

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

**«ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ»**

Ташкент -2010

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**Ташкентский фармацевтический институт**

**«ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ»**

Методические указания для студентов 5 курса для выполнения  
лабораторных работ

Ташкент– 2010

Составители: доцент кафедры фармацевтической химии Гаибназарова Д.Т., ассистент кафедры фармацевтической химии Юнусходжаева Н.А., зав. кафедрой фармацевтическая химия доц. Убайдуллаев К.А.

Рецензенты:

заведующий кафедрой токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института, профессор Таджикиев М.А.  
старший научный сотрудник лаборатории ККСЛС Государственного центра стандартизации и экспертизы лекарственных средств МЗ РУз, к.ф.н.. Маматмусаев Ф.Э.

Методическое указание на тему «Внутриаптечный контроль качества лекарственных средств» для студентов 5 курса рассмотрено и утверждено на заседании ЦМК Ташкентского фармацевтического института от 2010 “30.03” протокол № 8.

И.о. проректора по  
учебной работе, проф.

З.А. Юлдашев

Методическое указание рассмотрено и утверждено на заседании Ученого совета Ташкентского фармацевтического института от 2010 “13.04” протокол № 9.

Учёный секретарь, проф.

Л.Т. Икрамов

## **Тема: «Внутриаптечный контроль качества лекарственных средств»**

Тема занятия рассчитана на 16 академических часа

**Цель занятия:** Закрепить теоретические и углубить практические знания по изучению качественных и количественных методов анализа лекарственных средств внутриаптечного изготовления.

**Значение темы:** Студенты обосновывает специфику качественного и количественного анализа экспресс-методом лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке (концентраты, внутриаптечная заготовка, глазные капли, растворы для инъекций, в том числе лекарственные формы, содержащие препараты списка А и др).

Для проведения занятия необходимы:

- 1).Посуда: Предметные стёкла, выпарительные чашки, газовые камеры, микропробирки, колбы для титрования, пипетки глазные и мерные, мерные цилиндры.
- 2). Реактивы: Реактивные бумажки, реактивные плёнки и реактивы в зависимости от выбора лекарственных форм слушателями.
- 3). Приборы: Рефрактометр, водяная баня, весы аптечные, разновесы

**На первом занятии:** После разбора общего направления темы занятия, специфики экспресс-анализа лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке; НТД, регламентирующих контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке, студенты проводят анализ воды очищенной в соответствии с требованиями приказа МЗ РУз № 195 и качественный анализ экспресс методом, используя все виды реакций на примере:  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{Fe}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{ZnSO}_4$ ,  $\text{NaI}$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  аминокaproновая (или глютаминовая) кислота, анестезин, антипирин, аскорбиновая кислота, барбитал, гексаметиленetetрамин, рибофлавин, сульфацил-натрия, тиамина бромид (хлорид), изониазид, кислота никотиновая и др.

Результаты анализа оформляют в виде таблицы приложения 8 (приказ МЗ РУз №195).

**На втором занятии:** После разбора рефрактометрического метода анализа лекарственных средств, условий проведения, юстировки, расчётов студенты проводят анализ концентрированных растворов: 20%-ного раствора кальция хлорида, раствор глюкозы 50 %-ного, 20%-ного раствора раствора натрия бромид и др. Предварительно проверяют точность работы рефрактометра, а если необходимо, то и юстировку прибора. Кроме

этого студенты проводят анализ порошков внутриаптечного изготовления.

Результаты анализа оформляются в виде протокола и приложения 6 (приказ МЗ РУз № 195).

**На третьем занятии:** После разбора требований, предъявляемых к качеству стерильных лекарственных форм, изготавливаемых в аптеке, студенты проводят анализ 1-2 из предложенных глазных капель: раствора сульфацила натрия 20%-ного; раствор рибофлавина 0,02%-ного; цинка сульфата 0,025 г и раствора борной кислоты 2% - 10 мл.

Результаты анализа оформляются в виде протокола и приложения 6 (приказ МЗ РУз № 195).

**На четвёртом занятии:** после разбора особых требований к контролю растворов для инъекций студенты проводят анализ двух из предложенных инъекционных растворов: растворов глюкозы 5 и 10%-ных; растворов кальция хлорида 0,5%-ного; раствора натрия гидрокарбоната 3%-ного; раствора новокаина 0,5%-ного; раствора папаверина гидрохлорида 2%-ного. Кроме этого определяют концентрацию спирта в разведённом спирте, в спиртовом растворе борной кислоты 1-2% и салициловой кислоты 2%.

Результаты анализа оформляются в виде протокола и приложения 6 (приказ МЗ РУз № 195).

Оценка качества проведенных анализов проводится в соответствии требований приказа МЗ РУз № 382.

Методическое обеспечение

1. Приложение №1 к приказу МЗ РУз № 195 от 21.04.00 г.;

2. Приложение к приказу МЗ РУз №382 от 2.09.1961 г.;

ФС на воду очищенную 42-2619-97

Методики анализа предлагаемых лекарственных форм

Рефрактометрические таблицы

а) показателей преломления воды очищенной в зависимости от температуры

б) рефрактометрических факторов

в) показателей преломления растворов с объемной концентрацией.

### **Особенности внутриаптечного контроля качества лекарственных средств**

Качество лекарств в значительной степени зависит от организации контроля, его действенности и эффективности.

В нашей стране создана Государственная система по контролю качества лекарственных средств. Контроль осуществляется в процессе изучения, производства, внедрения лекарственных средств в практику, при

изготовлении лекарственных форм в аптеках, а также перед отпуском их потребителю.

Качество и культура лекарственного обслуживания населения и лечебно-профилактических учреждений зависят от уровня организации контроля качества лекарственных средств в аптеке. Контроль качества лекарств приобретает важное значение, так как неправильно приготовленное лекарство – наиболее опасный вид внутрипроизводственного брака.

Внутриаптечная рецептура лабильна и отличается разнообразием. В отличие от индивидуальных лекарственных средств создать нормативную документацию на каждую, встречающуюся в лечебной практике пропись, невозможно, что вызывает определенные трудности в работе провизора-аналитика. Поэтому одна из задач настоящего пособия заключается в обучении и формировании у будущих специалистов творческого подхода к анализу лекарственных смесей.

Одним из важнейших факторов, определяющих качество лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, является постановка и выполнение внутриаптечного контроля. Лекарства аптечного производства подвергаются нескольким видам контроля в зависимости от характера лекарственной формы. Согласно инструкции Министерства здравоохранения Российской Федерации «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» осуществляются следующие виды контроля: письменный, опросный, органолептический, физический, химический и контроль при отпуске.

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

Внутриаптечный контроль – это комплекс мероприятий, направленных на своевременное предупреждение и выявление ошибок, неточностей, возникающих при изготовлении, оформлении и отпуске лекарств.

При осуществлении контроля руководствуются «Инструкцией по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках».

Приказ МЗ РУз №195 от "21" 04 2000г. “Об усилении контроля качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках ”.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ № 1.**

1.1. Настоящая инструкция предусматривает мероприятия, обеспечивающие изготовление в аптеках лекарственных средств, качество которых соответствует требованиям, регламентированным ГФ, действующими приказами и инструкциями МЗ РУз.

1.2. Действие инструкции распространяется на все аптеки системы МЗ РУз.

1.3. Все ЛС, изготовленные в аптеках по индивидуальным рецептам или требованиям ЛПУ, а также внутриаптечная заготовка, фасовка, концентраты и полуфабрикаты подвергаются ВАК (внутриаптечному контролю):

- письменному контролю при отпуске- обязательно;
- органолептическому, опросному и физическому- выборочно;
- химическому – в соответствии с разделом Инструкции.

Согласно инструкции “О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках” осуществляются следующие виды контроля.

Все лекарственные средства, изготовленные в аптеках по индивидуальным рецептам или требованиям лечебно-профилактических учреждений, а также внутриаптечная заготовка, фасовка, концентраты и полуфабрикаты подвергаются внутриаптечному контролю: письменному контролю при отпуске-обязательно; органолептическому, опросному и физическому-выборочно; химическому - в соответствии с разделом Инструкции.

Ответственность за проведение внутриаптечного контроля возлагается на заведующего-провизора и провизора-аналитика аптеки. В аптеках, где отсутствует должность провизора-аналитика, его обязанности по поручению руководства выполняет другой специалист с соответствующим образованием и профессиональными навыками.

Заведующий аптекой, его заместители, провизор-аналитик (технолог) обязаны владеть всеми видами внутриаптечного контроля качества лекарственных средств и в отсутствие провизора-аналитика обеспечить их выполнение в соответствии с действующей инструкцией.

Провизор-аналитик аптеки, впервые назначенный на должность, должен пройти не менее, чем 2-х недельный курс стажировки в аккредитованной контрольно-аналитической лаборатории ГАА, ГАО “ДОРИ-ДАРМОН” под руководством заведующего контрольно-аналитической лаборатории или его заместителя.

Провизор-технолог обязан владеть и осуществлять все виды внутриаптечного контроля качества изготавливаемых лекарственных средств, в том числе их качественный анализ и полный химический контроль, в соответствии с действующей Инструкцией.

### **Права и обязанности провизора - аналитика аптеки**

В соответствии с основной функцией - организацией и обеспечением всеми видами контроля за соблюдением требований технологического, фармацевтического и санитарного режимов, качеством приготовляемой продукции - провизор-аналитик осуществляет:

- изъятие и полный химический анализ приготовленных лекарств, концентратов, полуфабрикатов, скоропортящихся, нестойких препаратов, очищенной воды;
- первичный контроль лекарственного растительного сырья, поступающего от заготовителей;
- качественный анализ препаратов, вызывающих сомнение;
- проверку таблеток, драже на распадаемость;
- изъятие образцов препаратов на переконтроль;

-консультации по вопросам хранения, технологии изготовления лекарств и контроля их качества, санитарного режима и другим вопросам, касающимся качества лекарств;

-повышение квалификации работников аптеки по вопросам совершенствования знаний и практических навыков по контролю качества аптечной продукции;

Провизор-аналитик обязан докладывать руководителю или заместителю руководителя учреждения обо всех случаях ошибок, принимать необходимые меры к их устранению.

Для того, чтобы квалифицированно провести анализ и дать заключение о качестве приготовленной лекарственной формы и возможности ее отпуска больному, провизор должен хорошо ориентироваться в свойствах препаратов различной химической структуры, знать общие закономерности в проявлении свойств препаратов, уметь выбрать и обосновать методику анализа многокомпонентных лекарственных форм, овладеть техникой выполнения различных методов анализа.

Для проведения химического контроля качества изготовленных лекарственных средств в аптеках должно быть оборудовано специальное рабочее место (кабинет, стол), оснащенное типовым набором оборудования, а также приборами, реактивами и т.д.

Результаты контроля качества лекарственных средств регистрируются в журналах по прилагаемым формам и хранятся в аптеках в течении года. Все журналы должны быть пронумерованы, прошнурованы, скреплены печатью аптеки и заверены подписью заведующего аптекой. Один раз в год отчет о работе по контролю качества лекарственных средств, изготовленных в аптеке, составляется по итогам каждого квартала и направляется в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию или центр контроля качества ЛС.

При изъятии из аптеки лекарственных средств на анализ составляются акты в двух экземплярах.

В случае неудовлетворительного изготовления лекарственных средств, нарушения санитарного режима или фармацевтического порядка в аптеке заведующий аптекой разрабатывает и осуществляет мероприятия по их устранению и предупреждению.

Запрещается прием на реализацию от физических лиц лекарственных средств (полуфабрикатов, концентратов, стандартных лекарственных средств и т.д.), изготовленных в аптечных учреждениях.

