Введение

Контроль качества лекарственных средств является важной функцией государства, оно устанавливает единые нормы и правила для всех производителей. В фармацевтической отрасли активно внедряется система обеспечения качества лекарственных средств, от их создания до реализации и применения их потребителем.

Фармацевтический анализ имеет свои специфические особенности, отличающие его от других видов анализа. Эти особенности заключаются в том, что анализу подвергают вещества различной химической природы: неорганические, элементорганические, радиоактивные, органические соединения от простых алифатических до сложных природных биологически активных веществ. Чрезвычайно широк диапазон концентраций анализируемых веществ. Объектами фармацевтического анализа являются не только индивидуальные лекарственные вещества, но и смеси, содержащие различное число компонентов.

Количество лекарственных средств с каждым годом увеличивается. Это вызывает необходимость разработки новых способов анализа.

Важный показатель качества лекарственных средств - безвредность для организма человека. Фармацевтический анализ в зависимости от поставленных задач включает различные формы контроля качества лекарств: фармакопейный анализ, постадийный контроль производства лекарственных средств, анализ лекарственных форм индивидуального изготовления, экспресс-анализ в условиях лаборатории и биофармацевтический анализ [1].

Лекарственные средства (ЛС) - вещества или смесь веществ природного или синтетического происхождения, которые используются для лечения, профилактики и диагностики болезней. Среди ЛС имеются и потенциально опасные для здоровья лекарственные препараты, которые в оптимальных количествах оказывают лечебное действие, а в избытке могут нанести серьезный вред здоровью человека. Эта специфика предъявляет жесткие требования к стандартизации и методам контроля качества ЛС, которые должны гарантировать их безопасность и фармакологическое действие. Исключением не является и ацетилсалициловая кислота или, согласно торговому названию, аспирин.

Ацетилсалицилова кислота - это белые мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок. Мало растворима в воде (растворима в горячей воде), легко в спирте, в растворах едких и углекислых щелочей. Ацетилсалициловая кислота оказывает противовоспалительное, жаропонижающее, а также анальгетическое действие, и ее широко применяют при лихорадочных состояниях, головной боли, мигрени, невралгиях и в качестве противоревматического средства. Ацетилсалициловая кислота широко применяется в амбулаторной практике. Необходимо иметь в виду, что пользоваться ею следует с осторожностью из-за возможности развития побочных явлений (потоотделение, шум в ушах и ослабление слуха, ангионевротический отек, кожные и другие аллергические реакции). Поэтому крайней необходимостью является контроль за содержанием ацетилсалициловой кислоты в таблетках аспирина [2].

В данной курсовой работе рассмотрен один из методов экспрессного анализа лекарственных средств, содержащих в своем составе ацетилсалициловую кислоту в количествах от 0,250 г до 0,500 г. Распространенным для количественного анализа таблеток на содержание ацетилсалициловой кислоты является титриметрический метод, он отличается избирательностью и высокой точностью. Чувствительностью метода пренебрегают, учитывая возможность выполнения анализа с большой навеской препарата. Титриметрическое определение можно выполнять с относительной погрешностью ±(0,2-0,3)%. Точность титриметрических определений можно повысить, если пользоваться микробюретками, применение которых значительно уменьшает ошибки от неточного отмеривания, натекания и влияния температуры. Погрешность допускается также при взятии навески. Он выполняется быстро, с большой степенью точности, не нуждается в сложном оснащении и может использоваться как в лабораториях, так и в аптеках [3].

В соответствии с Законом «Об обеспечении единства измерений» измерения должны проводиться по методикам, аттестованным в установленном порядке.

Методика выполнения измерений - это совокупность операций и правил, выполнение которых обеспечивает получение результатов с известной погрешностью.

Поскольку погрешность определяется не только метрологическими характеристиками средств измерений, но и погрешностью отбора и приготовления проб, условиями проведения измерений, ошибкой оператора и другими причинами, это определение означает, что методики выполнения измерений могут разрабатываться и быть аттестованными только применительно к конкретным условиям проведения измерения с использованием конкретных средств.

Данное утверждение не означает, что для каждой измерительной или испытательной лаборатории должны разрабатываться собственные методики. Но если лаборатория использует тип средства измерения, приведенный в аттестованной методике, влияющие факторы (температура и влажность окружающего воздуха и измеряемой среды, напряжение и частота электрической сети, вибрация, внешнее магнитное поле и др.) находятся в определенном данной методикой диапазоне, а оператор соответствует установленной в ней квалификации, то физические величины будут измеряться в этой лаборатории с известной погрешностью [4].

Основной целью данного курсового проекта является разработка проекта документа на методику выполнения измерения содержания кислоты ацетилсалициловой в таблетках. Интервал определяемых содержаний показателя составляет в пределах от 0,250 до 0,500 г.

Главной задачей данного курсового проекта является разработка такой методики выполнения измерений, с помощью которой можно эффективно, надежно, экономично определить содержание ацетилсалициловой кислоты в таблетках аспирина 0,250 г, 0,325 г и 0,500 г и удостовериться, что продукт является безопасным для здоровья человека.

1. Аналитический обзор литературы

.1 Характеристика изучаемого показателя качества

Ацетилсалициловая кислота - лекарственное средство, оказывающее анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное действие.

Механизм действия и профиль безопасности ацетилсалициловой кислоты хорошо изучены, её эффективность клинически апробирована, в связи с чем данный препарат входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Республики Беларусь.

Ацетилсалициловая кислота является необратимым ингибитором циклооксигеназы - фермента, участвующего в их синтезе. Ацетилсалициловая кислота действует как ацетилирующий агент и присоединяет ацетильную группу к остатку серина в активном центре циклооксигеназы. Это отличает её от прочих нестероидных противовоспалительных препаратов (в частности, диклофенака и ибупрофена), которые являются обратимыми ингибиторами. Структурная формула ацетилсалициловой кислоты представлена на рисунке 1.1.



