**Лабораторно-практическое занятие №5.**

**Тема:Общие принципы оценки качества лекарственных форм.**

**Нормативные требования к качеству лекарственных форм. Проводить экспресс-анализ скоропортящихся и нестойких препаратов. Раствор аммиака 10%**

**Цель работы:-**изучить теоретических основ и представлений о качестве лекарственных форм, использовать нормативные требования к качеству лекарственных форм при анализе.

**Материалы и оборудование**:

Реактивы:- раствор аммиака 10%, раствор йода спиртовой 5%, Конц. Соляная кислота 25%, серная кислота, метиоранж, крахмал, тиосульфат натрия, нитрат серебра.

**Теоретическое обоснование работы**

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Особенности анализа лекарственных форм. Лекарственные формы можно классифицировать по агрегатному состоянию: твердые (порошки, таблетки, драже, гранулы); жидкие (растворы истинные и коллоидные, суспензии, эмульсии, капли); мягкие (мази, линименты, суппозитории, пилюли, капсулы желатиновые и др.); газообразные (аэрозоли, газы). Они могут содержать 1--3 и более компонентов, поэтому различают одно-, двух-, трех-, четырех- и т. д. компонентные лекарственные смеси. При оценке качества лекарственных форм на подлинность в однокомпонентных лекарственных формах обычно используют те же химические реакции, что и для соответствующих субстанций.

На чистоту испытывают только растворы для инъекций, устанавливая прозрачность и окраску (цветность) раствора, рН среды или щелочность (кислотность), а также допустимые пределы примесей тяжелых металлов. В этом плане неверной является трактовка, что если исходное лекарственное вещество соответствует требованиям по содержанию тяжелых металлов, то этому будет соответствовать и его лекарственная форма. Но при приготовлении последней источниками загрязнения могут быть технологическое оборудование, тара, упаковка, вспомогательные средства и др.

Сложность выполнения количественного анализа зависит от числа компонентов. Даже однокомпонентные растворы могут содержать различные стабилизаторы (сульфат, гидросульфат натрия), антибактериальные добавки (бензойная кислота), т. е. представлять собой многокомпонентные смеси. Все это следует учитывать при анализе.

При анализе таблеток, драже, гранул, мазей, пилюль и т. д., включающих даже одно лекарственное вещество, его, как правило, предварительно отделяют от основы или наполнителя. Газообразные лекарственные формы перед анализом пропускают через растворитель, а затем выполняют испытания с полученным раствором препарата.

Сложность анализа многокомпонентных форм состоит в том, что способы определения индивидуальных веществ не всегда дают положительные результаты, поскольку каждый из компонентов смеси и в целом может вызывать различные процессы взаимодействия (явления адсорбции, гидролиза и др.), поэтому очень важно выбрать условия, позволяющие анализировать одно лекарственное вещество в присутствии другого, или предварительно отделить их друг от друга.

Разделение ингредиентов -- сложный процесс. Для этого необходимы (нередко трудоемкие) методы экстракции и разделения, поэтому, где это возможно, желательно проводить анализ компонента(ов) в присутствии остальных компонентов, предварительно убедившись, что сопутствующие вещества не влияют на результаты анализа. Для этого можно проводить испытания на модельных смесях, которые готовят, отвешивая на аналитических весах навески каждого вещества, входящего в лекарственную форму, соблюдая технологию ее изготовления. Если положительных результатов получить не удается, то необходима полная экстракция лекарственного вещества с последующим количественным определением. Выбор экстрагентов и оптимальных методик также проводится на модельных смесях, большинство из которых изложены в соответствующей НТД.

**Нормативные требования к качеству лекарственных форм.**

Лекарственные формы изготавливают на заводах, фармацевтических фабриках (официальные лекарственные средства) и в аптеках (магистральные лекарственные средства). Контроль готовых лекарственных форм на фармацевтических предприятиях осуществляют в соответствии с требованиями НТД (ГФ, ФС, ВФС). Построение и изложение содержания ФС на лекарственные формы осуществляют в строгом соответствии с ОСТ 42-1--71. В ГФ XI, вып. 2 приведены общие статьи на лекарственные формы, в которых описаны также основные требования к их качеству, даны указания по проведению испытаний различных характеристик и параметров, указаны допустимые нормы отклонений массы, объема, размеров частиц и др. Здесь же изложены требования к их упаковке, маркировке и условиям хранения.