### **Приёмочный контроль**

С целью предупреждения поступления в аптеку некачественных лекарственных средств приводится приёмочный контроль. Приёмочный контроль заключается в проверке поступающих ЛС на соответствие требованиям по показателям «Описание», «Маркировка», «Упаковка» в проверке правильности оформления расчетных

документов (счетов), а также наличия сертификатов качества (паспортов) производителя и других документов подтверждающих качество ЛС, в соответствии с действующими приказами и инструкциями, Контроль по показателю «Описание» заключается в проверке внешнего вида, цвета, запаха, агрегатного состояния ЛС. В случае сомнения в качестве, лекарственные средства направляются на контроль в контрольно-аналитическую лабораторию, и до решения вопроса об их качестве хранятся в аптеке изолированно от других лекарственных средств с обозначением "Забраковано при приемочном контроле".

При проверке по показателю «Упаковка» особое внимание обращается на ее целостность и соответствие физико-химическим свойствам ЛС.

При контроле по показателю «Маркировка» необходимо проверить, имеется ли на этикетках название предприятия - изготовителя или предприятия, производившего фасовку. Проверяется также наименование ЛС, его масса (объем), концентрация лиц, состав, номер серии, номер анализа, срок годности и дата фасовки. Для сердечных гликозидов должно быть указано количество единиц действия в 1 г лекарственного растительного сырья или в 1 мл жидкого ЛС.

На этикетках упаковки ЛС, предназначенных для изготовления инъекционных или инфузионных растворов, должно быть указание «Годен для инъекций». Упаковки с ядовитыми и наркотическими ЛС должны быть оформлены в соответствии с требованиями действующих приказов и инструкций. Соблюдение санитарных норм и правил, санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов, правил асептики изготовления лекарств, фармацевтического порядка в соответствии с действующими нормативно-методическими документами и приказами.

Обеспечение исправности и точности приборов, аппаратов и весового хозяйства, регулярности их поверки.

Обеспечение сроков и условий хранения в аптеке лекарственных средств в соответствии с физико-химическими свойствами и требованиями Государственной Фармакопеи, действующих приказов и инструкций.

На всех штангласах с лекарственными средствами в помещениях хранения должен быть указан номер серии завода-изготовителя, номер анализа склада на лекарственные средства, подвергающиеся дополнительному контролю на аптечных складах, срок годности, дата и подпись заполнившего штанглаз. На штангласах с лекарственными средствами, содержащими сердечные гликозиды, должно быть указано количество единиц действия в 1 г лекарственного растительного сырья или в 1 мл жидкого ЛС.

На всех штангласах с лекарственными веществами в ассистентских комнатах должно быть: дата заполнения, подписи заполнившего и

проверившего подлинность веществ, а на штанглазах с препаратами списка А указаны высшие разовые и суточные дозы.

Штангласы с растворами, настояками и жидкими полуфабрикатами должны быть обеспечены нормальными каплемерами или пипетками. Число капель в определенном объеме устанавливается взвешиванием и обозначаются на штанглазе.

Заполнение штанглаза должно проводиться только после полного использования лекарственного вещества и соответствующей обработки штанглаза. На штанглазах, предназначенных для изготовления стерильных лекарственных форм, должно быть указано "Для стерильных лекарственных форм".

Аптеки должны быть обеспечены дублированными штанглазами для медикаментов, наиболее часто используемых при изготовлении лекарственных форм.

Тщательный просмотр поступающих в аптеку рецептов и требований лечебно-профилактических учреждений в целях проверки правильности их выписывания; совместимости веществ, входящих в состав лекарственных средств; соответствия прописанных доз возрасту больного.

Соблюдение правил изготовления лекарственных средств в соответствии с требованиями действующих приказов и инструкций. Подготовка вспомогательных, укупорочных материалов, посуды, средств малой механизации и пр. должно осуществляться в соответствии с установленными требованиями, Регистрация их стерилизации производится в журнале.

### **Письменный контроль**

При изготовлении лекарственных форм по рецептам, индивидуальным прописям и требованиям лечебно-профилактических учреждений заполняются паспорта письменного контроля. В паспорте должны быть указаны : дата изготовления, номер рецепта (номер больницы, название отделения) (требования), наименование взятых лекарственных веществ и их количество, число доз; ставятся подписи изготовившего, расфасовавшего и проверившего ЛС.

Ведение паспортов письменного контроля, если ЛС изготавливаются на языке в соответствии с отпускаются одним и тем же лицом, также является обязательным. В этом случае паспорт заполняется в процессе изготовления ЛС. Все расчеты должны производиться до изготовления ЛС и записываться на обратной стороне паспорта. Паспорт заполняется немедленно после изготовления ЛФ по памяти на латинском последовательностью технологических операций. При заполнении паспорта на гомеопатические ЛС указываются гомеопатические названия последовательно взятых лекарственных средств. В случае при использовании полуфабрикатов и концентратов в паспорте указывается их концентрация и взятые объем или масса. При изготовлении порошков,

суппозиториев и пилюль указывается масса отдельных доз и их количество. Величина пилюльной или суппозиторной массы, количество изотонирующего и стабилизирующего вещества, добавляемых в глазные капли и растворы для инъекций, указывается как в паспортах, так и на рецептах. В паспорте указывается использованные при расчетах коэффициенты водопоглощения для лекарственного растительного сырья, коэффициенты увеличения объема водных растворов при растворении лекарственных веществ, коэффициенты замещения при изготовлении суппозиториев. Паспорта письменного контроля сохраняются в аптеке в течение двух месяцев.

Изготовленные лекарственные формы, рецепты и заполненные паспорта передаются на проверку провизору выполняющему контрольные функции при изготовлении и отпуске ЛС. Контроль заключается в проверке соответствия записей в паспорте письменного контроля прописи в рецепте, правильности произведенных расчетов. Если провизором-аналитиком проведен полный химический контроль лекарственной формы, то на паспорте ставится номер анализа и подпись провизора-аналитика.

При изготовлении растворов для инъекций все записи ведутся в специальном журнале.

При изготовлении концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки и фасовки лекарственных средств все записи производятся в книгах учета лабораторных и фасовочных работ.

### **Опросный контроль**

Этот вид контроля применяется выборочно. Проводится после изготовления фармацевтом не более пяти лекарственных форм.

При проведении опросного контроля провизор-технолог называет первый входящий в лекарственную форму ингредиент, а в сложных лекарственных формах указывает также его количество, после чего фармацевт называет все взятые им ингредиенты и их количества. При использовании полуфабрикатов (концентратов) фармацевт называет также их состав и концентрацию.

### **Органолептический контроль**

Заключается в проверке по следующим показателям: («Описание») внешнего вида лекарственной формы, его цвета, запаха, однородности смешения, отсутствия механических включений в жидких лекарственных формах. На вкус проверяются выборочно ЛФ предназначены для детей.

Однородность смешения порошков, мазей, суппозиториев проверяется до разделения массы на дозы в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи. Проверка осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня (по не менее трех лекарственных форм в день).

Результаты органолептического контроля лекарственных форм регистрируются в журнале по специальной форме.

### **Физический контроль**

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

При проведении физического контроля проверке подвергаются:

- каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки в количестве трех-пяти единиц фасовки или единиц упаковок (в том числе про мышлению продукции или гомеопатических ЛС);

- 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 ЛФ, требующие стерилизации, после расфасовки до их стерилизации в количестве не менее пяти флакона (бутылок);

Число гомеопатических гранул в определенной массе пробы в соответствии с требованиями действующие нормативных документов.

Результаты физического контроля регистрируются в журнале по специальной форме.

При проверке лекарственных форм контролируется также качество укупорки.

### **Химический контроль**

Химический контроль заключается в оценке качества изготовления ЛС по показателям «Подлинность», «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» (качественный анализ) и «Количественное определение» (количественный анализ) ЛВ, входящих в его состав.

Качественному анализу подвергаются обязательно:

- вода очищенная (необходимо ежеквартально направлять в территориальную контрольно - аналитическую лабораторию для полного химического анализа);

- 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 углекислого газа в соответствии с требованиями действующей ГФ.

Химическому контролю подвергаются все ЛС, в том числе концентраты и полуфабрикаты, (в том числе гомеопатические настойки, растворы,

разведения) поступающие из помещения хранения в ассистентскую, а в случае сомнения - лекарственные средства, поступающие в аптеку со склада.

Концентраты, полуфабрикаты и жидкие лекарственные средства в бюреточной установке и в штанглазах с пипеткой в ассистентской комнате при заполнении. Лекарственные средства, расфасованные в аптеке, каждая серия. Лекарственные формы, изготавливаемые по индивидуальным рецептам и требованиям лечебно-профилактических учреждений, выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня, но не менее 10 % от общего количества изготовленных ЛФ:

-0,1% при наличии провизора-аналитика;

-0,3% при отсутствии провизора-аналитика.

Особое внимание обращается на лекарственные формы:

1. для детей (особенно новорожденных);

применяемых в глазной практике;

содержащие наркотические и ядовитые вещества.

Результаты качественного анализа регистрируются в журнале по специальной форме.

Обязательно полному химическому контрольному качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются:

Все растворы для инъекций до и после стерилизации включая определение величины рН.

Глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества.

При анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации.

Все лекарственные формы для новорожденных детей.

Растворы кислоты хлористоводородной (для внутреннего употребления), атропина сульфата, серебра нитрата.

Все концентраты и полуфабрикаты, тритурации в том числе гомеопатические разведения неорганических и органических ЛВ до третьего десятичного разведения.

Вся внутриаптечная заготовка лекарственных средств (каждая серия).

Стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций, и буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель.

Концентрация этилового спирта путем определения плотности (спиртомером) при разведении в аптеках, а в случае необходимости-при приеме со склада. Лекарственные формы, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям лечебно-профилактических учреждений, проверяются провизором-аналитиком выборочно, но не менее восьми лекарственных форм при работе в одну смену с учетом всех видов лекарственных форм. Особое внимание следует обращать на контроль лекарственных форм для детей, применяемых в глазной практике, содержащих наркотические и ядовитые вещества, растворы для лечебных клизм.

Контролю подвергаются стерильные растворы для наружного применения (офтальмологические растворы для орошения, растворы для лечения ожоговых поверхностей) и открытых ран, для интравагинального введения и др.

Результаты полного химического контроля регистрируются в журнале. В журнал заносятся также случаи неудовлетворительного изготовления лекарственных средств, обнаруженные при контроле качества их изготовления в аптеке провизорами-аналитиками контрольно-аналитической лаборатории. Выявленный брак изымается для повторного анализа с составлением акта изъятия и объяснительной записки.

### **Особые требования к контролю качества стерильных растворов**

Изготовление и контроль качества стерильных растворов в аптеках осуществляется в соответствии с требованиями действующих ГФ, «Методических указаний по изготовлению стерильных растворов в аптеках», действующих нормативных документов, приказов и инструкций. К стерильным растворам аптечного изготовления относятся: растворы для инъекций и инфузий, глазные капли, офтальмологические растворы для орошений, все растворы для новорожденных детей, отдельные растворы для наружного применения.

Контроль качества стерильных растворов для инъекций должен охватывать все стадии их изготовления. Результаты постадийного контроля изготовления растворов для инъекций регистрируются в специальном журнале.

Результаты полного химического контроля растворов для инъекций регистрируются в журнале, включая определение рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ. Растворы для инъекций после стерилизации проверяются на величину рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ. Для контроля отбирается один флакон раствора от каждой серии.

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.

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

Вода очищенная, вода для инъекций, лекарственные вещества и вспомогательные материалы, используемые при изготовлении стерильных растворов, должны соответствовать требованиям действующих ГФ и других нормативных документов.