Рисунок 1.1 - Химическая формула ацетилсалициловой кислоты

Противовоспалительное действие ацетилсалициловой кислоты (и других салицилатов) объясняется её влиянием на процессы, протекающие в очаге воспаления: уменьшением проницаемости капилляров, понижением активности гиалуронидазы, ограничением энергетического обеспечения воспалительного процесса путём торможения образования АТФ и др. Жаропонижающее действие связано также с влиянием на гипоталамические центры терморегуляции. Аналгезирующий эффект обусловлен влиянием на центры болевой чувствительности, а также способностью салицилатов уменьшать альгогенное действие брадикинина. Кроверазжижающее действие аспирина позволяет применять его для снижения внутричерепного давления при головных болях [5].

Ацетилсалициловая кислота представляет собой белые мелкие игольчатые кристаллы или лёгкий кристаллический порошок, мало растворимый в воде при комнатной температуре, растворимый в горячей воде, легко растворимый в спирте, растворах едких и углекислых щелочей.

Ацетилсалициловая кислота при гидролизе распадается на салициловую и уксусную кислоты. Гидролиз проводят при кипячении раствора ацетилсалициловой кислоты в воде в течение 30 мин. После охлаждения салициловая кислота, плохо растворимая в воде, выпадает в осадок в виде пушистых игольчатых кристаллов. Чтобы определить не гидролизовалась ли ацетилсалициловая кислота, используют реакцию с FeCl3. Если ацетилсалициловая кислота гидролизовалась - салициловая кислота, образовавшаяся в результате гидролиза, дает фиолетовое окрашивание.

Ничтожно малые количества ацетилсалициловой кислоты обнаруживаются в реакции с реактивом Коберта в присутствии серной кислоты (2 части серной кислоты, одна часть реактива Коберта): раствор окрашивается в розовый цвет (иногда требуется нагревание). Ацетилсалициловая кислота ведёт себя при этом полностью аналогично салициловой кислоте.

Ацетилсалициловую кислоту получают из салициловой кислоты этерификацией уксусной кислотой.

Ацетилсалициловую кислоту в лаборатории получают взаимодействием салициловой кислоты и уксусного ангидрида в присутствии серной кислоты [6].

Температура плавления 136°С; при 140°С - разлагается. Аспирин плохо растворяется в воде (1, 37 грамма в 100 граммах воды при 20) и эфире, хорошо - в растворах щелочей и карбонатов. Растворы имеют кислую реакцию, устойчив в растворах кислот [7].

Содержание ацетилсалициловой кислоты в таблетках аспирина должно составлять в пределах от 0,250 до 0,500 г[8].

.2 Методы определения изучаемого показателя качества

Для определения количественного содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках аспирина могут применяться следующие методы:

фотоколориметрический метод;

метод ближней ИК-спектроскопии;

метод ионноэксклюзионной хроматографии;

титриметрический метод анализа.

.2.1 Фотоколориметрический метод

Определение салициловой кислоты в таблетках аспирина может проводится с помощью фотоколориметрического метода. Фотоколориметрический метод анализа основан на измерении поглощения света немонохроматического излучения окрашенными соединениями в видимой области спектра. В зависимости от способа измерения концентрации веществ в окрашенных растворах, от применяемой аппаратуры методы фотоколориметрического анализа подразделяются в основном на два вида: визуальные и фотоэлектрические. При визуальном методе, называемом колориметрическим, интенсивность окраски исследуемых растворов сравнивается с интенсивностью окраски стандартных растворов, в которых концентрация вещества известна. При фотоэлектрических методах анализа интенсивность окраски, т. е. погашение (А)окрашенного раствора исследуемого вещества, измеряют с помощью приборов - фотоэлектроколориметров (ФЭК) или спектрофотометра в видимой области спектра.

Методы анализа, связанные с измерением поглощения света (спектрофотометрия, фотоколориметрия) базируются на объединенном законе Бугера - Ламберта - Бера, который устанавливает зависимость между поглощающей способностью исследуемого раствора, концентрацией вещества этого раствора и толщиной поглощающего слоя.

Согласно этому закону погашение (А) раствора прямо пропорционально концентрации раствора поглощающего вещества (С), толщине слоя (b) в сантиметрах и молярному или удельному показателю поглощения (х). Эта зависимость выражается формулой:

А= х\*b\*c (1.1),

где А - погашение раствора;

х - удельный показатель поглощения;- толщина слоя, см;

с - концентрация раствора;

Характерным для фармацевтического анализа последних лет является применение в количественном анализе фармацевтических препаратов таких методов, как фотометрия пламени, дифференциальная спектрофотометрия [8]. Идентификацию ацетилсалициловой кислоты проводят в ультрафиолетовой области спектра при максимуме поголощения при 𝞴= 308 нм. Способ предназначен для определения ацетилсалициловой кислоты, образующей окрашенные комплексы с Fe3+ в водных растворах. Недостатками метода являются высокие пределы обнаружения кислоты (0,02 мг/дм3), большая погрешность определения (15%) [22].

.2.2 Метод ближней ИК-спектроскопии

Одним из методов, широко используемых для экспресс-анализа лекарственных средств, является ИК-спектроскопия в ближней области (14 000 - 4000 см-1). Данный метод включен во все ведущие фармакопеи. С 2011 г. он используется в системе государственного контроля качества лекарственных средств для выявления недоброкачественных и фальсифицированных препаратов. Инфракрасные спектры возникают в результате колебательного (отчасти вращательного) движения молекул, а именно - в результате переходов между колебательными уровнями основного электронного состояния молекул. Поглощение происходит на длине волны, характерной для каждого определенного газа. По инфракрасным спектрам поглощения можно установить строение молекул различных органических (и неорганических) веществ с относительно короткими молекулами: антибиотиков, ферментов, алкалоидов, полимеров, комплексных соединений и др.

