

Ташкент Фармацевтика Институт
Министерство здравоохранения РУз
Ташкентский Фармацевтический Институт
Факультет Фармации, Приготовительный курс
Кафедра фармацевтической химии

Кафедра фармации

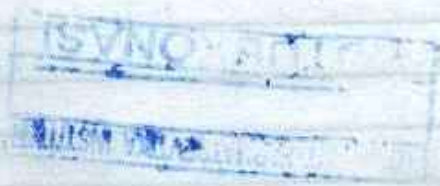
2023 - 2024 г.

Выпускная квалификационная работа

На правах рукописи

Мамасыдыков Умар Кадыржанович

Тема: Исследование качества стандартного
образца целанида



Научный руководитель:

доцент Мавлянова М.Б.

Рецензент:

доцент Нажимитдинова Н.

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

факультети _____
кафедраси _____ йўналиши _____ гуруҳи _____
Тасдиқлайман _____
Кафедра мудири _____
200 йил « _____ » _____

БИТИРУВ МАЛАКАВИЙ ИШИ БЎЙИЧА ТОПШИРИҚ

Талаба _____
(фамилияси, исми, шарифи)

1. Битирув ишининг мавзуси _____

200 й. « _____ » _____ кафедра мажлисида маъқулланган.

2. Битирув иши топшириш муддати _____

3. Битирув ишни бажаришга доир бошлангич маълумотлар _____

4. Ҳисоблаш-тушунтириш ёзувларининг таркиби (ишлаб чиқиладиган масалалар рўйхати) _____

5. Чизма ишлар рўйхати (чизмалар номини қисқача кўрсатилади) _____

6. Битирув иши бўйича маслаҳатчи(лар):

№	Бўлим мавзуси	Маслаҳатчи ўқитувчи ф.и.ш.	Имзо, сана	
			топширик берилди	топширик бажарилди

7. Битирув ишини бажариш режаси

№	Битирув иши босқичларининг номи	Бажариш муддати (сана)	Текширувдан ўтганлик белгиси

Битирув иши раҳбари

(фамилияси, исми, шарифи)

(имзо)

Топшириқни бажаришга олдим

(фамилияси, исми, шарифи)

(имзо)

Топшириқ берилган сана 200__йил

Аналитическое Содержание стр.

Введение

Глава 1. Стандартные образцы и их применение в фармацевтическом анализе

Глава 2. Формулирование, требования, предъявляемые к стандартным образцам в фармакопеех различных стран

Глава 3. Хроματοграфические методы анализа лекарственных средств.

Глава 4. Исследование стандартных образцов сердечных гликозидов

Глава 5. Использование ИСХ в анализе СО целанида

Глава 6. Использование метода ВЭЖХ в анализе целанида - стандарта

Общие выводы

Список литературы

Последнее десятилетие характеризуется все более широким применением в фармацевтическом анализе современных физико-химических методов, основанных на сравнительной оценке испытываемых препаратов и стандартных образцов веществ, которые характеризуются постоянством химического состава, устанавливаемого с необходимой точностью комплексами соответствующих методов.

Число стандартных образцов лекарственных веществ непрерывно возрастает: в ТР Х издание (1968) описано 30 стандартных образцов, на конец 1999 г. в России использовалось 177 стандартов лекарственных веществ.

Все более широкое применение стандартных образцов в оценке качества ЛС природного происхождения и получаемых синтетическим путем характерно и для мировой практики. По данным ВОЗ, фармакопеями ведущих стран мира используются более 2000 химических и биологических образцов. Фармакопей США предусмотрено более 1000 стандартов, Европейского фармакопей

около 600, Британской - 370.

В соответствии с современной тенденцией развития фармацевтического анализа в направлении гармонизации требований и унификации испытаний формирование ИД на стандартные образцы должно строиться на сравнительном изучении качества отечественных и международных стандартов. При оценке степени пригодности стандартного образца необходимо учитывать его метрологическое назначение, метод анализа испытуемого объекта, чистоту вещества.

Использование стандартных образцов затрагивает все аспекты контроля качества ИВ и является необходимым условием внедрения в фармацевтический анализ физико-химических методов: УФ-спектрофотометрии, ИК-спектроскопии, полярграфии, тонкослойной, газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Типы аналитических методов используемых в настоящее время в ФС, которые связаны с применением СО, представлены следующим перечнем:

- * ИК- спектроскопия для идентификации лекарственных веществ
- * УФ- спектрофотометрия для количественного определения
- * количественное определение, основанное на измерении интенсивности окраски.
- * Методы хроматографического разделения для идентификации и количественного определения
- * количественные методы, основанные на способах разделения, зависящие от распределения анализируемого вещества между фазами растворителя;
- * Полярографические и поляриметрические методы.

Качество СО определяется областью его применения в фармацевтическом анализе.

Если при хроматографировании вещество для сравнения наносит в небольших количествах (2-5 мкг), то требования в отношении специальной степени чистоты СО не обязательны. Для анализов методом ПТСХ рекомендуемая степень чистоты стандарта должна составлять не менее 90%, методы ВЭЖХ и газовой хроматография предполагают более высокую

степень чистоты. В случае если при испытании необходимо применить большие количества СО, уровень его качества приобретает особое значение. Применительно к фармацевтическому анализу веществ следует считать достаточно чистым, если оно не содержит таких примесей и в таких количествах, которые мешают использованию этого вещества для решения поставленной задачи. Например: при идентификации ЛВ методом ИК-спектрографии уровень качества СО не является большой проблемой, так как содержание примесей в пределах 1,5-5% слабо влияет на характер спектра. Умеренные требования в отношении чистоты применяются к СО используемому в малых количествах при хроматографических испытаниях. Стандартные образцы используемые для количественных определений, должны быть высокоочищенными. При решении вопроса о пригодности СО следует учитывать степень влияния примесей на результаты тестов при которых он применяется.

Глава 1. Стандартные образцы и их применение в фармацевтическом анализе.

Многие биологические и физико-химические методы анализа СТ связаны со сравнительной оценкой испытуемой пробы по отношению к веществам химический состав или активность которых установлены, имеющие квалификацию "стандартные образцы". К чистоте веществ стандартов предъявляемой особо жесткие требования. В настоящее время, все большую популярность приобретает метод ВЭЖХ, позволяющий определять одновременно как качественный, так и количественный анализ основного вещества и примесей одновременно.

Использование СО охватывает все разделы анализа - СТ-идентификацию, определение чистоты, количественное содержание чистоты, количественное содержание с использованием внешних стандартов исследований.

Для достижения единых гармонизированных требований и уменьшения возможности расхождений в практическом качестве СО разных стран за основу

необходимо принимать СО, включенные в Международную фармакологию и выпускаемые Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Глава 2. Формулирование, требование, предъявление к стандартным образцам в фармакопеех различных стран.

Стандартные образцы ГФ СССР XI издания
В ГФ СССР приведено ОФС на стандартные образцы, дана формулировка и их использование физико-химических и биологических методов анализа.

Стандартные образцы - это вещества, с которыми проводят сравнение результатов АС при проведении их анализа с использованием физико-химических и биологических методов СО условно разделяемой на химические и биологические. Один и тот же образец статьи может использоваться и для биологических анализов.

СО разделяют по Тое. СО (ТСО), рабочие СО (АСО) и СО веществ свидетелей (СОВС).

Выпуск ТСО осуществляется в соответствии с фармакопейной статьёй. РС на ТСО разрабатывается и пересматривается

предприятиями (организациями), выпускающими или разрабатывающими ЛС согласовывается с ГС. научно-исследовательским институтом по стандартизации и контролю ЛС (ГНИИСКЛС) и утверждается в установленном порядке. Аттестацию качеств орг. ГСО. соответствия с требованиями ФС осуществляет ГНИИСКЛС.

На этикетке ГСО указывают его активность или процентное содержание, при отсутствии этого указания СО принимают до 100%.

В качестве РСО используют образцы серийных ЛВ. соответствующие требованиям ФС при расчете коли. содержания определяемого вещества в ЛР учитывают фактическое содержание данного вещества в РСО.

РСО, предназначенные для проведения анализа ЛС с использованием биологических методов, аттестуют в ГНИИСКЛС

СО веществ-связителей используют для определения примесей или компонентного состава ЛС. В качестве СОВ могут быть использованы ГСО, РСО, а также вещества, специально приготовленные и аттестованные

В порядке, предусмотренном гостевой ФС
ИД на ГСО необходимо разрабатывать
с учетом требований к соответствующему
международному стандартному
образцу ВОО.

