г, кислоты аскорбиновой от 0,27 до 0,33 г, рутина от 0,018 до 0,022 г

		Капсула Б: аналгина от 0,225 до 0,275 г, кальция глюконата от 0,09 до 0,11 г, димедрола от 0,016 до 0,024 г
Упаковка		По 10 капсул, окрашенных пищевыми красителями, в контурную ячейковую упаковку (капсула А) По 10 капсул белого цвета в контурную ячейковую упаковку (капсула Б). 2 упаковки (одну А и одну Б) в пачку картонную с инструкцией по применению.
Маркировка		
Транспортирование	ГОСТ 17768-90	
Хранение		Список Б. В сухом, защищенном от света месте
Срок годности		2 года

Капсула А:

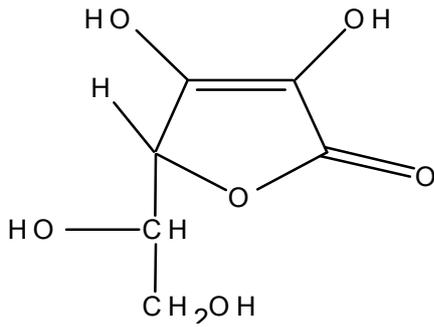
Ацетилсалициловой кислоты

0,25 г



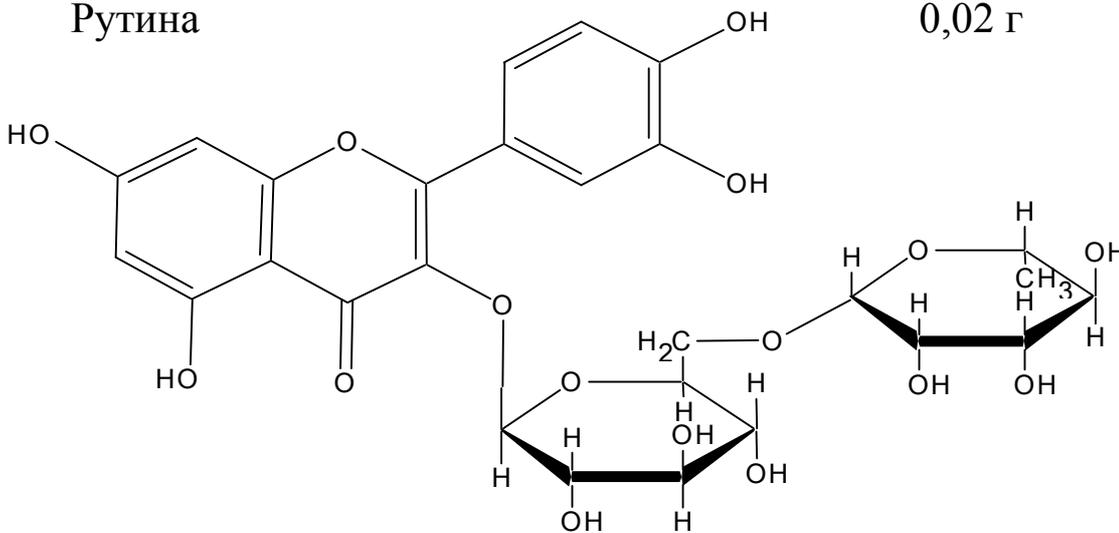
Аскорбиновой кислоты

0,30 г



Рутина

0,02 г



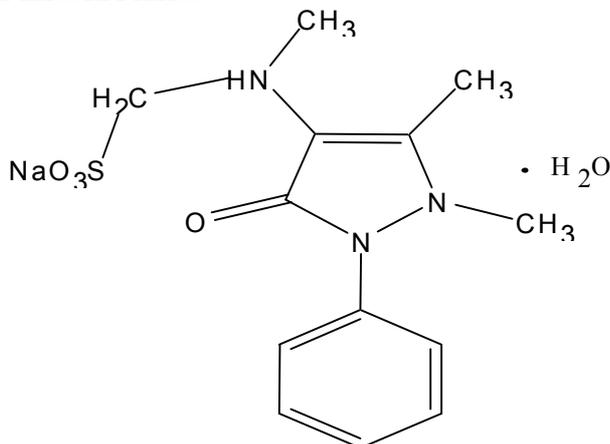
Вспомогательных веществ
(сахар, крахмал, тальк, кальций
стеариновокислый)

до получения капсулы
массой 0,58 г.

Капсула Б:

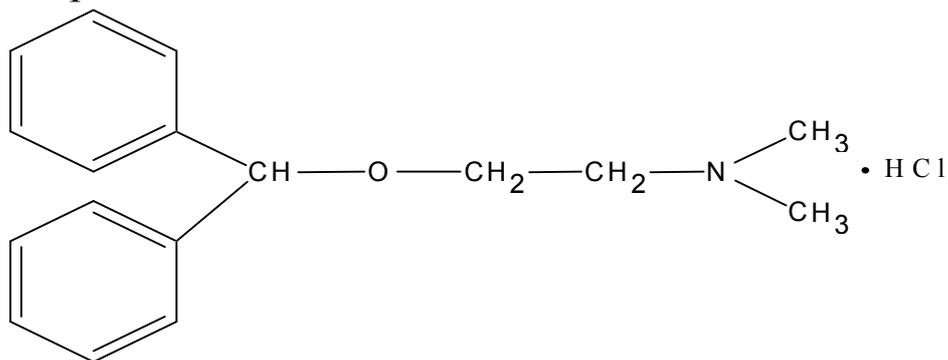
Анальгина

0,25 г



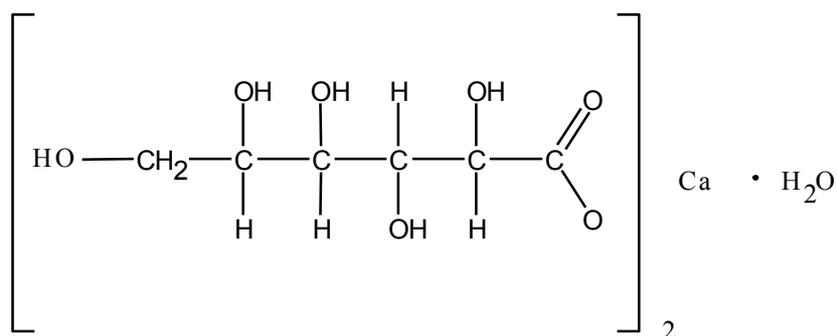
Димедрола

0,02 г



Кальция глюконата

0,10 г



Вспомогательных веществ

(сахар, крахмал, тальк, кальций
стеариновокислый)

до получения капсулы
массой 0,38 г.

Описание. Капсулы А твердые желатиновые № 0 (окрашенные пищевыми красителями в желтый или другие цвета). По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 143. Содержимое капсул – порошок или гранулы зеленовато-желтого цвета.

Капсулы Б твердые желатиновые № 0 белого цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 143. Содержимое капсул – порошок или гранулы белого цвета.

Средняя масса содержимого капсулы. Определение средней массы проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 143. Отклонение массы каждой не открытой капсулы должно быть не более $\pm 10\%$ от средней массы капсулы с содержимым.

Отклонение массы содержимого каждой капсулы от средней массы не должно превышать $\pm 10\%$ и составляет: капсулы А – 0,522–0,638 г, капсулы Б – 0,342–0,418 г.

Капсулы А

Подлинность. К 0,05 г содержимого капсул прибавляют 0,2 мл раствора формальдегида в концентрированной кислоте серной (реактив Марки) и слегка нагревают; появляется красное окрашивание (кислота ацетилсалициловая).

0,05 г содержимого капсул растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора серебра нитрата; появляется темный осадок (кислота аскорбиновая).

Подлинность рутина устанавливается при количественном определении.

Однородность дозирования рутина. Анализ проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Содержимое одной капсулы количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл 95% этанола и растворяют при нагревании на водяной бане. Охлаждают и далее проводят определение, как указано в разделе «Количественное определение».

Содержание рутина в каждой капсуле, подвергнутой испытанию, должно отвечать требованиям ГФ XI изд., вып. 2, с. 154.

Растворение. Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154, используя прибор типа «Вращающаяся корзинка». Среда растворения – вода очищенная, объем среды растворения – 1000 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – 45 мин.

Для испытания в корзинку помещают 1 капсулу.

Через 45 мин из центра сосуда для растворения отбирают 250 мл.

Кислота ацетилсалициловая, кислота аскорбиновая. 250 мл полученного раствора взбалтывают с 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину этанола и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида с индикатором фенолфталеином (V).

2. *Кислота аскорбиновая.* К оттитрованной по п.1 жидкости прибавляют 1 мл крахмала и титруют 0,1 моль/л раствором йода до синего окрашивания (V₁).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0088 г кислоты аскорбиновой.

Содержание кислоты аскорбиновой (X), высвободившейся из одной капсулы, в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V_1 \cdot 0,0088 \cdot 1000 \cdot 100}{250 \cdot a} = \frac{V \cdot 0,0088 \cdot 400}{a}, \text{ где:}$$

V_1 – объем 0,1 моль/л раствора йода, израсходованный на титрование, в мл;

250 – объем раствора препарата, взятый на титрование, в мл;

a – масса кислоты аскорбиновой, указанная в разделе «Состав на одну капсулу», в г.

Количество кислоты аскорбиновой, перешедшее в раствор через 45 мин, должно быть не менее 75% от количества, указанного в разделе «Состав».

Содержание кислоты ацетилсалициловой (X), высвободившейся из одной капсулы, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{\left(V - \frac{V_1}{2}\right) \cdot 0,01802 \cdot 1000 \cdot 100}{250 \cdot a} = \frac{\left(V - \frac{V_1}{2}\right) \cdot 0,01802 \cdot 400}{a},$$

где V – объем 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование суммы кислот, в мл;

V_1 – объем 0,1 моль/л раствора йода, израсходованный на титрование кислоты аскорбиновой, в мл;

250 – объем раствора препарата, взятый на титрование, в мл;

1000 – объем среды растворения, в мл;

a – масса кислоты ацетилсалициловой, указанная в разделе «Состав на одну капсулу», в г.

Количество кислоты ацетилсалициловой, перешедшее в раствор через 45 мин., должно быть не менее 75% от количества, указанного в разделе «Состав».

Количественное определение.

1. Кислота ацетилсалициловая, кислота аскорбиновая.

Около 0,1 г (точная масса) смеси содержимого капсул взбалтывают с 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину этанола и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида с индикатором фенолфталеином (V мл).

2. *Кислота аскорбиновая.* К оттитрованной по п. 1 жидкости прибавляют 1 мл раствора крахмала и титруют 0,1 моль/л раствором йода до синего окрашивания (V_1 мл).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0088 г кислоты аскорбиновой.

Содержание кислоты аскорбиновой в одной капсуле должно быть от 0,27 до 0,33 г.

3. *Кислота ацетилсалициловая.* Содержание кислоты ацетилсалициловой (X) в одной капсуле в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{\left(V - \frac{V_1}{2}\right) \cdot 0,01802}{a}, \text{ где:}$$

a – масса навески препарата, взятой для титрования суммы компонентов, в г;

b – средняя масса содержимого капсул, в г.

Содержание кислоты ацетилсалициловой в одной капсуле должно быть от 0,225 г до 0,275 г, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы.

4. *Рутин.* Около 0,26 г содержимого капсул (точная масса) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл 95% этанола и растворяют при нагревании на водяной бане. Охлаждают, доводят объем раствора этанолом до метки. 1 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят этанолом до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 363 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют 95% этанол.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) рутина.

Содержание рутина в граммах (A) вычисляют по формуле:

$$A = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a}, \text{ где:}$$

D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора PCO;

a_0 – навеска PCO рутина, в г;

a – навеска препарата, в г;
b – средняя масса капсулы, в г.

Содержание $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ (рутина) должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной капсулы.

Примечание. Приготовление раствора РСО рутина 0,025 г (точная масса) рутина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл 95% этанола и растворяют при нагревании на водяной бане. Охлаждают, доводят раствор этанолом до метки (раствор А). Срок годности раствора – 14 суток.

1 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора этанолом до метки (раствор Б).

Раствор Б должен быть свежеприготовленным.

Капсулы Б

Подлинность. К содержимому белой капсулы прибавляют 0,25 мл 1% раствора дифенилкарбазида в кислоте серной концентрированной; появляется ярко-оранжевое окрашивание; затем прибавляют 0,2 мл воды, 1,5 мл хлороформа, взбалтывают и фильтруют, хлороформный слой должен быть желтого цвета (димедрол).

К 0,12 г содержимого капсул прибавляют 3 мл воды, взбалтывают в течение 1 мин, прибавляют 2 мл кислоты хлороводородной и нагревают в течение 2 мин на кипящей водяной бане. Ощущается запах серы диоксида. После охлаждения прибавляют 1 мл концентрированного раствора железа (III) хлорида. Появляется вишневое окрашивание (анальгин).

Крупинка порошка содержимого капсул, смоченная кислотой хлороводородной и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет (кальций-ион).

Однородность дозирования димедрол. Содержимое одной капсулы тщательно переносят в колбу вместимостью 50 мл. Затем прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего и по каплям кислоту уксусную разведенную до получения зеленовато-желтоватого окрашивания, после чего титруют 0,01 моль/л раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания осадка.

1 мл 0,01 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,002918 г димедрол.

Содержание димедрола (X) в одной капсуле в граммах вычисляют по формуле:

$$X = 0,002918 \cdot V, \text{ где:}$$

V – объем 0,01 моль/л раствора серебра нитрата, израсходованный на титрование содержимого одной капсулы, мл.

Содержание димедрола в каждой капсуле, подвергнутой испытанию, должно отвечать требованиям ГФ XI, изд. 2, с. 156.

Посторонние примеси. Около 0,60 г (точная масса) порошка содержимого капсул помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл, прибавляют пипеткой 25 мл хлороформа безводного, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют через бумажный фильтр с синей полосой, предварительно смоченный хлороформом безводным. Первые порции фильтрата отбрасывают.

0,01 мл (200 мкг) полученного фильтрата наносят на линию старта пластинки «Силуфол» УФ–254 размером 7,5×15 см. Рядом в качестве свидетеля наносят 0,005 мл (1 мкг) 0,02% раствора 4-аминоантипирина в хлороформе. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, затем помещают в камеру со смесью растворителей: хлороформ-метанол (9:1) и хроматографируют восходящим методом.

Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого образца пятно примеси не должно превышать пятна свидетеля по величине и интенсивности свечения (0,5%). Допускается слабозаметное пятно на старте.

Примечание. Приготовление раствора свидетеля. 0,01 г (точная масса) 4-аминоантипирина (ТУ 6-09-3948-75) растворяют в мерной колбе вместимостью 50 мл в хлороформе и доводят объем раствора хлороформом до метки. Раствор тщательно перемешивают и используют свежеприготовленным.

Количественное определение.

1. *Димедрол.* Около 1,28 г (точная масса) смеси содержимого капсул взбалтывают с 10 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего и по каплям кислоту уксусную разведенную до получения зеленовато-желтоватого окрашивания, после чего

титруют 0,01 моль/л раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания осадка (V , мл).

1 мл 0,01 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,002918 г димедрола.

Содержание димедрола (X) в одной капсуле в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0,002918 \cdot b}{a}, \text{ где:}$$

V – объем моль/л раствора серебра нитрата, израсходованный на титрование, в мл;

b – средняя масса содержимого капсулы, в г;

a – масса навески препарата, взятая на титрование, в г.

Содержание димедрола в одной капсуле должно быть от 0,016 г до 0,024 г, считая на среднюю массу одной капсулы.

2. *Анальгин*. Около 0,5 г (точная масса) тщательно растертого содержимого капсул помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды и взбалтывают в течение 1 мин, затем доводят объем раствора 95% этанолом до метки. Тщательно перемешивают и фильтруют. 25 мл фильтрата вносят в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл 0,01 моль/л раствора кислоты хлороводородной и титруют 0,1 моль/л раствором йода до появления желтой окраски раствора, не исчезающей в течение 30 с.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01757 г анальгина, которого должно быть от 0,225 г до 0,275 г, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы.

3. *Кальция глюконат*. Около 0,4 г содержимого капсулы (точная масса) растворяют при подогревании в 20 мл воды. По охлаждению добавляют 10 мл аммиачного буферного раствора, около 0,1 г индикаторной смеси или 0,3 мл раствора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,02242 г $C_{12}H_{32}CaO_{14}$.

H_2O , которого должно быть от 0,09 до 0,11 г в пересчете на среднюю массу содержимого капсулы.

Микробиологическая чистота. Капсулы должны отвечать требованиям ГФ XI изд., вып.2, с. 193 и Изменения от 28.12.95 г., категория 3 г, для веществ, не обладающих антимикробным действием (не более 1000 аэробных бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов в 1 г; при отсутствии *Escherichia coli*, *Salmonella*; не более 100 других кишечных бактерий).

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре.

Срок годности 2 года.

Комбинированный препарат для устранения симптомов гриппа. Анальгетик-антипиретик.

4.2. Мягкие лекарственные формы

Классификация мягких лекарственных форм

- **Мази (unguenta)** – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, рану или слизистые оболочки. Мази состоят из основы и одного или нескольких лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных.

- **Суппозитории (suppositoria – свечи)** – твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся или растворяющаяся при температуре тела дозированная лекарственная форма.

- **Пилюли** – дозированная лекарственная форма в виде шариков (pila – мяч), изготовленных из однородной массы.

4.2.1. Тема: «Анализ мазей»

Мази – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, рану или слизистые оболочки. Мази состоят из основы и одного или нескольких лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных. В состав мазей могут входить стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, консерванты и другие вспомогательные вещества. Несмотря на то, что мази относятся к древнейшим лекарственным формам, о которых упоминается в трудах Гиппократов, они сохранили свое значение до настоящего времени.

Мази широко применяются в различных областях медицины: при лечении дерматологических заболеваний, в оториноларингологической, хирургической, проктологической, гинекологической практике. Их также используют как средства

защиты кожи от неблагоприятных внешних воздействий (органических растворителей, кислот, щелочей), с косметическими целями (для удаления пигментных пятен, улучшения питания кожи).

Лечебное воздействие мазей определяется главным образом лекарственными веществами, входящими в их состав. В настоящее время в форме мазей выписывают лекарственные вещества, относящиеся практически ко всем фармакологическим группам: антисептики, местные антисептики, гормоны, витамины, противогрибковые средства, анальгетики, антибиотики.

Основы для мазей отличаются большим разнообразием и способны оказывать влияние на фармакокинетику лекарственных веществ.

Требования, предъявляемые к мазям, обусловлены как способом их применения, так и сложностью состава этой лекарственной формы. Мази должны иметь мягкую консистенцию, которая обеспечивала бы удобство нанесения на кожу и слизистые оболочки и образование на поверхности сплошной ровной пленки. Для достижения необходимого терапевтического эффекта и точности дозирования лекарственные вещества в мазях должны быть максимально диспергированы и равномерно распределены по всей массе мази. Кроме того, мази должны быть стабильны, не содержать механических включений. Их состав не должен изменяться при применении и хранении. Концентрации лекарственных веществ и масса мази должны соответствовать выписанным в рецепте.

Сложность химического контроля мазей в условиях аптек, отсутствие адекватных методик определения технологических показателей качества, опасность вторичного инфицирования воспаленной кожи и слизистой оболочки налагают на провизора-технолога особую ответственность за обеспечение перечисленных требований, а следовательно, и высокого качества мазей.

Классификация мазей

1. По характеру действия мази делятся на две группы:

- Мази, оказывающие местное (локальное) действие непосредственно на верхний слой эпидермиса кожи или поверхность слизистой оболочки. Примерами могут служить мази: дерматоловая, цинковая, ксероформная, применяемые при лечении дерматитов, экзем и других заболеваний кожи.

- Мази резорбтивного действия, глубоко проникающие в кожу или слизистую оболочку, достигающие кровяного русла и лимфы и

оказывающие общее действие на весь организм или на отдельные органы. Примером такого рода мазей является мазь «Нитронг». Она содержит 2% масляный раствор нитроглицерина и применяется для профилактики приступов стенокардии.

2. С точки зрения технологии наибольшее значение имеет классификация, в основу которой положен тип дисперсной системы, образованной лекарственными веществами и основой. Согласно этой классификации, различают гомогенные и гетерогенные мази.

- Гомогенные мази характеризуются отсутствием межфазной поверхности раздела между лекарственными веществами и основой. В таких мазях лекарственные вещества распределены в основе по типу раствора, т.е. доведены до молекулярной или мицеллярной дисперсности. В зависимости от способа получения это могут быть мази-сплавы, мази-растворы и мази экстракционные.

- Гетерогенные мази характеризуются наличием межфазной поверхности между лекарственными веществами и основой. В зависимости от характера распределения лекарственных веществ в основе гетерогенные мази делятся на: суспензионные, эмульсионные и комбинированные.

3. По физико-химическим признакам:

- однофазные;
- двухфазные;
- многофазные.

4. В зависимости от консистентных свойств:

- собственно мази;
- пасты;
- кремы;
- гели;
- линименты.

Основы для мазей

Основы обеспечивают необходимую массу мази и, соответственно, надлежащую концентрацию лекарственных веществ, мягкую консистенцию, оказывают существенное влияние на стабильность мазей.

Мягкая консистенция необходима для удобства нанесения на кожу и слизистые оболочки. Химическая инертность основ гарантирует отсутствие взаимодействия с лекарственными веществами, изменения под действием внешних факторов (воздух, свет, влага, температура) и, следовательно, обеспечивает

стабильность мази. Отсутствие алергизирующего, раздражающего и сенсibiliзирующего действия мазей во многом зависит от биологической безвредности основ.

Известно несколько классификаций основ для мазей: по физико-химическим свойствам, химическому составу, источникам получения.

Наиболее целесообразной является классификация, принцип построения которой имеет решающее значение для способа изготовления мази. Это степень родства свойств лекарственных веществ и основ, возможность растворения лекарственных веществ в основе.

В соответствии с этим принципом все мазевые основы делят на три группы: липофильные, гидрофильные, липофильно-гидрофильные основы.

- **Липофильные основы** – это разнородные в химическом отношении вещества, имеющие ярко выраженную гидрофобность. В группу липофильных основ входят жиры, масла растительные, воска, углеводороды (вазелин, петролат, парафин, церезин), силиконовые основы (эсилон-аэросильная основа).

- **Гидрофильные основы.** Характерной особенностью этих основ является способность растворяться в воде или практически неограниченно смешиваться с ней. Некоторые из этих основ образуют на коже упругие пленки. Гидрофильные основы не оставляют жирных следов и легко смываются с кожи и белья. Недостатком водосодержащих гидрофильных основ является малая устойчивость к микробной контаминации.

В группу гидрофильных основ входят гели высокомолекулярных углеводов и белков, синтетических ВМС, неорганических веществ.

- **Липофильно-гидрофильные основы.** Это различные по составу искусственно созданные композиции, обладающие как липофильными, так и гидрофильными свойствами. В них можно легко вводить как водо-, так и жирорастворимые вещества, водные растворы лекарственных веществ. Эти основы не препятствуют газо- и теплообмену кожных покровов, поддерживают ее водный баланс, обладают хорошими консистентными свойствами.

Характеристика лекарственных средств

Характер прибавленных веществ может быть очень разнообразен.

Соединения тяжелых металлов, нерастворимые в мазевых основах и в воде, но растворимые в разведенных кислотах (цинка оксид, основной нитрат висмута и т. д.).

Нерастворимые в воде, в мазевых основах и в кислотах (каолин, тальк и др.).

Нерастворимые в мазевых основах, но растворимые в воде (ихтиол, борная кислота, йодид калия и др.).

Растворимые в мазевых основах и спирте, но нерастворимые в воде (ментол, камфора и др.).

Нерастворимые в воде, в мазевых основах и кислотах вещества можно обнаружить качественно и определить количественно, извлекая мазевые основы органическими растворителями.

Вещества, нерастворимые в мазевых основах и в воде, но растворимые в кислотах, для качественных испытаний отделяют органическими растворителями, извлекающими мазевую основу. Для количественного определения можно пользоваться разведенными кислотами. Навеску мази обрабатывают разведенной кислотой при нагревании на водяной бане, при этом жировое вещество расплавляется и всплывает на поверхность кислой жидкости, в которой растворяются составные части мази. Кислую жидкость после охлаждения отделяют и исследуют.

Нерастворимые в мазевых основах, но растворимые в воде вещества извлекают многократно горячей водой.

Вещества, растворимые в мазевых основах и в воде, также можно извлекать водой; летучие с водяным паром, например фенол или хлоралгидрат, можно, кроме того, отгонять с водяным паром и определять в отгоне.

Растворимые в мазевых основах, но нерастворимые в воде вещества можно, если они летучи с водяным паром, отгонять и определять в отгоне или извлекать слабым спиртом.

Метод определения размера частиц лекарственных веществ в мазях

Размер частиц лекарственных веществ в мазях определяют на биологическом микроскопе, снабженном окулярным микрометром МОВ-1 при увеличении окуляра x15 и объектива x8. Цену деления окулярного микрометра выверяют по объект-микрометру для проходящего света (ОМП). Пробу мази отбирают, как указано в

статье (Отбор проб лекарственных средств), и она должна составлять не менее 5 г. Если концентрация лекарственных веществ в мазях превышает 10%, то их разбавляют соответствующей основой до содержания около 10% и перемешивают. При отборе проб следует избегать измельчения частиц.

Методика определения. Из средней пробы мази берут навеску 0,05 г и помещают на необработанную сторону предметного стекла. Другая сторона предметного стекла обработана следующим образом: на середине его алмазом или каким-нибудь другим абразивным материалом наносят квадрат со стороной около 15 мм и диагоналями. Линии окрашивают с помощью карандаша по стеклу. Предметное стекло помещают на водяную баню до расплавления основы, прибавляют каплю 0,1% раствора Судана III для жировых, углеводородных и эмульсионных основ типа вода/масло или 0,15% раствора метиленового синего для гидрофильных и эмульсионных основ типа масло/вода и перемешивают. Пробу накрывают покровным стеклом (24×24 мм), фиксируют его путем слабого надавливания и просматривают в 4 полях зрения сегментов, образованных диагоналями квадрата.

Для анализа одного препарата проводят 5 определений средней пробы. В поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы, размер которых превышает норму, указанную в частных статьях.

Примеры лекарственных средств

Мази

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Unguentum Streptocidi 10%

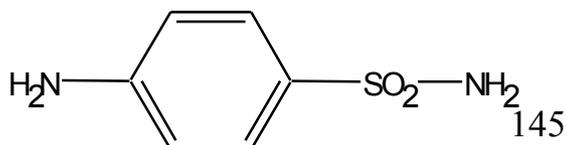
Мазь стрептоцидовая 10%

Состав:

Стрептоцида — 10 г

Вазелина медицинского — 90 г

Стрептоцид



Описание. Мазь белого или светло-желтого цвета.

Подлинность. 0,03 г препарата нагревают с 10 мл 0,01 моль/л раствора натрия гидроксида на кипящей водяной бане при взбалтывании в течение 5 мин. По охлаждении раствор фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,01 моль/л раствором натрия гидроксида до метки. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора в области от 220 до 350 нм имеет максимум поглощения при 251 ± 2 нм.

0,15 г препарата нагревают с 10 мл 1 моль/л раствора кислоты хлороводородной на кипящей водяной бане при взбалтывании в течение 5 мин. По охлаждении раствор фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора этой же кислотой до метки. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора в области от 220 до 350 нм имеет максимумы поглощения при 264 ± 2 нм, 271 ± 2 нм, минимумы поглощения при 241 ± 2 нм, 268 ± 2 нм и плечо от 257 до 261 нм.

2,5 г препарата нагревают с 10 мл воды на кипящей водяной бане при взбалтывании в течение 15 мин и по охлаждении фильтруют.

К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды, подкисленной 0,15 мл кислоты хлороводородной, полученный раствор дает характерную реакцию на первичные ароматические амины (ГФ XI, вып. I, с. 159).

Определение размера частиц. Не более 90 мкм (ГФ XI, вып. 2, с. 146).

Определение массы одной упаковки.

Три банки с препаратом взвешивают с точностью до 0,01 г. Каждую банку освобождают от содержимого и вновь взвешивают. Масса упаковки устанавливается как разность между массой лекарственного средства и массой тары, очищенной от содержимого. Масса содержимого одной упаковки должна быть от 24 до 26 г.