По числу и положению пиков в ИК спектрах поглощения можно судить о природе вещества (качественный анализ), а по интенсивности полос поглощения - о количестве вещества (количественный анализ). Основные приборы - различного типа инфракрасные спектрометры [9].

Для исследования ацетилсалицивой кислоты используют ИК-спектры в ближней области (БИК-спектры) полученные с помощью оптоволоконного датчика методом диффузного отражения. Разрешение - 8 см-1, количество сканов - 16, область измерения - от 4 000 до 12 500 см-1, фазовое разрешение - 32, интерполяция - 2, базовая линия - по эталону из тефлона [23].

.2.3 Метод ионноэксклюзионной хроматографии

Хроматографичекие методы исследования находят все большее применение в фармацевтической практике благодаря экспрессности, точности, высокой воспроизводимости, простоте пробоподготовки. Эти качества оказываются незаменимыми при контроле качества и стандартизации фармацевтических препаратов, находящихся в разных формах. Среди хроматографических методов ионоэксклюзионная хроматография (ИЭХ) оказывается наиболее эффективной при определении слабых органических кислот.

Ионоэксклюзионная хроматография применяется для количественного определения индивидуальных лекарственных веществ в смеси; для определения подлинности и количественного содержания лекарственных веществ, входящих в состав сложных лекарственных форм; для определения консервантов, входящих в состав лекарственных форм; для определения этанола в спиртсодержащих лекарственных формах и т.д.

Для выполнения исследования ацетилсалициловой кислоты использовальзуются жидкостные хроматографы Цвет-3006 с кондуктометрическим детектором БИЭ-03 и Kontron-430A со спектрофотометрическим детектором. В качестве сорбентов используют катионообменники марок Aminex Q-15S и Aminex A5, размер колонок составлял 8x300 и 6x250 мм.

Характерными особенностями ионообменной хроматографии являются:

• экспрессность;

• простота пробоподготовки;

• высокая воспроизводимость;

• высокая точность анализа: погрешность измерений ± 5 % относительных легко достигается практически на любой газохроматографической аппаратуре. В специальных условиях достигается погрешность 0.01−0.02 % относительных[10].

.2.4 Метод титриметрии

Титриметрия - это метод количественного анализа, в котором содержание определяемого вещества (C1) рассчитывают на основании закона эквивалентов (C1·V1= C2·V2) исходя из точно измеренного количества (объема - V2) титранта - раствора, затраченного на взаимодействие с определяемым веществом. Титрант добавляют к анализируемому (титруемому) раствору небольшими порциями (процесс титрования) до достижения конечной точки титрования (КТТ), которую устанавливают по изменению цвета индикатора или какого-либо физико-химического свойства раствора. В общем случае КТТ не совпадает с теоретически рассчитанной точкой эквивалентности (ТЭ) (момент титрования, когда достигнуто эквивалентное соотношение реагирующих веществ).

Основным преимуществом титриметрии является возможность использования для целей количественного анализа реакций различных типов: кислотно-основных, окислительно-восстановительных, комплексообразования. Данный метод отличается экспрессностью, высокой точностью полученных результатов (0,1-0,5 %), простотой, возможностью автоматизации (применение полностью автоматизированных высокоточных титраторов) и сравнительно низкой стоимостью, определяемой затратами на необходимые в процессе анализа химические реагенты.

Однако точность определения веществ титриметрическим методом может снизиться при работе со значительно разбавленными анализируемыми растворами, а также при несоблюдении условий выполнения эксперимента, установленных в стандартных методиках выполнения измерений. Основным источником систематических погрешностей в титриметрии является несовпадение конечной точки титрования и точки эквивалентности. Для снижения величины систематической погрешности рекомендуют проводить холостое титрование. Его цель - контроль изменения окраски индикатора. Чувствительность (10-10 моль /дм3) титриметрии зависит от свойств аналита, природы матрицы образца, применяемого способа титрования и фактически определяется чувствительностью аналитической реакции, лежащей в основе метода [11].

Для анализа ацетилсалициловой кислоты используют метод кислотно-основного титрования. Особенности его применения для данного вещества будут описаны в пункте 1.3

.3 Характеристика выбранного метода определения

В данной работе для определения содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках используется метод кислотно-основного титрования. Этот метод титрования применяется для определения ацетилсалициловой кислоты в таблетках аспирина, с различным содержанием основного действующего вещества (от 0,250 до 0,500 г). При помощи данного метода можно титровать смеси, определяя содержание каждого компонента в отдельности. При титровании кислоты основанием происходит постепенное изменение кислотности среды, которое выражается водородным показателем рН.

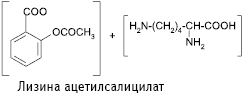
Для установления КТТ в данном методе используют кислотно-основные индикаторы.

При выборе индикатора руководствуются следующими практическими правилами. При титровании слабой ацетилсалициловой кислоты сильным основанием NaOH, необходимо использовать индикаторы, изменяющие окраску в щелочной среде. При выборе индикатора желательно, чтобы изменение окраски было наиболее контрастным и резким. С этой целью в кислотно-основном титровании иногда применяют смешанные индикаторы.

В основе определения содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках лежит метод с применением кислотно-основного индикатора - фенолфталеина.

Кислотно-основные индикаторы реагируют на значение рН. Интервал перехода окраски индикатора находится в диапазоне значений (рk ± 1) и является строго индивидуальной характеристикой. Так, применяемый в работе индикатор, фенолфталеин в кислой среде бесцветен, в интервале рН = 8-10 он приобретает малиновую окраску. На ширину интервала перехода окраски кислотно-основных индикаторов оказывают влияние такие факторы, как температура, наличие в растворе солей, органических растворителей, белковых соединений и др. [12].