Коротко приведем основные испытания и требования к лекарственным формам, подробно изложенные в ГФ XI, вып. 2, с. 136--162.

Таблетки испытывают на распадаемость. Если нет других указаний в частной статье, то таблетки должны распадаться в течение 15 мин, а покрытые оболочкой не более 30 мин. Кишечно-растворимые таблетки не должны распадаться в течение 1 ч в растворе соляной кислоты, но должны в течение 1 ч распадаться в растворе натрия гидрокарбоната. Прочность таблеток на истирание должна быть не менее 75 %. Лекарственное средство, содержащееся в таблетке, должно растворяться в воде за 45 мин не менее чем на 75 %. Среднюю массу определяют взвешиванием 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Допускаются отклонения от средней массы: ±7,5 % -- для таблеток массой 0,1--0,3 г и ±5 % -- для таблеток массой 0,5 г и более. В таблетках также контролируют содержание талька и аэросилу.

Гранулы -- определяют размер с помощью ситового анализа. Он должен быть 0,2--3 мм, а число более мелких и более крупных гранул не должно превышать 5 %. Испытание распадаемости гранул проводят из навески 0,5 г так же, как и таблеток. Время распадаемо-сти не должно превышать 15 мин. Определяют влагу. Для выявления содержания лекарственного вещества берут навеску не менее чем из 10 растертых гранул.

Капсулы -- контролируют среднюю массу. Отклонение от нее каждой капсулы не должно превышать ±10%. Подобно тому, как это проводят с таблетками, контролируют распадаемость и растворимость, а также определяют однородность дозирования для капсул, содержащих 0,05 г и менее лекарственного вещества. Количественное определение лекарственных веществ выполняют по специальным методикам, используя для этих целей содержимое от 20 до 60 капсул.

Порошки -- устанавливают отклонения в массе дозированных порошков. Они могут быть+15 % при массе порошка до 0,1 г; ±10 % - от 0,1 до 0,3 г; ±5 % - от 0,3 до 1,0 г; ±3 % - свыше 1,0 г.

Суппозитории -- визуально определяют однородность на продольном срезе. Среднюю массу устанавливают взвешиванием с точностью до 0,01 г, отклонения не должны превышать ±5 %. Суппозитории, изготовленные на липофильных основах, контролируют по температуре плавления методом 2а (ГФ XI, вып. 1, с. 18). Она не должна превышать 37 °С. Если эту температуру установить невозможно, то определяют время полной деформации, которое должно быть не более 15 мин. Суппозитории, изготовленные на гидрофильной основе, испытывают на растворимость (показатель «растворение»). Определяют время растворения при температуре 37+1 °С, которое не должно превышать 1 ч. Количественное определение лекарственных веществ проводят по специальным методикам.

Настойки -- определяют содержание спирта или плотность (ГФ XI, вып. 1, с. 24--26). Содержание действующих веществ устанавливают с помощью специальных методик. Кроме того, определяют сухой остаток после выпаривания в бюксе 5 мл настойки досуха и высушивания его в течение 2 ч при 102,5±2,5 "С. В таком же объеме настойки после сжигания и прокаливания ее смеси с 1 мл концентрированной серной кислоты определяют содержание тяжелых металлов (ГФ XI, вып. 2, с. 149).

Экстракты -- как и в настойках, определяют плотность или содержание спирта, действующих веществ, тяжелых металлов. Устанавливают также сухую массу остатка, а в густых и сухих экстрактах -- содержимое влаги (высушиванием в сушильном шкафу при 102,5+2,5 °С).

Аэрозоли -- измеряют давление внутри баллона с помощью манометра при комнатной температуре (если пропеллентом служит сжатый газ). Проверяют упаковку на герметичность. В дозированных упаковках определяют среднюю массу препарата в одной дозе, отклонение в которой допускается не более ±20 %. Устанавливают процент выхода содержимого путем удаления его из баллона с последующим взвешиванием. Количественное определение вещества проводят в соответствии с требованиями частных статей ГФ. Отклонения от изложенных количеств не должны превышать ±15 %.