Стандартные образцы фармакопей США.
Стандартные образцы устанавливаются и
выпускаются под эгидой Почетительского
совета USP в соответствии с рекоменда-
циями комитета Фармакопей США
по стандартным образцам, осуществляющего
целого отбор и определяющего пригодность
каждой партии. Самые важные харак-
теристики каждой партии образцов,
выбранных в качестве стандартных, обычно
определяют независимо в 3 или более
лабораториях. Лаборатория СД и лабора-
тория FDA участвуют в тестирова-
нии практически всех новых стандарт-
ных образцов. Кроме этого в тестирова-
нии принимают участие националь-
ные лаборатории - как академические,
так и находящиеся на производственных
предприятиях.

Стандартные образцы особенно требуются



при проведении различных количественных анализов и тестов в Фармакопее и готовятся исключительно для этих целей; пригодность для другого неофициального применения решается покупателем со, первоначально использовавшимся в фармакологических количественных анализах Фармакопее США, сегодня требуется при проведении многих других анализов, в частности, в широко применяемых современных методах хроматографии и спектрофотометрии проводят измерение относительно стандартного образца для получения точных и воспроизводимых результатов.

СО представляют собой вещества, выбранные по таким показателям, как высокая чистота, важные характеристики и пригодность для использования в конкретных целях. При необходимости гетерогенные вещества природного происхождения также могут быть использованы как СО. Обычно они являются национальными стандартами.

Аутентичные визуальные стандартные образцы.

В отличие от применяемых в химии аутентичные визуальные СО (AVR) не используются для проведения химических анализов. AVR представляют собой образцы, рассмотрение которых позволяет аналитикам сравнить описанные в определенных статьях тесты для того, чтобы убедиться что они отвечают фармакопейным требованиям и включены в статьи в качестве стандартных.

Одобрение образцов AVR для использования в статьях прерогатива Экспертного совета, утверждающего тесты статьи.

Прочие стандартные образцы

По долгу службы USPSC тестирует и распространяет дополнительные установленные как подлинники вещества, в настоящее время не рассматриваемые в качестве СО USP или NF. Процедура происходит под надзором Комитета по СО Фармакопии США.

Эти дополнительные вещества разделяют на 3 группы: являвшиеся ранее СО USP или NF и не востребованные USP или NF в настоящее время, в которых, однако, сохранилась определенная потребность; СО FCC перече-

ление в действующем издании Пищевой химической фармакопеи; аутентичные вещества (AS), представляющие собой образцы химических веществ высокой чистоты, включая и продукты, полученные с нарушением норм, которые протестированы по коллаборации и предназначены для использования прежде всего в аналитических, химических, фармацевтических и научно-исследовательских лабораториях.

В обязанности USP входят также распространение ряда не имеющих в продаже веществ, которые требуются в некоторых статьях Фармакопеи США.

Эти вещества готовятся специально для конкретного применения, и они распространяются USP только до тех пор пока не появятся в свободной продаже.

Программа по созданию международных биологических стандартов и химических веществ - стандартов осуществляется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) агентством ВОЗ. Программа ВОЗ включает вопросы, связанные со стандартными образцами для антибиотиков, биологических веществ и химиотерапии как правило,

действие Международного стандарта на материал природного происхождения прекращается, когда вещество, определяющее его характерную активность выделено, идентифицировано и приготовлено в таком виде, который позволяет полностью охарактеризовать его как по химическим, так и физическим параметрам. Комитет Фармакопей США по стандартным образцам тесно сотрудничает с ВОЗ с целью свести к минимуму неизбежные различия в реальной активности стандартных образцов и в ряде случаев принять участие в их приготовлении. Поскольку некоторые стандартные образцы Фармакопей США стандартизованы в терминах соответствующих международных стандартов, то соответствующие единицы активности Фармакопей США и Международные активности, как правила идентичны.

В разделе "Стандартные образцы" каждой статьи Фармакопей США или NF или общей статьи перечислены все стандартные образцы, необходимые для проведения тестов или количественного анализа, и имеются ссылки на данную главу для получения

дополнительной информации и инструкции по правильному использованию и хранению всех необходимых СО.

Эти инструкции аналогичны нарисован на этикетках соответствующих СО. Если в отдельных случаях специальная инструкция на этикетке отличается от текста, изложенного ниже, то следует предпочесть этикетке на упаковке, полученной с текущей партией. Иногда возникает ситуация, при которой на основании научных данных необходимо изменить инструкцию. Такие изменения легко внести на этикетке СО, в то время как формальный процесс изменения фармакопейного текста требует значительного времени. Таким образом, особенно важно ссылаться на данное приложение к USP и NF при официальном пересмотре непосредственно инструкций.

Стандартные образцы, описанные в статьях фармакопей США и NF и в общих главах.

Пересмотр отдельных положений, добавление и исключение отдельных СО перечислены все вместе в каждой при-

ею к Фармакопее США-NF. Следовательно, для идентификации с полным перечнем стандартных образцов можно идентифицироваться только с USP-NF 24 и последним изданием. Приложение к полному перечню стандартных образцов, составленному в настоящее время в статьях NF и общих статьях, этот перечень содержит самые последние и полные названия, соответствующую информацию о химических веществах и инструкции по обращению со стандартными образцами, принятыми для распространения в качестве официальной для судаше этого Приложения.

В данную главу постоянно вносятся изменения в соответствии с Временными постановлениями о переименовании, публикуемыми в Pharmacopial Forum. Все временные изменения стандартных образцов включают в последующее издание Приложение USP-NF.

Нижеследующий перечень содержит в алфавитном порядке индексы изменений, сделанных в данной главе. Таким образом, отпадает необходимость в постоянном повторении названия переименовываемых стандартных образцов, имеющих общие

индекс в приложении

В этом перечне приведены химические названия многих веществ, которые не указаны в статьях USP или NF. После названия такого химического вещества со в скобках могут быть приведены эмпирическая формула и молекулярный вес, если такие данные имеются.

Стандартные образцы Британской фармакопии.

Некоторые монографии требуют использования стандартного вещества, стандартного препарата или стандартного спектра. Они тщательно отбираются для определенного использования, указанного в Фармакопии и не предназначены для применения в других условиях.

Любая информация, необходимая для правильного использования стандартного вещества или стандартного препарата, дается на этикетке или в сопроводительном листе или брошюре. Если с листе или на этикетке не отражены условия сушки, то вещество используется как было указано. Никакой сертификации анализа или

Другие данные не могут быть более
уместны. Тем указанные в сопроводяю-
щей документации условия использования
вещества гарантированы в течение 3 ме-
сяцев после отправки при хранении в
подписанных условиях. Стабильность содер-
жаемого открытого контейнера не
может быть гарантирована.

Химические стандартные вещества
Аббревиатура BPCRS обозначает Chemical
Reference Substance Established by the
British Pharmacopoeia Commission (хими-
ческое стандартное вещество утвержден-
ное комитетом Британской Фармакопеи)
Аббревиатура CRS или EP CRS обозначает
Chemical Reference Substance established
by the European Pharmacopoeia Commission
(хим. стан. в-во, утвержденное комитетом
Европейской Фармакопеи). Некоторые хими-
ческие стандартные вещества используются
для микробиологических статей ан-
тибиотиков и их активность установ-
лена. В международных единицах на
этикетке или на сопроводительном
месте и оформлена так же, как для
биологических стандартных препаратов

Биологические стандартные препараты
Большинством основных так называемых
биологических стандартных препаратов являются
соответствующие Международные стан-
дарты и стандартные препараты
установленные ВОЗ. Поскольку эти стан-
дартные вещества обычно доступны
лишь в ограниченных количествах Евро-
пейская Фармакопея учредила биологиче-
ские стандартные препараты (обозна-
ченные аббревиатурой BPR или EPBPR)
где то следует.

Где следует эффективность биологиче-
ских стандартных препаратов выра-
жена в международных единицах. Для
некоторых биологических стандартных
препаратов, где нет международного
стандарта или стандартного препарата
эффективности выражена в единицах
Европейской Фармакопеи

Международная Фармакопея XIV издание.

Общее уведомление: СО

Международные химические СО установ-
лены на совете экспертов Комитета ВОЗ
по техническим условиям для фармако-

тических препаратов. Они используются в основном для использования в научных и технических целях и статьях, описывающих в ТУ для контроля качества лекарств опубликованных в Мешу. Фармакопей или предписанных в фармакографических

Возможности использования и необходимых аналитических данных для тестов указаны в удостоверении, закрытых вместе с СО при распространении. Более подробные аналитические данные на СО могут быть получены при запросе от Центра Сотрудничества ВОЗ для химических СО по адресу указанному ниже.

