Содержание

Введение

Глава 1. Обзор литературы

.1 Стандартизация фитопрепаратов

Глава 2. Практическая часть

.1 Методика контроля качества препарата "Адонизид"

.2 Методика контроля качества препарат "Настойка строфанта"

.3 Методика контроля качества препарата "Экстракт боярышника жидкий"

.4 Методики контроля качества прописей, содержащих фитопрепараты

.5 Методика контроля качества препарата "Стоптуссин"

Заключение

Список литературы

Введение

Внедрение новых подходов к оценке качества исходного растительного сырья и разработке комплексной технологии его переработки требует установления таких взаимосвязей, как состав - технология, технология -фармакологическое действие. Совершенствование технологии переработки лекарственного растительного сырья может привести к изменению не только качественного и количественного состава, но и фармакологического действия конечного продукта. Несомненно, что развитие новых технологий требует разработки и использования новых методов анализа для стандартизации сырья и целевых лекарственных препаратов.

Таким образом, проведение мероприятий по стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов является важной и актуальной задачей на современном этапе развития фармацевтической науки и требует от специалистов, работающих в этой области, тщательной систематизации и более детального анализа полученных в ходе экспериментов данных для их последующего включения в соответствующие разделы разрабатываемого нормативного документа.

Целью курсовой работы является изучение методов контроля качества продуктов, содержащих фитопрепараты.

Глава 1. Обзор литературы

.1 Стандартизация фитопрепаратов

По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) лекарственные средства растительного происхождения составляют немалую часть объема фарминдустрии. Значительная часть населения развивающихся стран в рамках системы первичной медико-санитарной помощи использует традиционные препараты природного происхождения. Результаты социологических исследований свидетельствуют о том, что более половины населения США и Германии предпочитает лечение травами, а почти каждый второй житель США принимает растительные лекарства ежедневно. Мировой объем продаж лекарственных средств на растительной основе в 2014 г. оценивался на уровне 26 млрд. долларов. При этом использование фитопрепаратов на мировом рынке характеризуется тенденцией к росту, и в ближайшие 10 лет доля лекарственных средств растительного происхождения в общих объемах потребления фармацевтических препаратов может достигнуть 60%.

Такой объем оборота лекарственных средств растительного происхождения обусловлен рядом причин, основными из которых являются этиопатогенетическое действие фитопрепаратов, индивидуальный подход к больному, возможность длительного приема, высокая степень безопасности при достаточной эффективности, а также относительная дешевизна и доступность. Безусловно, на сегодняшний день растительные препараты не могут полностью заменить терапию лекарствами синтетического происхождения, но могут найти эффективное применение при лечении. Рост потребления лекарственных трав и сборов наблюдается и на рынках таможенного союза.

База данных препаратов природного происхождения составляет на сегодняшний день около 4000 наименований. Отсутствие четких критериев и методов оценки лекарственных растительных средств стало причиной того, что из одного вида сырья в настоящее время производят как лекарственные препараты, так и биологически активные добавки к пище. В результате нередки случаи необоснованного назначения и нерационального дозирования растительных средств, недобросовестной их рекламы. Все это вводит в заблуждение как врача, так и пациента и в конечном счете, дискредитирует сам метод фитотерапии.

Для полноценного использования растительных препаратов в медицинской практике необходимо четко осознавать тот факт, что стандартизация лекарственного растительного сырья и совершенствование методов контроля качества фитопрепаратов является важнейшим условием их эффективного применения.

Основным сборником нормативных документов на лекарственные средства являются Государственные фармакопеи отдельных стран или Европы, в которых изложены общие статьи по стандартизации лекарственных средств и монографии по использованию отдельных видов сырья растительного происхождения. Кроме того, продолжают действовать государственные стандарты (ГОСТы), отдельные фармакопейные статьи, по различным причинам не включенные в государственные фармакопеи.

В этих нормативных документах фитопрепараты, как правило, рассматриваются с точки зрения основных параметров, включающих:

1. Визуальную характеристику (видовая принадлежность).

2. Качественные реакции (определение подлинности сырья).

. Количественный анализ (определение содержания уровня биологически активных соединений) и параметры валидации используемого метода.

