**Качественный и количественный анализ двухкомпонентной лекарственной формы**

**1. Пропись**

Дана лекарственная форма следующего состава:

Новокаина 0,25

Кальция хлорида 0,3

Воды для инъекций до 100 мл

Rp: Novocaini 0,25chloridi 0,3pro injectionis ad 100 ml

M.D.S

**2. Виды аптечного контроля**

Согласно приказа МЗ РФ 214 от 16.07.97. - «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках», данная лекформа должна обязательно подвергаться внутриаптечному контролю: письменному, органолептическому, контролю при отпуске, опросному и физическому, полному химическому контролю

Письменный контроль заключается в оформлении паспорта письменного контроля. В паспорте должны быть указаны: дата изготовления, номер рецепта (номер больницы, название отделения), наименований взятых лекарственных веществ и их количества, число доз, подписи изготовившего, расфасовавшего и проверившего лекарственную форму.

Все расчеты должны производиться до изготовления лекарственной формы и записываться на обратной стороне паспорта. Паспорт заполняется немедленно после изготовления лекарственной формы, по памяти, на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций.

Ведение паспортов письменного контроля, если лекарственные формы изготавливаются одним и тем же лицом, так же является обязательным. В этом случае паспорт заполняется в процессе изготовления лекарственной формы.

Паспорта письменного контроля сохраняются в аптеке в течение двух месяцев.

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

Пример заполнения паспорта

Лицевая сторона Оборотная сторона

Дата изготовления Novocaini 0,25chloridi

Общий объем 100 мл

Номер рецепта

Подписи:

Приготовившего.

Проверившего.

Опросный контроль применяется выборочно. Проводится после изготовления фармацевтом не более пяти лекарственных форм.

При проведении опросного контроля провизор-технолог называет первое входящее в лекарственную форму вещество, а в лекарственных формах сложного состава указывает также его количество, после чего фармацевт называет все взятые лекарственные вещества и их количества.

Органолептический контроль заключается в проверке лекарственной форм по показателям: внешний вид («Описание»), запах, однородность, отсутствие механических включений. Результаты органолептического контроля регистрируются в журнале.

Физический контроль выполняется провизором-аналитиком и заключается в проверке общей массы или объема лекарственной формы, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в данную лекарственную форму. При проверке лекарственных форм контролируется также качество укупорки.

Нормы отклонений, допустимых при изготовлении лекарственной формы регламентируются «Инструкцией по оценке качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке», утвержденной приказом МЗ РФ №305 от 16.10.97 г.

Химический контроль выполняется только провизором-аналитиком и заключается в оценке качества изготовления лекарственного средства по показателям «Подлинность», «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» (качественный анализ) и «Количественное определение» (количественный анализ) лекарственных веществ, входящих в его состав.

Контроль при отпуске заключается в проверке соответствия упаковки лекарственного средства физико-химическим свойствам входящих в его состав ингредиентов, указанных в рецепте доз лекарственных веществ возрасту больного, номера на рецепте и на этикетке, фамилии больного на квитанции, этикетке и рецепте; оформления ЛС действующим требованиям.

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

**3. Физические свойства ингредиентов**

Новокаин (Прокаина гидрохлорид)

С13Н20N2O2•HCl М.в. 272,78



Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса. На языке вызывает чувство онемения.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, мало растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.chloridum

Кальция хлорид М.в. 219,08

Описание. Бесцветные кристаллы без запаха, горько-соленого вкуса. Препарат очень гигроскопичен, на воздухе расплывается.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, вызывая при этом сильное охлаждение раствора, легко растворим в 95% спирте.

На основании изучения физических свойств ингредиентов можно предположить, что данная лекарственная форма должна представлять собой прозрачный и бесцветный раствор без запаха.

**4. Химические свойства ингредиентов**

Новокаин (Прокина гидрохлорид) - органическое вещество, является солью слабого основания и сильной кислоты.

А. Обесцвечивание раствора калия перманганата:

,05 г. препарата растворяют в 2 мл воды, прибавляют 3 капли разведенной серной кислоты и 1 мл 0,1 н раствора перманганата калия; фиолетовая окраска моментально исчезает (отличие от совкаина).

Б. Выделение основания новокаина:

,2 г препарата растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора едкого натра; выделяется бесцветный маслянистый осадок.

А. Образование азокрасителя за счет наличия незамещенной первичной ароматической аминогруппы:

Б. Новокаин, вступая во взаимодействие с альдегидами, например, с п-диметиламинобензальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты образует шиффовы основания желтого или оранжевого окрашивания.

В. Являясь сложным эфиром, новокаин при взаимодействии с гидроксиламином в щелочной среде образует гидроксамовую кислоту.

После подкисления хлороводородной кислотой и прибавления раствора хлорида железа (III) образуются гидроксамат железа, имеющий вищневое окрашивание.

Г. Первичная ароматическая аминогруппа новокаина вступает в реакцию конденсации с 2,4 - динитрохлорбензолом, образую цвиттер - ионы (соединения с хиноидной структурой).