Международные химические СО могут также быть использованы в тестах и статьях, не указанных в Международные Фармакопей. Однако ответственность за оценку пригодности веществ тогда возлагается на производителя или на фармакопейную комиссию или другой орган который признал их использование.

В основном СО рекомендуется хранить

в защищенном от света месте и преимущественно при температуре около $+5^{\circ}\text{C}$. Если необходимы особые условия хранения, то это указано на этикетке или в сопроводительном листе.

Международное химическое СО представляет только в стандартных упаковках указанные в списке.

Глава 3. Хроматографические методы анализа лекарственных средств.

Хроматография называется метод разделения и анализа смеси веществ, основанный на различной сорбции компонентов анализируемой смеси определенным сорбентом.

В настоящее время этот метод разделения и анализа смесей веществ применяется практически во всех областях химической технологии. Различают следующие типы хроматографии: адсорбционную, распределительную, ионообменную, жидкостную, электрофорез и гелевую хроматографию.

В зависимости от техники проведения хроматографического разделения

различают колонную бумажную, тонкослойную (ТСХ), газовую, газожидкостную хроматографию (ГЖХ) и др.

Хроматографию применяют для очистки, разделения и количественного анализа веществ. Достоинствами хроматографических методов анализа являются их высокая чувствительность и селективность. Для анализа требуется небольшое количество вещества. Хроматография позволяет разделить и анализировать смеси веществ, близких по своим свойствам.

Тонкослойная хроматография. Для проведения тонкослойной хроматографии используют стеклянные пластинки, покрытые тонким слоем мелкозернистого сорбента. Слой сорбента может быть закрепленным или незакрепленным.

Для проведения анализа каплю раствора анализируемой смеси наносит на слой сорбента недалеко от конца пластинки. Затем этот

концы стеклянной пластинки опускают в хроматографическую камеру с растворителем. Под влиянием капиллярных сил растворитель движется вверх пластинки, а компоненты анализируемой смеси движутся вместе с растворителем, но с различной скоростью разделяясь на отдельные зоны. После того как фронт растворителя пройдет расстояние, несколько меньшее длины пластинки, ее вынимают из растворителя, подсушивают, определяют положение хроматографических пятен и рассчитывают величины R_f для отдельных компонентов смеси. Данные величины R_f сравнивают с величинами, полученными в опыте с чистым компонентом. Для установления химической природы и количества компонентов разделение зон совмещают с пластинки, вещество вымывают из сорбента подходящим растворителем и после фильтрации анализируют соответствующими микроаналитическими методами.

Выбор сорбента и растворителя проводят так же, как и при колоночной хроматографии. Аналогично проводят и распределительную тонкослойную хроматографию смесей.

В нашей стране серийно выпускается комплект "Аппаратура для тонкослойной хроматографии". В который входит: стол для закрепления пластин, шаблон для нанесения закрепленного слоя сорбента толщиной от 0,1 до 2 мм, подставка и валики для нанесения незакрепленного слоя сорбента толщиной от 0,2 до 1 мм, набор хроматографических камер, пульверизатор, камера для опрыскивания пластинок, шаблон для нанесения вещества, прибор для снятия слоя сорбента с веществом УФ-светителю и другая необходимая аппаратура.

Для получения закрепленного слоя сорбент фиксируют на стекле. В качестве фиксаторов применяют типс мерцисский, азосил-380, рисовый и манисый крахмал. Для приготовления хроматографических пластин устанавливают по уровню стол для закрепления.

пластины, закрепляют в нем необходимое количество вымытых и высушенных стеклянных пластин и с помощью шаблона наносят на пластинные слои массы, состоящей из сорбента, связующего вещества и воды. После подсыхания слоя в течение 10-15 мин пластины переносят в кассеты и досушивают в горизонтальном положении при комнатной температуре. Для прижатия пластин к незакрепленным слоям их кладут на специальную подставку, касаются на пластину сорбент и раскатывают его валиком с уступом выбранной величины, получают равномерный слой сорбента необходимой толщины.

Пробу вещества наносят из микропипетки через отверстие в специальном шаблоне. Хроматографирование проводят в специальной камере. При отсутствии камеры можно воспользоваться чашкой Петри и экватором или любой плоской крышкой и стеклянным колпаком необходимых размеров.

Для обнаружения на хроматограмме

Бесцветных веществ обычно пользуются осветителями с УФ-излучением, соответствующим длине волны 254 или 365 нм. Наиболее распространенный химический метод обнаружения хроматографических пятен заключается в опрыскивании пластины из пульверизатора реактивом, дающим цветные реакции с исследуемыми веществами.

В настоящее время промышленностью многих стран выпускаются готовые к применению пластины из фольги или других материалов с тонким закрепленным слоем сорбента. В СССР наиболее распространены пластины типа суммарного производства СССР.

Высокоэффективная ионнообменная хроматография

В связи с введением в практику фармацевтического производства БМФ, повышается значимость использования современных унифицированных методов анализа, как на предприятиях-производителях, так и в Систему государствен-

вещного контроля качества лекарственных средств.

Базовым методом анализа качества субстанций и готовых лекарственных средств в странах с развитой фармацевтической промышленностью является высокоэффективная иерархическая хроматография (ВЭЖХ). Данный метод по своим характеристикам соответствует требованиям количественного анализа около 80-90% препаратов.

Произошедшие за последние 10 лет изменения в фармацевтической отрасли направлены на модернизацию производств и интенсифицировали внутренне ВЭЖХ в контроль качества технологического процесса. Организации-разработчики также начали более активно включать ВЭЖХ метод в соответствующие разделы фармакопейных статей и технологических регламентов. Стали появляться хроматографы в региональных органах контроля качества лекарственных средств.

Вместе с тем при общей положительной направленности, процесс в значительной мере сдерживается отсутствием общей упорядоченности.

В первую очередь следует отметить отсутствие соответствующей современным требованиям общей фармакопейной статьи на метод. Служное учение основ хроматографии в XI-й государственной Фармакопее не может исторически обеспечить становление высоко технологического фармацевтического производства и в равной степени тормозит формирование современных аналитических подразделений государственной службы контроля качества лекарственных средств.

Ранее нами отмечалась нецелесообразность прямого замещения в рамках внедрения в БНР и БЛР зарубежного опыта в решении этой проблемы. Это связано в первую очередь с необходимостью больших материальных затрат, как на приобретение оборудования, так и на подготовку специалистов. В стране отсутствует единое

Система подготовки специалистов по ВЭИХ применительно к фармацевтическому анализу, что привело к появлению в многотысячных ЖП на регистрируемые вновь или перерегистрируемые лекарственные средства, разнообразных методов хроматографического определения отдельных соединений. Данные методики в наземительной мере отражают специфику лабораторно-методической базы организации-разработчика и учитываем сложность метода, не всегда воспроизводимы контрольно-аналитическими лабораториями на местах. Не оптимально подобранные аналитические условия определение многих соединений часто не позволяет получать удовлетворительные результаты при замене сорбента в колонке на его аналог, при отклонении в составе экстрагента и элюента, условий экстракции и элюирования смеси реагента детектирования.

Немаловажное значение для точного определения нужных концентраций действующих веществ, что характерно

для целого ряда современных микрофлюидных препаратов, либо введение примесей, особенно на фоне нескольких сопутствующих компонентов с близкими физико-химическими свойствами, имеет некое воспроизведение иногда не описанных ВРСН особенностей методики. Большое значение в этой ситуации имеет и используемый метод обработки сигнала детектора. применяемые алгоритмы математического анализа хроматограмм

Безусловно, большинство задач формирования качественного ВЭЖХ анализа с успехом решается при наличии прибора, предназначенного для универсальных аналитических лабораторий и рассчитанного на определение нужных концентраций разнообразных по своей природе веществ. Средняя рыночная стоимость такого прибора составляет 60-100 тысяч долларов США, а годовое обслуживание расходными материалами обходится в сумму порядка 5000 долларов. Очевидно, только незначительные организации могут позволить себе подобное оснащение, особенно с учетом необходимости постоянной работы в отделах

контроле качества фармацевтических препаратов или региональных контрольно-аналитических лабораториях сразу нескольких приборов, в силу большой продолжительности традиционно используемых процедур анализа.

Главным преимуществом предложенного подхода к фармакопейному анализу по сравнению с традиционным является существенное сокращение времени анализа при одновременном снижении затрат на проведение анализа в десятки раз. Так например, анализу субстанции Ампицилина по требованиям Европейской фармакопеи занимает 17-18 часов и для его проведения необходимо приготовить 9 вспомогательных растворов. Тот же анализ на хроматографе "Милхром H-02" занимает всего 30 мин и не требует использования каких-либо вспомогательных калибровочных растворов.