Микробиологическая чистота. Препарат должен соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 139.

Количественное определение. Около 1 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды и нагревают при частом взбалтывании до полного расплавления основы. После охлаждения к раствору прибавляют 20 мл воды, 10 мл кислоты хлороводородной

разведенной, 1,0 г калия бромида и при постоянном перемешивании титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита, добавляя его вначале со скоростью 2 мл в мин, а в конце титрования (за 0,5 мл эквивалентного количества) 0,05 мл в мин.

В качестве индикатора используют 0,2 мл раствора тропеолина 00 и 0,1 мл раствора метиленового синего.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01722 г $C_6H_8N_2O_2S$ (стрептоцида), которого в препарате должно быть от 9,5 до 10,5%.

Хранение. В прохладном, защищенном от света месте.

Срок годности 5 лет.

Антибактериальное средство.

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Ацикловир
мазь для наружного применения 5%
Ацикловир

ФСП 42-03832 363 02



Спецификация Ацикловир мазь для наружного применения 5 %

ООО «АЗТ-Фарма»

Показатель	Метод	Норма
Описание	Органолептический	Однородная мазь белого цвета со слабым характерным запахом

Подлинность	ВЭЖХ	Соответствие времен удерживания основного пика на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов
	УФ-спектрофотометрия	Соответствие максимумов и минимумов поглощения испытуемого и стандартного растворов в области от 220 до 320 нм.
Размер частиц	ГФХІ, выш.2, с. 145	Не более 60 мкм
Масса содержимого упаковки	ОСТ 64-492-85	В соответствии с требованиями
рН водного извлечения (10% водная суспензия)	ГФ ХІ, вып. 1, с. 113 Потенциометрический	От 5,0 до 7,0
Посторонние примеси: Гуанин Любая неизвестная примесь Сумма всех примесей	ВЭЖХ	Не более 0,7% Не более 1,0% Не более 1,5%
Микробиологическая чистота	ГФ ХІ, вып. 2, с. 193, Изменение № 2	Категория 2
Количественное определение	ВЭЖХ	От 0,045 до 0,055 г
Показатель	Норма	
Упаковка	По 2, 3, 5 и 10 г в тубы алюминиевые. Тубу вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку	
Маркировка	В соответствии с ФСП	

Хранение	Список Б. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C
Срок годности	4 года

Состав.

Ацикловира (ФСП 42-0081-0182-00)	0,05 г
Полиэтиленоксида-400 (ФС 42-1242-96)	0,775 г
Полиэтиленоксида-1500 (ФС 42-1885-96)	0,175 г

Описание. Однородная мазь белого цвета со слабым характерным запахом.

Подлинность. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора РСО ацикловира.

1 мл раствора А (раздел «Количественное определение») переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Ультрафиолетовые спектры поглощения полученного раствора и раствора РСО ацикловира в области от 220 до 320 нм должны иметь максимум, минимум и плечо при одних и тех же длинах волн.

Примечание. Приготовление раствора РСО ацикловира.

Около 0,05 г (точная масса) ацикловира (ФСП 42-0081-0182-00) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Размер частиц. Не более 60 мкм (ГФ XI, вып. 2, с. 145).

Масса содержимого упаковки. В соответствии с требованиями ОСТ 64-492-85.

pH водного извлечения. От 5,0 до 7,0. 10 г мази помещают в колбу вместимостью 150–200 мл, прибавляют 90 мл воды, предварительно нагретой до 55–60°C, тщательно перемешивают. После охлаждения полученную смесь фильтруют через бумажный

складчатый фильтр типа «Ватман» или аналогичный и измеряют рН (потенциометрически; ГФ XI, вып. 1, с. 113).

Посторонние примеси. Определение содержания посторонних примесей проводят методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением.

Пик примеси гуанина на хроматограмме испытуемого раствора идентифицируют по времени удерживания (раздел «Количественное определение, Примечание 3).

Содержание любой посторонней примеси в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_i}{\sum S_i} \cdot 100, \text{ где:}$$

S_i – среднее значение площади пика i -й примеси;

$\sum S_i$ – сумма площадей всех пиков на хроматограмме.

Содержание гуанина должно быть не более 0,7%.

Содержание любой другой примеси – не более 1,0%.

Суммарное содержание всех примесей должно быть не более 1,5%.

Микробиологическая чистота. Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 193 и Изменения № 2.

Препарат в условиях испытания (разведение 1:10) не обладает антимикробным действием.

В 1 г препарата допускается наличие не более 100 аэробных бактерий и грибов (суммарно) при отсутствии *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (категория 2).

Количественное определение. Около 2 г (точная масса) препарата помещают в пластмассовый стакан вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и помещают на 15 мин на ультразвуковую баню. После растворения мази содержимое стакана переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора водой, нагретой до 60-70°C, до метки, тщательно перемешивают, охлаждают, корректируют объем до 200 мл и фильтруют через бумажный складчатый фильтр типа «Ватман» или аналогичный, отбрасывая первые 50 мл фильтрата (раствор А). 20 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Последовательно, не менее 5 раз, хроматографируют по 10 мкл растворов препарата и РСО ацикловира в течение времени, в 2 раза превышающего время удерживания ацикловира.

Условия хроматографирования.

Колонка	Стальная 25х ,46 см, заполненная сорбентом Supelco LC- 8 с размером частиц 5 мкм;
Температура колонки	комнатная;
Подвижная фаза (ПФ)	А – 0,05 М раствор натрия дигидрофосфата; Б – ацетонитрил для ВЭЖХ;
Расход ПФ	1,0 мл/мин (элюент В от 5 до 25 % за 20 мин);
Детектор	Ультрафиолетовый, длина волны – 254 нм;
Время анализа	20 мин.

Содержание ацикловира в 1 г мази в граммах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 200 \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot 250 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 2}{S_0 \cdot a_1}, \text{ где:}$$

S_1 – средняя площадь пика ацикловира на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – средняя площадь пика ацикловира на хроматограмме раствора РСО;

a_1 – навеска препарата, в г;

a_0 – навеска РСО ацикловира, в г.

Содержание $C_8H_{11}N_5O_3$ (ацикловира) в 1 г препарата должно быть от 0,045 до 0,055 г.

Примечание. 1. Приготовление раствора РСО ацикловира. Около 0,05 г (точная масса) ацикловира (ФСП 42-0081-0182-00) помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 20 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до метки.

Срок годности раствора 7 суток.

2. Приготовление элюентов для хроматографирования.

Элюент А. 7,8 г натрия дигидрофосфата (Fluka или аналогичный) помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл воды, устанавливают рН 3,5 с помощью кислоты ортофосфорной для ВЭЖХ и доводят объем раствора водой до метки. Полученный раствор перемешивают и фильтруют через фильтр «Nylon 66» с диаметром пор 0,45 мкм или аналогичный.

Срок годности раствора 7 суток.

Элюент Б. Необходимое количество ацетонитрила для ВЭЖХ (Merck HPLC grade или аналогичный) помещают в сосуд для элюента. Элюенты дегазируют путем барботирования гелия в течение 0,5 ч с расходом газа 5 мл/мин.

3. Проверка пригодности хроматографической системы.

Около 0,09 г (точная навеска) ацикловира (ФСП 42-0081-0182-00) и около 0,01 г (точная навеска) гуанина (Sigma) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Хроматографируют 10 мкл полученного раствора. Оценивают не менее 5 хроматограмм модельной смеси.

Относительное стандартное отклонение (S_R) рассчитывают по формуле:

$$S_R = \frac{100}{x} \cdot \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}, \text{ где:}$$

N – число вводов модельной смеси ГСО ацикловира и гуанина;

x_i – значение отдельного измерения площадей пиков;

\bar{x} – среднее значение площади пика.

Относительное стандартное отклонение должно быть не более 2,0%.

Коэффициент разделения (R) рассчитывают по формуле:

$$R = \frac{2(t_2 - t_1)}{W_1 + W_2}, \text{ где:}$$

t_1 – время удерживания пика 1;

t_2 – время удерживания пика 2;

W_1 – ширина основания пика 1;

W_2 – ширина основания пика 2.

Коэффициент разделения пика ацикловира и пика гуанина должен быть не менее 1,4.

Фактор размывания зоны (Т) рассчитывают по формуле:

$$T = \frac{W_{0,05}}{2f}, \text{ где:}$$

$W_{0,05}$ – ширина пика на 5% его высоты;

f – расстояние от фронта пика до максимума на 5% его высоты.

Фактор размывания зоны пика ацикловира должен быть не более 2,0.

Число теоретических тарелок (М) рассчитывают по формуле:

$$N = 16 \cdot \left(\frac{1}{W} \right)^2, \text{ где:}$$

t – время удерживания пика ацикловира;

W – ширина основания пика ацикловира.

Число теоретических тарелок должно быть не менее 3000.

Относительное время удерживания гуанина по отношению к ацикловиру составляет 0,8.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности. 4 года.

Противовирусное средство.

4.2.2. Тема: «Анализ суппозиторий»

Суппозитории – твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела

дозированные лекарственные формы. Суппозитории применяют для введения в полости тела.

Различают суппозитории:

- Ректальные (свечи) – *Suppositoria rektalia*.
- Вагинальные – *Suppositoria vaginalia*.
- Палочки – *Bacilli*.

Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом или иную форму с максимальным диаметром 1,5 см.

Масса одного суппозитория должна находиться в пределах от 1 до 4 г. Если масса не указана, то суппозиторий изготавливается массой 3 г. Масса суппозитория для детей должна быть от 0,5 до 1,5 г.

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики) – *globuli*; яйцевидными (овули) – *ovula* или в виде плоского тела с закругленным концом

(пессарии) – *pessaria*. Масса их должна находиться в пределах от 1,5 до 6 г. Если масса не указана, то вагинальные суппозитории изготавливают массой не менее 4 г.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 1 см. Масса палочки должна быть от 0,5 до 1 г.

В качестве липофильных основ для изготовления суппозиторий применяют масло какао, сплавы масла какао с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и другие основы, разрешенные для медицинского применения.

В качестве гидрофильных основ используют желатинно-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов с различными молекулярными массами и другие вещества, разрешенные для медицинского применения. Желатинно-глицериновую основу изготавливают из желатина медицинского, глицерина и воды.

При изготовлении суппозиторий могут применяться бутилокситолуол, бутилоксианизол, лимонная кислота, эмульгатор № 1; эмульгатор Т-1, эмульгатор Т-2, твин-80, спирты шерстного воска, аэросил и другие вспомогательные вещества, разрешенные для медицинского применения.

Лекарственные вещества при необходимости измельчают, просеивают, смешивают с основой непосредственно или после

растворения или растирания с небольшим количеством воды, глицерина, вазелинового масла или другого подходящего растворителя. Термолабильные вещества добавляют к полуостывшей основе непосредственно перед формованием суппозиториев.

Суппозитории готовят выливанием расплавленной массы в формы, выкатыванием или прессованием на специальном оборудовании. В качестве связующего вещества при изготовлении суппозиториев методом выкатывания применяют ланолин безводный.

Суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения. Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Среднюю массу определяют взвешиванием 20 суппозиториев с точностью до 0,01 г. Отклонение в массе суппозиториев не должно превышать 5% и только два суппозитория могут иметь отклонение 7,5%.

Для суппозиториев, изготовленных на липофильных основах, определяют температуру плавления по методу 2а (ГФ XI, вып.1, с.18), которая не должна превышать 37° по Цельсию, если нет других указаний в частных статьях. Если определение температуры плавления затруднительно, то определяют время полной деформации согласно приложению. Время полной деформации должно быть не более 15 мин., если нет других указаний в частных статьях.

Для суппозиториев, изготовленных на гидрофильных основах, определяют время растворения. Для этого один суппозиторий помещают на дно сосуда вместимостью 100 мл, содержащего 50 мл воды с $t=37^{\circ}\text{C}$. Сосуды через каждые 5 минут взбалтывают таким образом, чтобы жидкость и проба приобрели вращательные движения. Суппозиторий должен раствориться в течение 1 часа, если нет других указаний в частных статьях.

Упаковка. Суппозитории запечатывают в контурную упаковку из полимерных материалов, комбинированных материалов с алюминиевой фольгой и в другие упаковочные материалы, разрешённые для медицинского применения. На упаковках суппозиториев, изготовленных на полиэтиленоксидных основах, должно содержаться указание о необходимости увлажнения суппозиториев перед введением в полость тела.

Хранение. В сухом прохладном месте, если нет других указаний в частных статьях.

Определение времени полной деформации

Определение времени полной деформации проводят в стеклянном приборе, состоящем из открытой с обеих сторон трубки с капиллярным переходом, стеклянного штока и металлического стержня массой 7,5 г и диаметром 2 мм.

Трубку с короткого конца закрывают пробкой и заполняют водой температурой 37°C. Перед началом определения прибор помещают в сосуд с циркулирующей водой при температуре 37°C. Суппозиторий, предварительно выдержанный на льду в течение 15 мин, вводят в трубку и закрепляют с помощью штока, затем тотчас на суппозиторий устанавливают металлический стержень и включают секундомер. Замеряют время от введения суппозитория в трубку до появления стержня внизу сужения трубки. Это время принимают за время полной деформации суппозитория.

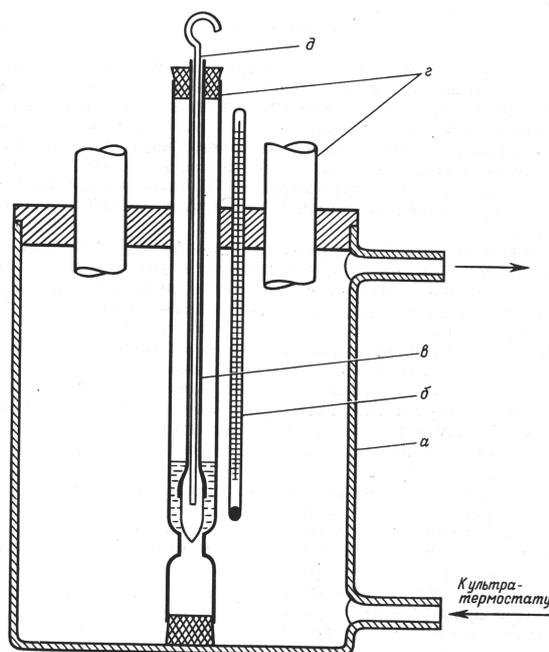


Рис. 4. Прибор для определения времени полной деформации суппозитория.