Категорически запрещается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких стерильных растворов, содержащих ЛВ с

различными наименованиями или одного наименования, но в разных концентрациях.

Стерилизацию растворов необходимо проводить не позднее, чем через три часа от начала изготовления, под контролем фармацевта или провизора. Микробиологический контроль растворов на стерильность и испытание на пирогенность растворов для инъекций и инфузий проводится в соответствии с требованиями действующей ГФ.

Стерильные растворы должны храниться в условиях, учитывающих 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. Стерильные растворы считаются забракованными при несоответствии требованиям нормативных документов по внешнему виду; величине pH; подлинности и количественному содержанию входящих веществ; присутствию видимых механических включений; при недопустимых отклонениях от номинального объема раствора; нарушениях фиксированности укупорки; нарушениях действующих требований к оформлению ЛС, предназначенных к отпуску.

### **Примечание**

За одну серию раствора считают продукцию, полученную в одной емкости от одной загрузки лекарственного вещества.

Буылки и флаконы с растворами для инъекций после укупорки маркируются путем надписи или штамповки на крышке, с использованием металлических жетонов и др., с указанием наименования и концентрации.

Контроль растворов для инъекций на отсутствие механических включений до и после стерилизации проводится в соответствии с требованиями инструкции. Одновременно проводится проверка качества укупорки флаконов (алюминиевый колпачок не должен прокручиваться при проверке вручную) и объем наполнения флаконов.

Растворы для инъекций считаются забракованными при несоответствии их физико-химическим показателям; содержанию видимых механических включений; нестерильности; нарушении фиксированных укупорки; недостаточности объема заполнения флаконов.

Изготовление растворов для инъекций не может проводиться при отсутствии данных:

- о химической совместимости, входящих в них лекарственных веществ;
- о технологии изготовления;
- об анализе входящих ингредиентов;
- о режиме стерилизации, а также при отсутствии методик их полного химического контроля.

Категорически запрещается одновременное изготовление нескольких растворов для инъекций, содержащих вещества с различными

наименованиями или одни и те же вещества, но в различных концентрациях.

Растворы для инъекций должны храниться в соответствии с физико-химическими свойствами входящих в них веществ и установленными сроками годности.

**Контроль при отпуске**

Данному контролю подвергаются все изготовленные в аптеках лекарственные формы при их отпуске.

При этом проверяется соответствие:

- упаковки лекарственных средств физико-химическим свойствам входящих в них ингредиентов;
- оформления лекарственных средств требованиям действующих нормативных документов;
- указанных в рецепте доз ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ (списка А) возрасту больного;
- номера на рецепте и номера на этикетке; фамилии больного на квитанции, фамилии на этикетке и рецепте или его копии;
- копий рецептов прописям рецептов. - оформления ЛС действующим требованиям

Лицо, отпустившее лекарственное средство, обязано поставить свою подпись на обратной стороне рецепта (требования).

### **Предупредительные мероприятия внутриаптечного контроля качества лекарственных средств**

При изготовлении ЛС в аптеке должны строго соблюдаться санитарные нормы и правила, противоэпидемический режим в соответствии с действующими нормативными документами, инструкциями и приказами. Обязательным является также 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 испытаний на стерильность в соответствии с действующими требованиями. Емкости для воды очищенной, воды для инъекций должны иметь четкую надпись: «Вода очищенная», «Вода для инъекций». Здесь же должна быть прикреплена бирка с указанием даты её получения. Номер анализа и подписи проверившего. При одновременном использовании нескольких водосборников они должны быть пронумерованы.

В аптеке должны быть обеспечены условия и сроки хранения ЛС в соответствии с их физико-химическими свойствами и требованиями действующей ГФ, действующих приказов и инструкций. В помещениях хранения аптеки на всех штангласах с ЛС должны быть

указаны: номер серии предприятия - изготовителя, номер анализа контрольно - аналитической лаборатории (центра контроля качества ЛС), срок годности, дата заполнения и подпись заполнившего штанглас.

На штангласах с ЛС, содержащими сердечные гликозиды, должно быть указано количество единиц действия в 1 г лекарственного растительного сырья или в 1 мл ЛС. В ассистентских комнатах на всех штангласах с ЛВ должны быть указаны: дата заполнения, подпись лица, заполнившего штанглас и проверившего подлинности ЛВ. На штангласах с ядовитыми и сильнодействующими ЛВ должны быть указаны высшие разовые и суточные дозы. На штангласах с ЛВ, предназначенными для изготовления стерильных ЛФ, должна быть предупредительная надпись «Для стерильных лекарственных форм».

Штангласы с растворами, настойками и жидкими полуфабрикатами должны быть обеспечены каплемерами. Число капель в определенном объеме должно быть установлено взвешиванием и обозначено на штангласе. Заполнение штангласа, бюретки в бюреточной установке, штангласа с каплемером или пипеткой должно проводиться только после полного использования ЛС и соответствующей обработки штангласа (бюретки).

Номенклатура концентратов, полуфабрикатов и внутриаптечной заготовки ЛС, изготавливаемых в аптеках, может включать только прописи, содержащие совместимые ЛВ, на которые имеются методики анализа для химического контроля и установлены сроки годности.

Изготовление внутриаптечных заготовок, анализ которых не может быть осуществлен в условиях аптеки, должно проводиться под контролем провизор - аналитика или провизора - технолога. К таким заготовкам относятся, в частности, ЛС для наружного применения, содержащие деготь, ихтиол, серу, нафталанскую нефть, коллодий, а также ароматные воды и гомеопатические разведения.

### **“Экспресс-метод” анализа лекарственных средств в условиях аптеки**

Экспресс - метод химического внутриаптечного контроля предусматривает быстрое выполнение анализа лекарств и минимальный расход исследуемых объектов и реактивов. Проведение химического контроля включает определение подлинности (качественный анализ) и количественного содержания препаратов, входящих в состав лекарств, осуществляется в условиях аптеки «экспресс - методом».

Предпосылками для разработки «экспресс-метода» анализа явились требования, предъявляемые к внутриаптечному контролю:

- быстрота проведения анализа;
- минимальная затрата исследуемого материала реактивов;
- достаточная точность;
- возможность проведения анализа без изъятия изготовленных лекарств.

Для достижения этих целей в основу разработки «Экспресс-метода» анализа положено:

- 1) Применение простых методик анализа (по возможности исключая длительные процессы омыления, извлечения, фильтрация и выпаривание), основанных на физических, химических и физико-химических свойствах веществ, входящих в лекарственные смеси и позволяющих приводить анализы с точностью допустимых норм отклонений;
- 2) Простая, не требующая сложных приборов, техника анализа;
- 3) Применение несложного расчета.

Для ускоренного определения подлинности веществ в лекарствах обычно используют капельные реакции, которые выполняются в пробирках, на предметных или часовых стеклах, в фарфоровых чашках, на фильтровальной бумаге, пропитанной соответствующими реактивами. Для проведения реакций используют 1 - 5 капель жидких ЛФ, 0,01 - 0,03 г порошков, 0,05 - 0,1 г мазей и суппозиториев. Реакции используются по возможности такие, чтобы входящие ингредиенты не мешали открытию данного вещества, иногда используют реактив, позволяющий открыть два ингредиента, например: совместное открытие бензоатов и салицилатов с помощью раствора хлорида окисного железа; кодеина и аспирина реактивом Марки, хлоридов, бромидов, иодидов при помощи окислителей и т.п. Этим методом можно воспользоваться, если:

-реактив вступает в соединение сначала с одним компонентом, по завершении реакции с другим;

-реактив и один из компонентов смеси являются по отношению друг к другу составными частями реактива.

Так, например, гексаметилентетрамин в смеси с препаратами, содержащими в своей структуре фенольный гидроксил, можно открыть добавлением концентрированной серной кислоты, т.к. гексаметилентетрамин, разлагается в кислоте, а реактив Марки является реактивом на фенольный гидроксил. Если же определение компонентов при совместном присутствии невозможно, то проводят их разделение, используя различную растворимость в органических растворителях, а также щелочах, кислотах, в воде, где и определяют соответствующими качественными реакциями.

При количественном определении лекарств экспресс-методом в условиях аптеки предусматривается определение содержания ингредиента в ЛС с применением методов объемного титрования и рефрактометрии. При титровании используют такие количества исследуемых лекарственных форм, чтобы уходило бы не более 2 - 3 мл титрованного раствора. Для того, чтобы ускорить проведение количественного анализа, навеска порошка берется на аптечных весах. Использование же для титрования микробюреток и пипеток объемом 1,2 или 5мл уменьшает ошибку, связанную с взятием навески.

Для отбора жидких лекарственных форм с использованием растворителей, отличающихся по удельному весу от воды (глицерин, сиропы и т.п.), пробу для анализа отбирают пипетками на 1,2 или 5 мл.

Для количественного анализа мазей навеску взвешивают на аптечных весах на пергаментной бумаге (заранее взвешенной) и вместе с бумагой помещают в колбочку, куда добавляют 3-5 мл спирта или эфира. По растворении мазовой основы проводят количественное определение ингредиентов мази в присутствии индикатора и титруют из микробюретки с ценой деления 0,02 см.

Объемный метод заключается в точном измерении объемов растворов, содержащих эквивалентные количества реагирующих веществ, причем концентрация одного из них точно известна. По этим данным вычисляют количество исследуемого вещества. Не каждая химическая реакция может быть использована в объемном анализе. Необходимо учитывать следующие условия:

Реакция между определяемым веществом и реактивом должно проходить с достаточной скоростью.

Определяемое вещество должно реагировать с реактивом стереохимически, согласно уравнению реакции, и не вступать в побочные реакции.

Другие компоненты, присутствующие в растворе не должны мешать основной реакции.

Для определения конца титрования необходим соответствующий индикатор.

При анализе многокомпонентных лекарственных форм необходимо подобрать такие условия, при которых определению одного компонента не мешает другой, что не всегда возможно. Проведение анализа тем труднее и сложнее, чем ближе химические свойства компонентов лекарства. Принципы распределения и определения лекарственных смесей подробно изложены в методической разработке «Анализ лекарственных смесей» Некрасов В.И. и др.

В некоторых случаях, когда раздельное определение компонентов в смеси затруднено и требует большой затраты времени, то при применении экспрессных методов определение проводят с применением среднего ориентировочного титра.

Особое место во внутриаптечном контроле качества лекарств занимает анализ растворов для инъекций и глазных капель. Одним из требований, предъявленных ГФ Х к растворам для инъекций и глазным каплям - стабильность.

Изотоничность - требование, предъявляемое к глазным каплям и к некоторым растворам для инъекций, о чем должно быть указано в соответствующих статьях и рецептах.

Провизор-аналитик обязан проверить качественное и количественное содержание стабилизаторов и изотонирующих агентов до приготовления лекарственных форм, а по возможности, и

после приготовления (глазные капли). Принципы выбора методики анализа и расчета количественного содержания ингредиентов изложены выше. Выбор стабилизатора и изотонирующего агента см. ГФ X и курс «Аптечной технологии лекарств».

Лекарства, приготовленные в аптеке, должны соответствовать прописи, указанной в рецепте, как в качественном, так и в количественном отношении. Но в условиях аптеки изготовить лекарство с абсолютной точностью, невозможно. Это зависит от ряда причин: точности измерительных приборов, химических и физических свойств ингредиентов, технологии изготовления и пр. Учитывая это, регламентируются нормы допустимых отклонений при изготовлении лекарств в аптеке. При расчетах допустимых норм отклонений необходимо помнить следующее:

1) Отклонения, допустимые в массе отдельных ингредиентов в порошках определяются на дозу каждого ингредиента, входящие в эти лекарственные формы (т.е. навески, взятой для приготовления лекарств).