В настоящее время на подобных анализаторах парабатана база в несколько сот соединений. Прибор позволяет надежно идентифицировать любое соединение из базы в многокомпонентных смесях без

использования стандартов. Применение
подобных анализаторов в единой сети
посредством подключения к Интернету
позволяет из одного центра управление
контролировать состояние каждого при-
бора, а также «правильность» выполнения
конкретного анализа; пополнить из единого
источника базу данных, что решает
проблему стандартных образцов в лабораторных
на местах. На центральной сервере сети
может накапливаться и временно авто-
матически обрабатываться все инфор-
мация о каждом выполнении анализа
лекарственного препарата либо субстанции,
сведения о выданном заключении; возможет-
ся возможность автоматического сопе-
рствования результатов анализа различных
лабораторий страны лекарственного
препарата или фармацевтической суб-
станции из одной серии и принятия
оперативного решения при выявлении
отклонений от нормы. Таким образом,
создан реальный прообраз единой надежно
контролируемой в реальном масштабе
времени системы контроля качества
лекарственных средств. Ее масштабиро-

вание на территории всей страны
вообще не успевает сегодня при наличии
соответствующего финансирования.

Для полной ликвидации последствий
эпидемии необходимо проведение
массовых мероприятий по выявлению
и лечению больных, а также
проведению санитарно-эпидемиологических
мероприятий. Для этого необходимо
обеспечение работы санитарно-эпидемиологической
службы, а также проведение
массовых мероприятий по выявлению
и лечению больных, а также
проведению санитарно-эпидемиологических
мероприятий. Для этого необходимо
обеспечение работы санитарно-эпидемиологической
службы, а также проведение
массовых мероприятий по выявлению
и лечению больных, а также
проведению санитарно-эпидемиологических
мероприятий.

Глава 4. Исследования стандартных образцов сердечных гликозидов

Формулирование перечня показателей и нормативных требований для оценки качества стандартных образцов сердечных гликозидов.

Для полной характеристики методов стандартизации карденолидов, необходимо учесть качество стандартных образцов сердечных гликозидов, основываясь на общем положении их назначения и исходя из данных ряда современных фармакопей. Для исследования качественных показателей стандартных образцов карденолидов проведена сравнительная оценка отечественных и зарубежных стандартов. Были сопоставлены стандартные образцы ВОЗ, Британской Фармакопеи, Фармакопеи США, а также ГФ СССР XI издания. Результаты обобщены в таблицах

Стандартные образцы кардиогликозидов в Современных фармакопеях

Гликозид	Применение			
	ГФ СССР издания	Международная фармакопея	Британская фармакопея	Фармакопея США
1	2	3	4	5
Ланатозид (целанид)	количественное определение	идентификация, количественное определение	количественное определение	-
Дигоксин	-	идентификация, определение чистоты, количественное определение	определение чистоты, количественное определение	идентификация, определение чистоты, количественное определение
Дигитоксин	-	идентификация, количественное определение	идентификация, количественное определение	идентификация, количественное определение чистоты
Строфантин-Г	-	идентификация, количественное определение	-	-
Цимарин	идентификация, определение чистоты, количественное определение	-	-	-

Из таблицы следует, что использование СО охватывает все разделы анализа кардиогликозидов с использованием современных физико-химических методов. УФ- и ИК-спектрофотометрия, разных видов хроматографии, а также комплексных методов: сочетание хроматографии с фото-

метрами.

Для достижения единых требований и уменьшения возможных расхождений в фактическом качестве отечественных и международных стандартных образцов кардиологов следует за основу принимать стандартные образцы, включенные в Международную фармакопею и выпускаемые ВОЗ.

Методы	Применение				
	Ланатозид С(целанид)	Дигоксин	Дигитоксин	Строфантин-Г	Цимарин
1	2	3	4	5	6
ИК-спектроскопия	Международная фармакопея, ГФ фармакопея США, ГФ СССРХ	Международная фармакопея, фармакопея США	Международная фармакопея, фармакопея США	Международная фармакопея, фармакопея США	ГФСССРХ
УФ-спектроскопия	ГФСССРХ	фармакопея США	-	-	ГФСССРХ
Фотоплотриметрия	Международная и Британская фармакопея, ГФ СССРХ	Международная и Британская фармакопея, фармакопея США	Международная и Британская фармакопея	-	ГФСССРХ
Хроматография на бумаге и в тонком слое сорбента	ГФСССРХ	Международная и Британская фармакопея, фармакопея США	Международная и Британская фармакопея	-	ГФСССРХ
Хроматография с фотометрией	ГФСССРХ	-	Международная и Британская фармакопея	-	-
Биология	ГФСССРХ	-	-	ГФСССРХ	ГФСССРХ

В ГФ X издания включены стандартные образцы целанида, цимерина и строфан-тина-Г, которые предназначены в основном для биологической стандартизации препаратов, содержащих сердечные гликозиды. Однако в ряде случаев эти стандартные образцы используются для определения количественного содержания препаратов.

В Британской фармакопее описаны 3 стандартных образца карденолидов (лаанаторид С, дигоксин, дигитоксин), которые используются более широко по сравнению со стандартами, включенными в ГФ XI издания. Наряду с методом количественного фотокolorиметрического определения и хроматографии и определения титроты указанных карденолидов.

Из всего числа стандартных образцов, описанных в фармакопее США, имеется лишь два стандартных образца - дигоксин и дигитоксин применение которых охватывает все виды контроля качества: идентификацию, определение титроты и количественного

содержания. Они используются при анализе сердечных гликозидов следующими физико-химическими методами: УФ- и ИК-спектрофотометрии, фотокolorиметрии, хроматографии в тонком слое сорбента. Кроме того их применяют при комплексном определении количественного содержания диштоксина - колозная хроматография в сочетании с фотокolorиметрией.

Международная фармакопея описывает стандартные образцы сердечных гликозидов, разрабатываемые центром Всемирной организации здравоохранения, который стремится проводить исследования в сотрудничестве со многими национальными организациями. В международной фармакопеи описаны 4 стандартных образца для анализа карденолидов из них, 3- группы наперстянки и один - строфант, применение которых распространяется на все количественного содержания карденолидов.

Анализируя данные о стандартных образцах, включенных в разные фармакопеи можно заметить, что количество стандарт-

ных образцов сердечных гликозидов, их качество и область применения в фармацевтическом анализе различны. В одних фармакопеях стандартные образцы используются для количественного анализа гликозидов физико-химическими методами, в других - их применяют для идентификации, определения чистоты и количественного содержания действующих веществ, в третьих при биологической стандартизации.

Показателем определения качества стандартных образцов карденолидов, включенных в нормативно-техническую документацию, разнообразны как в количественном, так и в качественном отношении. Наиболее часто для определения качества стандартных образцов используют:

1. ИК-спектрофотометрию в основном для идентификации стандартного образца
2. УФ-спектрофотометрию для определения подлинности и количественного определения
3. Фотоколориметрию для количественного определения стандартных образцов,

4. Цветные реакции для идентификации
5. Различные виды хроматографии для определения чистоты, идентификации и количественного определения.
6. Комплекс методов: хроматография в сочетании с фотокolorиметрией для количественного определения действующего вещества.
7. Биологические способы определения специфической активности стандартных образцов

Общезвестно, что спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра может быть успешно применена для идентификации веществ вследствие уникальности спектра данного соединения. Однако необходимо иметь в виду, что серые циклоиды имеют ограниченное число максимумов поглощения в УФ-области ($220 \pm 2 \text{ нм}$), а удельные показатели при данном максимуме близки друг к другу. В качестве примеров можно привести некоторые максимумы поглощения карденолидов в УФ-области спектра: убаин - стандарт - 220 нм $E_{1\%}^{1\text{см}} = 228,33$, К-строфрантин -

стандарт 220 нм $E 1\% 1\text{см} = 290,00$
кобальмитокин 218 нм $E 1\% 1\text{см} = 283,33$.

Применение УФ-спектрофотометрии для идентификации карденолидов основано на наличии ненасыщенного лактонного кольца в структуре молекул, однако, такое ненасыщенное лактольное кольцо имеют все карденолиды. Кроме того, идентичным поглощением в данной области обладают и другие соединения, не имеющие в структурном отношении ничего общего с карденолидами. Таким образом, УФ-спектрофотометрия не является специфичной и не может в полной мере характеризовать качество препаратов, содержащих сердечные гликозиды.