При проведении анализа протекает реакция ацетилсалициловой кислоты с гидроксидом натрия, с образование салицилата натрия:





+ NaОН = Na+ + Н2О

Расчет содержания кислоты ацетилсалициловой (X, г) в таблетках проводят по формуле:

Х= (1.2),

где: V- объем раствора гидроксида натрия (0,1 М), пошедший на титрование, мл;- навеска порошка растертых таблеток, взятая для анализа (0,3 г);- средняя масса одной таблетки в граммах, определенная по методике ГФ

ХI, ч. II, С. 156;

К - поправочный коэффициент к концентрации титранта;

Т - титр стандартного раствора по определяемому веществу.

Вся посуда, используемая в эксперименте, должна быть тщательно вымыта - вода должна равномерно смачивать стенки посуды, не оставляя капель. Мерная посуда (колбы, пипетки, бюретки) должна быть предварительно откалибрована, поскольку реальная ёмкость посуды часто отличается от той, которая обозначена на маркировке. Для калибровки посуду взвешивают на аналитических весах, затем заполняют дистиллированной водой и снова взвешивают. По массе воды определяют реальную ёмкость посуды.

Мерные колбы и пипетки нельзя брать за расширенные части, так как от тепла рук происходит расширение стекла, и объём посуды может измениться. Поверхность жидкости в пипетках и мерных колбах имеет вогнутую форму. Отсчёт объёма производится по нижнему краю мениска жидкости в случае прозрачных растворов и по верхнему краю в случае непрозрачных или сильно окрашенных.

Взятие аликвотных частей является ответственной операцией в титриметрическом анализе. Набрав пипеткой определённый объём жидкости дают ему свободно вытечь в колбу. Затем на несколько секунд прикасаются кончиком пипетки к стенке колбы. Выдувать остаток раствора, который всегда остаётся в пипетке не следует.

Рабочее место должно быть хорошо освещено. Под колбу, в которой производят титрование, подкладывают лист белой бумаги. Бюретка должна быть укреплена строго вертикально. Перед заполнением её 2-3 раза ополаскивают раствором титранта. Раствор в бюретку наливают при помощи воронки. Сначала наливают раствора несколько больше нулевого деления, после чего необходимо удалить воздух из кончика бюретки. Если бюретка снабжена резиновой трубкой, то необходимо, отогнув её вверх, выпустить воздух из кончика бюретки. После этого устанавливают уровень жидкости на ноль и обязательно вынимают воронку. Последнее необходимо делать потому, что на воронке всегда остаётся какое-то количество раствора, которое может попасть в бюретку и исказить объём, пошедший на титрование. После того как произведены предварительные приготовления, приступают к титрованию[13].

В пищевой промышленности методами кислотно-основного титрования определяют содержание уксусной кислоты в столовом уксусе, рыбе и продуктах ее переработки, гидрокарбонатную жесткость воды, белок по методу Кьельдаля. Широко применяют данные методы и для контроля производства в химической и текстильной промышленности, в металлургии, в технологии пластмасс и волокон, удобрений. Титрование ведут до достижения конечной точки титрования.

Основными преимуществами титриметрии по сравнению с остальными методами количественного определения ацетилсалициловой кислоты в таблетках аспирина, рассмотренными выше, являются:

· экспрессность;

· достаточно высокая точность полученных результатов (0,1-0,5 %),

· нет необходимости в трудоемкой пробоподготовке;

· простота аппаратурного оформления;

· низкая стоимость, определяемая затратами на необходимые в процессе анализа химические реагенты.

Поэтому самым оптимальным методом для проведения исследования количественного содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках аспирина является метод титриметрии. Он выполняется быстро, с большой степенью точности, не нуждается в сложном оснащении и может использоваться как в лабораториях, так и в аптеках [14].

2. Экспериментальная часть

.1 Объекты и методы исследований

Объектом исследования являются таблетки аспирина с различным содержанием ацетилсалициловой кислоты, соответствующим трем уровням: 0,250 г, 0, 325 г, 0, 500 г. Содержание ацетилсалициловой кислоты в таблетках определяли методом прямого кислотно-основного титрования.

Предметом исследования являются показатели внутрилабораторного смещения отдельной лаборатории, использующей стандартный метод измерений в соответствии с СТБ ИСО 5725-3 [15]: стандартное отклонение повторяемости, внутрилабораторное стандартное отклонение.

Для получения статистических данных провели внутрилабораторный эксперимент, в ходе которого было получено 6 результатов на трех уровнях в условиях повторяемости. Под уровнем будем понимать идентичные образцы лекарственного препарата (таблеток аспирина) с различным содержанием ацетилсалициловой кислоты: 0,250 г; 0,325 г; 0,500 г.

Определение содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках аспирина проводилось в соответствии с блок-схемой, представленной на рисунке 2.1.

Оценка показателей точности проводилась по следующей схеме:

1) Расчет средних значений ячеек (), который осуществляли по формуле (2.1):

 (2.1),

где k - идентификатор для конкретного результата испытаний на уровне j; - количество результатов испытаний, полученных в одной лаборатории на одном уровне.();

 - среднее значение ячейки на уровне j.

2) Расчет меры рассеяния в ячейках.

Для оценки мер рассеяния использовали внутриячейковое стандартное отклонение (Sw), используя формулу (2.2):

 (2.2),

) Анализ результатов на наличие выбросов по критерию Граббса

Рассчитанные данные для каждого диапазона подвергли предварительной обработке, с целью обнаружения выбросов. Для чего использовали числовой метод - критерий Граббса.

Критерий Граббса использовали для проверки одного наибольшего выбросового значения использовали формулу (2.3):

 (2.3),

где  - наибольшее значение на уровне,

 - внутриячейковое среднее значение на соответствующем j-ом уровне.