2) Отклонения, допустимые в массе отдельных ингредиентов с жидких формах и мазях, определяется не на концентрацию в процентах, а на массу каждого ингредиента.

Фенобарбитала 0,01

Сахара 0,3 №10

Отклонения, допустимые при навеске  $0,01 \times 10 - 0,1 \pm 10\%$ , т.е. достаточно установить, что фенобарбитал было взято от 0,09г до 0,1г

Раствора новокаина 0,5%-2л.

Отклонения, допустимые при навеске в  $10,0 \pm 3\%$ , т.е. достаточно установить, что амидопирин было отвешено от 9,7г до 10,3г.

Отклонения, допустимые в концентратах.

При содержании вещества до 20% - не более  $\pm 2\%$  от обозначенного процента.

При содержании вещества свыше 20% не более  $\pm 1\%$ .

### 1.1. Вода очищенная

**H<sub>2</sub>O М.м. 18,02**

**Описание.** Бесцветная, прозрачная жидкость без запаха и вкуса. рН от 5.0 до 7.0 /100 мл воды прибавляют 0.3 мл насыщенного раствора калия хлорида и измеряют рН раствора потенциометрически. ГФ XI, стр.133.

**Сухой остаток.** 100 мл воды выпаривают на водяной бане досуха и сушат при 100-105<sup>0</sup>С до постоянной массы. Остаток не должен превышать 0,001%.

**Восстанавливающие вещество.** 100 мл воды доводят до кипения, прибавляют 1 мл 0,01 н раствора калия перманганата и 2 мл разведенный кислоты серной кипятят, 10 мин розовая окраска должна сохраниться.

**Диоксид углерода.** При взбалтывании воды с равным объемом известковой воды в наполненном до верха и хорошо закрытым сосуде не должно быть помутнение в течение часа.

**Нитраты и нитриты.** К 5 мл воды прибавляют осторожно 1 мл свежего приготовленного раствора дифениламида: не должно появиться голубое окрашивание.

**Аммиак.** К 10 мл воды прибавляют 0,2 мл раствора Несслера, перемешивают через 5 минут сравнивают с эталоном состоящим из 10 мл 0,0002% / 0,002 мг/мл раствора аммиака и того же количества реактива.

Окраска используемого образца не должно превышать эталон.

**Хлориды.** К 10 мл воды прибавляют 0,5 мл азотной кислоты 0,5 мл раствора серебра натрата перемешивают и через 45 минут сравнивают с эталоном состоящим из 10 мл эталонного раствора Б того же кол-ва реактивов какое прибавлению к вод. Муть не должна превышать эталон ГФ XI, вып 1, стр.165.

**Кальций.** К 10 мл воды прибавляют 1 мл разв. Кислоты уксусной 2 капли натрия сульфида перемешивают и через 1 мин. Сравнивают с эталоном состоящим из 1 мл эталонного раствора Б того же кол-ва реактивов какой прибавленном к воде и 9 мл воды. Наблюдения окраски проводят по оси пробирок диаметром около 1,5 см помещенных на белой поверхности. Сравниваемые растворы допустима лишь слабая опалесценция выделяющийся из сульфида натрия ГФ XI, Вып1.стр.165.

**Сульфаты.** 10 мл испыт. раствора  $H_2O$  0,5 мл  $HCl$  и 0,5 мл  $BaCl_2$  после 5 мин сравнивают с эталоном (с точно такими же реактивами).

## **1.2. Никотиновой кислоты 0,02**

### **Глюкозы 0,3**

А) 0,05 г порошковой смеси растворяют при нагревании в 10-15 каплях воды и прибавляют 5-7 капель раствора меди ацетата образуется осадок синего цвета (никотиновая кислота).

#### **Определение подлинности.**

1. 0,05 г порошка растворяют 10 мл воде. К 5 мл полученного раствора вливают 8-10 капель раствора нитрата серебра, 3-5 капель раствора аммиака и вновь нагревают – появляются серый осадок металлического серебра.

2. К 3-5 каплям исследуемого раствора прибавляют 5-7 капель реактива Фелинга (смесь раствора Фелинга 1 и Фелинга 2 в равных частях) и нагревают до кипения; выпадает кирпично-красный осадок оксида меди (1).

**Количественное определение. Глюкоза:** навеску одного порошка высыпают в мерный цилиндр ёмкостью 5-10 мл, растворяют в 2-3 мл дистиллированной воды, добавляют воды до объема 5 мл и перемешивают определяют показатели преломления приготовленного раствора и дистиллированной воды. Содержание глюкозы рассчитывают по формуле:

$$C_2 = \frac{[(n-n_0) - C_1 * F_1] * 5.0 * 0.32}{F_2 * 100 * a}$$

$F_2$  – фактор показателя преломления 6 % раствора глюкозы (0,00142)

$F_1$  – фактор показателя преломления раствора никотиновой кислоты (0,00210)

**Никотиновая кислота:** 0,1 г порошка растворяют в 2-3 мл водк, прибавляют 3-5 капель раствора фенолфталеин и титруют 0,1 н едкого натрия до розового окрашивания

$$C_1 = \frac{V * 0,0123 * 0,32}{0,1}$$

### 1.3. Раствор магния сульфата 20% или 25% для инъекции.

|                |                   |                 |
|----------------|-------------------|-----------------|
| <b>Состав:</b> | Магния сульфата   | 200 г или 250 г |
|                | Воды для инъекции | до 1 л          |

Раствор фильтруют, разливают в ампулу нейтрального стекла по 5,10,30 мл и стерилизуют текучим паром при 100°C в течение 30 минут.

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность.** Препарат даёт характерные реакции на магний и на сульфаты (стр. 745, 746). РН=6,2 – 8,0 (потенциометрически).

**Количественное определение.** I. 5 мл препарата помещают в мерную колбу ёмк. 250 и доводят объём раствора водой до метки. К 25 мл приготовленного раствора добавляют 5 мл аммиачного буферного раствора 0,1 г индикаторной смеси или 7 капель раствора кислотного хромтемносинего и титруют 0,05 моль раствора трилона Б до синего фиолетового окрашивания. 1 мл 0,05 и раствора трилона Б соот. 0,01232 г, которого в 1 мл препарата должно быть 0,194 – 0,206 г или 0,242 – 0,258

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot V_1}{n_{ав} \cdot V_{ал}}$$

II. Определяют показатель преломления раствора по расчетной формуле с интерполированием рефрактометрической таблицы, находят содержание магния сульфата в 1 мл препарата.

$$X = \frac{(n - n_0)}{F * 100} \quad n_D^{20} = n_t - (20 - t^0) \cdot 0.0002 \quad F = 0.0009$$

#### 1.4. Раствор натрия гидрокарбоната 3%, 4%, 5%, 7% для инъекций

Препарат представляет собой 3%, 4%, 5%, 7% раствор натрия гидрокарбоната в воде для инъекций.

**Состав:** Натрия гидрокарбоната 30 г, 40 г, 50 г, 70 г  
Трилона Б 0,1  
Вода для инъекций до 1 л.

**Описание.** Бесцветная, прозрачная жидкость, без запаха, щелочной реакции: рН=8,1-8,9.

**Подлинность.** 1) Графитовую палочку смачивают испытуемым раствором и вносят в бесцветное пламя, пламя окрашивается в желтый цвет.

2) К 4-5 каплям раствора прибавляют 2-3 капли раствор соляной кислоты, выделяется пузырьки.

3) К 10 мл раствору прибавляют 1 капли метилоранжа и раствора соляной кислоты до появления красной окраски. Когда прекращаются выделение пузырьков, прибавляют 3 мл аммиачного буфера и 0,03 г хромоген черного индикатора. В результате появляется зеленое окрашивание. К раствору прибавляют 7-8 к 0,01М раствора цинк сернистого, появляется фиолетовое окрашивание.

**Количественное определение.** 1. В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 10 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора до метки. Из полученного раствора отмеривают 5 мл и титруют 0,1Н раствором хлористоводородной кислоты до появления красного окрашивания (инд. метиленовый оранжевый).

1 мл 0,1Н раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,0084 г натрия гидрокарбоната.

$$X = \frac{V * 0.0084 * 100 * 100}{10 * 5}$$

2) Рефрактометрический метод. Определяют показатель преломления раствора ( $n_1$ ). Содержание натрия гидрокарбоната высчитывают по формуле

$$X = \frac{(n_1 - n_0) * 100}{0.00126 * 100}$$

**Трилон Б.** К 25 мл испытуемому раствору прибавляют 1 к м/о и раствора хлористоводородной кислоты до появления красной окраски. Затем прибавляют 5 мл аммиачного буфера, 0,05 г хромоген черного индикатора и титруют 0,01М  $ZnSO_4$  до появления фиолетового окрашивания. 1 мл 0,01 М  $ZnSO_4$  соответствует 0,003722 г трилона Б.

Содержание трилона Б высчитывают по формуле

$$X = \frac{V * K * 0.003722 * 100}{25} \text{ или } X = \frac{V * K * T}{a}$$

Содержание трилона Б должно быть 0,19-0,21 г.

### 1.5. Раствор сульфацил – натрия 10 %, 20 % или 30 %

**Состав:** Сульфацил – натрия 1,2 или 3 г

Натрия тиосульфата 0,015 г

Раствора соляной кислоты 1 моль/л 0,035 мл

Воды до 10 мл

**Определения подлинности.** Сульфацил – натрия.

1. К 2 – 3 каплям раствора прибавляют 5 – 6 капель разведенной соляной кислоты, 2 – 3 капли 0,1 моль/л раствора натрия – нитрата и 0,1 – 0,3 мл полученный смеси вливают в 1 – 2 щелочного раствора *β-нафтола*.

Появляется вишнево – красное окрашивание.

2. К 2 – 4 каплям раствора прибавляют 2 – 3 капли раствора меди сульфата. Образуется голубовато – зеленый осадок, который не изменяется при стоянии.

Натрия – тиосульфат. К 1 мл раствора прибавляют по каплям (3 – 4 капли) 0,02 моль/л раствора йода. Раствор йода обесцвечивается.

**Количественные определения.** Сульфацил – натрия. К 1 мл раствора прибавляют пипеткой точно 9 мл воды или помещают 10 мл раствора в мерную колбу вместимостью 100 мл и объем доводят водой до метки (Раствор А).

1. К 1 мл раствора А прибавляют 2 капли раствора метилового оранжевого, 1 капли раствора метиленового – синего и титруют 0,1 моль/л раствором соляной кислоты до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора соляной кислоты соответствует 0,02542 г сульфацил – натрия.

2. К 1 мл раствора А прибавляют 1 мл разведенной соляной кислоты, 5 мл вода, 0,2 г капли бромиды, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и при 18 – 20 °С титруют 0,1 моль/л раствором нитрата натрия, добавляя его в начале по 0,1 – 0,2 мл через мин, а в конце титрования (за 0,1 до точки эквивалентности) по 2 – 3 капли через 1 мин до перехода красно – фиолетовой окраски до голубую.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия – нитрата соответствует 0,2542 г сульфацил – натрия.

3. Определяют показатели преломления раствора (см Приложения 7).

Натрия тиосульфат. Титруют 5 мл раствора 0,02 моль/л раствором йода (индикатор крахмал).

1 мл 0,02 моль/л раствора йода соответствует 0,004964 г натрия тиосульфата, которого в 10 мл раствора должно быть не менее 0,0135 и не более 0,0165 г.