Идентификация стандартных образцов карденолидов с использованием ИК-спектроскопии включены во все современные фармакопеи. Это можно объяснить тем, что другие методы не являются специфичными и использовать их для идентификации стандартных образцов затруднительно. Сравнение спектров получаемых стандартных образцов со

спектрами имеющихся стандартных образцов применяемых в Международной фармакопее для ламатурна с, дигиталина, дигитоксина, уабины, в фармакопее США - для ламатурда е, дигитоксина. В данном случае должна соблюдаться и одна обязательная закономерность - спектры должны быть сняты в одних и тех же условиях. Однако и при соблюдении данной закономерности с помощью ИК-спектроскопии невозможно отличить стандартный образец от другого, близкого к нему по химическому строению.

Особо следует отметить, что фотокориметрические, УФ- и ИК-спектрофотометрические методы в силу их неспецифичности не могут быть использованы для определения чистоты стандартных образцов. В связи с этим в нормативно-техническую документацию на стандартные образцы, для определения чистоты включена хроматография на бумаге и в тонком слое сорбента. При соответствующем наборе систем растворителей, сорбента и прояв-

леющего реагента хроматографическими методами можно разделить соединения близкие по строению и идентифицировать примеси в стандартном образце. Однако, с помощью хроматографии на бумаге и в тонком слое сорбента трудно установить количество примесей. В таких случаях используют комплекс методов: хроматографию в сочетании с фотокolorиметрией или спектрофотометрией. В последние годы для анализа сербных гликозидов успешно применяется метод ионнообменной хроматографии. Метод ВЭЖХ позволяет не только установить наличие примесей в стандартном образце, но и определить количество, что особенно важно для веществ, количество примесей в которых строго контролируется. Метод ВЭЖХ включен в документацию на лабораторию с для определения его чистоты.

Для количественного определения кардиогликозидов стандартных образцов в зарубежных фармакопеях используют флуориметрические методы анализа. В фарма-

тивно - техническую документацию нашей страны для коллективного определения гликозидов в стандартных образцах включен биологический способ, это можно объяснить тем, что отечественные стандарты используются не только для анализа гликозидов физико-химическими методами, но и при биологической стандартизации сердечных гликозидов.

Анализируя сравнительные данные по качественной и количественной оценке стандартных образцов зарубежных фармакопей и ГФ К издания, можно заметить различие в формулировании показателей качества стандартных образцов. Так, где определение чистоты стандартных образцов ГФ К рекомендует хроматографию на бумаге, в зарубежных фармакопеях чистоту стандартных образцов определяют с помощью ионнообменной хроматографии. Для коллективного определения карденолидов в стандартных образцах ГФ К издания предложен биологический метод анализа, в фармакопеях США, Великобритании и в нем

дународной фармакопее применяются физико-химические методов анализа.

Для того, чтобы ответственные стандартные образцы отвечали требованиям международных стандартов, необходимо определять примеси посторонних микроорганизмов в стандартных образцах такими методами, какими они определяются в зарубежных фармакопеях.

Глава 5. Использование ТСХ в анализе СО циманида.

Анализ сравнительных данных по качественной и количественной оценке СО разные фармакопее указывает, что имеются различия в ферулировании показателей качества СО. Но методики исследования их качества обогатились использованием хроматографических методов; в том числе слое сорбента и высокоэффективной текучей хроматографией (ВЭЖХ).

Для того, чтобы ответственные СО или СО поступающие в страну отвечали международным стандартам, необходимо примеси в СО определять такими методами

какие приводятся в наиболее чистых СО.

С этой целью в этой части работы мы изучили вопрос об использовании хроматографии в тонком слое сорбента и высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения чистоты СО целанида выпускаемого Ташкентским химико-фармацевтическим заводом.

Для решения этой задачи мы попытались получить ответы на следующие вопросы:

- возможность использования ТСХ для определения примесей в СО целанида
- изучить допустимый предел содержания примесей в СО
- возможность использования ВЭЖХ в анализе качества целанида - стандарта для определения допустимого предела содержания примесей.

В качестве объекта исследования были взяты образцы целанида - стандарта, выпускаемого Ташкентским химико-фармацевтическим заводом, отвечающий требованиям НД.

Согласно документации экспертов ВОЗ примеси в СО целанида (лактозу с)

тетрагидрофуран - формалин (50:50:4) гликозиды наперстянки шершистой, которые могут быть в целаниде стандарте, хорошо делятся, мы не можем предложить данную методику.

НД 1984г РС-42-2260-84 предлагает методику определения кристаллического D на смывах (нестандартная пластинка) Смесью растворителей служит смесь хлористый метил-метанол-вода в соотношении 84:15:1 или хлороформ-метанол-вода (84:15:1) Зоны адсорбции проявляются разбавленной серной кислотой (16%). По данной методике допускается появление одного дополнительного пятна, соответствующего кристаллическому D.

При поиске оптимальных условий хроматографического разделения гликозидов возможность присутствия которых в целаниде - стандарте очень велика были проведены исследования по выбору смеси растворителей, которые удовлетворяли бы в плане доступности и неагрессивности и которые удовлетворительно давали бы хорошее разделение.

ление на стандартных пластинках
"Силуфон УР-254"

Для этого вначале испробовали систему состоящую из 100% нелерного растворителя метанола. Это оказалось непригодным ввиду того, что все ланатозиды разделявшиеся уходят с фронтан растворителя. (рис 2)

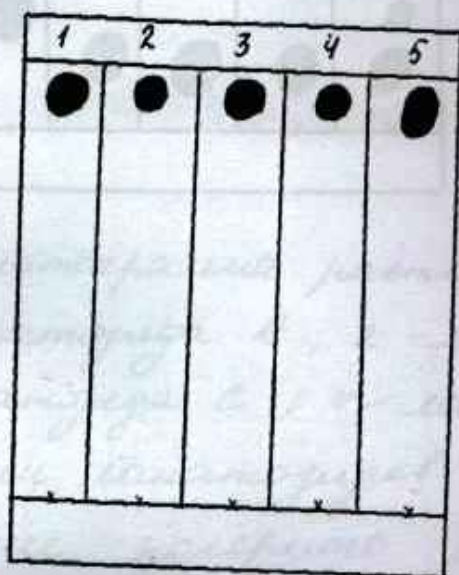


Рис 2. Хроматограмма растворов гликозидов
1 - ланатозид А; 2 - ланатозид В;
3 - ланатозид С; 4 - ланатозид D;
5 - смесь ланатозидов.

При уменьшении нелерного растворителя до 25%. В системе растворителей: бензол-этанол (3:1) отделяется только ланатозид А, остальные остаются на линии старта. Следовательно такую

систему нельзя использовать для
разделение гликозидов рис-3

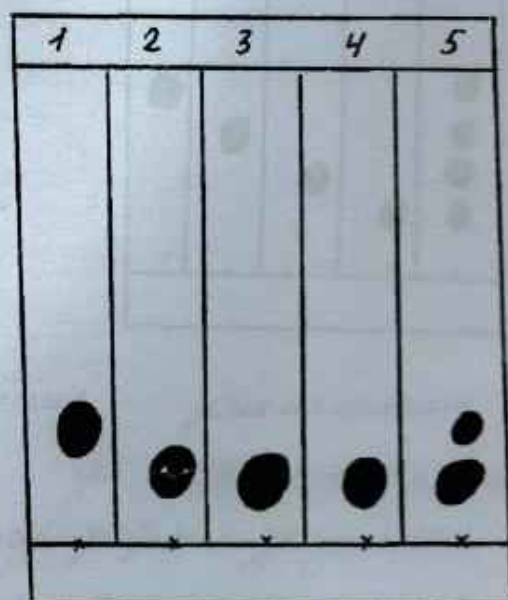
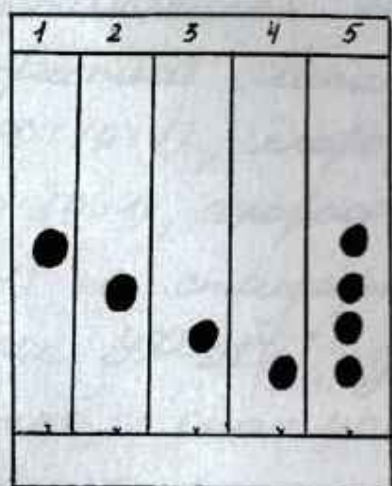


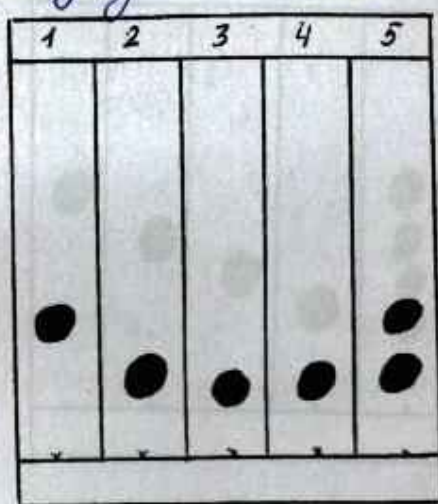
Рис 3. Хроматограмма растворов гликозидов
1 - гликозида А ; 2 - гликозида В
3 - гликозида С ; 4 - гликозида D
5 - смеси гликозидов А, В, С, D.