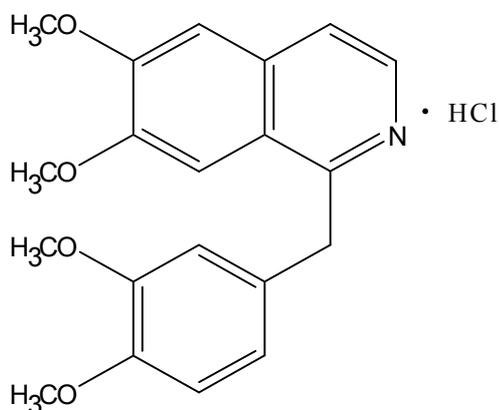
- а – стеклянный сосуд; б – термометр ГОСТ 215-57, цена деления 1°C;
в – стеклянный шток; г – стеклянная трубка для проб;
д – металлический стержень.

Суппозитории

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Suppositoria cum Papaverini
hydrochlorido 0,02 г
Свечи с папаверина
гидрохлоридом 0,02 г

ФС 42-1984-97



Состав: папаверина гидрохлорид, основа – достаточное количество до получения свечи массой 1,15-1,35 г.

Описание. Свечи белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета. Торпедообразной формы. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 151.

Подлинность. Раствор, приготовленный для количественного определения (0,002% - раствор А), в области от 270 нм до 350 нм имеет максимумы поглощения при длинах волн 285 ± 2 нм и 309 ± 2 нм. Раствор, полученный при разведении раствора А в четыре раза (0,0005%), имеет максимум поглощения при длине волны 251 ± 2 нм.

Одну свечу помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают до застывания основы и водный слой фильтруют. 2 мл фильтрата помещают в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 8 капель кислоты азотной концентрированной; появляется желтое окрашивание, которое при нагревании переходит в оранжево-красное (папаверин).

2 мл фильтрата дают характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

Температура плавления не выше 37°C (ГФ XI, вып. I, с. 16, метод 2 б, при этом пробирку, в которую погружают капилляры, заполняют водой).

Микробиологическая чистота. Препарат должен выдерживать требования ГФ XI, вып. 2, с 193 и изменения № 1 к ГФ XI, кат. 4. От каждой серии препарата отбирают среднюю пробу не менее 10 г,

состоящую из разных разовых проб, взятых из 10 упаковок. 10 г образца переносят в стерильную колбу, содержащую 100 мл стерильного фосфатного буферного раствора с pH 7,0 с 2,5% твина-80 и стеклянными бусами диаметром 5-6 мм. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не более 42°C, встряхивают до образования гомогенной эмульсии.

Полученное разведение 1:10 используют для количественного определения грибов, для обнаружения бактерий семейства Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Разведение препарата 1:50 используют для количественного определения аэробных бактерий.

Определение проводят в соответствии с ГФ XI, изд., вып. 2, с. 193 и изменением 1, категория 4.

Определение средней массы свечи. В соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 151. Средняя масса свечи должна быть 1,15 г до 1,35 г.

Количественное определение. Одну свечу помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 3 мин при периодическом подогревании, затем охлаждают на льду и фильтруют через плотный бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Таким же образом извлечение повторяют еще раз.

Колбу с оставшейся массой промывают 25 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, присоединяя промывные воды к основному фильтрату. Объем раствора в колбе доводят до метки 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 309 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца РСО папаверина гидрохлорида.

В качестве раствора сравнения применяют 0,1 моль/л раствор кислоты хлороводородной.

Содержание папаверина гидрохлорида в одной свече в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 2}{D_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 0,4}{D_0}, \text{ где:}$$

D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО папаверина гидрохлорида;

a_0 – навеска папаверина гидрохлорида, в г.

Содержание $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ (папаверина гидрохлорида) в одной свече должно быть от 0,018 г до 0,022 г (по среднему результату трех параллельных определений).

Примечание. Приготовление раствора РСО папаверина гидрохлорида. Около 0,05 г (точная масса) папаверина гидрохлорида (ФС 42-3149-95) растворяют в 0,1 моль/л растворе кислоты хлороводородной в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки.

Срок хранения раствора 1 месяц.

Однородность дозирования. От серии, подлежащей испытанию, отбирают 30 свечей. В каждой из 10 свечей определяют количественное содержание папаверина гидрохлорида (см. количественное определение). Содержание лекарственного вещества в одной свече может отклоняться не более чем на $\pm 15\%$ от среднего содержания и ни в одной свече не должно превышать $\pm 25\%$. Если из 10 испытанных свечей в 2 свечах отклонение содержания лекарственных веществ превысит $\pm 15\%$ от среднего, определяют содержание лекарственных веществ в каждой из оставшихся 20 свечей. Отклонение в содержании лекарственных веществ ни в одной из свечей не должно превышать более чем $\pm 15\%$ от среднего.

Хранение. Список Б. В сухом прохладном, защищенном от света месте.

Спазмолитическое средство.

4.3. Газообразные лекарственные формы

4.3.1. Тема: «Анализ аэрозолей»

Введение

Аэрозоли – лекарственная форма, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением газа-

вытеснителя (пропеллента) в аэрозольном баллоне, герметически закрытом клапаном.

Препараты из аэрозольной упаковки получают в виде диспергированных в газовой среде жидких и твердых частиц, пен и пленок. Они предназначены для ингаляций, нанесения на кожный покров, введения в полости тела.

Аэрозоли представляют собой двухфазные (газ и жидкость) или трехфазные (газ, жидкость и твердое вещество или жидкость) системы, в которых лекарственные и вспомогательные вещества могут находиться в растворенном, эмульгированном или суспендированном виде.

Для приготовления аэрозолей применяют вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и указанные в частных статьях. К ним относятся растворители, пропелленты, поверхностно-активные вещества, пленкообразователи, корригенты, консерванты, антиоксиданты.

В качестве пропеллентов применяют сжиженные (хладоны и их смеси) и сжатые (азот, углекислый газ и др.) газы, приведенные в частных статьях. Предельно допустимое давление в баллоне при 20°C должно быть не выше 0,8 МПа (8 кгс/см²).

В качестве растворителей применяют воду, спирт этиловый, жирные масла растительного и животного происхождения, минеральные масла, а также глицерин, этилацетат, хлористый этил, пропиленгликоль, димексид, полиэтиленоксиды с различными молекулярными массами, полисилоксановые соединения, этилцеллюлозу и др.

В качестве поверхностно-активных веществ применяют твин-80, спен-80, пентол, препарат ОС-20, эмульсионные воски, эмульгатор № 1, эмульгатор Т-2, спирты синтетические жирные первичные, триэтаноламиновые соли высших жирных кислот, олеиновую кислоту и др.

В качестве пленкообразователей используют производные целлюлозы, акриловой кислоты и др.

В качестве корригентов применяют сахар, лимонную кислоту, сорбит, эфирные масла, тимол, ментол; в качестве консервантов – нипагин, пропиловый эфир п-оксибензойной кислоты, сорбиновую и бензойную кислоты, бензоат натрия, этоний, катамин АБ и др.; в качестве антиоксидантов – бутилокситолуол, бутилоксианизол, витамин Е, лимонную кислоту, трилон Б и др.

Для проверки качества аэрозолей отбирают от первой 1000 упаковок по 15 упаковок, а от каждой последующей – по 2 упаковки, но не менее 25 от серии.

Проверка качества аэрозолей по каждому пункту частных статей производится не менее чем по 3 образцам. При получении неудовлетворительных результатов испытания хотя бы по одному показателю производится повторное испытание удвоенного количества образцов той же серии по показателю, который не соответствовал требованиям частной статьи. При получении неудовлетворительных результатов серия бракуется.

1. Измерение давления. Баллоны выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч и манометром (класс точности 2,5) измеряют давление внутри баллона, которое должно соответствовать требованиям частной статьи. Контроль давления осуществляется только для аэрозолей, в которых пропеллентами служат сжатые газы.

2. Проверка упаковки на герметичность. Аэрозольный баллон без колпачка и распылителя или насадки полностью погружают в водяную баню при температуре $45 \pm 5^\circ\text{C}$ не менее чем на 15 мин и не более чем на 30 мин для стеклянного баллона и не менее чем на 10 мин и не более чем на 20 мин для металлического. Толщина слоя воды над штоком клапана должна быть не менее 1 см. Не должно наблюдаться выделение пузырьков газа.

3. Определение средней массы препарата в одной дозе (проводят для дозированных аэрозолей). При комнатной температуре распылителем производят 5 нажатий на шток клапана и баллон с распылителем взвешивают (m_2) с точностью до 0,01 г. Затем нажимают несколько раз (от 5 до 20) с интервалами между нажатиями 10–15 с и вновь взвешивают (m_3).

Среднюю массу одной дозы в граммах (m) вычисляют по формуле:

$$m = \frac{m_2 - m_3}{n}, \text{ где:}$$

n – число нажатий, указанное в частной статье.

Отклонения в дозе допускаются не более $\pm 20\%$, если нет других указаний в частных статьях.

4. Определение процента выхода содержимого упаковки.

Проводят при комнатной температуре. Баллон взвешивают с точностью до 0,01 г (m_1). Нажатием на распылитель или насадку из баллона удаляют содержимое и взвешивают (m_4). Выход содержимого в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m_1 - m_4}{m_5} \cdot 100, \text{ где:}$$

m_5 – масса содержимого, указанная на баллоне.

Процент выхода содержимого баллона, а также другие показатели, характеризующие качество препарата, должны быть указаны в частных статьях.

Определение величины частиц ингаляционных аэрозолей для введения в бронхи и легкие проводят микроскопически. Методики определения и требования к размеру частиц должны быть указаны в частных статьях. В общем случае диаметр большинства единичных частиц не должен превышать 5–10 мкм. Допускаются единичные частицы более 10 мкм.

При количественном определении действующих веществ отклонение их содержания от прописи не должно превышать $\pm 15\%$, если нет других указаний в частных статьях.

Упаковка. В металлических или стеклянных баллонах с защитным полимерным покрытием с клапанами дозирующими или непрерывного действия, снабженными распылителями или насадками соответствующих типов и предохранительными колпачками.

Маркировка. На баллоне и пачке указывают условия хранения и предупредительные надписи: «Хранить вдали от отопительной системы и прямых солнечных лучей», «Баллон не вскрывать», «Предохранять от падений и ударов», «Беречь от детей» и др., «Применять по назначению врача», регистрационное удостоверение, номер серии, срок годности, цену, а также другие надписи, предусмотренные в частных статьях.

Хранение. При температуре от 0 до 35°C, если нет других указаний в частных статьях.

Примеры лекарственных средств

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

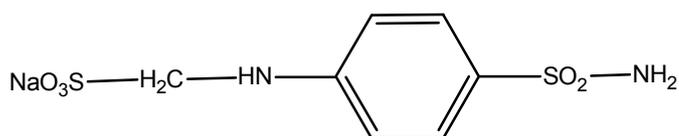
Ingaliptum
Ингалипт

ФС 42-1000-95

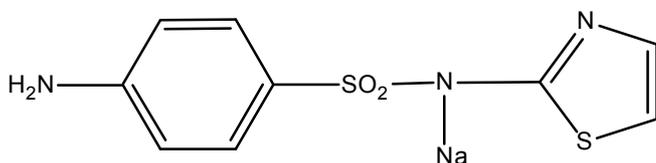
Состав на один баллон:

Стрептоцида растворимого	– 0,75 г
Норсульфазола-натрия	– 0,75 г
Тимола	– 0,015 г
Масла эвкалиптового	– 0,015 г
Масла мяты перечной	– 0,015 г
Спирта этилового 95%	– 1,8 г
Сахара-рафинада	– 1,5 г
Глицерина	– 2,1 г
Твина-80	– 0,9 г
Воды очищенной	– до 30 мл
Азота от 0,3	– до 0,4 г

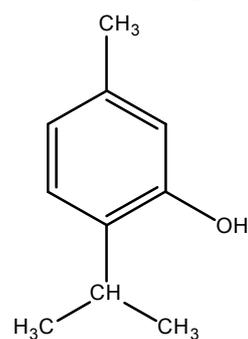
Стрептоцид растворимый



Норсульфазол-натрий



Тимол



Описание. Прозрачная жидкость от светло-желтого до темно-желтого цвета, находящаяся в баллоне с клапаном непрерывного действия под давлением сжатого газа. Препарат при выходе из баллона образует струю с характерным запахом тимолола и ментола.

Отбор проб для реакций на подлинность и количественного определения. С аэрозольного баллона снимают предохранительный колпачок, на шток клапана надевают распылитель и нажатием на него до упора пальцем выдавливают около 30 мл препарата.

Подлинность. Стрептоцид растворимый. К 0,5 мл препарата прибавляют 10 мл воды, затем последовательно прибавляют 1 мл 3% раствора водорода пероксида и 1 мл раствора железа (III) хлорида; появляется бурое окрашивание, переходящее в темно-красное.

Норсульфазол-натрий. 1 мл препарата взбалтывают с 3 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида в течение 2 минут, затем прибавляют 1 мл раствора меди (II) сульфата; образуется осадок грязно-фиолетового цвета.

Тимол. 20 мл препарата помещают в делительную воронку, прибавляют 50 мл эфира и взбалтывают в течение 5 минут. Эфир отгоняют. Остаток переносят в фарфоровую чашку, растворяют в 1 мл кислоты уксусной ледяной, прибавляют 0,2 мл кислоты серной концентрированной; появляется красное окрашивание (тимол).

Испытание аэрозольной упаковки. Проводится по каждому пункту не менее чем по 3 образцам.

1. **Проверка упаковки на герметичность.** Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 137.

2. **Измерение давления.** Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 137.

Давление сжатого газа должно быть от 0,55 до 0,80 МПа.

3. **Определение процента выхода содержимого упаковки.** Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 137.

Выход препарата из аэрозольного баллона должен быть не менее 95% от количества, указанного на этикетке.

Отбор проб. 1. Для проверки продукции по внешнему виду, оформлению и маркировке, наружному осмотру подвергают среднюю пробу в размере 5% упаковок от партии. При наличии в просмотренном количестве свыше 3% продукции, не соответствующей требованиям настоящей ФС по указанным показателям, вся партия бракуется. При наличии 3% и менее – бракуется только фактически обнаруженное дефектное количество продукции.

2. Отбор проб для проверки продукции по качеству проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 136.

Микробиологическая чистота. Выдерживает требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 193.

В препарате «Ингалипт» два лекарственных вещества, принадлежащих к одной химической группе, количественно определяют в одной навеске с помощью дифференциальной спектрофотометрии.

Количественное определение. Стрептоцид-растворимый и норсульфазол-натрий. 2 мл препарата и 2 мл раствора рабочих

стандартных образцов (PCO) норсульфазола и стрептоцида растворимого помещают в мерные колбы вместимостью соответственно 200 и 100 мл, доводят объем растворов водой до метки и перемешивают.

По 2 мл каждого из полученных растворов переносят в мерные колбы вместимостью 100 мл, прибавляют по 1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, доводят объемы растворов водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длинах волн 268 и 291 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание норсульфазола-натрия и стрептоцида растворимого в баллоне в граммах вычисляют по формулам:

$$X_{\text{НОРСУЛЬФАЗОЛ-НА(г/1баллон)}} = (-1,1270) \cdot \frac{D_1^{268}}{D_0^{268}} + 1,8770 \cdot \frac{D_1^{291}}{D_0^{291}}$$

$$X_{\text{СТРЕПТОЦИД-РАСТВ.(г/1баллон)}} = 1,6935 \cdot \frac{D_1^{268}}{D_0^{268}} + (0,9435) \cdot \frac{D_1^{291}}{D_0^{291}}, \text{ где:}$$

D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора при соответствующих длинах волн;

D_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца при соответствующих длинах волн;

(- 1,1270), 1,8770, 1,6935, (- 0,9435) – расчетные коэффициенты.

Содержание $C_9H_8N_3NaO_2S_2 \cdot 6HO$ (норсульфазол-натрий) и $C_7H_9N_2NaO_5S_2$ (стрептоцида растворимого) должно быть каждого от 0,675 до 0,825 г.

Примечание.

Приготовление раствора стандартных образцов. 0,4140 г норсульфазола (точная масса), высушенного до постоянной массы при температуре 100°C, количественно переносят 20 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида в мерную колбу вместимостью 50 мл, и взбалтывают до растворения. 0,6250 г (точная масса) стрептоцида растворимого, высушенного до постоянной массы при температуре

100°C, количественно переносят 20 мл воды в ту же мерную колбу вместимостью 50 мл взбалтывают до растворения, доводят объем водой до метки и перемешивают.

Срок годности раствора в защищенном от света месте 7 суток.

Хранение. При температуре от +3 до + 35°C.

Срок годности. 1 год (предельный).

Антисептическое и противовоспалительное средство.

Вопросы контроля самоподготовки

Анализ лекарственных форм аптечного производства

1. Какой приказ регламентирует внутриаптечный контроль качества лекарственных средств?
2. Дайте характеристику видам контроля в процессе и после приготовления лекарственных средств в условиях аптеки.
3. Какие лекарственные формы подвергаются качественному анализу, а какие полному химическому анализу?
4. Приведите классификацию лекарственных форм:
 - а) по агрегатному состоянию;
 - б) по количеству компонентов.
5. Приведите общую схему анализа сложных лекарственных форм в условиях аптеки.
6. Приведите анализ многокомпонентных лекарственных форм (на примере):
 - а) без разделения;
 - б) с разделением.
7. Перечислите особенности анализа:
 - а) жидких лекарственных форм (микстуры, капли, инъекционные растворы);
 - б) твердых лекарственных форм (порошки).
8. Дайте характеристику качественному экспресс-анализу.
9. Охарактеризуйте особенности количественного анализа лекарственных форм экспресс-методом.
10. Напишите формулы расчета содержания ингредиентов в жидкой и твердой лекарственных формах при анализе:

- а) объемным методом (прямое и обратное титрование);
 - б) по разности;
 - в) методом рефрактометрии.
11. В каких случаях рассчитывается средний ориентировочный титр, и какие формулы для его расчета используются?
 12. Каким приказом руководствуются при оценке качества лекарственных форм?
 13. Объясните расчет массы (и объема) лекарственной формы, которую необходимо взять для количественного определения отдельных ингредиентов экспресс-методом.
 16. Рассчитайте объем титранта, который пойдет на титрование ингредиента в сложной лекарственной форме.
 17. Какие требования предъявляются к определению подлинности ингредиентов в сложных лекарственных формах, и чем они отличаются от испытания подлинности индивидуальных лекарственных веществ?
 18. На чем основан выбор реакций для испытания подлинности ингредиентов, входящих в состав лекарственных форм?
 19. Какие требования предъявляются к количественному анализу ингредиентов в сложных лекарственных формах?
 20. На чем основан выбор методик количественного определения ингредиентов в сложных лекарственных формах?
 21. Перечислите и поясните требования, предъявляемые к инъекционным растворам.
 22. По каким параметрам проводится контроль качества инъекционных растворов: а) до стерилизации; б) после стерилизации? Объясните требования, предъявляемые к качеству.

Анализ лекарственных форм заводского производства

Тема: «Анализ таблеток»

1. Дайте определение таблеткам как лекарственной форме. Каким образом проводят оценку внешнего вида таблеток?
2. Какие вещества кроме лекарственных, в каком количестве и с какой целью применяют при получении таблеток?
3. Какие требования предъявляются к качеству таблеток согласно ГФ XI?
4. Поясните, каким образом определяют среднюю массу и оценивают качество таблетки по данному показателю?

5. Каково значение испытания таблеток по тестам «Распадаемость» и «Растворение»? Поясните, каким образом проводят эти испытания.
6. Укажите, какие методические приемы используются при определении подлинности и количественного содержания лекарственных веществ в таблетках.
7. Для каких таблеток и каким образом проводят испытание однородности дозирования?
8. По каким параметрам устанавливают неудовлетворительность таблеток?

Тема: «Анализ мазей»

1. Дайте определение мазям как лекарственной форме. Какие вещества кроме лекарственных входят в состав мазей?
2. Какие требования предъявляются к качеству мазей, и чем они обусловлены?
3. Приведите классификацию мазей.
4. Какие требования предъявляются к мазевым основам? Приведите классификацию основ для мазей, укажите их достоинства и недостатки.
5. Укажите способы, применяемые для изолирования лекарственных веществ из основы. Чем обусловлен выбор того или иного способа?
6. Каким образом проводят определение размера частиц лекарственных веществ в мазях?

Тема: «Анализ суппозиториев»

1. Дайте определение суппозиториям как лекарственной форме. Какие вещества кроме лекарственных входят в состав суппозиториев?
2. Какие вещества могут использоваться в качестве основы для суппозиториев? Приведите их классификацию.
3. По каким признакам проводят классификацию суппозиториев?
4. Какие требования предъявляются к качеству суппозиториев, и чем они обусловлены?
5. Поясните, каким образом определяют среднюю массу и оценивают качество суппозиториев по данному показателю?
6. Для каких суппозиториев и каким образом определяют температуру плавления? Как оценивают качество суппозиториев по данному показателю?

7. Как определяют время полной деформации суппозитория? Объясните значение этого показателя для оценки качества суппозитория.
8. Для каких суппозитория и каким образом определяют время растворения? Как оценивают качество суппозитория по данному показателю?

Тема: «Анализ аэрозолей»

1. Дайте определение аэрозолям как лекарственной форме. Для чего предназначены аэрозоли?
2. Какие вещества кроме лекарственных и с какой целью входят в состав аэрозолей?
3. По каким показателям проводится оценка качества аэрозолей?
4. Каков объём выборки аэрозолей для проверки их качества?
5. На скольких образцах проводится проверка качества аэрозолей по каждому пункту частных статей? Каковы действия аналитика при получении неудовлетворительных результатов испытания?
6. Каким образом осуществляют проверку упаковки аэрозоля на герметичность? Объясните значение этого показателя для оценки качества аэрозолей.
7. Поясните, каким образом проводят определение процента выхода содержимого упаковки аэрозоля? Укажите значение этого показателя для контроля качества.
8. Для каких аэрозолей и каким образом определяют величину частиц? Как оценивают качество аэрозолей по данному показателю?
9. Для каких аэрозолей и каким образом определяют среднюю массу препарата в одной дозе? Как оценивают качество аэрозолей по данному показателю?
10. Какие отклонения допускаются в количественном содержании действующих веществ в аэрозолях?

Тестовый контроль

Выберите правильный ответ (один или несколько)

1. Какие виды внутриаптечного контроля проводят выборочно?
 - А. Опросный.
 - Б. Письменный.
 - В. Физический.
 - Г. Органолептический.

- Д. Контроль при отпуске.
- Е. Химический.

2. Какие виды внутриаптечного контроля являются обязательными?

- А. Письменный.
- Б. Опросный.
- В. Органолептический.
- Г. Физический.
- Д. Химический.
- Е. Контроль при отпуске.

3. Укажите, в каких единицах измеряют отклонения, допустимые в общем объеме жидкой лекарственной формы по приказу № 305?

- А. В процентах.
- Б. В граммах.
- В. В миллиграмм-процентах.

4. Какие из физических методов рекомендуют использовать для количественного анализа лекарственных форм экспресс-методом?

- А. Поляриметрия.
- Б. Рефрактометрия.
- В. Флуориметрия.
- Г. Газо-жидкостная хроматография.
- Д. Интерферометрия.

5. С помощью какого реактива экспресс-методом можно одновременно открыть бензоат- и салицилат-ионы?

- А. Серебра нитратом в азотно-кислой среде.
- Б. Раствором меди (II) сульфата в эфире.
- В. Реактивом Марки.
- Г. Железа (III) хлоридом на хроматографической или фильтровальной бумаге.
- Д. Бромной воды.

6. Какую из нижеприведенных формул необходимо использовать для расчета среднего ориентировочного титра, если молярные массы двух веществ, определяемых суммарно, разные, и в

лекарственной смеси вещества прописаны в различных количественных соотношениях?

А.
$$T_{cp.op.} = \frac{a \cdot T_a + b \cdot T_b}{a + b}$$

Б.
$$T_{cp.op.} = \frac{a + b}{\frac{a}{T_a} + \frac{b}{T_b}}$$

В.
$$T_{cp.op.} = \frac{(a + b) \cdot T_a \cdot T_b}{a \cdot T_b + b \cdot T_a}$$

7. Какие свойства веществ используются при анализе сложных лекарственных форм с разделением?

А. Различия в химических свойствах.

Б. Различная растворимость ингредиентов.

В. Различия в кислотно-основных свойствах.

Г. Различия в окислительно-восстановительных потенциалах.

Д. Различия в температурах плавления ингредиентов.

8. Какую часть объема жидкой лекарственной формы (микстуры, капли) можно израсходовать для проведения экспресс-анализа?

А. Не более 1 мл.

Б. Не более 3 мл.

В. Не более 1 %.

Г. Не более 3 %.

Д. Объем, который не превышает отклонения от общего объема, допустимого по приказу № 305.

9. Укажите формулу для расчета содержания ингредиента в микстуре методом обратного титрования с контрольным опытом.

А.
$$X = \frac{(V_{ко} - V_x) \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_n}$$

$$\text{Б. } X = \frac{V_x \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_n}$$

$$\text{В. } X = \frac{(V_{\text{к.о.}} - V_x) \cdot k \cdot T \cdot V_{\text{прон.}}}{V_{\text{ал.}}}$$

$$\text{Г. } X = \frac{(V_{\text{к.о.}} - V_x) \cdot k \cdot T \cdot M_{\text{прон.}}}{m_n}$$

$$\text{Д. } X = \frac{V_x \cdot k \cdot T \cdot V_{\text{прон.}}}{V_{\text{ал.}}}$$

10. По какой из нижеприведенных формул можно рассчитать содержание ингредиента в микстуре в граммах при определении его методом рефрактометрии?

$$\text{А. } X = \frac{(n - n_0) - C_1 \cdot F_1}{F}$$

$$\text{Б. } X = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1] \cdot V_{\text{прон.}}}{F \cdot 100}$$

$$\text{В. } X = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1] \cdot V \cdot M_{\text{прон.}}}{F \cdot 100 \cdot m_n}$$

11. В какой среде следует проводить определение лекарственных средств, содержащих галогенид-ион, аргентометрическим методом по Фольгарду?

А. В нейтральной среде.

Б. В среде азотной кислоты.

В. В среде уксусной кислоты.

Г. В щелочной среде.

Д. Реакция среды не имеет значение.

12. Укажите тип реакций, которые лежат в основе йодиметрического метода определения новокаина и антипирина.

- А. Нуклеофильное присоединение.
- Б. Электрофильное замещение.
- В. Комплексообразование.
- Г. Соле- и комплексообразование.

13. Чему равна молярная масса эквивалента антипирина в йодиметрическом методе количественного определения?

- А. $M(f) = M.m.$
- Б. $M(f) = M.m./2.$
- В. $M(f) = M.m./4$

14. В инъекционных растворах до стерилизации подвергаются химическому контролю:

- А. Полному химическому анализу действующие вещества, изотонирующие и вспомогательные вещества, а также определяется величина рН.
- Б. Полному химическому анализу только действующие вещества.
- В. Качественному анализу действующие вещества.
- Г. Качественному анализу действующие и вспомогательные вещества.
- Д. Количественному анализу действующие, вспомогательные, изотонирующие вещества;
- Е. Количественному анализу только действующие вещества;
- Ж. Полному химическому анализу действующие и вспомогательные вещества.

15. Через какой промежуток времени от начала изготовления должна осуществляться стерилизация растворов для инъекций?

- А. Сразу же после изготовления.
- Б. Не позднее 1 часа.
- В. Не позднее 3 часов.
- Г. Не позднее 6 часов.
- Д. Не позднее суток.

16. В глазных каплях с наркотическими веществами подвергаются анализу:

- А. Полному химическому анализу действующие вещества.

- Б. Полному химическому анализу действующие и вспомогательные вещества.
- В. Качественному анализу действующие вещества.
- Г. Качественному анализу действующие и вспомогательные вещества.
- Д. Количественному анализу действующие вещества.
- Е. Количественному анализу действующие и вспомогательные вещества.

17. В инъекционных растворах после стерилизации подвергаются анализу:

- А. Полному химическому анализу действующие вещества, и определяется величина рН.
- Б. Полному химическому анализу действующие и вспомогательные вещества.
- В. Качественному анализу действующие вещества.
- Г. Качественному анализу действующие и вспомогательные вещества и определяется величина рН.
- Д. Количественному анализу действующие вещества.
- Е. Количественному анализу действующие и вспомогательные вещества.