Мази -- общим испытанием является метод определения размера частиц лекарственного вещества в мазях (ГФ XI, вып. 2, с. 146). Используют микроскоп с окулярным микрометром МОВ-1. Допустимые размеры частиц, а также способы анализа активных веществ указаны в частных статьях.

Пластыри. Состав, показатели качества, методики испытаний изложены в частных статьях.

Капли глазные испытывают на стерильность и на наличие механических включений (ГФ XI, вып. 2, с. 187 и специальная инструкция МЗ РФ). Количественное определение ингредиентов проводят по методикам, приведенным в частных статьях.

Инъекционные лекарственные формы. Особого внимания требуют инъекционные лекарственные растворы, вводимые внутривенно в больших количествах. Используют такие характеристики, как внешний вид, в том числе окраска и прозрачность растворов, отсутствие механических примесей, апирогенность, стерильность, объем раствора, количество в нем действующего вещества, рН и изо-тоничность плазме крови, упаковка, маркировка, объем наполнения ампул. Нормы допустимых отклонений указаны в частных статьях и в ГФ XI. Кроме того, определяют содержание вспомогательных веществ; для некоторых из них (фенол, крезол, сульфиты, хлорбута-нол) предусмотрены допустимые количества (от 0,2 до 0,5% ). Требования к рН зависят от препарата, обычно его показатель может находиться в пределах от 3,0 до 8,0. На каждой ампуле (флаконе) указывают название лекарственного средства, его содержание (%) или активность (ЕД), объем или его массу, номер серии, срок годности. Проведение всех испытаний инъекционных лекарственных форм регламентировано НТД (ГФ, ФС и ВФС).

Анализ гомеопатических лекарственных средств весьма труден из-за высоких разведений лекарственных веществ. Если БАВ содержатся в настойках, эссенциях, мазях и других формах в разведениях до 2 С (2-сотенное) или 0,0001, то их анализ и стандартизация практически не отличаются от контроля качества лекарственных форм, используемых в аллопатической медицине. Лекарственные средства в разведении 2--3 С (10~4--10~6) анализируют после проведения специальных приемов концентрирования с помощью упаривания, сжигания веществ с последующим определением одним из физико-химических методов, исходя из его разрешающей способности. При более чем 3 С-разведении (1С6) достаточно установить подлинность лекарственного вещества, содержащегося в одной разовой или суточной дозе. При очень высоких разведениях (до 50 С или 1С10-10"100) контроль качества гомеопатических средств существующими методами выполнить невозможно. Для таких лекарств контроль качества осуществляют на стадии получения, строго контролируя технологический процесс. Качество контролируют при закладке ингредиентов и фиксируют в акте загрузки. Каждый ингредиент подвергают предварительному анализу. Во всех перечисленных случаях для анализа и стандартизации гомеопатических лекарственных средств используют хроматографические (ГЖХ, ВЭЖХ), фотометрические, флуоресцентные и другие методы.

**Экспресс-анализ лекарственных средств.** Этот вид анализа особенно необходим в аптеках, поскольку изготовление в них лекарств ограничено короткими сроками. Основные требования, предъявляемые к экспресс-анализу, -- расход минимальных количеств лекарственных форм, простота и быстрота выполнения, достаточность и возможность проведения анализа без изъятия приготовленного лекарства. Поэтому для оценки качества лекарств в аптеках широко используют различные методы как качественного, так и количественного экспресс-анализа, с применением различных химических и физико-химических методов.

Качественный экспресс-анализ лекарственных форм отличается от макроанализа тем, что на его выполнение расходуется меньшее количество веществ и реактивов. Анализ растворов и порошков выполняют без предварительного выделения лекарственных веществ, когда наполнители не мешают проведению качественных реакций. Для выделения лекарственного вещества из таблеток, драже, мазей, суппозиториев бывает достаточно перемешивания или растирания с растворителем. При этом используют цветные или осадочные химические реакции на соответствующие катионы, анионы неорганических или функциональные группы органических веществ. Анализ выполняют капельным методом, при котором расходуется от 0,001 до 0,01 г порошка или 1--5 капель жидкости.

Цветные реакции выполняют на фильтрованной бумаге или в фарфоровых чашках, а осадочные -- на часовых стеклах. Чувствительность реакций, выполняемых на фильтрованной бумаге, можно повысить, используя такие физические явления, как поверхностное натяжение, капиллярность, адсорбция, диффузия. Например, за счет различия в скорости диффузии растворенных компонентов смеси можно одновременно идентифицировать два или даже три вещества без их разделения. Они образуют с реактивом окрашенные кольца, отличающиеся по цвету и расположенные на различном расстоянии от центра. Избирательность цветных реакций можно повысить обработкой фильтрованной бумаги парами летучих веществ.

Иногда одним реактивом можно обнаружить два ингредиента. Например, действуя окислителями, можно последовательно открывать бромиды и йодиды, раствором хлорида железа (III) -- бензоаты и салицилаты и т. д. Можно подобрать реактив, который с одним лекарственным веществом, содержащимся в смеси, образует окрашенное соединение (растворимое или нерастворимое в воде), а с другим вьделяет газообразный продукт (действие серной кислоты на смесь, содержащую гидрокарбонат и алкалоиды).

При невозможности выполнения анализа без разделения компонентов используют те же принципы разделения, что и при макроанализе. Они основаны на различии в растворимости веществ. С помощью воды, этилового спирта, ацетона, хлороформа можно разделять смесь, состоящую из веществ, растворимых и нерастворимых в указанных растворителях. Растворы кислот, щелочей, буферные растворы позволяют последовательно извлекать из смеси вещества, различающиеся по кислотно-основным свойствам. Идентификацию выделенных индивидуальных веществ осуществляют теми же реакциями, которыми испытывают на подлинность субстанции.

Качественный экспресс-анализ веществ, содержащихся в мазях, суппозиториях и пастах, обычно выполняют смешиванием и растиранием на стеклянной пластинке с соответствующим реактивом, или препарат предварительно обрабатывают спиртом, бензолом, эфиром или хлороформом для растворения основы -- жиров и вазели-нов (если первый способ не дает положительных результатов). Можно также из мази или пасты извлекать лекарственное вещество водой или растворами кислот и щелочей при слабом подогревании. Иногда сочетают оба эти способа. Если компоненты нерастворимы в воде, то мазевую основу растворяют в эфире, бензине или хлороформе. Затем фильтруют и остаток на фильтре растворяют, подбирая для этого соответствующий растворитель. Полученные экстракты анализируют теми же методами, что и сухие или жидкие лекарственные формы.

Для качественного экспресс-анализа в условиях аптеки используют физические и физико-химические методы, которые применяют в обычном анализе в различных модификациях.

Количественный экспресс-анализ выполняют титри-метрическими или физико-химическими методами, которые также отличаются от проведения макроанализа.

Титриметрический экспресс-анализ отличается от макрометодов расходом меньших количеств анализируемых форм (0,05--0,1 г порошка или 1--3 мл раствора). Это позволяет анализировать лекарственную форму без изъятия, т. е. контролировать качество того лекарства, которое отпускается больному. На выполнение анализа затрачивается минимальное время, так как используются методики, не требующие, как правило, процессов извлечения, выпаривания, фильтрования. Навески порошка или объем жидкой лекарственной формы берут с таким расчетом, чтобы на определение расходовалось не более 2 мл 0,1 М титрованного раствора. Из твердых лекарственных форм вначале получают раствор. При необходимости жидкие лекарственные формы предварительно разбавляют. Навеску мази, если основа не мешает определению, растворяют в 3--5 мл этанола или эфира, а затем титруют. Для уменьшения раствора анализируемого вещества и реактивов в количественном экспресс-анализе используют не только 0,1 М, но и 0,02 и 0,01 М титрованные растворы. Чтобы упростить расчеты, титрованные растворы готовят точной нормальности (из фиксаналов). При этом используют аналогичные методы, применяемые в макроанализе с акцентом на неразделение компонентов. Для упрощения расчетов можно пользоваться так называемыми факторами титрования (Ф), значение которых вычисляют в процентах и граммах по специальным формулам (Ф= Т 100/а и Ф -- ТЬ/а)ь в которых фактор титрования включает навеску (а) и титр исследуемого вещества (Г). Последующий расчет концентрации (К) или массы сводится к вычислению произведения ФУК, а для титрованных растворов с К~ 1 -- к произведению ФУ.