Уменьшение полярного растворителя
до 20% и изменение качественного состава
системы растворителей : хлороформ - гексан-
метанол (8:4:3) достигнута хорошие
разделения гликозидов А, В, С и D, но
зоны адсорбции имеют неоптималь-
ное значение R_f рис 4.



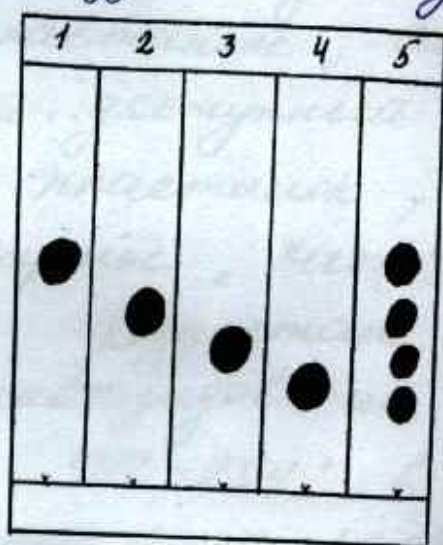
Дальнейшее уменьшение полярного растворителя до 15% и 10% в смеси растворителей хлороформ-укрепная кислота-метанол (85:3:12) и этилацетат-метанол-вода (90:5:5) нецелесообразно вследствие плохого деления гликозидов или малых значений R_f .

Рис 5



Далее поиски были основаны на использовании метанола в сочетании с разными неполярными растворителями в пределах

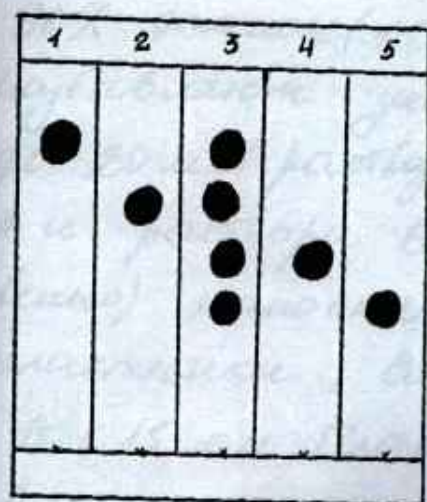
20%. Выбор остановился на следующих системах: хлороформ - метанол - формалин (80:19:1), хлороформ - метанол - формалин (80:19:1), хлороформ - метанол - вода (80:19:1) на стандартных пластинках "Силуфол УФ-254" деления лабораторных является оптимальными. Из них самой предпочтительной оказалась система растворителей и одного малополярного растворителя в соотношении 80:19:1 а именно система: Хлороформ - метанол - вода как наиболее удобная и доступная (рис 6)



Учитывая тот факт, что величина R_f интенсивность окрашки зон адсорбции зависит от толщины нанесенного слоя, времени активации пластинки, времени высушивания хроматограммы и другие

условий, нами проведенные исследования по возможности использования стандартных пластинок. Были использованы пластинки кувель - G' и Селуфол УР-254 как на стандартных пластинках кувель - G фирмы "Метк" так и на пластинках "Селуфол - УР-254" (техне) в системе растворителей: Хлороформ - метанол - вода (80:19:1) достигнута хорошая деление лапатору А, В, С и D.

Таким образом, в качестве сорбента в своих исследованиях нами выбраны пластинки "Селуфол УР-254", как самый доступный из стандартных пластинок, хотя пластинки фирмы "Метк" показали наилучшие результаты. Результаты деления лапаторидов на пластинках "Селуфол УР-254" в системе растворителей: хлороформ - метанол - вода (80:19:1) представим рис 7.



Хроматограммы растворов:

- 1 - ламаторид А
- 2 - ламаторид В
- 3 - смесь всех гликозидов
- 4 - ламаторид С
- 5 - ламаторид D.

Рис. 7.

Из рисунка 7 видно, что на пластинка «Силуфол УР-254» в системе растворителей хлороформ-этанол-вода (80:19:1). Так же все прилисы ламаторидов отделяются от ламаторидов С. Полученные результаты коррелируют с результатами анализа, полученными при хроматографическом исследовании целанида-стандарта на борбита вцелосур в системе растворителей: хлороформ-тетрагидрофуран-формалин (50:50:4).

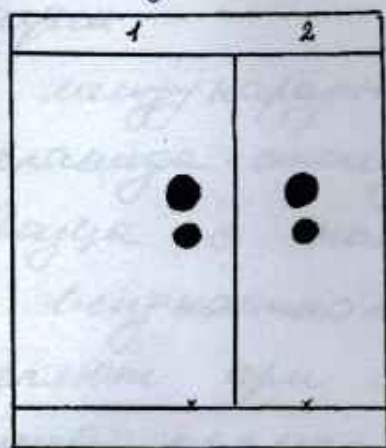
Данные хроматографического разделения были использованы для создания методики исследования на присутствие прилисов ламаторидов А, В, D в ламаториде-стандарте С методом ТСХ.

Методика. 0,2000 г целанида-стандарта растворяют в 10 мл смеси: хлороформ

96%, этанол (1:1) (раствор А); 1 мл раствор А
разбавляют указанным растворителем
до 20 мл (раствор Б). По 901 мл раствора
А и раствора Б (20 мкг и 1 мкг соответ-
ственно) наносят на линию старта
пластинки «Силуфол УР-254» размером
15 x 15 см. Пластинку высушивают на
воздухе и хроматографируют восход-
ящим способом с системой раство-
рителей: хлороформ-метанол-вода (80:19:1)
Когда фронт растворителей пройдет
12-13 см пластинку вынимают из
камеры и сушат на воздухе. Затем
опрыскивают 1% раствором ванилина
в 10% растворе хлорной кислоты и
нагревают в сушильном шкафу при
температуре 60°-70°С в течение 5-10 минут.

На хроматограмме раствора А долж-
но обнаруживаться синие пятно целан-
ида; допускается появление одного
дополнительного пятна с R_f соот-
ветствующее канатозиду D, не превы-
шающего по совокупности величины
и интенсивности окраски целанида
на хроматограмме раствора Б. Резуль-
таты анализа целанида - стандарта

по методике представлено на рис. 8.



На полученной хроматограмме откликливо видна кроме целанида примесь лапаторида D по значению R_f соответствующую лапаториду D, а по величине и интенсивности окраски не превышает целанид с концентрацией в зоне титра

Глава 6. Использование метода ВЭЖХ в анализе целанида-стандарта.

В связи с тем, что установить количественное содержание примесей в целаниде-стандарте методом хроматографии в тонком слое сорбента затруднительно, нами предпринята попытка разработать методику идентификации примесей в целаниде-стандарте и установить их количественное содержание с использованием

метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Согласно международным стандартам чистоты целанида - стандарта международного образца с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии определяют при следующих условиях:

- Жидкостный хроматограф фирмы "Newlett Packard" (США) с УФ детектором с переменной длиной волны.

Определение проводят при длине волны 220 нм.

- площадь пиков на хроматограммах измеряют с помощью интегратора "Терминал УС"

- колонка длиной 25 см с внутренним диаметром 2,5 мм, запечатанная аэробентом микросорб RF-8 с диаметром частиц 10 мкм;

- Элюент: ацетонитрил - вода (3:7)

- Температура колонки 40°C

- скорость течения элюента 2 мл/мин.

Схема хроматограммы представлена на рис 9.