18. Контроль растворов для инъекций на отсутствие механических примесей проводится:

- А. До стерилизации.
- Б. После стерилизации.
- В. До и после стерилизации.

19. Какие капсулы используют для разделенных на дозы порошков с гигроскопичными или выветривающимися веществами?

- А. Из писчей бумаги.
- Б. Из пергамента.
- В. Из парафинированной бумаги.
- Г. Из парафинированной или вощенной бумаги.

20. Относительное отклонение, допустимое в массе отдельных доз порошков, рассчитывается по формуле:

$$X = \frac{(M_0 - M)}{M_0} \cdot 100\%; \text{ где}$$

M – действительная масса порошка, в г;

Какое значение имеет символ M_0 ?

- А. Средняя масса порошка.
- Б. Масса порошка по прописи.
- В. Масса порошка, полученная при взвешивании.

21. Какую часть порошков, разделенных на дозы, можно взять для физического контроля?

- А. Не менее 5.
- Б. Не менее 3.
- В. 10 % от количества порошков, но не менее 3.

22. В чем заключаются особенности анализа порошковых лекарственных форм по сравнению с другими?

- А. Определение внешнего вида.
- Б. Проверка общей массы.
- В. Определение степени измельчения и однородности смешения.
- Г. Определение талька.
- Д. Качественный и количественный анализы.

23. С помощью какого реактива экспресс-методом можно открыть бромид- и иодид- ионы при совместном присутствии?

- А. $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$.
- Б. $\text{Ag NO}_3 + \text{NH}_4\text{OH}$.
- В. $\text{KMnO}_4 + \text{HCl}$ в среде хлороформа.
- Г. $\text{Ag NO}_3 + \text{HNO}_3$.
- Д. Фенилгидразин.

24. Какой галогенид-ион мешает количественному определению иодид-иона методом Фаянса с индикатором эозинатом натрия?

- А. Хлорид-ион.
- Б. Бромид-ион.

В. Хлорид- и бромид- ионы.

25. Какой галогенид-ион мешает количественному определению иодид - иона методом меркуриметрии без индикатора?

А. Хлорид- и бромид - ионы;

Б. Хлорид - ион;

В. Бромид - ион.

Ответы тестового контроля

- | | | | | |
|-------------|-------------|--------|---------|----------|
| 1) А, В, Е. | 2) А, В, Е. | 3) А. | 4) Б. | 5) Б, Г. |
| 6) Б, В. | 7) Б. | 8) Д. | 9) В. | 10) Б. |
| 11) Б. | 12) Б. | 13) Б. | 14) А. | 15) В. |
| 16) Б. | 17) А. | 18) В. | 9) В, Г | 20) Б. |
| 21) В. | 22) В. | 23) В. | 24) Б. | 25) В. |

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

ИНСТРУКЦИЯ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТОВЛЯЕМЫХ В АПТЕКАХ

(приложение 1 к приказу №214 от 16.07.1997)

1. Общие положения

1.1. Настоящая Инструкция предусматривает мероприятия, обеспечивающие изготовление в аптеках лекарственных средств, качество которых соответствует требованиям, регламентированным Государственной фармакопеей, действующими нормативными документами, приказами и Инструкциями Минздрава России.

1.2. Действие Инструкции распространяется на все аптеки (в том числе гомеопатические), находящиеся на территории России, независимо от форм собственности и ведомственной принадлежности.

1.3. Лекарственные средства и лекарственные вещества независимо от источника их поступления подвергаются приемочному контролю в соответствии с требованиями раздела 2 настоящей Инструкции.

1.4. Все лекарственные средства, изготовленные в аптеках (в том числе гомеопатических) по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных учреждений, в виде внутриаптечной заготовки, фасовки, а также концентраты и полуфабрикаты подвергаются внутриаптечному контролю:

письменному, органолептическому и контролю при отпуске – обязательно; опросному и физическому – выборочно; химическому – в соответствии с требованиями раздела в настоящей Инструкции.

1.5. Провизор, назначенный на должность для выполнения контроля качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках (далее «провизор-аналитик»), обязан владеть всеми видами внутриаптечного контроля. Руководитель аптеки и его заместители обязаны обеспечить условия выполнения всех видов контроля в соответствии с требованиями настоящей Инструкции.

1.6. Провизор-аналитик, впервые назначенный на должность, обязан пройти курс стажировки в территориальной контрольно-аналитической лаборатории, а назначенный на должность для выполнения контроля качества лекарственных средств, изготавливаемых в гомеопатической аптеке, – на факультетах повышения квалификации провизоров, имеющих образовательную лицензию.

1.7. Для проведения химического контроля качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, должно быть оборудовано специальное рабочее место, оснащенное типовым набором оборудования, приборами и реактивами, а также обеспечено нормативными документами, справочной литературой (Приложение 1 к настоящей Инструкции).

1.8. Результаты контроля качества лекарственных средств регистрируются в журналах по прилагаемым формам (Приложения 2–6 к настоящей Инструкции). Все журналы должны быть прошнурованы, страницы в них пронумерованы, заверены подписью руководителя и печатью аптеки. Срок хранения журналов – один год.

1.9. Отчет о работе по контролю качества лекарственных средств, изготовленных в аптеке, составляется по итогам за год и направляется в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию (центр контроля качества лекарственных средств) по прилагаемой форме (Приложение 7 к настоящей Инструкции).

1.10. В случае неудовлетворительного изготовления лекарственных средств, нарушения санитарного режима или

фармацевтического порядка руководитель аптеки разрабатывает и осуществляет мероприятия по их устранению и предупреждению.

2. Приемочный контроль

2.1. Приемочный контроль проводится с целью предупреждения поступления в аптеку некачественных лекарственных средств.

2.2. Приемочный контроль заключается в проверке поступающих лекарственных средств на соответствие требованиям по показателям: «Описание», «Упаковка», «Маркировка»; в проверке правильности оформления расчетных документов (счетов), а также наличия сертификатов качества (паспортов) производителя и других документов, подтверждающих качество лекарственных средств в соответствии с действующими приказами и Инструкциями.

2.2.1. Контроль по показателю «Описание» включает проверку внешнего вида, запаха. В случае сомнения в качестве лекарственных средств образцы направляются в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию. Такие лекарственные средства с обозначением «Забраковано при приемочном контроле» хранятся в аптеках изолированно от других лекарственных средств.

2.2.2. При проверке по показателю «Упаковка» особое внимание обращается на ее целостность и соответствие физико-химическим свойствам лекарственных средств.

2.2.3. При контроле по показателю «Маркировка» обращается внимание на соответствие оформления лекарственных средств действующим требованиям. На этикетках должны быть указаны: предприятие-изготовитель или предприятие, производившее фасовку; наименование лекарственного средства; масса или объем; концентрация или состав; номер серии, номер анализа, срок годности, дата фасовки. На лекарственных средствах, содержащих сердечные гликозиды, должно быть указано количество единиц действия в одном грамме лекарственного растительного сырья или в одном миллилитре лекарственного средства.

2.2.4. Особое внимание следует обращать на соответствие маркировки первичной, вторичной и групповой упаковки, наличие листовки-вкладыша на русском языке в упаковке (или отдельно в пачке на все количество готовых лекарственных средств).

2.2.5. На этикетках упаковки с лекарственными веществами, предназначенными для изготовления растворов для инъекций и инфузий, должно быть указание «Годен для инъекций». Упаковки с

ядовитыми и наркотическими лекарственными средствами должны быть оформлены в соответствии с требованиями действующих приказов и инструкций.

2.2.6. Лекарственное растительное сырье, поступившее от населения, применяется по показателю «Внешние признаки» в соответствии с требованиями действующей Государственной фармакопеи или действующего нормативного документа, после чего направляется на анализ в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию.

3. Предупредительные мероприятия

Предупредительные мероприятия заключаются в выполнении следующих требований:

3.1. Соблюдение санитарных норм и правил, противоэпидемического режима, а также правил асептики при изготовлении лекарственных средств; фармацевтического порядка в соответствии с действующими нормативными документами, инструкциями и приказами.

3.2. Соблюдение правил получения, сбора и хранения воды очищенной, воды для инъекций; своевременная санитарная обработка трубопровода; контроль за своевременным изъятием стерильных растворов, воды очищенной, воды для инъекций для испытания на стерильность в соответствии с действующими требованиями.

Сборники для воды очищенной, воды для инъекций должны иметь четкую надпись «Вода очищенная», «Вода для инъекций». На сборнике воды прикрепляется бирка с указанием даты ее получения, номера анализа и подписи проверившего. При одновременном использовании нескольких сборников они должны быть пронумерованы.

3.3. Обеспечение исправности и точности приборов, аппаратов и весового хозяйства, регулярности их проверки.

3.4. Тщательный просмотр поступающих в аптеку рецептов и требований лечебных учреждений с целью проверки правильности их выписывания; совместимости веществ, входящих в состав лекарственных средств; соответствия прописанных доз возрасту больного и наличия указаний о способах применения лекарственных средств.

3.5. Соблюдение технологии лекарственных средств (в том числе гомеопатических) в соответствии с требованиями действующей Государственной Фармакопеи, нормативных документов

(методических указаний), действующих приказов и инструкций. Изготовление лекарственных средств по индивидуальным прописям, в виде внутриаптечной заготовки, а также концентратов и полуфабрикатов считается законченным только после оценки качества их изготовления и правильности оформления.

3.6. Обеспечение в аптеке условий и сроков хранения лекарственных средств в соответствии с их физико-химическими свойствами и требованиями действующей Государственной Фармакопеи, действующих приказов и инструкций.

3.6.1. В помещениях хранения аптеки на всех штангласах с лекарственными средствами должны быть указаны номер серии предприятия-изготовителя, номер анализа контрольно-аналитической лаборатории (центра контроля качества лекарственных средств), срок годности, дата заполнения и подпись заполнившего штанглас. На штангласах с лекарственными средствами, содержащими сердечные гликозиды, должно быть указано количество единиц действия в одном грамме лекарственного растительного сырья или в одном миллилитре лекарственного средства.

3.6.2. В ассистентских комнатах на всех штангласах с лекарственными веществами должны быть указаны дата заполнения, подпись заполнившего штанглас и проверившего подлинность лекарственного вещества. На штангласах с ядовитыми и сильнодействующими лекарственными веществами должны быть указаны высшие разовые и суточные дозы, а на штангласах с лекарственными веществами, предназначенными для изготовления стерильных лекарственных форм, должна быть предупредительная надпись «Для стерильных лекарственных форм».

3.6.3. Штангласы с растворами, настойками и жидкими полуфабрикатами должны быть обеспечены нормальными каплемерами или пипетками. Число капель в определенном объеме должно быть установлено взвешиванием и обозначено на штангласе.

3.6.4. Заполнение штангласа, бюретки в бюреточной установке, штангласа с нормальным каплемером или пипеткой должно проводиться только после полного использования лекарственного средства и соответствующей обработки штангласа (бюретки).

3.7. Номенклатура концентратов, полуфабрикатов и внутриаптечной заготовки лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, должна утверждаться территориальной контрольно-аналитической лабораторией и доводиться до сведения всех аптек

соответствующей территории. В данный перечень могут включаться только прописи, содержащие совместные лекарственные вещества, на которые имеются методики анализа для химического контроля* и установлены сроки годности.

3.8. Руководители аптеки обязаны один раз в квартал осуществлять контроль за соблюдением правил хранения лекарственных средств в отделениях лечебных учреждений, прикрепленных к аптеке.

Запрещаются в отделениях лечебных учреждений изготовление лекарственных средств, расфасовка, перемещение из одной емкости (упаковки) в другую и замена этикеток. Лекарственные средства должны храниться в отделениях только в оригинальной (заводской, фабричной или аптечной) упаковке.

Для контроля за сроком годности на упаковке фасовки, отпускаемой аптекой в отделение лечебного учреждения, должна быть указана серия предприятия-изготовителя.

Лекарственные средства из аптек в лечебные учреждения должны отпускаться по доверенности только медицинскому персоналу.

* В порядке исключения изготовление ароматных вод, внутриаптечной заготовки лекарственных средств для наружного применения, содержащих деготь, ихтиол, серу, нафтапанскую нефть, коллодий, свинцовую воду, а также гомеопатических разведений, анализ которых не может быть осуществлен в условиях аптеки, производится «под наблюдением», в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога.

4. Письменный контроль

4.1. При изготовлении лекарственных форм по рецептам и требованиям лечебных учреждений заполняются паспорта письменного контроля. В паспорте должны быть указаны дата изготовления, номер рецепта (номер больницы, название отделения), наименования взятых лекарственных веществ и их количества, число доз, подписи изготовившего, расфасовавшего и проверившего лекарственную форму. В случае изготовления лекарственной формы практикантом ставится подпись ответственного за производственную практику.

4.2. Все расчеты должны производиться до изготовления лекарственной формы и записываться на обратной стороне паспорта. Паспорт заполняется немедленно после изготовления лекарственной

формы, по памяти, на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций. При заполнении паспорта на гомеопатические лекарственные формы указываются гомеопатические названия последовательно взятых лекарственных средств.

В случае использования полуфабрикатов и концентратов в паспорте указываются их состав, концентрация, взятый объем или масса. При изготовлении порошков, суппозиториев и пилюль указываются общая масса, количество и масса отдельных доз. Общая масса пилюль или суппозиториев, концентрация и объем (или масса) изотонирующего и стабилизирующего вещества, добавленных в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий, должны быть указаны не только в паспортах, но и на рецептах.

В паспорте следует указывать формулы расчета и использованные при этом коэффициенты водопоглощения для лекарственного растительного сырья, коэффициенты увеличения объема растворов при растворении лекарственных веществ, коэффициенты замещения при изготовлении суппозиториев.

4.3. Ведение паспортов письменного контроля, если лекарственные формы изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицам, также является обязательным. В этом случае паспорт заполняется в процессе изготовления лекарственной формы.

4.4. Паспорта письменного контроля сохраняются в аптеке в течение двух месяцев.

4.5. Изготовленные лекарственные формы, рецепты и заполненные паспорта передаются на проверку провизору, выполняющему контрольные функции при изготовлении и отпуске лекарственных средств (далее «провизор-технолог»). Контроль заключается в проверке соответствия записей в паспорте письменного контроля прописи в рецепте, правильности произведенных расчетов. Если провизором-аналитиком проведен полный химический контроль качества лекарственного средства, то на паспорте проставляются номер анализа и подпись провизора-аналитика.

