

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

А. И. Сливкин,

О. В. Тринеева

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ
И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Учебное пособие

Воронеж
Издательский дом ВГУ
2018

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Анализ лекарственных форм аптечного изготовления	4
1.1. Нормативные документы и требования к качеству лекарственных средств аптечного изготовления	4
1.2. Особенности экспресс-анализа лекарственных средств аптечного изготовления	4
1.2.1. Определение подлинности экспресс-методом	5
1.2.2. Количественный экспресс-анализ	5
1.2.3. Основные этапы экспресс-анализа	6
1.2.4. Контроль качества стерильных лекарственных форм	11
Глава 2. РАСЧЕТЫ В ТИТРИМЕТРИИ, РЕФРАКТОМЕТРИИ И ФОТОЭЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИИ	12
Глава 3. АНАЛИЗ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ	41
3.1. Тема 1: «Особенности контроля качества инъекционных растворов»	41
3.2. Тема 2: «Анализ глазных капель»	66
3.3. Тема 3: «Анализ микстур»	82
3.4. Тема 4: «Анализ спиртовых растворов для наружного применения»	96
Глава 4. АНАЛИЗ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ	101
4.1. Тема 5. «Анализ мазей и суппозиторий»	101
Глава 5. АНАЛИЗ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ	137
5.1. Тема 6. «Анализ порошков»	137
5.2. Тема 7. «Анализ пилюль и гранул»	150
Рекомендуемая литература	160
Список использованных сокращений	163
Приложения	164

су порошка можно отвешивать на технических электронных весах; для повышения точности можно использовать разбавленные растворы титрантов: 0,01–0,02 моль/л.

Навеску порошка или объем жидкой ЛФ 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 ЛФ, а также поляриметрии и фотоэлектроколориметрии.

1.2.3. Основные этапы экспресс-анализа

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

Однородность порошков, гомеопатических тритураций, мазей, пилюль, суппозиториев проверяется до разделения массы на дозы в соответствии с требованиями действующей Государственной фармакопеи (ГФ). Проверка осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня с учетом видов ЛФ. Результаты органолептического контроля регистрируются в журнале (приложение 5).

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

При этом проверяются:

– каждая серия фасовки или внутриаптечной заготовки в количестве не менее трех упаковок;

- ЛФ, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов ЛФ, но не менее 3 % от количества ЛФ, изготовленных за день;
- каждая серия ЛФ, 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 (НД);
- результаты контроля регистрируются в специальном журнале;
- контролируется также качество укупорки.

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 ЛФ, состоящей из одного ингредиента, прост и сводится к проведению специфической реакции на данный ингредиент. Гораздо чаще в состав ЛС 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. 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 бромид 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 желтого 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.

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).

Прибавляемый реактив взаимодействует с одним из ингредиентов анализируемой лекарственной смеси и является реактивом на второй ингредиент: например, к 1–2 мл микстуры, содержащей гексаметиленetetрамин 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.

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 диазотирования 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 сине-фиолетовое окрашивание (анальгин), а от добавления щелочного раствора β -нафтола смесь окрашивается в красный цвет (анестезин).

Количественный анализ. Количественное определение ингредиентов ЛФ состоит из нескольких этапов: расчета массы или объема ЛФ, 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 pH, 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.