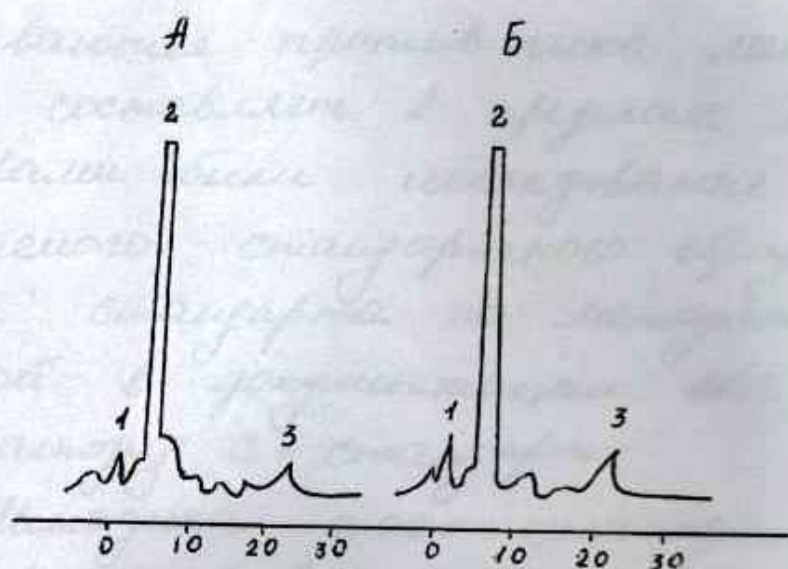


Рис 9. Хроматограммы растворов.

А - хроматограмм С

Б - хроматограмм с

1 - идентифицированная примесь

2 - хроматограмм С

3 - хроматограмм В

В документации на хроматограмм С-стандарт ВОЗ в международном со-
гласии содержится содержание примесей, об-
щая сумма которых составляет 0,8%.
Один из пиков по времени удержи-
вания соответствует хроматограмме В,
содержание оценивается в пределах
0,4%. В сравнении с достоверным
образцом хроматограмм С. Площадь пиков
других идентифицированных примесей

оцениваются против пика лапаториза С и составляет в пределах 0,4%.

Нами были исследованы образцы изучаемого стандартного образца целанида стандарта по методике приведенной в документации ВОЗ на лапаториз С-стандарт

Методика. 0,02 г целанида-стандарта растворяют в 5 мл смеси ацетонитрилового (6:4) и разводят водой до 10 мл. 20 нкл полученного раствора вводят в ионнообменный хроматограф "Агилент" (США) и хроматографируют при условиях приведенных выше. Хроматограмма представлена на рис 10.

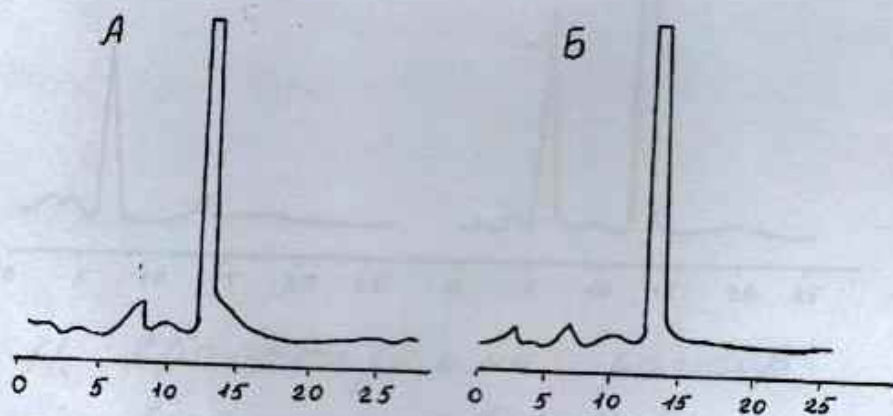


Рис 10. Хроматограмма раствора целанида стандарта химического КХЗ.

В качестве примесей лапаториз С могут быть лапаториз А, лапаториз В, лапаториз Д.

Из рис 10 видно, что стандартный образец целлюлозы также содержит примеси других канатоцидов: канатоцид А и канатоцид В.

В данных условиях на хроматограмме выходят после канатоцида С, можно предположить, что примесью стандартного образца целлюлозы может быть канатоцид D.

В связи с этим был приготовлен раствор канатоцидов D и канатоцида С.

Полученные хроматограммы по методике описанной выше представлены на рис 11

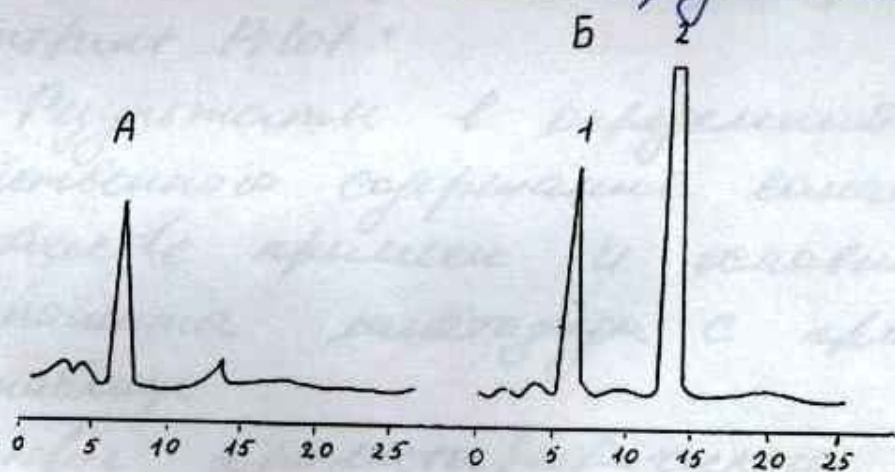


Рис 11. Хроматограмма растворов

- канатоцид D (A)
- Смесь канатоцидов С и D
- 1 канатоцид D
- 2 канатоцид С

Хроматограмма указывает, что основой прилиса в лапаторе с - стандарте является прилиса лапатора D, так как его время удерживания прилично времени удерживания на хроматограмме с раствором лапатора D.

Следующим этапом в работе было изучение количественного содержания лапатора D в цепашиде с использованием указанной выше методики. Расчет содержания компонентов проводили по площадям пиков, определенным с помощью интегратора "Instant Plot".

Результаты в определенных количественного содержания лапатора D в качестве прилиса и основного компонента лапатора с приведены в таблице.

Условие хроматографического определения густоты стандартных образцов Цепашида

- Исключенный хроматограф "Drivent 1200" (США) с УФ-детектором с переменной длиной волны. Определение проводят при длине волны 220 нм.

- Площадь пиков хроматограмм измеряли с использованием интегратора „Instant Plot“
- Колонка длиной 50 см с внутренним диаметром 2,0 мм, наполненная адсорбентом Linetrolorb SI-100 с диаметром частиц 10 мкм
- Элюент: дихлорметан-метанол-вода (520:80:12)
- Температура колонки 40°C

Методика была разработана на основе возможностей контрольно-аналитических лабораторий Узбекистана, в которых есть анкеты для ВЭЖХ.

Результаты количественного определения смеси стандартных веществ в образцах целлюлозы - стандарта метода ВЭЖХ.

	0,0705	$\Delta x = 0,0076$
	$\bar{x} = 10,801$	$\bar{x} = 11,77\%$
II	36,149	4,851
	36,210	4,730
	36,145	4,865
	36,211	4,769
	36,219	4,763
	36,130	4,870
	$\bar{x} = 36,177$	$\bar{x} = 4,823$
	$Sx = 0,0162$	$Sx = 0,0162$
	$F = 2,57$	$F = 2,57$
	$\Delta x = 0,5435$	$\Delta x = 0,0410$
	$A = 10,583$	$A = 10,85\%$

Результаты количественного определения
примеси ланатозида D в образцах целанида
стандарта методом ВЭЖХ.

Образец	Содержание, % и метрологические характеристики	
	целанида (ланатозид C)	ланатозида D
I	96,776	3,224
	96,776	3,224
	96,778	3,222
	96,779	3,221
	96,670	3,330
	96,672	3,328
	$\bar{X} = 96,742$	$\bar{X} = 3,258$
	$S_{\bar{X}} = 0,2239$	$S_{\bar{X}} = 0,0224$
	$P = 2,57$	$P = 2,57$
	$\Delta\bar{X} = 0,5755$	$\Delta\bar{X} = 0,0576$
	$\bar{E} = \pm 0,60\%$	$\bar{E} = \pm 1,77\%$
	95,149	4,851
	95,210	4,790
	95,145	4,855
II	95,211	4,789
	95,217	4,783
	95,130	4,870
	$\bar{X} = 95,177$	$\bar{X} = 4,823$
	$S_{\bar{X}} = 0,0162$	$S_{\bar{X}} = 0,0162$
	$P = 2,57$	$P = 2,57$
	$\Delta\bar{X} = 0,5556$	$\Delta\bar{X} = 0,0416$
	$A = \pm 0,59\%$	$A = \pm 0,86\%$

Полученные данные позволяют разработать методики определения количественного содержания примесей лантана D в целаните стандарте с применением ВЭЖХ и её идентификации методом тонкохроматографии.