 -







Рисунок 2.1 - Блок-схема эксперимента

Весы технические лабораторные 2-го класса точности;

спирт этиловый 96 %;

0,1 Н раствор NaOH;

фенолфталеин;

пипетка градуированная, 10 см3.

Щавелевая кислота порошок;

вода дистиллированная;

фиксанал для приготовления раствора 0,1 Н NaOH;

фенолфталеин

колба мерная, 100 см3, 1000 см3

- пипетка градуированная, 20 см3

коническая колба, 50 см3

- бюретка;

расчет концентрации NaOH по формуле:



Бюретка;

коническая колба, 50 см3;

фенолфталеин;

раствор 0,1 Н NaOH.

Расчет содержания кислоты ацетилсалициловой (X, г) в таблетках проводят по формуле:

Х=

Для проверки одного наименьшего выбросового значения используют формулу (2.4):

 (2.4),

где - наименьшее значение на уровне;

 - внутриячейковое среднее значение на соответствующем j-ом уровне.

Для проверки двух наибольших выбросовых значений используют формулу (2.5):

 (2.5),

где 

, 

Для проверки двух наименьших выбросовых значений используют формулу (2.6):

 (2.6),

где , .

Рассчитанные значения критерия Граббса сравнивали с критическими значениями при уровне значимости α=1% и α=5%. Средние значения считаются однородными, если рассчитанные значения не превосходят критические.

4) Расчет оценки .

Оценку  получаем по формуле (2.7):

С”=( (2.7),

где  - внутрилабораторное стандартное отклонение;

- стандартное отклонение повторяемости используемого стандартного метода, рассчитанное по формуле (2.8):

 (2.8),

Значение С” необходимо сравнить с критическим значением, найденным по формуле (2.9):

”krit = (2.9),

где - (1-а) -квантиль распределения  с  степенями свободы;

а = 0,05 - уровень значимости.

В результате сравнения значений оценок  с критическим значением C”krit можно сделать вывод о возможности использования значения стандартного отклонения повторяемости метода измерений  для определения лабораторного смещения всех уровней.

5) Расчет оценки смещения метода.

Оценку смещения метода  рассчитывали по формуле (2.10):

 (2.10),

где  - истинное значение, полученное другим стандартным методом;

 - среднее арифметическое значений ячеек, рассчитанное по формуле (2.1).

Оценка смещения  может иметь как отрицательное, так и положительное значение. Смещение метода считается незначимым при уровне значимости если в доверительный интервал  попадает нулевое значение, значение коэффициента А рассчитывали по следующей формуле (2.11):

 (2.11),

где n - количество измерений в ячейке.

Вариация оценки лабораторного смещения обусловлена разбросом результатов измерений и выражается как стандартное отклонение по формуле (2.12):

 (2.12),

где - стандартное отклонение повторяемости используемого стандартного метода, рассчитанное по формуле (2.8) [16].

.2 Результаты исследований и их обсуждение

) Исходные данные для оценки точности приведены в таблице 1, средние значения ячейки, вычисленные по формуле (2.1), представлены для значений содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках аспирина 0,250 г, 0,325 г и 0,500 г

Таблица 1 - Исходные данные

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Номер измерения | Таблетки аспирина 0, 2500 г | | Таблетки аспирина 0, 3250 г | | Таблетки аспирина 0,5000 г | |
|  | Уровень (j) | | Уровень (j) | | Уровень (j) | |
|  | 1 | | 1 | | 1 | |
| 1 | 0,2564 | | 0,3273 | | 0,5106 | |
| 2 | 0,2540 | | 0,3270 | | 0,5069 | |
| 3 | 0,2542 | | 0,3272 | | 0,5082 | |
| 4 | 0,2547 | | 0,3271 | | 0,5052 | |
| 5 | 0,2550 | | 0,3272 | | 0,5082 | |
| 6 | 0,2528 | | 0,3273 | | 0,5053 | |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Среднее, 0,25440,32720,5074 |  | |  | |  | |

) Значение внутрилабораторного стандартного отклонения рассчитаны по формуле (2.2) и приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Внутрилабораторное стандартное отклонение

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Значение | Таблетки аспирина 0, 2500 г | Таблетки аспирина 0, 3250 г | Таблетки аспирина 0,5000 г |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Внутрилабораторное стандартное отклонение, sw 10-3 | 2,174 | 0,533 | 2,362 |

) Анализ результатов на наличие выбросов по критерию Граббса

Используя рассчитанные данные для каждого из диапазона, провели проверку на наличие выбросов по критерию Граббса, применив формулы (2.3) и (2.4) для проверки одного выбросового значения и формулы (2.5) и (2.6) для проверки двух выбросовых значений. Результаты данного расчета приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Результаты применения критерия Граббса к средним значениям ячеек

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип критерия | Уровень (j) | | | Критические значения статистики Граббса | |
|  | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| Одиночный | | | | | |
| Верхний | 1,702 | 1,689 | 1,878 | Выше 1 % | Выше 5 % |
| Нижний | 1,288 | 1,501 | 1,312 | 1,973 | 1,887 |
| Двойной | | | | | |
| Верхний | 0,289 | 0,609 | 0,291 | Ниже 1 % | Ниже 5 % |
| Нижний | 0,337 | 0,141 | 0,334 | 0,0116 | 0,0349 |

В каждом диапазоне Gp ˂ Gтабл, следовательно, средние значения, представленные разными лабораториями являются однородными, выбросы отсутствуют.

) Оценку Sw получили по формуле (2.7), а значение σr формуле (2.8). Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Оценка Sw

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Таблетки аспирина 0, 2500 г | Таблетки аспирина 0, 3250 г | Таблетки аспирина 0,5000 г |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Значение σr, 10-3 | 1,879 | | |
| Значение оценки Sw, С” | 1,339 | 0, 081 | 1,581 |

Находим критическое значение С” по формуле (2.9):

”krit=11,07/5=2,214

В результате сравнения значений оценок Sw, С” с критическим значением C”krit можно сделать вывод о том, что использованиезначение стандартного отклонения повторяемости метода σr лабораторного смещения, можно использовать для всех диапазонов.