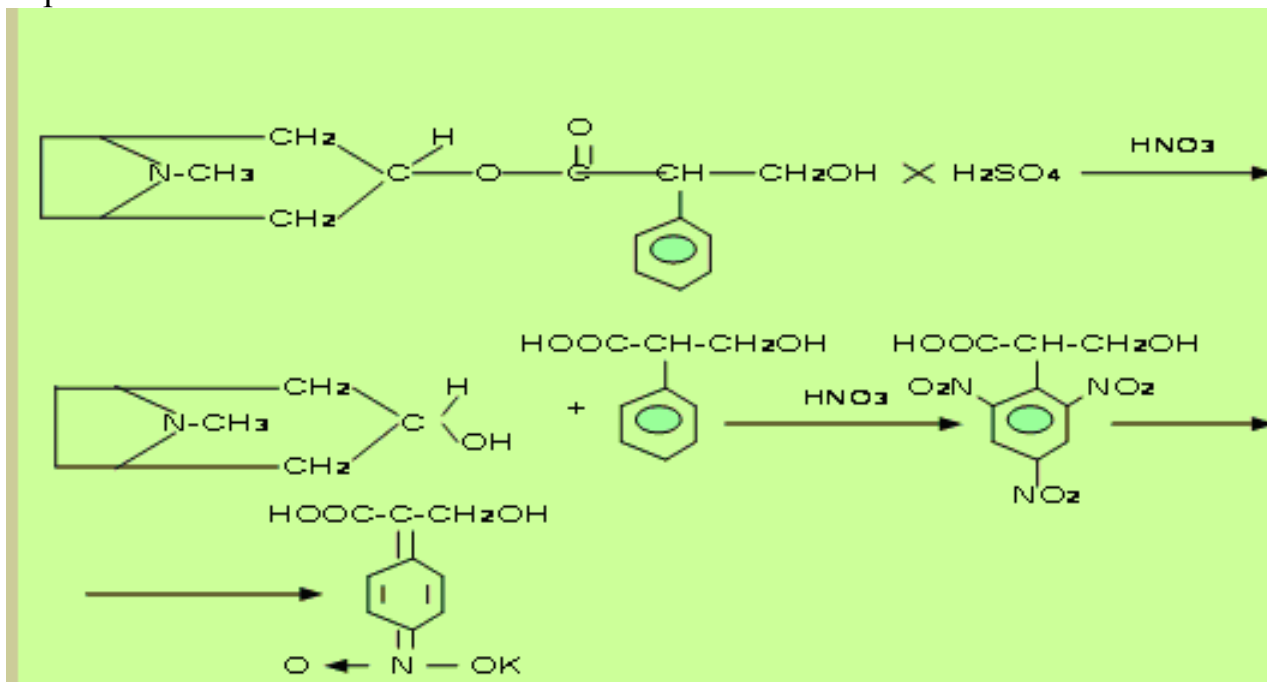
### 1.6. Раствор атропина сульфата 1%

**Состав:** 1% раствора:  
Атропина сульфата 0,1 г  
Натрия хлорида 0,08 г  
Воды 10 мл

#### Определение подлинности

##### Атропина сульфат.

Выпаривают 5-6 капель 0,1% или 2-3 капли 1% раствора на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 1 мл концентрированной азотной кислоты и вновь выпаривают на водяной бане, после охлаждения к сухому остатку добавляют 1 мл ацетона и 2-3 капли 0,5 моль/л спиртового раствора калия (или натрия) гидроксида. Появляется фиолетовое окрашивание.



2. К 1 мл 0,1% или 2-3 каплям 1% раствора прибавляют 2-3 капли раствора бария хлорида. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

#### Количественное определение.

К 1 мл 1% или 5 мл 0,1 % раствора 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.

Натрия хлорид. К 0,5 мл раствора прибавляют 1-2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту 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.

### **1.7. Раствор пилокарпина гидрохлорида 1%, 2%, 3% или 6%.**

**Состав:** Пилокарпина гидрохлорида 0,1; 0,2; 0,3; или 0,6 г

Натрия хлорида 0,068; 0,046 или 0,024г

Воды 10мл.

**Определение подлинности.** 1. Пилокарпина гидрохлорид. К 2-5 каплям раствора прибавляют 1-2 капли разведенной серной кислоты, 1 мл раствора перекиси водорода, 1-2 капли раствора калия бихромата, 1 мл хлороформа и взбалтывают, хлороформный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет.

2. К 3-4 каплям раствора прибавляют 1 каплю раствора окисного железа хлорида. Появляется фиолетовое окрашивание.

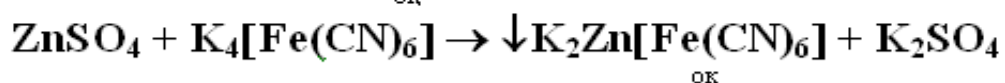
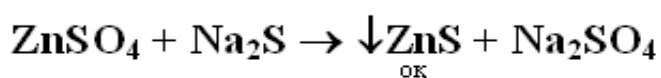
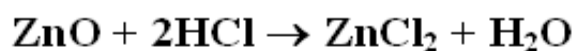
**Количественное определение.** Пилокарпина гидрохлорид. К 0,5 мл 1% и 6% или 1 мл 2% и 3% раствора прибавляют 2-3 мл хлороформа и титруют 0,02 моль/л (1%) или 0,1 моль/л (2%, 3% и 6%) раствором натрия гидроксида при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор- фенолфталеин).

1 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,004894 г, 0,1 моль/л - 0,02447 г пилокарпина гидрохлорида.

### **1.8. Раствор сульфата цинка 0,25 %-10,0**

**Определение подлинности.** 1. К 1 капли раствора добавляют 1 каплю ферроцианида калия при этом образуется осадок белого цвета ( ион цинка).

2. К 1 капли раствора добавляют 1 каплю раствора хлорида бария образуется белый осадок (ион сульфата).



**Количественное определение.** 1. К 2 мл раствора препарата добавляют 3-4 капли индикатора кислотного хромового, 4-5 мл аммиачного буфера и титруют 0,05 моль/л раствором трилона В от оранжевого до синего цвета.  $\text{Э}=\text{Мм}/2$ . 1 мл 0,05 моль/л раствора трилона В соответствует 0,01438 г сульфату цинка.

К 2 мл раствора добавляют 6-7 капель 5% раствора хлорида бария и 5-6 капель фенолфталеина. Титруют 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до розового цвета.  $\text{Э}=\text{Мм}/2$ . 1 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 0,01438 г сульфату цинка.

$$X=V \cdot 0,01438 \cdot 100 / 2$$

### 1.9. Раствор сульфата цинка 0,25 %-10,0 Борная кислота 0,2

**Определение подлинности.**

**Подлинность** сульфата цинка определяют по методике 1.4.

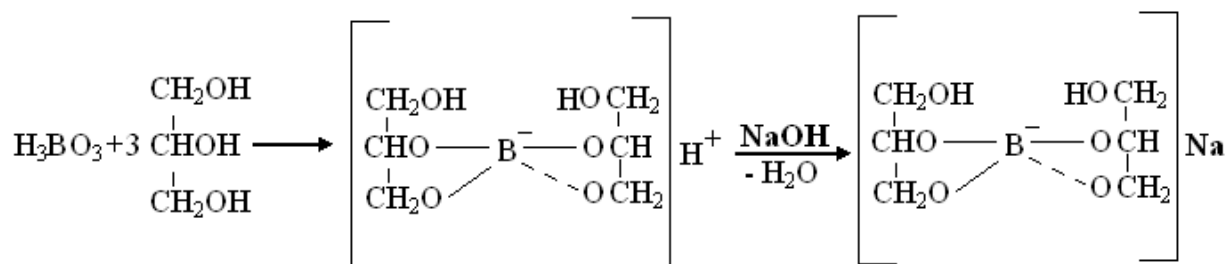
В фарфоровой чашке к 4-5 каплям раствора прибавляют 5-6 капель этилового спирта и при сжигании полученной смеси образовавшийся борноэтиловый эфир окрашивает бесцветное пламя горелки в зелёный цвет (борная кислота).

**Количественное определение.** Количественное определение сульфата цинка проводится по методике 2.4.

К 0,5 мл раствору добавляем 5-6 капель раствора калия гексацианоферрата, образуется осадок цинка сульфата. Затем добавляем 4-5 капель раствора фенолфталеина. Титруют 0,1 моль/л раствором гидроксида натрия до красного цвета.  $\text{Э}=\text{Мм}$ .

1 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 0,006183 г кислоте борной.

$$X=V \cdot 0,006183 \cdot 10 / 0,5$$



## 2.1. Раствор аммиака 10% - 100,0

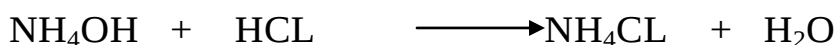
**Определение подлинности.** 1. При соединении к препарату стеклянной палочки, смоченной концентрированной или 25% соляной кислотой, выделяется белый дым.



2. Органолептическое определение по характерному запаху.

Количественное определение. Помещают 5 мл препарата в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 10 мл воды, и объем доводят водой до метки. К 1 мл полученного раствора прибавляют 2 мл воды и титруют 0,1 моль/л раствором соляной кислоты до розового окрашивания (индикатор- метиловый оранжевый 1 капля).

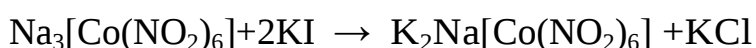
1 мл 0,1 моль в/л раствора соляной кислоты соответствует 0,001703 г аммиака, которого в препарате должно быть 9,5-10,5%.



## 2.2. Раствор йода спиртовый 5%

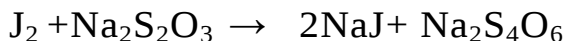
**Определение подлинности.** 1. К 1 капле раствора прибавляют 5-6 мл воды и раствора крахмала до образования синего окрашивания.

2. В фарфоровую чашку к 2 каплям раствора добавляют 2-3 мл воды и выпаривают до исчезновения йода. К обесцвеченному раствору добавляют 1 каплю раствора кобальтанитрита образуется жёлтый кристаллический осадок.



К 1 -2 каплям обесцвеченного раствора приливают 1 мл воды, 5 капель разведённой серной кислоты и 2-3 капли раствора перманганата калия, взбалтывают с 10-15 каплями хлороформа. При этом хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Количественное определение. 1. Йод. 1 мл раствора препарата титруют 0,1 моль/л раствором тиосульфата натрия до слабо жёлтого цвета.



1мл 0,1 моль/л раствора тиосульфата натрия соответствует 0,01269 г йода.

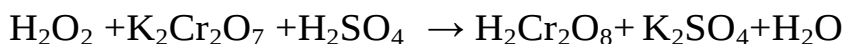
**2. Калий йодид.** К оттитрованной жидкости прибавляют 10-15 мл воды, 1 мл разв. уксусной кислоты, 3-4 капли эозината натрия. Сумму калия и натрия йодида оттитровывают 0,1 моль/л раствором нитрата серебра.

1мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра соответствует 0,01660 г йодида калия.

Содержание йодида калия в препарате должно быть в пределах 1,9-2,1%.

### **2.3. Раствор пероксида водорода -100,0**

**Определение подлинности.** К нескольким каплям раствора добавляют 4-5 капель разв. серной кислоты, 1 мл эфира, 2-3 капли бихромата калия. При этом эфирный слой окрашивается в синий цвет.

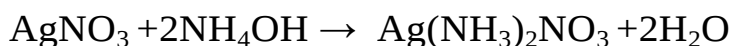


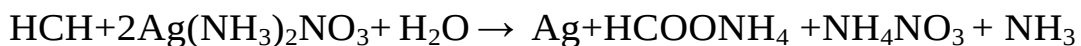
**Количественное определение.** 5 мл раствора препарата помещают в 100 мл мерную колбу и прибавляют 2-3 мл разв. серной кислоты и титруют 0,1 моль/л раствором перманганата калия до слабо розового цвета. 1мл 0,1 моль/л раствора перманганата калия соответствует 0,001701 г водорода пероксида, которого препарате должно в 2,7-3.3 % .



### **2.4. Раствор формальдегида -100, 0**

**Определение подлинности.** 1. К 1 мл раствора препарата прибавляют 1 мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра, 5-6 капель аммиака и нагревают на водяной бане при температуре 50-60С<sup>0</sup> при этом стенки пробирки покрываются серебряным налётом или выделяется чёрный осадок.





К 2-3 мл раствора препарата прибавляют 0,5 мл конц. серной кислоты, 0,01 -0,02 г салициловой кислоты и нагревают. Образуется красное окрашивание.

**Количественное определение.** 1. 1 мл раствора препарата помещают в мерную колбу на 100 мл доводят водой до метки. Добавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора йода, 1 мл 10% раствора гидроксида натрия и после выдерживания в тёмном месте в течение 10 мин. прибавляют 2 мл разв. серной кислоты и титруют 0,1 моль/л раствором тиосульфата натрия.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,001501 г формальдегиду, которого в препарате должно быть 36,0-37,5%.

2. Количественное определение формальдегида в растворе определяют рефрактометрическим методом.

$$F = 0,00116 \text{ или } F = 0,00117$$

$$X = \frac{(n - n_0)}{F * 100}$$

### 3.1. Определение концентрации спирта в спиртовых растворах рефрактометрическим методом

В медицинской практике широко применяются спиртосодержащие растворы. При этом анализу, как правило, подвергаются основные действующие вещества лекарственного средства, а определению содержания спирта не уделяется должного внимания. Наличие и количественное содержание спирта играет не маловажную роль в фармакологическом действии самого препарата. Полученный из склада абсолютный спирт не всегда отвечает указанному количественному содержанию.

Как известно, популярным фармакопейным методом определения концентрации спирта в настоящее время остаётся определение через определения плотности спиртовых растворов. Используемые при этом спиртомеры часто во время не подвергаются стандартизации, и большое количество их изготавливаются частными предприятиями. Хотя лекарственные спиртосодержащие средства, изготавливаемые в аптечных условиях легко можно анализировать

высококчувствительным, точным и быстрым –рефрактометрическим методом.

### **3.2. Определение концентрации спирта в лекарственных формах рефрактометрическим методом**

Прямопропорциональная зависимость концентрации этилового спирта в его водных растворах от показателя преломления положено в основу рефрактометрического анализа таких средств. Как правило, эта зависимость сохраняется при концентрации этилового спирта в пределах 50-55%. При повышении концентрации в пределах 55-75% эта зависимость уменьшается, а при достижении концентрации до 90-95% зависимость концентрации спирта от показателя преломления идёт к спаду. Поэтому при концентрации в растворах спирта 50-55% можно использовать рефрактометрический метод для определения его содержания без разбавления раствора растворителем. Определение показателя преломления проводят при температуре 20°C. Если температура помещения отличается от 20°C градусов, то при расчёте концентрации спирта вводят температурный поправочный коэффициент.

Методика определения. На призму рефрактометра накапывают 6-7 капель анализируемого раствора, быстро закрывают верхний блок и измеряют показатель преломления.

### **3.3. Определение концентрации 95 % спирта**

К 1мл спирта добавляют 2 мл воды и определяют показатель преломления например, если при 22° С  $n = 1,3512$

Проводятся следующие расчеты

I.  $2 \cdot 10^{-4} \cdot 2 = 0,0004$

II.  $1,3506 + 0,0004 = 1,3510$

III.  $1,3500$  - подходит к 30% спирту.

$1,3510 - 1,3500 = 0,0010$

IV.  $0,0010 / 6 \cdot 10^{-4} = 1,66\%$

V.  $1,66 + 30 = 31,66\%$

VI.  $31,66\% \cdot 2,98 = 94,36\%$

### **3.4. Определение концентрации спирта в 2% салициловом спирте**

Раствор 2 % салициловой кислоты изготавливается на 70% спирте.

К 1 мл 2% салициловой кислоты прибавляют 5-6 капель раствора фенолфталеина и титруют раствором 0,1 моль/л едкого натра до

красного цвета. 1мл раствора 0,1 моль/л едкого соответствует 0,001381г салициловой кислоте.

$$X = \frac{V \cdot 0,01381 \cdot 100}{1}$$

### Определение концентрации спирта

$t^{\circ} = 20^{\circ} \text{C}$

Сухую колбу или в пробирку помещают 2 мл спиртового раствора салициловой кислоты, прибавляют 1 мл воды и взбалтывают и измеряют показатель преломления.

Затем концентрацию спирта рассчитывают последовательно:

I  $n = 1,3512$

II.  $1,35792 - 1,3570 = 0,00092$

III.  $0,00092 : 4 \cdot 10^{-4} = 0,00092 : 0,00004 = 2,3\%$

IV.  $45 + 2,3 = 47,3\%$

$47,3 \cdot 1,47 = 69,53\%$

где, 1,3570 – значение показателя преломления соответствующие 45% спирту;

$4 \cdot 10^{-4}$  значения показателя преломления изменение концентрация спирта на 1%;

1,47- степень разбавления.

### Определение концентрации спирта в 3% спиртовом растворе борный кислоты

**Определение подлинности.** В фарфоровой чашке 5 капель раствора сжигаем. При этом наблюдается окаймленное зелёным цветом окрашивание.

**Количественное определение.** К 1мл раствора препарата добавляют 5 мл раствора глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину и титруют раствором 0,1 моль/л едкого натра до красного цвета.

1мл раствора 0,1 моль/л едкого соответствует 0,006183г салициловой кислоте.

$$X = \frac{V \cdot 0,006183 \cdot 100}{1}$$

## Определение концентрации спирта

$t^{\circ} = 20^{\circ} \text{C}$

Сухую колбу или в пробирку помещают 1 мл спиртового раствора салициловой кислоты, прибавляют 2 мл воды и взбалтывают и измеряют показатель преломления.

Затем концентрацию спирта рассчитывают последовательно:

I  $n = 1,3464$

II.  $1,3464 - 0,000042 = 1,34598$

III.  $1,34598 - 1,34573 = 0,00025$

IV.  $23,41 \cdot 2,98 = 69,76\%$

где, 1,34573 – значение показателя преломления соответствующие 23% спирту;

2,98 – степень разбавления.

### Приложение №1

#### I. Реакция подлинности лекарственных препаратов

на реактивной бумажке

##### 1) Реакции на реактивной бумажке с хлоридом окисного железа

Несколько кристаллов препарата растворяют в 2-3 каплях воды и по капле наносят на реактивную бумажку:

Несколько кристаллов препарата растворяют в 2-3 каплях воды и по капле наносят на реактивную бумажку:

|                  |                                 |
|------------------|---------------------------------|
| антипирин        | красное окрашивание             |
| кислота          |                                 |
| аскорбиновая     | оранжево-фиолетовое окрашивание |
| натрия салицилат | сине-фиолетовое окрашивание     |
| натрия бензоат   | розово-желтое окрашивание       |
| натрия ПАСК      | фиолетово-красное окрашивание   |
| резорцин         | синее окрашивание               |
| рутин            | травянисто-зеленое окрашивание  |

## **2) Реакции на реактивной бумажке с кобальта нитратом**

На предметном стекле несколько кристаллов сульфадимезина, теобромина или теофиллина растворяют в 2-3 каплях 0.1 моль/л раствора натра едкого; сульфацил-натрия, бармабил, барбитал натрия растворяют в 2-3 каплях воды и по одной капле приготовленного раствора наносят на реактивную бумажку:

|                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| сульфадимезин    | розовато - сиреневое окрашивание |
| сульфацил-натрия | травянисто-зеленое окрашивание   |
| теобромин        | сиреневато -голубое окрашивание  |
| теофиллин        | сиреневое окрашивание            |
| барбаммл         | фиолетовое окрашивание           |
| барбитал натрия  | синее окрашивание                |

## **3) Реакции на реактивной бумажке с меди сульфатом**

На предметном стекле несколько кристаллов норсульфазола, сульфадимезина, теобромина, теофиллина растворяют в 2-3 каплях 0.1 моль/л раствора едкого натра, сульфацил-натрия в воде и по одной капле наносят на реактивную бумажку.

|                    |                                                        |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| норсульфазол       | грязно-зелёное окрашивание<br>переходящее в коричневое |
| сульфадимезин      | зелёное окрашивание                                    |
| сульфацил – натрия | салатовое окрашивание                                  |
| теобромин          | изумрудно-зеленое окрашивание                          |
| теофиллин          | зеленое окрашивание                                    |

## **4) Реакции на реактивной бумажке с нингидридом**

На предметном стекле несколько кристалликов препарата растворяют в воде и наносят по одной капле на реактивную бумажку:

|                      |                        |
|----------------------|------------------------|
| глутаминовая кислота | фиолетовое окрашивание |
| метионин             | фиолетовое окрашивание |

## **II. Реакции подлинности лекарственных препаратов на реактивной пленке**

Для проведения реакций на реактивной пленке вначале на реактивную пасту наносят одну каплю, воды или другого растворителя, а затем наносят каплю анализируемого раствора.

### **1) Реакции на реактивной пленке с аммония оксалатом**

Несколько кристаллов препарата на предметном стекле растворяют в 2-3 каплях воды и по 1 капле наносят на реактивную пасту:

|                  |                                                         |
|------------------|---------------------------------------------------------|
| кальция хлорид   | белый осадок, растворимый в разведенной соляной кислоте |
| кальция лактат   | белый осадок, растворимый в разведенной соляной кислоте |
| кальция глюконат | белый осадок, растворимый в разведенной соляной кислоте |

## **2) Реакции на реактивной пленке с бария хлоридом**

На предметном стекле несколько кристаллов препарата растворяют в 2-3 каплях воды и по 1 капле наносят на реактивную пасту:

|                |              |
|----------------|--------------|
| магния сульфат | белый осадок |
| цинка сульфат  | белый осадок |

## **3) Реакции на реактивной пленке с хлоридом окисного железа**

Несколько кристаллов препарата на предметном стекле растворяют в 2-3 каплях воды и по 1 капле наносят на реактивную пасту:

|                      |                                 |
|----------------------|---------------------------------|
| антипирин            | красное окрашивание             |
| кислота аскорбиновая | оранжево-фиолетовое окрашивание |
| натрия салицилат     | сине-фиолетовое окрашивание     |
| натрия бензоат       | розово-жёлтый осадок            |
| рутин                | травянисто зеленое окрашивание  |

## **4) Реакции на реактивной пленке с натрия нитритом и В-нафтолом**

На предметном стекле несколько кристаллов препарата растворяют в 2-3 каплях воды и по 1 капле наносят на реактивную пасту:

|                    |                              |
|--------------------|------------------------------|
| анестезин          | оранжево-красное окрашивание |
| новокаин           | оранжево-красное окрашивание |
| сульфацил - натрия | вишневое окрашивание         |

## **Контрольные вопросы.**

1. Назовите нормативную документацию контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке.
2. Назовите виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.