Появляется желто-оранжевое окрашивание после добавления этого реактива, раствора гидроксида натрия и нагревания. Окрашенное соединение извлекается хлороформом после подкисления уксусной кислотой.

Д. Новокаин за счет первичной ароматической аминогруппы под действием хлороформа и спиртового раствора гидроксида натрия образует изонитрил - вещество, имеющее тошнотворный запах.

Е. Продукты конденсации новокаина с гексаметилентетрамином в присутствии концентрированной серной кислоты обладают слабой фиолетовой флюоресценцией.

Ж. С пергидролем и концентрированной серной кислотой новокаин образует соединение сиреневого окрашивания.

З. Со смесью концентрированных серной и азотной кислотами новокаин образует оранжево-красное окрашивание.

Реакция обнаружения хлорид - ионов:

Связанная хлороводородная кислота дает реакцию с AgNO3 с образованием белого творожистого осадка, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака



С раствором серебра нитрата хлорид-ион в азотно-кислой среде образует белый творожистый осадок, который растворяется в аммиаке с образованием аммиаката.

Кальция хлорид - неорганическое вещество, является солью слабого основания и сильной кислоты.

На ион кальция

фармакопейные реакции ГФ XI

А. Образование оксалата кальция:

К 1 мл раствора соли кальция прибавляют 1 мл раствора оксалата аммония; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.



Б. соль кальция, смоченная хлористоводородной кислотой и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет.

) нефармакопейные реакции

А. образование гексацианоферрата(II) - кальция-аммония-калия\_2+K\_4 (Fe CN)+NH4Cl=KNH4Ca [Fe(CN)6]↓+3KCl

Реакция обнаружения хлорид - ионов:

К 2 мл раствора хлорида прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 раствора нитрата серебра; образуется белыйтворожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака.



С раствором серебра нитрата хлорид-ион в азотно-кислой среде образует белый творожистый осадок, который растворяется в аммиаке с образованием аммиаката.

**5. Количественное определение ингредиентов**

Новокаин

Новокаин по ГФ Х количественно определяют нитритометрией с использованием внутренних индикаторов нейтральный красный или тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

Титрант - натрия нитрит 0,1 м в солянокислой среде образует с новокаином соль диазония.

Реакция протекает медленно, поэтому раствор натрия нитрита прибавляют при интенсивном перемешивании в начале титрования со скоростью 2 мл в минуту, а в конце титрования (когда остается прибавить 0,5 мл раствора) - со скоростью 0,05 мл в минуту. Конец титрования определяют по изменению окраски индикатора (в случае нейтрального красного - от малиновой к синей, а тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим - от красно-фиолетовой к голубой).

Кальция хлорид по ГФ X определяют методом комплексонометрии с использованием индикатора кислотный хром темно-синий



Титрант - 0,05 М раствор трилона Б (ЭДТА Na2) связывает находящиеся в растворе ионы цинка в комплексное соединение.

В эквивалентной точке, когда все ионы кальция будут связаны в комплексное соединение металл - ЭДТА Na2, титрант вступает во взаимодействие с ионами кальция в комплексе металл - индикатор, так как он обладает меньшей константой устойчивости. Происходит разрушение комплекса металл - индикатор и образование более устойчивого комплекса металл - трилон Б, при этом красно-фиолетовая окраска раствора переходит в синюю окраску свободного индикатора:



Приготовление титрантов

Раствор натрия нитрита М.м. 69,00

Приготовление:

,3 г натрия нитрита растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

Установка титра:

Около 0,2 г (точная навеска) сульфаниловой кислоты, дважды перекристаллизованной из воды и высушенной при температуре 120 град. С до постоянной массы, помещают в толстостенный стакан, прибавляют 0,1 г натрия гидрокарбоната, растворяют в 10 мл воды, прибавляют 60 мл воды, 10 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 1 г калия бромида и при постоянном перемешивании титруют раствором нитрита натрия, прибавляя его в начале со скоростью 2 мл в минуту, а в конце титрования по 0,05 мл через 1 минуту. Титрование проводят, поддерживая температуру раствора до 100С. Используют внутренний индикатор тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим. Титрование ведут до перехода окраски от красно-фиолетовой к голубой.

После расчета практической концентрации находят поправочный коэффициент.

Раствор трилона Б (0,05 моль/л)

C10H14N 2Na2O8•H2O М.м. 372,24

Приготовление:

,8 г трилона Б растворяют в воде, доводят объем раствора водой до 1 л и фильтруют.

Установка титра:

Около 3,27 г. (точная навеска) металлического цинка (марки ЦВ или ЦО) растворяют в 40 мл разведенной серной кислоты в мерной колбе вместимостью 1 л и по растворении доводят объем раствора водой до метки.

Точно отмеривают из бюретки 25 мл приготовленного раствора цинка, прибавляют 5 мл буферного раствора рН 9,5-10,0, около 0,1 г индикаторной смеси эриохрома черного Т, 70 мл воды, перемешивают и титруют раствором (0,05 моль/л) трилона Б (от фиолетового до ярко-синего окрашивания).