Кроме того сделан вывод, что имеющийся в наших распоряжении целанит-стандарт по содержанию примесей не отвечает требованиям мировых стандартов, так как количество примесей лантана D по отношению к площади пика целанита оценивается в пределах 5-5%. при допустимом содержании примесей в мировых стандартах до 1%.

Общие выводы

1. Приведены данные о СО описанных в Фармакопеех разных стран.
2. Указаны назначения СО в анализе ЛС.
3. Подробные условия ТСХ определения чистоты СО целанида в соответствии с мировыми требованиями.
4. Разработана методика идентификации примесей других ланатозидов в целаниде - стандарте.
5. Разработаны условия ВЭЖХ метода идентификации и количественного анализа примесей в целаниде-стандарте на основе требований к чистоте указанного СО, рекомендуемого ВОЗ.
6. Найдено, что содержание примесей в целаниде-стандарте, представленного ланатозидом D, превышает 1% в норме для образца ВОЗ и составляет около 4%.

Список литературы

1. Смирнова Т. В., Попов Д. М. Количественное определение ланатозида с в мелях каплет эки шеретистой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. - Фармация, № 6, 1997, с. 23-25.
2. Смирнова Т. В. Перспективы использования метода ВЭЖХ для контроля качества и стандартизации растительного сырья каплет эки шеретистой. Труды научной конференции молодых ученых "Современные проблемы фармации", деп. ГЦНМБ № Д-25492 от 21.03.97.
3. Пархоменко О. В., Смирнова Т. В., Димитриев С. П., Попов Д. М., Велеков К. В., Колпаков М. В., Приступя Е. А. Совершенствование методов анализа лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов / Тез. докл. IV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" 8-12 апреля М., 1997г.
4. Смирнова Т. В. Современные методы для контроля качества и стандартизации целочида - субстанции, Труды научной конференции молодых ученых "Современные проблемы фармации" деп. ГЦНМБ № Д-25923 от 08.06.98г.

5. Пархоменко О.В. Смирнова Т.В. Даменишв С.П.
Попов Д.М. Использование современных мето-
дов анализа для стандартизации сердо-
ных гликозидов ламина, перекрестки. Реп.
докл. V Российской национальной конференции
«Человек и лекарство» 21-25 апреля М. 1998 г.

6. Смирнова Т.В., Попов Д.М. количественное
определение ламина с и оценка содер-
жащие приклад в целлюлозе субстанции
методом ВЭЖХ. «Фармацевтическая наука
в решении вопросов лекарственного обеспе-
чения» науч. труды. Т. XXXVII. Ч. II. М. 1998. с. 77-86.

7. Смирнова Т.В., Попов Д.М. Сравнительный
анализ применения хроматографических
методов с полерным и неполярным
топким слоем при определении посторон-
них гликозидов в анализе чистоты суб-
станции целлюлозы. «Фармацевтическая
наука в решении вопросов лекарствен-
ного обеспечения» науч. труды. Т. XXXVII,
ч. II. М. 1998. с. 85-99.

8. Смирнова Т.В. Попов Д.М. Применение метода
высокоэффективной ионной хромато-
графии для определения содержания и
однородности дозирования целлюлозы в
таблетках. «Современные проблемы фарма-

цевтической науки и практики* науч. труды.
Т. XXXVIII т. II. М. 1998 с. 117-123.

9. Смирнова Т.В. Преперативы исследования
метода ВЭЖХ для контроля раство-
рения цинида в таблетках. Труды
научной конференции молодых ученых
«Современные проблемы фармации», сек.
ГЦНМБЛЗД-26231 от 05.05.99.

10. Попов, Д.М. Белеков К.В. Смирнова Т.В. и др.
Исследования по созданию методов ана-
лиза лекарственного сырья и фитокре-
паторов. Труды докл. II Российский националь-
ный конгресс «Человек и лекарство» 19-23
апреля. М. 1998 г.

11. Берговых В.В., Мешковский А.П. Нормиро-
вание фармацевтического производства. Обя-
зательное пособие продукции. - М.: Ридерз
, 2001. - 527 с.

12. Государственная Фармакопея СССР - XI изд-
ние - М.: Медицина 1987-1990.

13. Мешковский А.П. Стандарты ИСО серии
9000 - перепечатки приложения в фарма-
цевтическом производстве // Фармацевт - 1999
- №2 - с. 47-50.

14. Мешковский А.П. Организация работы
государственных контрольно-аналитических

- лабораторий по проверке качества лекарств:
рекомендации ВОЗ и другие нормативы // Фарматека - 1998 - №3 - с. 26-29.
15. Мешковский А.П. Фармакопейные стандарты и спецификации производителей // Фарматека - 1997 - №3 - с. 3-8.
16. ГОСТ 31500.05.001 - 2000. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения - М. 2000.
17. British Pharmacopoeia - London 2001.
18. European Pharmacopoeia - Strasbourg, France 2002 - Fourth Edition - 2416 p.
19. The International Pharmacopoeia - WHO Geneva - V; 1-4
20. USA Pharmacopoeia (USP-24; NF 19) - 2000 - 2569 p.
21. Арзамасцев А.П.: Фармакопейный анализ - М: Медицина, 1971.
22. School of Pharmacy Revised. Carotenes Cytosides. January 5. 2000. www.people.vcu.edu.
23. Зеленая аптека. Серьезные проблемы
24. Арзамасцев. А.П. "Фармакопейные стандартные образцы // Фармации 1968 №2 - с. 78-81.
25. Государственная фармакопея СССР, изд. XI. - 1987.
26. Контроль чистоты целанида с помощью

- важные работы в области хроматографии / Мо-
хорова Н. Л., Рамматова Н. В., Разумова Л. В. и
др. // Хим.-фарм. ж. - 1980. - №1. - С. 99-100.
27. Мавленова М. Б. Попов Д. М. Хромато-
фотометрическое определение сергених
глюкозидов наперстянки // В. кн.: Тезисы
докладов научной конференции второго
съезда фармацевтов Узбекистана, - Ташкент,
1982. - С. 142-143.
28. Мавленова М. Б. Попов Д. М. Хромато-
фотометрическое определение дигоксина
// Химия природы соединений - 1985 - №4 -
- С. 66-70.
29. Попов Д. М., о возможности использо-
вания физико-химических методов ана-
лиза для количественного определения
глюкозидов // В. кн.: Всесоюзное совещание
по аналитическому контролю производства
лекарственных и фармацевтиче-
ских препаратов. Тезисы докладов. Пермь,
1974. - С. 190-191.
30. Попов Д. М., Арзамасцев А. П. Анализ
сергених глюкозидов методом высокоэф-
фективной ионнообменной хроматографии //
В. кн.: Тезисы докладов третьего съезда фар-
мацевтов Литовский сер. каунас 1982 - с 109.

Попов. Д.М., Николаев Н.Н., Семенов В.А. Количественное определение дигоксина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Хим.-фарм. ис. - 1982. - № - с. 761-764.

32. Попов Д.М., Котехина Т.Н., Семенов В.А. Клык сие выматенное дигоксину методом высокоэффективно жидкой хроматограф. // Фармацевт. ис. 1983 - №3 с.44-48

33. Попов. Д.М. Мавленова М.В., Арзамасцев А.П. Хроматографическое определение дигоксина // Хим. фарм. ис. - 1983 - № 10. - с. 1962-1966.

34. Попов Д.М. Научные основы разработки и сравнительной оценки методов контроля и стандартизации лекарственных средств, содержащих сердечные гликозиды Автореф. Дисс.-др. фарм. наук. - Москва 1984. - 33 с.

35. Попов Д.М., Николаев Н.Н., Семенов В.А. Количественное определение целанида методом ВЭЖХ // Химия природы. Сергеевский - 1985. - №4 - с. 476-479.

36. Применение ВЭЖХ и ТСХ в анализе дигоксина и раствора дигоксина 0,025% для инъекций. / Препринт Р.Д., Трофимов Н.

- 11., Федорова Н.Б / 1986 г. Карков. - С - 208-209
37. Стельцова Р.М., Попов Д.М., Селезнев Н.Г.
Использование метода ВЭЖХ для количественного определения целанида // Клини-
фарм. на - 1988. - № 1. - С 93-96.
38. Трофимова Н.П. контроль чистоты таб-
леток целанида. // Фармация - 1982. -
№ 2. - С. 56-57.
39. Энгельгардт Х. Микрометная хромато-
графия при высоких давлениях. - М.: Мир.
1980. - 245 с.
40. Ишин Л.И. Физико химические осно-
вы хроматографического разделения. - М.:
Химия, 1976. - 186 с.