. Физико-химические свойства биологически-активных соединений.

. Обоснование способа получения субстанции и лекарственной формы.

. Фармакологические свойства биологически активных соединений и лекарственной формы, а также соотношение химического состава лекарственного растительного сырья и фитопрепарата.

. Возможные процессы трансформации БАС в ходе сушки, хранения, переработки лекарственного растительного сырья.

При стандартизации фитопрепаратов возникают определенные трудности. Стандартизацию растительного сырья и фитопрепаратов следует рассматривать как минимум с 2-х точек зрения. С одной стороны, нельзя рассматривать положения государственной фармакопеи как незыблемые величины, поскольку накопление новых научных данных вносит свои коррективы. Так, при описании внешних признаков сырья и препарата используют такие характеристики, как цвет, запах и вкус. Подобные органолептические характеристики, как правило, не имеют объективных методов оценки, что делает невозможным воспроизведение полученных результатов. Использование для определения подлинности сырья при микроскопии лупы вместо бинокуляра или стереомикроскопа значительно усложняет работу аналитика, а многокомпонентность состава фитопрепарата делает нецелесообразным микроскопическую характеристику сырья [1, 4, 7].

Таким образом, методы внешней оценки растительного препарата требуют значительной доработки и включения иллюстративных стандартов, необходимых для подтверждения подлинности препарата.

Для суммарных растительных препаратов целесообразно получение комплекса природных соединений одного класса или же близких по структуре веществ с полностью или частично известным составом. При этом расчеты необходимо проводить на доминантные соединения (стандарт либо близкие по структуре компоненты суммы или другое соединение). Это позволяет в достаточной мере гарантировать качество и постоянный состав суммарных препаратов, но требует применения современных физико-химических методов для их анализа. Такими методами, с соответствующей степенью избирательности, точности, доступности для внедрения в промышленное производство, являются оптические и электрохимические способы анализа в сочетании с различными видами хроматографии. В последние годы широкое распространение в определении состава лекарственных растительных препаратов получили методы газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволяющие с высокой степенью точности определять качественные и количественные характеристики и выявлять отдельные компоненты в суммарных растительных препаратах, а также в исходных видах сырья [14, 15].

С другой стороны, действие фитопрепарата не следует рассматривать как обычную совокупность составляющих соединений. Механизм действия комплексных природных соединений, как правило, представляет собой систему взаимовлияющих реакций синергического или антагонистического свойства. Так, некоторые иммуностимулирующие препараты также обладают антимикробным, противовирусным и противовоспалительным действием, что не укладывается в рамки существующей научно-технической документации государственных фармакопей. Следовательно, при составлении досье на фитопрепарат недостаточно описывать только качественные и количественные характеристики препарата. Необходимо давать комплексную оценку возможных механизмов действия препарата на биохимические процессы целого организма. Например, глицирризиновая кислота может быть использована не только для лечения диабетических проявлений, но и обладает иммуностимулирующими и противовирусными свойствами [5, 15, 17, 21].

При контроле качества микстур используют общие приемы экспресс-анализа. Содержание компонентов рассчитывают на весь объем анализируемого средства. Объем жидких лекарственных форм определяют суммированием жидких ингредиентов: настои, отвары, экстракты и настойки, получаемые из лекарственного растительного сырья. При контроле качества микстур с фитопрепаратами последние идентифицируют органолептически (по характерному запаху, цвету). Фитопрепараты содержат, как правило, смесь различных химических соединений, которые могут обладать кислотными, основными, восстановительными и другими свойствами, а также соли кальция, магния. При анализе таких лекарственных препаратов следует учитывать возможность взаимодействия этих веществ с титрованными растворами кислот, едких щелочей, трилона Б, йода и др. При количественном анализе проводят контрольные опыты для каждой партии растительного сырья и учитывают полученные результаты при расчете количественного содержания действующих веществ

Глава 2. Практическая часть

.1 Методика контроля качества препарата "Адонизид"

Подлинность. К 1 мл препарата прибавляют 2 капли раствора нитропруссида натрия и 2-3 капли раствора едкого натра; появляется буровато-желтое окрашивание, которое затем переходит в желтое.