После расчета практической концентрации находят поправочный коэффициент.

Буферный раствор рН 9,5-10,0

г. аммония хлорида растворяют в 200 мл воды, прибавляют 350 мл 25% раствора аммиака и доводят объем раствора водой до 1 л.

Срок годности 3 мес.

**6. Методика количественного определения в лекарственной форме**

Новокаин:

Методика.

К 1 мл ЛФ прибавляют 2-3 мл воды, 1 мл разведенной соляной кислоты, 0,2 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и при 18-20°С титруют 0,1 м раствором натрия нитрита, добавляя его в начале со скоростью 2 мл в минуту, а в конце титрования (когда остается прибавить 0,5 мл раствора) - со скоростью 0,05 мл в минуту до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую.

Расчеты.

Расчет молярной массы эквивалента:

Фактор эквивалентности fэ=1;

Мэ(нов)=Мr(нов)= 272,78 г./моль

Расчет титра:





Для количественного определения можно использовать также реакцию электрофильного замещения за счет первичной ароматической аминогруппы.

Новокаин можно определить также по хлороводородной кислоте методом алкалиметрии вариантом нейтрализации (титрование ведется в присутствии хлороформа для извлечения выделяющегося основания).

Кальция хлорид

Методика:

Около 0,8 г препарата (точная навеска), отвешенные в закрытом бюксе, растворяют в воде, переносят в мерную колбу емкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и тщательно перемешивают.

К 25 мл приготовленного раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора 0,1 г индикаторной смеси или 7 капель раствора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 моль раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

Расчеты.

Расчет молярной массы эквивалента:

Фактор эквивалентности fэ=1/2

Мэ(CaCl2) =Мr(CaCl2) = 219,08 г./моль

Расчет титра:





Кальция хлорид можно также определить Аргентометрически, титрант серебра нитрат.

**7. Допустимые пределы содержание ингредиентов**

Расчеты отклонений производят в соответствии с приказом №305 от 16.10.97 «О допустимых нормах отклонений».

Отклонение, допустимое в общем объеме жидкой лекарственной формы при изготовлении массо-обьемным способом при прописанном объеме 10 мл, составляет 3% т.е. ± 3 мл и объем может находиться в пределах от 97 мл до 103 мл.

Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении массо-объемным способом: для новокаина, прописанная масса которого 0,25 г, отклонение составляет 3% т.е. 0,014 г. Масса новокаина должна находиться в пределах от 0,243 г. до 0,257 г.

Для кальция хлорида, прописанная масса которого 0,3 г, отклонение составляет 3% т.е. 0,018 г. Масса кальция хлорида должна лежать в пределах от 0,291 г. до 0,309 г.

**8. Отпуск лекарственной формы**

Больному данная лекарственная форма отпускается в ампуле. На ампуле указывается название препарата, доза, способ применения, срок годности. Так как в состав входят лекарственные вещества общего списка, то сигнатура не выписывается, рецепт в аптеке не остается, а отдается больному, на котором ставиться номер анализа, подписи приготовившего и проверившего. Все это делается в соответствии с приказом МЗ РФ №530 от 04.08.82 и №673 от 22.12.89 «О порядке лекарственного обеспечения населения».

**9. Условия хранения**

Требования к условиям хранения различных групп ЛВ находятся в зависимости от их физико-химических свойств и воздействия различных факторов внешней среды. Они регламентируются «Инструкцией по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения», утвержденной приказом МЗ РФ №377 от 13 ноября 1996 г.

Согласно ГФ Х

Хранение лекарственной формы: в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, с пробками, залитыми парафином, в сухом месте.

Неправильное хранение ЛФ может привести к изменению химического состава или физических свойств компонентов прописи. Эти процессы приводят к постепенной потере фармакологической активности или к образованию примесей, изменяющих направленность фармакологического действия.

**Список литературы**

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: 4.1. Общая фармацевтическая химия; Ч. 2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. - Пятигорск, 2003. - 720 с. Издание третье, переработанное и дополненное.

. Государственная Фармакопея СССР X издание.-М.: Медицина, 1968.-1079с;

. Государственная Фармакопея СССР XI издание.-М.: Медицина, 1987.Т.1, Т.2.-450с;

. Лабораторные работы по фармацевтической химии. Учеб. пособие для фармацевтических ин-тов./В.Г. Беликов, Е.Е. Вергейчик, В.Е. Годяцкий и др./ Под редакцией В.Г. Беликова. - М: Высш. школа., 1989 г. - 375 с.

. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. - 1200 с: ил.

. Мелентьева Г.А., Антонова Л.В, Фармацевтическая химия: Учебник. - 2-е изд., перераб. и доп: - М.: Медицина, 1993. - 576 с.

. Приказ МЗ РФ №214 от 16.07.97 г. «О контроле качества лекарственных средств изготовляемых в аптеке»;

. Приказ МЗ РФ №305 от 16.10.97. г. «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».

. Приказ МЗ РФ №377 от 13.11.1996 г. «Об утверждении инструкции по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения»

. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. - 6-е изд. перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 664 с: ил.