4.6. При изготовлении концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки и фасовки лекарственных средств все записи производятся в книгах учета лабораторных и фасовочных работ.

5. Опросный контроль

5.1. Опросный контроль осуществляется выборочно. Проводится после изготовления фармацевтом не более пяти лекарственных форм.

5.2. При проведении опросного контроля провизор-технолог называет первое входящее в лекарственную форму вещество, а в лекарственных формах сложного состава указывается также его количество, после чего фармацевт называет все взятые лекарственные вещества и их количества. При использовании полуфабрикатов (концентратов) фармацевт называет также их состав и концентрацию.

6. Органолептический контроль

6.1. Органолептический контроль заключается в проверке лекарственной формы (в том числе гомеопатической) по показателям: внешний вид («Описание»), запах, однородность, отсутствие механических включений (в жидких лекарственных формах). На вкус проверяются выборочно лекарственные формы, предназначенные для детей.

6.2. Однородность порошков, гомеопатических тритураций, мазей, пилюль, суппозиториев проверяется до разделения массы на дозы в соответствии с требованиями действующей Государственной Фармакопеи. Проверка осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня с учетом видов лекарственных форм.

6.3. Результаты органолептического контроля регистрируются в журнале по прилагаемой форме (Приложение 2 к настоящей Инструкции).

7. Физический контроль

7.1. Физический контроль заключается в проверке общей массы или объема лекарственной формы, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в данную лекарственную форму.

7.1.1. Проверяются:

- каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки в количестве не менее 3 упаковок (в том числе фасовка промышленной продукции и гомеопатических лекарственных средств);
- лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов лекарственных форм, но не менее 3% от количества лекарственных форм, изготовленных за день;

- каждая серия лекарственных форм, требующих стерилизации, после расфасовки до их стерилизации в количестве не менее 5 флаконов (бутылок);
- количество штук гомеопатических гранул в определенной массе навески в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.

7.2. Результаты физического контроля регистрируются в журнале по прилагаемой форме (Приложение 2 к настоящей Инструкции).

7.3. При проверке лекарственных форм контролируется также качество укупорки.

8. Химический контроль

8.1. Химический контроль заключается в оценке качества изготовления лекарственного средства по показателям «Подлинность», «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» (качественный анализ) и «Количественное определение» (количественный анализ) лекарственных веществ, входящих в его состав.

8.2. Качественному анализу подвергаются обязательно:

8.2.1. Вода очищенная, вода для инъекций ежедневно (из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу на каждом рабочем месте) на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Вода, предназначенная для изготовления стерильных растворов, кроме указанных выше испытаний, должна быть проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида в соответствии с требованиями действующей Государственной Фармакопеи.

Ежеквартально вода очищенная должна направляться в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа.

8.2.2. Все лекарственные средства, концентраты и полуфабрикаты (в том числе гомеопатические настойки, тритурации, растворы, разведения), поступающие из помещений хранения и ассистентскую комнату, а в случае сомнения – лекарственные средства, поступающие в аптеку со склада.

8.2.3. Концентраты, полуфабрикаты и жидкие лекарственные средства

в бюреточной установке и в штангласах с пипетками в ассистентской комнате при заполнении.

8.2.4. Лекарственные средства промышленного производства, расфасованные в аптеке, и внутриаптечная заготовка, изготовленная и расфасованная в аптеке (каждая серия)*.

8.3. Качественному анализу подвергаются выборочно:

8.3.1. Лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных учреждений, у каждого фармацевта в течение рабочего дня, но не менее 10 % от общего количества изготовленных лекарственных форм. Проверке должны подвергаться различные виды лекарственных форм. Особое внимание обращается на лекарственные формы для детей; применяемые в глазной практике: содержащие наркотические и ядовитые вещества; на гомеопатические разведения четвертого десятичного разведения, содержащие ядовитые и сильнодействующие биологически активные вещества или ядовитые сильнодействующие неорганические и органические соединения.

8.4. Результаты качественного анализа регистрируются в журналах по прилагаемым формам (Приложения 2, 3, 4 к настоящей Инструкции).

8.5. Качественному и количественному анализам (полный химический контроль) подвергаются обязательно:

8.5.1. Все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение величины рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ. Растворы для инъекций и инфузий после стерилизации проверяются на величину рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ. Стабилизаторы в этих растворах после стерилизации проверяются в случаях, предусмотренных нормативными документами (методическими указаниями).

* Серия – определенное количество однородного готового продукта (лекарственного средства), изготовленного за один производственный цикл при постоянных условиях.

Для контроля после стерилизации отбирается один флакон раствора каждой серии.

8.5.2. Стерильные растворы для наружного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения и др.).

8.5.3. Глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества. При анализе глазных капель содержание в них

изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации.

8.5.4. Все лекарственные формы для новорожденных детей. *

В порядке исключения, изготовление сложных по составу лекарственных форм для новорожденных детей, не имеющих методик качественного и количественного анализов, производится «под наблюдением», в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога.

8.5.5. Растворы атропина сульфата и кислоты хлороводородной (для внутреннего употребления), растворы ртути дихлорида и серебра нитрата.

8.5.6. Все концентраты, полуфабрикаты, тритурации, в том числе жидкие гомеопатические разведения неорганических и органических лекарственных веществ и их тритурации до третьего десятичного разведения**

8.7. Результаты полного химического контроля регистрируются в журнале по прилагаемой форме (Приложение 2 к настоящей Инструкции). В журнале обязательно регистрируются все случаи неудовлетворительного изготовления лекарственных средств.

9. Особые требования к изготовлению и контролю качества стерильных растворов

9.1. Изготовление и контроль качества стерильных растворов в аптеках осуществляются в соответствии с требованиями действующих Государственной фармакопеи, «Методических указаний по изготовлению стерильных растворов в аптеках»*, действующих нормативных документов, приказов и инструкций.

9.2. Результаты постадийного контроля изготовления растворов для инъекций и инфузий регистрируются в журнале по прилагаемой форме (Приложение 5 к настоящей Инструкции).

9.3. Изготовление стерильных растворов запрещается при отсутствии данных о химической совместимости входящих в них лекарственных веществ, технологии и режиме стерилизации, а также при отсутствии методик анализа для их полного химического контроля.

9.4. Подготовка вспомогательных, укупорочных материалов, посуды, средств малой механизации должна осуществляться в соответствии с требованиями действующих нормативных документов, приказов и инструкций.

* При отсутствии методик количественного анализа лекарственных форм, указанных в п. 8.5.4, эти лекарственные формы должны быть подвергнуты качественному анализу.

** В порядке исключения изготовление гомеопатических лекарственных средств указанных в п. 8.5.6, не имеющих методик качественного и количественного анализов, производится «под наблюдением» в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога.

9.5. Вода очищенная, вода для инъекций, лекарственные вещества и вспомогательные материалы, используемые при изготовлении стерильных растворов, должны соответствовать требованиям действующих Государственной фармакопеи и нормативных документов.

9.6. Категорически запрещается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких стерильных растворов, содержащих лекарственные вещества с различными наименованиями или одного наименования, но в разных концентрациях.

9.7. Полный химический контроль стерильных растворов должен осуществляться в соответствии с требованиями настоящей Инструкции (пп. 8.5.1.-8.5.4; 8.5.8).

9.8. Контроль стерильных растворов на отсутствие механических включений до и после стерилизации должен выполняться в соответствии с требованиями действующей Инструкции (Приложение 8 к настоящей Инструкции). Одновременно должны проверяться объем растворов во флаконах (бутылках) и качество укупорки (металлический колпачок «под обкатку» не должен прокручиваться при проверке вручную и раствор не должен выпиваться при опрокидывании флакона (бутылки).

9.9. Бутылки и флаконы с растворами после укупорки маркируются путем надписи, штамповки на крышке или с использованием металлических жетонов с указанием наименования и концентрации.

9.10. Стерилизация растворов должна проводиться не позднее трех часов от начала изготовления, под контролем специалиста (фармацевта или провизора).

Регистрация параметров стерилизации производится в журнале по прилагаемой форме (Приложение 6 к настоящей Инструкции).

9.11. Микробиологический контроль растворов на стерильность и испытание на пирогенность растворов для инъекций и инфузий

проводятся в соответствии с требованиями действующей Государственной Фармакопеи.

9.12. Стерильные растворы должны храниться в условиях, которых требуют физико-химические свойства входящих в них веществ и не более установленного срока годности.

По истечении сроков годности стерильные растворы подлежат изъятию. Повторная стерилизация растворов не допускается.

9.13. Стерильные растворы считаются забракованными при несоответствии требованиям нормативных документов по внешнему виду; величине рН; подлинности и количественному содержанию входящих веществ; наличию видимых механических включений; недопустимым отклонениям от номинального объема раствора; нарушению фиксированности укупорки; нарушению действующих требований к оформлению лекарственных средств, предназначенных к отпуску.

10. Контроль при отпуске

10.1. Данному контролю подвергаются все изготовленные в аптеках лекарственные средства (в том числе гомеопатические) при их отпуске.

При этом проверяется соответствие:

- упаковки лекарственных средств физико-химическим свойствам входящих в них лекарственных веществ;
- указанных в рецепте доз ядовитых, наркотических или сильнодействующих лекарственных веществ возрасту больного;
- номера на рецепте и номера на этикетке; фамилия больного на квитанции, фамилии на этикетке и рецепте или его копии;
- копий рецептов прописям рецептов;
- оформления лекарственных средств действующим требованиям.

10.2. При отпуске особое внимание обращается на оформление соответствующими предупредительными надписями лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках для лечебных учреждений: на растворы для лечебных клизм должна быть наклеена предупредительная надпись «Для клизм»; на растворы для дезинфекции – надписи «Для дезинфекции», «Обращаться с осторожностью»; на все лекарственные средства, отпускаемые в детские отделения лечебных учреждений, – надпись «Детское».

На этикетках лекарственных средств, изготовленных в аптеках для лечебных учреждений, должны быть указаны состав лекарственного средства, номер лечебного учреждения, название отделения (кабинета), номер анализа, срок годности.

10.3. Гомеопатические лекарственные средства оформляются и отпускаются из аптек в соответствии с требованиями действующих нормативных документов и приказов.

10.4. Лицо, отпустившее лекарственное средство, обязано поставить свою подпись на обратной стороне рецепта (требования).

Приложение 2

НОРМЫ ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫЕ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ (В ТОМ ЧИСЛЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ) В АПТЕКАХ

(Приложение 2 к приказу № 305 от 16.10.1997)

2.1. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз (в том числе при фасовке)¹ порошков и общей массе гомеопатических тритураций²:

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	± 15
Свыше 0,1 до 0,3	± 10
Свыше 0,3 до 1	± 5
Свыше 1 до 10	± 3
Свыше 10 до 100	± 3
Свыше 100 до 250	± 2
Свыше 250	$\pm 0,3$

2.2. Отклонения, допустимые в общей массе гранул гомеопатических (в том числе при фасовке) для одной упаковки:

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 1	± 5
Свыше 1 до 100	± 3

2.3. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз суппозиторий и пилюль:

Определяют среднюю массу взвешиванием (с точностью до 0,01 г) не менее 10 суппозиторий³ или пилюль.

Отклонения в массе суппозиторий и пилюль от средней массы определяют взвешиванием каждого суппозитория или пилюли с минимальной выборкой 5 штук.

Допустимые отклонения от средней массы не должны превышать:

- для суппозиторий $\pm 5\%$;
- для пилюль массой до 0,3 г $\pm 10\%$;
- для пилюль массой свыше 0,3 г $\pm 5\%$.

¹ В том числе при фасовке порошковыми дозаторами.

² Отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков (в том числе при фасовке), определяются на прописанную дозу одного порошка. Отклонения, допустимые в общей массе гомеопатических тритураций, определяются на прописанную массу тритурации.

³ При изготовлении менее 10 штук взвешивают все суппозитории.

2.4. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в порошках и суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания)¹:

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	± 20
Свыше 0,02 до 0,05	± 15
Свыше 0,05 до 0,2	± 10
Свыше 0,2 до 0,3	± 8
Свыше 0,3 до 0,5	± 6
Свыше 0,5 до 1	± 5
Свыше 1 до 2	± 4
Свыше 2 до 5	± 3
Свыше 5 до 10	± 2
Свыше 10	± 1

2.5. Отклонения, допустимые в общем объеме жидких лекарственных форм при изготовлении массо-объемным способом²:

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 50	± 4
Свыше 50 до 150	± 3
Свыше 150 до 200	± 2
Свыше 200	± 1

2.6. Отклонения, допустимые в общем объеме растворов для инъекций, изготавливаемых в виде серийной внутриаптечной заготовки при фасовке (розливе) в градуированные бутылки для крови:

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 50	± 10
Свыше 50	± 5

При отмеривании (и фасовке) жидкостей после слива струей дается выдержка на слив капель:

- для невязких жидкостей – в течение 1 мин;
- для вязких – 3 мин.

¹ Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в порошках и суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания), определяются на дозу каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы.

² Здесь (п. 2.5) и далее по тексту (п. 2.7-2.9) следует иметь в виду, что отклонения предусмотрены для жидких лекарственных форм при изготовлении с использованием как концентратов, так и сухих веществ

2.7. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении массо-объемным способом:

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	± 20
Свыше 0,02 до 0,1	± 15
Свыше 0,1 до 0,2	± 10
Свыше 0,2 до 0,5	± 8
Свыше 0,5 до 0,8	± 7
Свыше 0,8 до 1	± 6
Свыше 1 до 2	± 5
Свыше 2 до 5	± 4
Свыше 5	± 3

2.8. Отклонения, допустимые в общей массе жидких лекарственных форм при изготовлении способом по массе:

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 50	± 5
Свыше 50 до 150	± 3
Свыше 150 до 200	± 2
Свыше 200	± 1

2.9. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах при изготовлении способом по массе и в мазях¹:

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	± 20
Свыше 0,1 до 0,2	± 15
Свыше 0,2 до 0,3	± 12
Свыше 0,3 до 0,5	± 10
Свыше 0,5 до 0,8	± 8
Свыше 0,8 до 1	± 7

Свыше 1 до 2	± 6
Свыше 2 до 10	± 5
Свыше 10	± 3

¹ Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении способом по массе или массо-объемным способом, а также в мазях, определяются не на концентрацию в процентах, а на массу навески каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы (Приложение №2 п. 2.7 и 2.9).