К 2 каплям препарата прибавляют 8 капель концентрированной серной кислоты; появляется вишнево-красное окрашивание.

Количественное определение

. Колориметрический метод. 10 мл препарата пропускают через колонку диаметром 5-6 мм, наполненную 5 г окиси алюминия для хроматографии. 0,5 мл очищенного нейтрального раствора пикрата натрия, 3 мл воды, 0,5 мл 2% раствора едкого натра и перемешивают. Через 10 минут определяют оптическую плотность раствора на ФЭК-М со светофильтром №3 в кювете с толщиной слоя 3 мм или ФЭК-Н-57 со светофильтром №4 в кювете с толщиной слоя 5 мм. В качестве контрольного раствора применяют смесь, состоящую из 1 мл нейтрального раствора пикрата натрия, 0,5 мл очищенного нейтрального препарат и 3,5 мл воды.

Параллельно определяют оптическую плотность эталонного раствора. Содержание гликозидов в пересчете на цимарин в 1 мл препарата в мг вычисляют по формуле:

Х = D1\*a\*0,027/D0\*0,5,

где D1 - оптическая плотность испытуемого раствора;- оптическая плотность эталонного раствора;

а - содержание безводного сульфита натрия в эталонном растворе в мг;

,027 - количество цимарина, соответствующее 1 мг безводного сульфита натрия, в мг.

мл препарата должен одержать 0,55-0,65 мг цимарина, что соответствует 23-27 ЛЕД. 1 ЛЕД соответствует 0,024 мг цимарина [3].

.2 Методика контроля качества препарат "Настойка строфанта"

Подлинность. На стеклянную пластинку, покрытую тонким слоем окиси алюминия "для хроматографии", наносят 1 каплю настойки. На полученное пятно прибавляют каплю спиртового раствора м-динитробензола, затем каплю раствора едкого натра; появляется синее пятно, которое постепенно обесцвечивается.

Количественное определение. Активность настойки строфанта определяют биологическим методом.

мл препарата должен содержать 180 - 220 ЛЕД или 24-28 КЕД.

.3 Методика контроля качества препарата "Экстракт боярышника жидкий"

Подлинность. 10 мл препарата выпаривают в фарфоровой чашке на водяной бане до 4-5 мл, препарат в делительную воронку и взбалтывают с 15 мл хлорформа. Хлороформ отделяют и отгоняют. Остаток растворяют в 5 мл воды и фильтруют. От прибавления к фильтрату 3 капель раствора натрия нитропруссида и 4 - 5 капель 4% раствора едкого натра, смесь окрашивается в желтый с красноватым оттенком цвет.

мл препарата разводят водой до объема 50 мл. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 капли раствора хлорида окисного железа; появляется зеленое окрашивание и выпадает осадок.

мл того же раствора разводят водой до объема 10 мл, прибавляют 2 капли раствора хлорида окисного железа; зеленое окрашивание остается заметным.

Количественное определение проводят биологическим путем на изолированном утомленном сердце лягушки вида Rana temporaria. Утомление сердца достигается длительной его работой в течение 4-7 часов и определяется уменьшением амплитуды сокращений на 50-60% по сравнению с первоначальной.

Экстракт боярышника жидкий, разведенный раствором Рингера в соотношении 1:500 должен увеличивать амплитуду сокращений утомленного сердца лягушки не менее чем на 50%. Определение проводят 3 раза на одном и том же сердце, в течение 5 минут каждый раз.

Сокращения сердца регистрируют с помощью рыжачка на ленте кимографа. После каждого определения сердце отмывают раствором Рингера до возвращения исходной амплитуды сокращений.

Во всех трех определениях должны быть получены сходные результаты опыта. В противном случае испытания повторяют на утомленном изолированном сердце другой лягушки.

.4 Методики контроля качества прописей, содержащих фитопрепараты

Пропись 1.

Кодеина фосфат 0,15 г

Настоя корневища с корнями валерианы из 6 г 200 мл

Натрия бромида 4 г

Подлинность.

Кодеина фосфат.