3. Какой метод анализа является удобным для внутриаптечного контроля качества лекарственных средств?
  4. Какие виды реакций по форме проведения используются при контроле качества лекарств в аптеке?
  5. Какие методы количественных определений используются при внутриаптечном контроле качества лекарств?
  6. В чём отличие экспресс-анализа лекарств, проводимый в аптеке, от классических аналитических методов ?
  7. Какие лекарственные формы, изготовленные в аптеке, подлежат обязательному химическому контролю ?
  8. Какой нормативный документ определяет допустимый предел в содержании лекарственного вещества в лекарственной форме, изготавливаемой в аптеке ?
  9. Как определяется качество лекарственной формы, изготавливаемой в аптеке ?
  10. Сущность рефрактометрического анализа и основные правила работы на рефрактометре.
  11. Расчёты в рефрактометрическом анализе на основании рефрактометрических таблиц и формул.
  12. Назовите последовательность выполнения операций, которые необходимо провести, чтобы проверить правильность работы рефрактометра (провести юстировку)
  13. Какое количество лекарственной формы расходуется при определении подлинности, количественного содержания вещества в аптеке экспресс-методом?
  14. Какие лекарственные средства, изготавливаемых в аптеке подлежат полному химическому контролю?
  15. Какие требования предъявляются к качеству стерильных лекарственных форм, изготавливаемых в аптеки?
- Анализ воды очищенной в условиях аптеки, его особенности согласно приказа МЗ РУз №195
17. Назовите допустимые примеси в воде очищенной и как они определяются в условиях аптеки?
- Назовите недопустимые примеси в воде очищенной и как они определяются в условиях аптеки?
- Периодичность анализа воды очищенной в условиях аптеки.
- Какой НТД определяет допустимый предел в содержании лекарственной форме, изготовленной в аптеке?
- Сущность рефрактометрического метода и его применение в анализе фармацевтических препаратов.
- Типы рефрактометров, устройство рефрактометра, основные правила работы.
- Расчёты в рефрактометрическом анализе на основании рефрактометрических таблиц. Как составляются рефрактометрические таблицы?

Как, по какой формуле производится расчёт рефрактометрического фактора (F) в рефрактометрии для раствора, концентрация которого отличается от 1%?

Почему вода очищенная является так называемый стандартной жидкостью для определения «нулевой точки» рефрактометра?. От чего зависит соответствие стандартным показателям?

Как производится расчёт содержания вещества в лекарственной форме если:

а) измерения показателя преломления производились в стандартных условиях;

б) измерения показателя преломления производились в нестандартных условиях?

18. Определения, основанные на измерении поглощения света. Основной закон светопоглощения, условия его соблюдения.

19.Какую зависимость отражает закон Бугера-Ламберта-Бера? Какой формулой выражается основной закон светопоглощения?

20.Примерение фотоколориметрии в анализе лекарственных средств.

21.Назовите модификации фотоколориметрии и способы расчёта концентрации веществ в фотоколориметрическом анализе.

22.Объясните, в чем заключаются особенности анализа глазных капель, изготавливаемых в аптеках?

23.Объясните, в чем заключаются особенности анализа растворов для инъекций изготавливаемых в аптеках?

24.При анализе 5%-ного раствора йода экспресс – методом теоретический расход 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата составляет 3,9 мл. Какой мерной посудой, с каким объемом будете пользоваться при титровании (пипетка, микропипетка, бюретка, микробюретка)?

25.При количественном анализе концентрированных растворов в аптеке необходимо произвести разведение навески препарата. В какой мерной посуде будете разводить навеску (цилиндр мерный, мерная колба, мензурка, мерный стакан)?

### **Ситуационные задачи.**

Ваши действия если:

1.При анализе воды очищенной Вы обнаружили белую муть при добавлении к воде очищенной азотной кислоты и серебра нитрата;

2.Вы обнаружили механические примеси в растворе глюкозы для инъекций после стерилизации;

3. При оценки качества глазных капель с сульфацилом – натрия 30% - 500 мл количественное содержание препарата соответствовало 145,0 г. Соответствует ли полученный результат допустимому пределу?

4. Количественное содержание препарата не укладывается в допустимый предел на примере глазных капель с сульфацилом натрия, раствора новокаина для инъекции.
5. Поступило требование с лечебного учреждения на отпуск раствора для инъекции, а методика анализа отсутствует.
6. Поступило требование с лечебного учреждения на отпуск раствора препарата для инъекции, а инструкция по приготовлению раствора отсутствует.
7. При анализе лекарственной формы рефрактометрическим способом Вы обнаружили отсутствует у прибора термометра.
8. При расчёте количественного содержания в лекарственной форме после измерения показателя преломления раствора препарата отсутствует значение рефрактометрического фактора.
9. В аптеке отсутствует эталоны на определение допустимых примесей в воде очищенной.
10. Вы сомневаетесь в качестве титрованного раствора серебра нитрата, который необходим для количественного анализа изотонического раствора натрия хлорида. Возможно ли замена аргентометрического титрования на рефрактометрический?
11. Рассчитайте фактор титрования ( $\Phi$ ) в экспресс-анализе для 10% раствора кальция хлорида, если титрование проводят 0,05моль/л раствором трилона Б.М.м.  $\text{CaCl}_2=219,08$ . 5 мл анализируемого раствора разведено до 100мл в мерной колбе. Для титрования взято 2мл приготовленного раствора.
12. Рассчитайте количественное содержание аскорбиновой кислоты в лекарственной

|                      |      |
|----------------------|------|
| аскорбиновой кислоты | 0,1г |
| сахара               | 0,3г |

если 0,1г порошка растворили в 2мл воды и титровали 0,1моль/л раствором едкого натра при индикаторе фенолфталеин.

М.м.аскорбиновой кислоты 176,1  $K_{\text{NaOH}}=0,9932$

13. Укажите, какие из перечисленных моделей рефрактометров типа Аббе могут обеспечить контроль качества лекарственных средств в соответствии с требованиями НД.

1.Рефрактометр ИРФ- 254: диапазон измерений «п» в рефрактометрическом блоке 1: 1,3-1,7 точность измерений «п»  $\pm 2 \cdot 10^{-4}$  в

2. Рефрактометр УРЛ

а) диапазон измерений «п» 1,2-1,7

точность измерений «п»  $\pm 4.10$

б) диапазон измерений «п» 1,65-2,1

точность измерений «п»  $\pm 2,10^{-4}$

3. Рефрактометр ИРФ - 22

диапазон измерений «п» 1,2-1,7

точность измерений «п»  $\pm 2 \cdot 10^{-4}$

#### 4. Рефрактометр RL -3

точность измерений в диапазоне «п»  $1.3-1.42 - 0.0004 \pm$

в диапазоне «п»  $1.42- 1.7 - \pm 0.0002$

Приведите обоснование ответа

14. При юстировке рефрактометра получены следующие значения  $n_D^{20}$  С воды очищенной:

1,3327

1,3328

1,3329

Ваше заключение о результатах юстировки.

Варианты ответа:

а) рефрактометр готов к проведению измерений

б) необходимо подъюстировать прибор

в) необходимо провести дополнительные измерения показателя преломления воды очищенной

г) необходимо провести новую серию измерений  $n_D^{20}$  С воды очищенной после устранения помех, приводящих к снижению точности измерений.

15. Рассчитайте концентрацию раствора натрия бромида, если температура призмы рефрактометра при определении  $20^\circ\text{C}$ , показатель преломления раствора 1,3510 ( $F_0=0.00143$ ;  $K= 0.000006$ ),  $n_{H_2O}=1,3330$

16. Рассчитайте концентрацию раствора магния сульфата, если температура призмы рефрактометра  $26^\circ\text{C}$ , показатель преломления раствора 1,3510 ( $F_0 = 0,0009$ ;  $K= 1,10^{-7}$ )  $n_{H_2O}= 1,3324$

17. Рассчитайте содержание кислоты салициловой в 2%-ной салициловой мази -1,10г, если раствора фенолфталеина и титровали 0,1 моль/л раствором едкого натра. М.м. кислоты салициловой = 138,1  $K_{NaOH}$  составил 0,74мл.

Укладывается ли полученный результат в допустимый предел ?

Приведите расчетную формулу фактора титрования ( $\Phi$ ), используемую в количественном экспресс – анализе лекарственных средств.

!

Каковы преимущества экспресс-анализа по сравнению с полумикроанализом?

!

быстрота выполнения реакций

!

возможности работать с минимальными количествами реактивов и исследуемых веществ

!

точность получаемых результатов анализа

!1

быстрота выполнения реакций, возможность работать с минимальными количествами реактивов и исследуемых веществ, несложность оборудования

!

быстрота выполнения реакций, возможность работать с минимальными количествами реактивов и исследуемых веществ, несложность оборудования, точность получаемых результатов

?

Как выполняется капельный анализ?

!1

на фильтровальной бумаге, предметном или часовом стекле

!

в колбах

!

в мерных колбах

!

в пробирках

?

Как определяется ион аммония в экспресс-анализе?

!

по образованию белого осадка магнией аммоний фосфата

!1

по выделению аммиака при подщелачивании раствора, который обнаруживается по посинению красной лакмусовой бумаги или с помощью реактива Несслера

!

по выделению аммиака при подщелачивании, который обнаруживается по запаху

!

по образованию желтого осадка с реактивом Несслера

?

Как определяется ион  $Fe^{+3}$

!

по образованию бурого осадка при подщелачивании

!

по образованию красного окрашивания при подкислении уксусной кислотой

!1

на бумаге при помощи раствора ферроцианида калия или роданида аммония

?

Как определяются гидрокарбонаты ?

!

при помощи раствора магния хлорида

!

при помощи раствора кальция хлорида

!

по выделению пузырьков газа при подкислении раствора препарата

?

Как определяется подлинность аминакапроновой кислоты в экспресс-анализе?

!

по образованию осадка с солями тяжелых металлов

!

по образованию гидроксамовой кислоты

!

по реакции декарбоксилирования

!1

при помощи раствора нингидрина

?

Как устанавливают подлинность амидопирина ?

!

при помощи раствора дихлорида ртути

!

при помощи раствора хлорида окисного железа

!

с раствором рейнеката аммония

!1

с раствором нитрата серебра, нитрита натрия в солянокислой среде или раствором хлорида окисного железа

?

Как проводится качественная реакция на аскорбиновую кислоту в экспресс-анализе ?

!

с раствором йода

!

с раствором бромата калия

!1

с раствором нитрата серебра или хлорида окисного железа с последующим прибавлением раствора ферроцианида калия

?

Как определяется подлинность ацетилсалициловой кислоты в экспресс-анализе?

!

с раствором хлорида окисного железа

!

с раствором сульфата меди

!

с растворами едких щелочей

!1

с реактивом Марки или раствором хлорида окисного железа после предварительного омыления сложноэфирной группы

?

Какому анализу подвергаются концентраты и полуфабрикаты, изготовленные в аптеках ?

!

подвергаются качественному анализу

!

ежемесячно подвергаются количественному анализу

!1

ежедневно подвергаются качественному и количественному анализу

!

ежедневно подвергается количественному анализу

?

Как подвергаются анализу лекарственные формы, расфасованные в аптеке ?

!

выборочно подвергаются качественному анализу

!1

проводится качественный анализ каждой серии

!

подвергаются качественному и количественному анализу выборочно

!

каждая серия подвергается качественному и количественному анализу

?

Как проверяется качество лекарственных форм, изготовленных по рецептам и требованиям лечебных учреждений ?

!

проводится качественный анализ всех лекарственных форм изготовленных каждым фармацевтом

!

проводится качественный и количественный анализ всех лекарственных форм, изготовленные фармацевтом

!1

выборочно подвергаются качественному анализу лек.формы, изготовленные каждым фармацевтом

!

выборочно подвергаются качественному и количественному анализу лек.формы, изготовленные каждым фармацевтом

?

Какие лекарственные формы, изготавливаемые в аптеках, подвергаются обязательному качественному и количественному анализу ?

!

инъекционные растворы

!

лекарственные формы для новорожденных; содержащие наркотические вещества и глазные капли

!

нестойкие и быстропортящиеся лекарственные средства

!1

инъекционные растворы, л/ф. для новорожденных и детей, л/ф. содержащие наркотические вещества, нестойкие и быстропортящиеся л/ф.

?