Важным этапом внутриаптечного контроля является оценка качества концентрированных растворов (концентратов). Концентраты подвергаются обязательному количественному анализу во всех аптеках. Они содержат одно лекарственное вещество и анализируются как обычный водный раствор высокой концентрации, который перед определением разбавляют. Для облегчения расчетов титримет-рического экс пресс-анализа концентратов разработаны специальные таблицы.

И при количественном экспресс-анализе кроме химических используют и физико-химические методы, например рефрактометрию. Ее применяют для количественного экспресс-анализа глюкозы, кислот (борной, аскорбиновой, никотиновой), солей неорганических и органических кислот (калия и натрия бромиды, хлориды, йодиды, кальция хлорид и глюконат, калия ацетат, натрия тетраборат, тиосульфат, гидрокарбонат, цитрат, бензоат, салицилат), водорастворимых натриевых солей сульфаниламидов. Более точные результаты достигаются, если концентрация лекарственного вещества выше 5%. Иногда при анализе многокомпонентных смесей рефрактометрию сочетают с титриметрическими методами.

Кроме того, в аптечном количественном экспресс-анализе используют интерферометрический метод, отличающийся от титриметри-ческих небольшим количеством испытуемого объекта. Интерферометрия основана на измерении показателей преломления растворов, но в отличие от рефрактометрии измеряется разность показателей преломления п испытуемого вещества и эталона с известной величиной п0. Расчет концентраций в интерферометрическом анализе выполняют по калибровочным графикам или по формуле. Метод применяют для количественного экспресс-анализа неорганических веществ, а также гидрохлоридов алкалоидов (пилокарпина, эфедрина, папаверина) и органических оснований (новокаина, дикаина, димедрола, дибазола) и др.

Для определения веществ, обладающих флуоресценцией, используют количественное флуориметрическое определение, а также фотоколориметрию или визуальную колориметрию и дифференциальный фотометрический метод с использованием заменителей растворов сравнения. Последний метод весьма перспективен. Имеются и другие физико-химические методы, которые можно использовать в аптечном количественном экспресс-анализе лекарственных веществ.

По всей видимости, целесообразно взять эти методы на вооружение ветеринарным фармацевтам, а также контролирующим ветеринарным органам, в которых должны быть подготовленные для этого дела специалисты.

**Порядок выполнения лабораторной работы:**

**Проводить экспресс-анализ скоропортящихся и нестойких препаратов. Раствор аммиака 10%**

**Испытание на подлинность:**

*Раствор аммиака 10%.*При поднесении к препарату стеклянной палочки, смоченной концентрированной или 25% соляной кислотой, выделяется белый дым.

**Количественное определение:**

*Раствор аммиака 10%.*Помещают 5мл препарата в мерную колбу емкостью 100мл, содержащую 10мл воды, и объем доводят водой до метки, К 1мл раствора прибавляют 2мл воды и титруют 0,1н раствором серной кислоты до розового окрашивания (индикатор-раствор метилового оранжевого). 1мл 0,1н раствора серной кислоты соответствует 0,001703г аммиака, которого в препарате должно быть 9,5-10,5%

**Контрольные вопросы для самоподготовки:**

1.Общаяхарактеристика.

2.Групповые реакции

3.Специфические реакции.

4.Дайте определение принципов используемые для оценки качества лекарственных форм

5.Укажите методы для количественного определения

6.Укажите какими методами проводят качественное определениелекарственных форм.

**Домашняя задания:**

Методы анализа однокомпонентных лекарственных форм

Методы анализа многокомпонентных лекарственных форм

**СРС:**Анализ жидких лекарственных веществ