К 1 мл микстуры прибавляют 1-2 капли раствора натрия гидроксида, 2-3 мл эфира и взбалтывают 1 мин. Эфирный слой отделяют и эфир отгоняют. К остатку добавляют 1-2 капли раствора формальдегида в концентрированной серной кислоте. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Настой корневища с корнями валерианы.

. Помещают 2 мл микстуры в делительную воронку, прибавляют 5 мл 96% этанола, 5 мл хлороформа и взбалтывают 2 мин. Спиртохлороформный слой отделяют и растворители отгоняют. После охлаждения к сухому остатку добавляют 3 - 5 капель концентрированной серной кислоты. Через 8-10 мин появляется красновато-фиолетовый цвет.

. Органолептическое определение по специфическому запаху валерианы.

Натрия бромид.

К 5-6 каплям микстуры прибавляют 2-3 капли разведенной соляной кислоты, 3-5 капель раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет.

Часть микстуры на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.

Количественное определение.

Кодеина фосфат. Помещают 5 мл микстуры в делительную воронку, прибавляю 2-3 капли раствора натрия гидроксида и извлекают хлороформа 3 раза по 10 мл, взбалтывая по 2 мин. Хлороформные извлечения фильтруют через фильтр, содержащий 1 г безводного натрия сульфата, в сухую колбу, фильтр промывают 5 мл хлороформа и хлороформ отгоняют. Остаток растворяют в 1 мл 96% этанола, нейтрализованного по метиловому красному, добавляют 5 мл свежепрокипяченной охлажденной воды и титруют 0,02 моль/л раствором соляной кислоты до розового окрашивания.

Натрия бромид. К 0,5 мл микстуры 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.

Пропись 2.

Настоя травы термопсиса из 0,5 г 100 мл

Натрия гидрокарбоната 0,5 г

Нашатырно-анисовых капель 1 мл

Подлинность.

Натрия гидрокарбонат. К 0,1-1 мл микстуры прибавляют 2-3 капли разведенной соляной кислоты. Выделяются пузырьки угольного ангидрида.

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

Трава термопсиса. Алкалоиды травы термопсиса образуют осадок с реактивом Вагнера.

Количественное определение.

Натрия гидрокарбонат. Титруют 2 мл микстуры 0,1 моль/л раствором соляной кислоты до красного окрашивания (индикатор - метиловый красный).

Содержание натрия гидрокарбоната в граммах вычисляют по формуле:

х = (А\*V/2 - б \* 8,8) \* 0,0084,

где

А - количество 0,1 моль/л раствора соляной кислоты, израсходованное на титрование суммы натрия гидрокарбоната и аммиака в нашатырно-анисовых каплях, мл;- общий объем микстуры, мл;

б - содержание нашатырно-анисовых капель в микстуре, мл;

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

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

Нашатырно-анисовые капли.

. Фотоколориметрический метод. К 0,2 мл микстуры прибавляют 8,8 мл свежепрокипяченной охлажденной воды, 1 мл реактива Несслера и перемешивают. Через 5 мин измеряют оптическую плотность окрашенного раствора (D1) при длине волны, около 450 нм в кювете с толщиной слоя 5 мм.

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

Параллельно проводят реакцию с 0,2 мл 1% стандартного раствора нашатырно-анисовых капель и с 0,2 мл стандартного раствора сухого экстракта термопсиса измеряют оптические плотности этих эталонных растворов (D2 и D3).

Содержание нашатырно-анисовых капель в мл вычисляют по формуле:

х = (D1 - D3) \* 0,002 \* 100/D2 \* 0,2

. Визуальный метод. Помещают 5 мл микстуры в мерную колбу вместимостью 100 мл и объем доводят водой до метки (раствор А).

В пять пробирок из одинакового стекла с одинаковым диаметром, с притертыми пробками вливают 4;4,5;5; 5,5 и 6 мл стандартного раствора сухого экстракта термпосиса и нашатырно-анисовых капель, в шестую пробирку - 5 мл раствора А. Во все проибрки прибавляют свежепрокипяченную охлажденную воду до объема 9 мл, по 1 мл реактива Несслера и перемешивают. Окраску анализируемого раствора сравнивают с окраской эталонных растворов, рассматривая по оси пробирок сверху вниз на белом фоне.

Содержание нашатырно-анисовых капель (Х) в мл вычисляют по формуле:

Х = а \* 0,0005 \* 100 \* 100/ 5\*5,

где а - объем стандартного раствора сухого экстракта термопсиса и нашатырно-анисовых капель в эталоне, сходном по окраске с анализируемым раствором, мл.

2.5 Методика контроля качества препарата "Стоптуссин"

Экстракта тимьяна жидкого 4,1666 г

Экстракта чабреца жидкого 4,1666 г

Экстракта подорожника жидкого 4,1666 г

Меда 22,5000 г

Кислоты сорбиновой 0,0800 г

Натрия бензоата 0,1250 г

Метипарабена 0,0560 г

Пропилпарабена 0,0240 г

Сахарозы 65,0000 г

Воды очищенной до 100 0000 мл

Биологические активными компонентами стоптуссина являются главным образом фенолы: тимол и его изомер карвакрол.



Подлинность. Подлинность тимола и карвакрола подтверждают с помощью метода ГЖХ. Одновременно с биологически активными веществами тем же методом идентифицируют консерванты.

Условия разделения:

. Газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором

. колонки типа DB 17,3 м х 0,25 мм х 0,25 мм

. Програмированный режим термостата колонок от 50 до 210°С со скоростью 1°С /мин, далее со скоростью 5°С/мин

. Температура инжектора 200°С

. Линейная скорость 30 см/с

. Объем вводимой пробы 1 мкл

## Приготовление испытуемого раствора. 2 мл сиропа смешивают с 2 мл хлороформа и встряхивают в течение 5 минут. После разделения фаз анализируют хлороформный слой.

Приготовление раствора стандартного образца. По 0,03 г тимола, карвакрола, кислоты бензойной, кислоты сорбиновой, метилпарабена и пропилпарабена помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в небольшом количестве хлороформа и доводят объем тем же растоврителем до метки.

Количественное определение тимола проводят методом ВЭЖХ.

Условия разделения

. Колонка из нержавеющей стали с внутренним диаметром 4,6 мм и длиной 25 см.

. Сорбент типа LiChrosorb Rp-18,5 мкм

. Скорость потока 1 мл/мин

. УФ-детектор с рабочей длиной волны 276 нм.

. Объем вводимой пробы 20 мкл

. Подвижная фаза - смесь ацетонитрил - вода (400:600)

## Приготовление испытуемого раствора. 10 г сиропа помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, смешивают при встряхивании с метанолом и доводят объем тем же растворителем до метки. Перед анализом полученный раствор фильтруют.

Приготовление раствора стандартного образца. 30 мг стандартного образца тимола и 10 мг стандартного образца карвакрола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объем тем же растворителем до метки.

мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем метанолом до метки.

Содержание тимола в сиропе рассчитывают по формуле



где Si - площадь пика определяемого вещества на хроматограмме испытуемого раствора;i - площадь пика определяемого вещества на хроматограмме раствора стандартного образца;i - навеска определяемого вещества в растворе стндартного образца;

а - навеска сиропа;

ρ - плотность анализируемой пробы при 20°С;

с - содержание стандартного вещества.

Заключение

фитопрепарат стандартизация экстракт экстемпоральный

Таким образом, выполнив курсовую работу, были изучены особенности стандартизации фитопрепаратов и лекарственных средств, содержащих их. В практической части представлены методики качественного и количественного определения фитопрепаратов в составе лекарственных средств.

При контроле качества экстемпоральных препаратов используют общие приемы экспресс-анализа, а при станадртизации готовых лекарственных средств используют чаще всего хроматографические методы определения.

Список литературы

1. Арзамасцев А.П. "Фармакопейный анализ" - М.: Медицина. - 1971.

. Беликов В.Г. "Фармацевтическая химия". - М.: Высшая школа. - 2005.

. Государственная Фармакопея СССР X изд. - 1968

. Глущенко Н.Н. "Фармацевтическая химия: Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений / - М.: Издательский центр "Академия". - 2004.

. Кулешова М.И. "Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеке". - М.: Медицина, 1989. - 288 с.