Как анализируется вода предназначенная для приготовления стерильных растворов ?

!

проверяется на хлориды, сульфаты и кальций

!

проверяется на восстанавливающие вещества, аммиак и угольный ангидрид

!1

проверяется на хлориды, сульфаты, кальций, восстанавливающие вещества, аммиак и угольный ангидрид

?

Когда очищенная вода подвергается полному фармакопейному анализу ?

!

Ежемесячно

!1

Ежеквартально

!

через полгода

?

Количественное содержание амидопирина в 1%- ном растворе определяется методом нейтрализации.  $a=2$  мл.  $T=0,02312$ . Расчитайте значение -  $\Phi$ .

!

2,312

!1

1,156

!

0,578

?

Сколько мл. 0,1 н раствора соляной кислоты расходуется на титрование 1% ного раствора амидопирина ?  $a = 2$  мл;  $T = 0,02312$

!1

0,86 мл

!

1,156 мл

!

3,44 мл

?

Количественное содержание глюконата кальция в лекарственной форме: раствор кальция глюконата 5%-ный-100,0 определяется комплексонометрическим методом:  $a=1$  мл  $T=0,0224$ . Расчитайте значение  $\Phi$ .

!1

2,24

!

1,12

!

4,48

?

Каким методом можно определить количественное содержание сульфата меди в 5% ном растворе ?

!

метод нейтрализации

!

нитритометрический метод

!

осадительный метод

!1

йодометрический метод

?

Каким методом можно определить количественное содержание амидопирина в лекарственной форме? Раствор натрия бромиды 2%-200,0 Амидопирина- 2,0

!

аргентометрический метод

!1

метод нейтрализации

!

метод йодометрии

!

метод цериметрии

?

Количественное содержание натрия бромиды в лекарственной форме: раствор натрия бромиды 2%-ный 200,0 г амидопирина 2,0 определяется аргентометрическим методом:  $a=2$  мл  $T=0,0103$ . Расчитайте значение -  $\Phi$ .

!

0,5015

!1

1,03

!

2,06

?

Как анализируется лекарственный препарат в лекарственных формах для инъекций ?

!

проводится качественный и количественный анализ до стерилизации

!

проводится только качественный анализ до стерилизации

!

проводится только количественный анализ после стерилизации

!1

проводится качественный и количественный анализ до и после стерилизации

?

Как проводится анализ стабилизаторов в лекарственных формах для инъекций?

!

проводится качественный анализ до стерилизации

!

проводится количественный анализ после стерилизации

!1

проводится качественный и количественный анализ до стерилизации, при возникновении сомнений на качество и после стерилизации

!

проводится качественный и количественный анализ до стерилизации

?

Когда определяется рН в лекарственных формах для инъекций?

!

до стерилизации

!

после стерилизации

!1

до и после стерилизации

?

Каким методом определяется количественное содержание никотиновой кислоты в 1%-ном растворе для инъекций ?

!

йодометрическим методом

!

методом нейтрализации

!1

косвенным йодометрическим методом

?

Количественное содержание аминокaproновой кислоты определяется методом нейтрализации в присутствии раствора формальдегида. Для чего прибавляется раствор формальдегида ?

!1

для блокировки аминогруппы

!

для улучшения растворимости аминокaproновой кислоты

!

для связывания продукта реакции

?

Какими методами можно определить количественное содержание димедрола в 2%-ном растворе для инъекций (в условиях аптеки)

!1

алкалометрическим или меркуриметрическим методами

!

трилометрическим или спектрофотометрическими методами

!

комплексометрическим или аргентометрическим методами

!

бихроматометрическим или йодометрическим методами

?

Как проводится количественное определение натрия бромида и натрия хлорида в лекарственной форме: натрия бромид натрия хлорид по 3,0 вода очищенная 100,0

!

определяется сумма количественного содержания натрия бромида и натрия хлорида

!1

сумма бромидов и хлоридов определяется методом Мора, содержание натрия хлорида после окисления натрия бромида методом Фольгарда или Мора

!

сумма хлоридов и бромидов определяются методом Фельгарда, затем содержание натрия хлорида и натрия бромида рассчитывают по среднему титру

?

В лекарственной форме состава: цинка сульфат 0,25:-10,0 борная кислота 0,2 Найденое содержание цинка сульфат 0,24, борной кислоты 0,21 гр. Дайте оценку качества лекарственной формы. Допустимая норма отклонений для борной кислоты +10%; для цинка сульфат +15%.

!1

лекарственная форма доброкачественная

!

лекарственная форма недоброкачественная

?

Каким методом определяется количественное содержание калия йодида в лекарственной форме 5%-ный раствор калия йодид - 20,0

!

метод Фольгарда

!

метод Фольгарда - Кольтофа

!

метод Мора

## Литература:

ГФ XI, вып. 1, -М.,- «Медицина», 1987, С.29-30, 32-40, 199-207

Приказ МЗ РУз №195 от 21.04.2000 г.

Приказ МЗ РУз №583 от 29.12.2002 г.

Приказ МЗ РУз №318 от 4.07.2003 г.

Приказ МЗ СССР №382 от 2.09.1961 г.

ФС 42-2619-97 «Вода очищенная»

Каган Ф.Е. и др. «Экспресс-анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм». -Киев, -«Здоровье», 1971

Максютина Н.П., Каган Ф.Е. и др. «Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм». -Киев,- «Здоровье», 1976

Кулешова М.И., Гусева Л.Н. «Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеке» -М., -«Медицина», 1989.

Ахмедходжаева Н.М., Свечникова А.Н. Методические рекомендации «Упрощенные испытания для проведения качественного анализа лекарственных средств». -Ташкент,- 1988.

Ахмедходжаева Н.М., Свечникова А.Н. Методик тавсияномалар «Дори-дармон воситаларининг сифатини соддалаштирилган синов усуллариди аниқлаш». - Тошкент, -1990.

Методические рекомендации по приготовлению, анализу и использованию лекарственных препаратов. -М.,- «Всесоюзное информационное бюро», 1986, вып. 7-8, 1987; вып. 4., 1988.

Беседина И.В., Бессонова Н.И. и др. Современные аспекты технологии и контроля качества стерильных растворов в аптеках». -М.,- 1991, часть 1 и часть 2.

Синев Д.Н., Марченко Л.Г. и др. «Справочное пособие по аптечной технологии лекарств», изд. 2, -Санкт- Петербург,- 2001.

Ибодов А.Ю. «Фармацевтик кимё» Тошкент, Абу Али Ибн Сино номидаги тиббиёт нашриёти, 1996, С. 39-41, 106-109.

Беликов В.А. «Фармацевтик кимё». -М.- «Высшая школа», 1985, С.173-174.

17. Мелентьева Г.А. Фарм химия, -М., -Медицина ,1998г.

18. Арзамасцев А.П. и др. “Анализ лекарственных смесей”, - М.,- 2000 г

19. «Фарм химия» под редакцией Плетеновой Т.В.-М -«Академия» 2004г

20. Энциклопедия ЛС 11., 2004 г

21. Сборник методических рекомендаций по стандартизации ЛС, под ред. Член-корр РАМН проф. Хабриева Р.У. М., 2006г

22. Сборник методических рекомендаций по стандартизации лекарственных средств., -М.,-2006 г

23. Машковский М.Д. ЛС, М., 15 издание, 2006г.

24. Методические рекомендации по анализу ЛП, Вып 1, 2, 3, -Ташкент,- 2005г, 2006г, 2007 г.

25. ГФ РФ XII издания, М., Медицина, часть 1, 2007г  
 26. Фармацевтическая химия. Учебное пособие/ под ред. А.П. Арзамасцева – 2- е изд.испр. М.:ГЕОТАР – Медиа, 2008 г

# Приложение 1.

Показатели преломления дистиллированной воды  
 От 15<sup>0</sup> до 40<sup>0</sup>С

| Температура | Пд      |                                                                                                                                                                       |
|-------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15          | 1,33339 | $\text{До } 30\% - \% = \frac{P_{\text{смеси}} - P_{\text{воды}}}{F}$ $(F = F_0)$ $\text{Свыше } 30\% - \% = \frac{P_{\text{смеси}} - P_{\text{воды}}}{F = F_0 - KC}$ |
| 16          | 1,33331 |                                                                                                                                                                       |
| 17          | 1,33324 |                                                                                                                                                                       |
| 18          | 1,33316 |                                                                                                                                                                       |
| 19          | 1,33307 |                                                                                                                                                                       |
| 20          | 1,33299 |                                                                                                                                                                       |
| 21          | 1,33290 |                                                                                                                                                                       |
| 22          | 1,33280 |                                                                                                                                                                       |
| 23          | 1,33271 |                                                                                                                                                                       |
| 24          | 1,33261 |                                                                                                                                                                       |
| 25          | 1,33250 |                                                                                                                                                                       |
| 26          | 1,33240 |                                                                                                                                                                       |
| 27          | 1,33229 |                                                                                                                                                                       |
| 28          | 1,33217 |                                                                                                                                                                       |
| 29          | 1,33206 |                                                                                                                                                                       |
| 30          | 1,33194 |                                                                                                                                                                       |
| 31          | 1,33182 |                                                                                                                                                                       |
| 32          | 1,33170 |                                                                                                                                                                       |
| 33          | 1,33157 |                                                                                                                                                                       |
| 34          | 1,33144 |                                                                                                                                                                       |

|    |         |  |
|----|---------|--|
| 35 | 1,33131 |  |
| 36 | 1,33117 |  |
| 37 | 1,33104 |  |
| 38 | 1,33090 |  |
| 39 | 1,33075 |  |
| 40 | 1,33061 |  |

## Приложение 2.

Задания  $F_0$  для растворов препаратов, концентрация которых выражена в весо-объемных %.

| Препарат                             | $F_0$   | K                  |  |
|--------------------------------------|---------|--------------------|--|
| Амидопирин                           | 0,00222 | $4 \times 10^{-6}$ |  |
| Антипирин                            | 0,00225 | $2 \times 10^{-6}$ |  |
| Уротропин<br>(гексаметиленetetрамин) | 0,00164 | $2 \times 10^{-6}$ |  |
| Глюкоза бв                           | 0,00142 | $1 \times 10^{-7}$ |  |
| Калия бромид                         | 0,00121 | $4 \times 10^{-6}$ |  |
| Калия йодид                          | 0,0013  | $7 \times 10^{-7}$ |  |
| Кальция хлорид                       | 0,00121 | $2 \times 10^{-6}$ |  |
| Кислота аскорбиновая                 | 0,00162 | $5 \times 10^{-6}$ |  |
| Кодеин фосфат                        | 0,0018  | $1 \times 10^{-7}$ |  |
| Кофеин н/б                           | 0,002   | $2 \times 10^{-6}$ |  |
| Магния сульфат                       | 0,0009  | $1 \times 10^{-7}$ |  |
| Натрия бензоат                       | 0,00211 | $2 \times 10^{-6}$ |  |
| Натрия бромид                        | 0,00143 | $4 \times 10^{-6}$ |  |
| Натрия гидрокарбонат                 | 0,00125 | $1 \times 10^{-7}$ |  |

|                       |         |                    |  |
|-----------------------|---------|--------------------|--|
| Натрия йодид          | 0,00154 | $4 \times 10^{-6}$ |  |
| Натрия салицилат      | 0,00208 | $4 \times 10^{-7}$ |  |
| Натрия хлорид         | 0,0017  | $1 \times 10^{-7}$ |  |
| Новокаин              | 0,00221 | $1 \times 10^{-6}$ |  |
| Сульфацил растворимый | 0,00199 | $1 \times 10^{-7}$ |  |
| Эфидрин г/х.          | 0,002   | $1 \times 10^{-7}$ |  |