Например при изготовлении 10 мл 2% раствора пилокарпина гидрохлорида берут массу навески 0,2 г, для которой допускается отклонение $\pm 10\%$. При анализе достаточно установить, что было взято не менее 0,18 г и не более 0,22 г пилокарпина гидрохлорида.

2.10. Отклонения, допустимые в общей массе мазей:

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 5	± 15
Свыше 5 до 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 30	± 7
Свыше 30 до 50	± 5
Свыше 5 до 100	± 3
Свыше 100	± 2

Примечания

1. При определении допустимых отклонений в проверяемых лекарственных средствах, изготовленных в виде серий внутриаптечной заготовки, следует пользоваться нормами отклонений, приведенными в приложении № 2 п. 2.1-2.10 и в Приложении № 4, а также в действующей нормативной документации, регламентирующей изготовление и контроль качества различных лекарственных форм в аптеках (Методические указания по изготовлению и контролю качества лекарственных средств в аптеках, Методические рекомендации по приготовлению, анализу и использованию лекарственных препаратов, Инструкции по приготовлению и контролю качества лекарственных препаратов в условиях аптек).

При изготовлении лекарственных средств в виде серий внутриаптечной заготовки отклонения, допустимые в массе навески отдельных веществ, определяются на массу навески каждого вещества, взятую для изготовления требуемого объема (или массы) данной серии (в одной емкости от одной загрузки препарата).

Например, при изготовлении 2 л 0,9% раствора натрия хлорида берут массу навески 18 г, для которой допускается отклонение $\pm 3\%$. При химическом контроле достаточно установить, что было взято не менее 17,46 г и не более 18,54 г натрия хлорида.

Отклонения, допустимые в массе навески отдельных веществ в лекарственных средствах, изготовленных в виде серий внутриаптечной заготовки и изъятых из аптеки для проверки, определяются, как указано выше (п. 2 и п. 3).

Например, на проверку изъята лекарственная форма по прописи: «Раствора натрия хлорида 0,9% – 200 мл».

При химическом контроле достаточно установить, что в растворе содержится не менее 1,71 г и не более 1,89 г натрия хлорида (отклонение $\pm 5\%$, приложение 2 п. 2.7).

2. При проверке лекарственных средств, изготавливаемых в гомеопатических аптеках по индивидуальным прописям, следует пользоваться нормами отклонений, приведенными в Приложении № 2 (п. 2.1-2.4, 2.8-2.10).

2.11. Отклонения, допустимые в концентратах¹:

– при содержании лекарственного вещества до 20% – не более $\pm 2\%$ от обозначенного процента;

– при содержании лекарственного вещества свыше 20% – не более $\pm 1\%$ от обозначенного процента;

2.12. Отклонения, допустимые в гомеопатических тритурациях, растворах и разведениях жидких лекарственных средств²:

– при содержании лекарственного вещества 10% (первое десятичное разведение – Д1) – не более $\pm 5\%$ от обозначенного процента;

– при содержании лекарственного вещества 1% (второе десятичное разведение – Д2) – не более $\pm 5\%$ от обозначенного процента;

– при содержании лекарственного вещества 0,1% (третье десятичное разведение – Д3) – не более $\pm 10\%$ от обозначенного процента.

¹ В п. 2.11 (Приложение № 2) указаны отклонения от концентрации (в процентах), допустимые в концентратах при изготовлении их как массо-объемным способом, так и способом по массе.

² В п. 2.12 (Приложение № 2) указаны отклонения от концентрации (в процентах), допустимые в гомеопатических тритурациях, растворах и разведениях жидких лекарственных средств при изготовлении их в виде концентратов и полуфабрикатов.

Приложение 3. Журналы регистрации результатов анализа

ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКОГО, ФИЗИЧЕСКОГО И ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ВНУТРИАПТЕЧНОЙ ЗАГОТОВКИ¹, ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ ПО ИНДИВИДУАЛЬНЫМ РЕЦЕПТАМ (ТРЕБОВАНИЯМ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ), КОНЦЕНТРАТОВ, ПОЛУФАБРИКАТОВ, ТРИТУРАЦИЙ, СПИРТА ЭТИЛОВОГО И ФАСОВКИ

(Приложение 2 к инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке. Приказ № 214 от 16 07.97 №214)

Дата контроля	№ п/п, он же номер анализа	№ рецепта или № лечебного учреждения с названием отделения	№ серии ²	Состав лекарственного средства или определяемое вещество (ион). Условное обозначение для лекарственных форм индивидуального изготовления ³	Результаты контроля			Фамилия проверившего, расфасовавшего	Подпись проверившего	Заключение (уд. или неуд.) ⁵
					физического и органолептического ⁴	качественного (+) или (-)	Полного химического (определение подлинности, формулы расчета, плотность, показатель преломления и т.д.)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

¹С учетом большого объема работы по изготовлению растворов для инъекций, инфузий и других стерильных лекарственных средств разрешается вести регистрацию результатов их анализа в отдельном журнале по прилагаемой форме.

²В графе 4 указывается номер серии внутриаптечной заготовки. Для фасовки указывается номер серии или номер анализа предприятия-изготовителя или контрольно-аналитической лаборатории.

³Определяемое вещество (ион) указывается при количественном химическом контроле лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам, а состав – при полном химическом или физическом контроле. Для лекарственных форм, изготовленных по требованиям лечебных учреждений, графа «Состав» заполняется при всех

указанных видах контроля. В графе 5 «Условное обозначение» - отмечается лекарственная форма, предназначенная для детей («Д»), применяемые в глазной практике («Гл»), содержащие ядовитые и наркотические вещества списка А («А»).

⁴Органолептический контроль учитывается как проверка физическим контролем (см. Приложение 7, примечание к «Отчету»).

⁵Лекарственные средства с неудовлетворительным результатом анализа подчеркиваются цветным карандашом.

ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПОДЛИННОСТЬ¹

(Приложение 4 к Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке. Приказ № 214 от 16 07.1997 № 214)

Дата ² заполнения и контроля	№ п/п (он же номер анализа)	Наимено вание	№ серии и № анализа предприятия-изготовителя или контрольно- аналитической лаборатории	№ запол- няемого штангласа	Определяемое вещество (ион)	Результаты контроля (+) или (-)	Подписи ²	
							запол- нивший о	провери вшего
1	2	3	4	5	6	7	8	9

¹Журнал используется для одновременной регистрации заполнения штангласа и контроля. По этой форме регистрируются также результаты контроля на подлинность растворов в бюреточной установке и штангласа

²Дата и подписи заполнившего и проверившего ставятся также на штангласе.

Приложение 4

Рефрактометрические таблицы Показатели преломления и факторы показателей преломления водных растворов с массообъемной концентрацией

Таблица 1

Концентрация, %	Глюкоза безводная		Калия йодид		Кислота аминокaproновая	
	n_D^{20}	F	n_D^{20}	F	n_D^{20}	F
I	1,3344	Для всех концен- траций 0,00142	1,3343	Для всех концен- траций 0,00130	1,3349	Для всех концен- траций 0,00185
2	1,3358		1,3356		1,3367	
3	1,3373		1,3369		1,3386	
4	1,3387		1,3382		1,3404	
5	1,3401		1,3395		1,3423	
6	1,3415		1,3408		1,3441	
7	1,3429		1,3421		1,3460	
8	1,3444		1,3434		1,3478	
9	1,3458		1,3447			
10	1,3472		1,3460			
15	1,3543		1,3525			
20	1,3614		1,3590			
25	1,3685					
30	1,3756					
40	1,3898					

Таблица 2

Концентрация, %	Кислота аскорбиновая		Кислота борная	
	n_D^{20}	F	n_D^{20}	F
I	1,3346	0,00160	1,3337	Для всех концентраций 0,00067
2	1,3362	0,00160	1,3343	
3	1,3378	0,00160	1,3350	
4	1,3394	0,00159	1,3357	
5	1,3409	0,00159		
6	1,3425	0,00158		
7	1,3441	0,00158		
8	1,3456	0,00158		
9	1,3471	0,00157		
10	1,3487	0,00157		

Таблица 3

Концентрация, %	Анальгин · Н ₂ О		Барбитал-натрий		Гексаметилен-тетрамин	
	n_D^{20}	<i>F</i>	n_D^{20}	<i>F</i>	n_D^{20}	<i>F</i>
1	1,3349	0,00194	1,3348	Для всех концент раций 0,00182	1,3347	0,00167
5	1,3427	0,00194	1,3421		1,3414	0,00168
10	1,3523	0,00193	1,3512		1,3498	0,00168
15	1,3620	0,00193	1,3603		1,3584	0,00169
20	1,3714	0,00192			1,3670	0,00170
25	1,3810	0,00192			1,3656	0,00170
30	1,3903	0,00191			1,3843	0,00171
40	1,4090	1,00190			1,4019	0,00172
50	1,4275	0,00189				
Концентрация, %	Калия бромид		Кальция-хлорид 6Н ₂ О		Кофеин-бензоат натрия	
	n_D^{20}	<i>F</i>	n_D^{20}	<i>F</i>	n_D^{20}	<i>F</i>
1	1,3342	0,00120	1,3342	0,00118	1,3349	Для всех концент раций 0,00192
5	1,3390	0,00119	1,3489	0,00117	1,3426	
10	1,3448	0,00118	1,3446	0,00116	1,3522	
15	1,3505	0,00117	1,3503	0,00115	1,3618	
20	1,3562	0,00116	1,3558	0,00114	1,3714	
25			1,3613	0,00113		
30			1,3666	0,00112		
40			1,3770	0,00110		
50			1,3870	0,00112		
Концентрация, %	Магния сульфат 7Н ₂ О		Натрия бензоат		Натрия бромид	
	n_D^{20}	<i>F</i>	n_D^{20}	<i>F</i>	n_D^{20}	<i>F</i>
1	1,3340	0,00096	1,3352	0,00217	1,3313	0,00131
5	1,3377	0,00095	1,3138	0,00216	1,3397	0,00133
10	1,3423	0,00093	1,3544	0,00211	1,3462	0,00132
15	1,3468	0,00092	1,3649	0,00213	1,3526	0,00131
20	1,3511	0,00090	1,3763	0,00211	1,3590	
25	1,3553	0,00089				
30	1,3594	0,00088				
40	1,3670	0,00085				
50	1,3740	0,00082				
Концентрация, %	Натрия йодид		Натрия салицилат		Натрия хлорид	
	n_D^{20}	<i>F</i>	n_D^{20}	<i>F</i>	n_D^{20}	<i>F</i>
1	1,3344	Для всех концент раций 0,00143	1,3350	0,00201	1,3347	0,00170
5	1,3402		1,3431	0,00201	1,3413	0,00167
10	1,3473		1,3530	0,00200	1,3493	0,00164
15	1,3545		1,3629	0,00199	1,3570	0,00160
20	1,3616		1,3726	0,00198	1,3644	0,00157

Список литературы

1. Арзамасцев А.П., Печенников В.М., Родионова Г.М., Дорофеев В.Л., Аксенова Э.Н. Анализ лекарственных смесей. – М.: Компания Спутник⁺, 2000. – 275 с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч. 2. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
3. Блинникова А.А. Рефрактометрический метод в анализе лекарственных средств, концентратов, спиртоводных растворов / под ред. проф. Е.А. Краснова. – Томск, 2002. – 36 с.
4. Блинникова А.А. Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств: учебное пособие / под ред. проф. Е.А. Краснова. – Томск: Изд. ТПУ, 2001. – 92 с.
5. Великанова В.И., Краснов Е.А. и др. Анализ готовых лекарственных форм и экстенпоральной рецептуры. – Томск, 1980. – 114 с.
6. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. - М.: Медицина, 1987. – 336 с.
7. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
8. Дудко В.В., Нурмухаметова К.А. Часть 1. Определение чистоты лекарственных средств химическими, физическими и физико-химическими методами. Часть 2. Титрованные растворы: учебное пособие / под ред. Е.А. Краснова. – Томск, 2003. – 103 с.
9. Дудко В.В., Тихонова Л.А. Анализ лекарственных веществ по функциональным группам. – Томск, 2001. – 160 с.
10. Ермилова Е.В., Кадырова Т.В. Инфракрасная спектроскопия в анализе лекарственных средств: учебное пособие / под ред. проф. Е.А. Краснова. – Томск: Изд. ИОА СО РАН, 2004. – 80 с.
11. Краснов Е.А., Блинникова А.А. Современные хроматографические методы (ГЖХ, ВЭЖХ) в фармацевтическом анализе: учебно-методическое пособие. – / Томск, 2003. – 144 с.

12. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 205 с.
13. Лабораторные работы по фармацевтической химии / под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высшая шк., 1989. – 375 с.
14. Методы анализа лекарств / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко, Ф.А. Митченко – Киев: Здоровья, 1984. – 224 с.
15. Перельман Я.М. Анализ лекарственных форм. – Л.: Медгиз, 1961.
16. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. - М.: Высшая школа, 1985. – 240 с.
17. Пономарев В.Д. Аналитическая химия. – Т. 1, 2. – М.: Высш. шк., 1982.
18. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.
19. Сливкин А.И., Селеменев В.Ф., Суховерхова Е.А. Физико-химические и биологические методы оценки качества лекарственных средств. – Воронеж: Изд. Воронежского ун-та, 1999. – 368 с.
20. Справочник фармацевта. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1981. – 310 с.

Учебное издание

**Анализ лекарственных средств аптечного и заводского
производства**

Учебное пособие

Авторы:

Ермилова Елена Васильевна – докт. фарм. наук, профессор каф.
фармацевтической химии ГОУВПО СибГМУ Росздрава

Кадырова Татьяна Владимировна – канд. фарм. наук, доцент каф.
фармацевтической химии ГОУВПО СибГМУ Росздрава

Дудко Владимир Владимирович – канд. фарм. наук, доцент каф.
фармацевтической химии ГОУВПО СибГМУ Росздрава

Оригинал-макет Забоенкова И.Г.

Редакционно-издательский отдел СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(382-2) 51-57-08
факс. 8(382-2) 51-53-15
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Подписано в печать

Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.

Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 4,0

Тираж 200 экз. Заказ №

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2