В экспериментальной части были рассчитаны показатели повторяемости, а именно стандартное отклонение повторяемости σr=0,001879, так как оно соизмеримо с рассчитанными значениями внутрилабораторного стандартного отклонения и не превышает его, значит данный показатель можно использовать при разработке методики выполнения измерений содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках. Также в ходе обработки результатов были проверены данные, полученные в условиях повторяемости, а именно содержание ацетилсалициловой кислоты в таблетках аспирина 0,250 г, 0,325 г и 0,500 г, на наличие выбросов по критерию Граббса. Выбросы не выявлены, следовательно, данная методика является пригодной для использования в практических целях, и для научной деятельности, а также может лечь в основу разработки методики измерения содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках.

3. Разработка проекта МВИ

ацетилсалициловая кислота содержание титриметрический

Методика выполнения измерений (МВИ) - совокупность операций и правил, выполнение которых обеспечивает получение результатов измерений с известной погрешностью.

Основные этапы разработки МВИ:

- формулирование измерительной задачи;

предварительный отбор возможных методов решения измерительной задачи;

- выбор метода и средств измерений (в том числе стандартных образцов, аттестованных смесей), вспомогательных и технических средств;

установление последовательности и содержания операций при подготовке и выполнении измерений, обработке промежуточных результатов и вычислении окончательных результатов измерений;

экспериментальная апробация установленного алгоритма выполнения измерений;

выбор показателей точности по СТБ ИСО 5725-1;

организация и проведение межлабораторного и/или внутрилабораторных экспериментов по оценке выбранных показателей точности в соответствии с СТБ ИСО 5725-1 - СТБ ИСО 5725-5;

установление приписанной характеристики погрешности измерения, характеристик составляющих погрешности с учетом требований, содержащихся в исходных данных на разработку МВИ;

разработка алгоритма оценивания неопределенности, составление бюджета неопределенности и ее оценивание;

разработка процедур оценки стабильности получаемых результатов измерений с учетом требований СТБ ИСО 5725-6;

разработка проекта документа на МВИ.

Согласно ГОСТ 8.010 [17], МВИ должна содержать следующие структурные элементы:

1) Назначение МВИ;

2) Метод измерений;

) Показатели точности МВИ;

) Требования к средствам измерений, вспомогательным устройствам, материалам, растворам;

) Условия выполнения измерений;

) Требования к обеспечению безопасности выполняемых работ;

) Требования к обеспечению экологической безопасности;

) Требования к квалификации операторов;

) Операции при подготовке к выполнению измерений;

) Операции при выполнении измерений;

) Операции обработки и вычислений результатов измерений;

) Алгоритм оценивания неопределенности измерения;

) Контроль приемлемости результатов, полученных в условиях воспроизводимости;

) Контроль лабораторного смещения;

) Контроль стабильности результатов измерений в лаборатории;

) Требования к оформлению результатов измерений;

) Приложения.

Кратко рассмотрим, что должно содержаться в этих разделах:

) Назначение МВИ

Приводится характеристика определяемого параметра, перечень анализируемых объектов, на которые распространяется методика, а также интервал определяемых концентраций. Например, в разработанной методике определяемым параметром является ацетилсалициловая кислота в таблетках аспирина.

) Метод измерений

Приводится характеристика и сущность метода с указанием особенностей его реализации. Например, в разработанной методике сущность метода состоит во взаимодействии ацетилсалициловой кислоты с гидроксидом натрия. Количество кислоты рассчитывают по формуле (1.2).

) Показатели точности МВИ

Указываются конкретные значения показателей точности, установленные для данной методики экспериментально-расчетным путем.

) Требования к средствам измерений, вспомогательным устройствам, материалам, растворам.

.1 Средства измерений

Приводится перечень необходимых для реализации методики средств измерений, с указанием действующих ТНПА и технических характеристик.

В разработанной методике используются: мерные колбы, цилиндры, бюретка, пипетки измерительные градуированные, пробирки конические, весы лабораторные аналитические и технические.

Технические характеристики и ТНПА на средства измерений приведены в методике (Приложение А).

.2 Вспомогательные устройства

Приводится перечень необходимых для реализации методики вспомогательных устройств, с указанием действующих ТНПА и технических характеристик. Например, в разработанной методике в качестве вспомогательного устройств используются стаканчики для взвешивания (бюксы), воронки лабораторные, колбы конические для титрования, склянки для хранения проб и растворов с притертыми или пластиковыми пробками, бутыли стеклянные с плотно завинчивающимися крышками, шпатели.

.3 Материалы и реактивы

Приводится перечень необходимых для реализации методики материалов и реактивов, с указанием действующих ТНПА и требуемой чистоты. В разработанной методике используется раствор фелофталеина, натрия гидроокись, спирт этиловый. Полный перечень используемых материалов и реактивов приведен в разработанной методике.

.4 Растворы Описывается порядок приготовления всех видов и типов растворов, используемых при реализации методики, а также условия и сроки их хранения. В методике готовят рабочий раствор гидроокиси натрия и проводят его стандартизацию.

) Условия выполнения измерений

Указываются условия, которые должны поддерживаться при выполнении измерений по данной методике. В разработанной методике необходимо соблюдать определенную температуру.

) Требования к обеспечению безопасности выполняемых работ

Указываются ссылки на инструкции и ТНПА, выполнение которых обязательно для соблюдения требований безопасности при реализации разрабатываемой методики. В методике приведены ТНПА, требования которых подлежат обязательному соблюдению.

) Требования к обеспечению экологической безопасности

Приводится характеристика вредных для окружающей среды факторов, которые могут возникнуть при реализации методики. В разработанной методике рассмотрены аспекты обеспечения экологической безопасности.

) Требования к квалификации операторов

Указываются требования к образованию и специальной подготовке операторов.

) Операции при подготовке к выполнению измерений

Описывается порядок и сущность операций, выполняемых при подготовке к выполнению измерений по данной методике.

Типовой перечень подготовительных операций:

приготовление растворов;

подготовка посуды для анализа;

отбор и подготовка пробы.

) Операции при выполнении измерений

Описывается порядок и сущность всех операций в процессе измерений. Подробное описание приведено в методике.

) Операции обработки и вычислений результатов измерений

Приводится последовательное изложение порядка всех расчетов, в том числе промежуточных. В методике приводится способ определения содержания исследуемого элемента.

) Алгоритм оценивания неопределенности измерения

Содержится ссылка на приложение к документу, где приведена методика оценивания неопределенности результатов измерения.

) Контроль приемлемости результатов, полученных в условиях воспроизводимости

Приводится алгоритм контроля воспроизводимости результатов измерений.

) Контроль лабораторного смещения

Приводится описание порядка оценки лабораторного смещения и интерпретации полученных данных или ссылка на соответствующие документы.

) Контроль стабильности результатов измерений в лаборатории

Приводится описание процедур контроля стабильности повседневных результатов измерений в лаборатории и стабильности результатов измерений, полученных в условиях воспроизводимости, а также используемые для этих целей методы. В методике даются ссылки на соответствующие пункты ТНПА, в которых контролируются показатели точности.

) Требования к оформлению результатов измерений

Указывается форма представления результатов количественного химического анализа по данной методике. В работе расписан вид представления результата измерения и какие данные должны к этому прилагаться (форма результата).

Результат количественного химического анализа по данной методике представляют по формуле 3.1:

(Х± 2\*uc), г (3.1),

где Х - результат анализа, г;

- коэффициент охвата для выбранного уровня доверия р=0,95; c - суммарная неопределенность, г.

Результаты измерений оформляются по форме, установленной действующей в лаборатории системой регистрации данных, в которой должна быть следующая информация:

наименование (шифр) пробы;

дату проведения измерений;

результаты измерений, включая все необходимые данные и промежуточные расчеты;

результаты параллельных измерений;

средний результат измерений;

расхождение между параллельными определениями;

вывод о приемлемости;

результат количественного химического анализа;

фамилию оператора.

17) Приложения

Дополнительные данные и процедуры, использование и выполнение которых необходимо для реализации методики, приводят в приложениях, которые могут быть обязательные, рекомендуемые или справочные.

Приложение содержит методику расчета неопределенности;

Проект методики выполнения определения содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках титриметрическим методом приведен в приложении А.

Заключение

В ходе проделанной работы была проанализирована научно техническая литература о таком показателе, как количественное содержание ацетилсалициловой кислоты в таблетках, были рассмотрены различные методы его определения содержания в лекарственных средствах. Были вкратце приведены их характеристики и описаны достоинства и недостатки.

Титриметрический метод был выбран, как наилучший, и для него была разработана методика определения содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках титриметрическим методом, что и является результатом данной курсовой работы. Интервал определяемых концентраций показателя: от 0,250 до 0,500 г.

В данной курсовой работе на создание проекта методики выполнения измерений подробно представлены правила и порядок разработки данного документа. В самой методике подробно описано необходимое аппаратурное оснащение, требуемые вспомогательные устройства, материалы и реактивы, а также приведены на них действующие ТНПА. В тексте приведены способы приготовления растворов, необходимых для реализации методики. Также описан принцип определения содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках, на котором и основывается сама методика. Для обеспечения безопасности работ даны ссылки на ТНПА, которые следует соблюдать, описаны требования к квалификации оператора и условиям проведения измерений. Также в методике присутствует информация о записи результатов измерения.

Экспериментальная часть выполнена с целью проверки и подтверждения пригодности метода титриметрии для определения содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках. Для этого были проанализированы и подвержены испытаниям таблетки аспирина 0,250 г, 0,325 г и 0,500г. В результате проведенных испытаний и последующих расчетов внутрилабораторных стандартных отклонений, стандартного отклонения повторяемости и проверки на наличие выбросов по критерию Граббса, метод кислотно-основного титрования для определения содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках был выбран как наилучший, и на его основе была разработана методика выполнения измерения содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках титриметрическим методом. Интервал определяемых содержаний ацетилсалициловой кислоты в таблетках составляет от 0,250 г до 0,500 г.

Разработанная методика выполнения измерений может быть использована как основополагающий документ при исследовании лекарственных средств, имеющих в своем составе ацетилсалициловую кислоту, на количественное содержание данного вещества в препарате.

Список использованных источников

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. / В.Г. Беликов, - В 2 частях. Часть 1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. - М.: Высш. шк., 1993. - 432 с.

. Глущенко Н.Н. Фармацевтическая химия: Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений / Н.Н. Глущенко, Т.В. Плетенева, В.А. Попков; Под ред. Т.В. Плетеневой. - М.: Издательский центр "Академия", 2004. - 384 с.

. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Ацетилсалициловая кислота / М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.М. Танашян, - Москва, 2003. - 87 с.

. Об обеспечении единства измерений: Закон Республики Беларусь, 5 сентября 1995 г., № 3848 ХII: в ред. Закона Республики Беларусь от 04.01.2010 г. // Эталон - Беларусь [http://pravo.by] / Национальный центр правовой информации РБ. - Минск, 2012.

. Нифантьев И.Э., Ивченко П.В. Практикум по органической химии. Методическая Разработка для студентов факультета биоинженерии и биоинформатики. / И.Э. Нифантьев, П.В. Ивченко, - Москва, 2006. - 187 с.

. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник / В.А. Рабинович, З.Я. Хавин, - Л.: Химия., 1977 - 126 с.

. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. / Г. Дайсон, П. Мей - Москва: Мир, 1964. - 660 с.

. Способ определения свободной салициловой кислоты в аспирине (RU 2456580): G01N21/79 - фотометрическое титрование /Авторы патента: Григорьева Л.А., Чернова Н.А., Ященко Н.Н. / Вледельцы патента: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова"

. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. Применение метода ближней инфракрасной спектроскопии для идентификации лекарственных средств / Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л., Степанова Е.В., Вахтель А.В., Долбнев Д.В., Азимова И.Д. -Новосибирск, 2008.-N 6.-27-29 с.

. Мироненко В.Ф., Андреева Н.Г., Капустин Н.А., Гарбер Ю.Н. Хроматографическое разделение и идентификация компонентов смеси карбонових кислот, их эфиров, кетонов и спиртов / В.Ф. Мироненко, Н.Г. Андреева, Н.А. Капустин. - Москва, 2002.- 90 с.

11. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Общие методы контроля лекарственных средств / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», под общ. ред. А.А. Шерякова - Молодечно: Типография «Победа», 2008 - Т.1. - 471 с.

12. Шачек Т.М., Дубоделова Е.В. Химико-аналитический контроль промышленных и продовольственных товаров. Химические и электрохимические методы / Т.М. Шачек, Е.В. Дубоделова. - Минск: БГТУ, 2012. - 118 с.

. Крешков А.П. Основы аналитической химии / А. П. Крешков - Москва: 1970 уч.- т. 2, с. 138 с.

. Сливкин А.И., Брежнева Т.А. Практикум по фармацевтической химии: методическое пособие по специальности 060108 «Фармация» / сост. А.И. Сливкин, Т.А. Брежнева, Е.Ф. Сафонова. - Воронеж: Воронежский государственный университет, 2006. - с. 76

. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 3. Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений: СТБ ИСО 5725-3-2002. - Введ. 01.07.2003. - Минск: Госстандарт: Белорус. гос. ин-т стандартизации и сертификации, 2000. - 36 с.

. Шачек Т.Н., Егорова З.Е. Современные методы и приборы измерения характеристик промышленной и пищевой продукции: учеб.- метод. Пособие для студентов специальности 1-54 01 03 «Физико-химические методы и приборы контроля качества продукции» / Т.Н. Шачек, З.Е. Егорова.- Минск: БГТУ, 2013.-71с.

. Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения: ГОСТ 8.010-99. - Введ. 01.06.2001. - Минск: Госстандарт, 2000. - 24 с.

. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Общие принципы и определения: СТБ ИСО 5725-1-2002. - Введ. 01.07.2003. - Минск: Госстандарт: Белорус. гос. ин-т стандартизации и сертификации, 2000. - 26 с.

. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений: СТБ ИСО 5725-2-2002. - Введ. 01.07.2003. - Минск: Госстандарт: Белорус. гос. ин-т стандартизации и сертификации, 2000. - 54 с.

. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 4. Основные методы определения правильности стандартного метода измерений: СТБ ИСО 5725-4-2002. - Введ. 01.07.2003. - Минск: Госстандарт: Белорусский государственный институт стандартизации и сертификации, 2000. - 31 с.

. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 5. Альтернативные методы определения прецизионности стандартного метода измерений: СТБ ИСО 5725-5-2002. - Введ. 01.07.2003. - Минск: Госстандарт: Белорусский государственный институт стандартизации и сертификации, 2000. - 57 с.

. Янатовская Т.М., Кузнецова Л.В., Акопян Н.Л. "Количественное определение смесей салициловой и ацетилсалициловой кислот", Тез. докл. II Всесоюзн. конф. "Катализ и каталитические процессы химико-фармацевтических производств", М., 1989, с. 105-108

. Балыклова К.С., Титова А.В., Садчикова Н.П., Родионова О.Е. Анализ таблеток ацетилсалициловой кислоты методом ИК-спектроскопии в ближней области/ Балыклова К.С., Титова А.В., Садчикова Н.П., Родионова О.Е. Крешков - Москва: 2009, с. 118 с.

## 24. Посуда и оборудование лабораторные стеклянные. Типы, основные параметры и размеры: ГОСТ 25336-82. Введ. 01.01.84. - Москва: ИПК Издательство стандартов, 2004. - 106 с.

25. Вода дистиллированная. Технические условия: ГОСТ 6709-72. Введ. 01.01.74. - Москва: Стандартинформ, 2007. - 11с.

## 26. Реактивы. Гидроксид натрия. Технические условия: ГОСТ 4328-77. - Введ. 01.01.79. - Москва: ИПК Издательство стандартов, 2001. - 14 с.

## . Этиловый спирт. Технические условия: ТУ 6-09-17-10-77. - Введ. 01.01.90. - Москва: Государственный комитет СССР по стандартам, 1989. - 17 с.

## . Реактивы. Щавелевая кислота тв. Технические условия: ГОСТ 22180-76.. - Введ. 01.07.73. - Москва: Стандартинформ, 1977. - 7 с.

## . Реактивы. Фенолфталеин. Технические условия: ГОСТ 4919.1-77. - Введ. 01.01.77. - Москва: Государственный комитет СССР по управлению качеством продукции и стандартам, 1979. - 12 с.

30. Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны: ГОСТ 12.1.005-88. - Введ. 01.01.89. - Москва: Стандартинформ, 2006. - 48 с.

. Система стандартов безопасности труда. Пожарная безопасность. Общие требования: ГОСТ 12.1.004-91. - Введ. 01.07.92. - Москва: Стандартинформ, 2006. - 68 с.

. Система стандартов безопасности труда. Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды.