

Дисциплина
«Методы фармакопейного анализа»

**ВИДЫ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ
ОДНОКОМПОНЕНТНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ.**

лекция 10

(лектор: доцент, к.фарм.н. Солодунова Г.Н.)

АНАЛИТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

В качестве объекта изучения фармацевтической химии выступает лекарственное вещество. Согласно терминологическому словарю, лекарственное вещество – это лекарственное средство, представляющее собой индивидуальное химическое соединение или биологически активное вещество.

Аналитический контроль лекарственных форм в аптечных учреждениях нормируется «Инструкцией по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках», а именно, всеми видами внутриаптечного контроля. Особую сложность представляет химический контроль – качественный и количественный анализ.

Для фармацевтического анализа важное значение имеет агрегатное состояние ЛФ. От него зависят отбор пробы и подготовка ее к выполнению анализа.

ЛФ по агрегатному состоянию классифицируют на:

- твердые (порошки, таблетки, суппозитории, драже, гранулы и др.);
- жидкие (истинные и коллоидные растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, капли, линименты и др.);
- мягкие (мази, гели, кремы, капсулы и др.); газообразные (аэрозоли, газы).

Лекарственные формы могут содержать одно, два, три и более ЛВ. Поэтому различают одно-, двух-, трех-, и т.д. компонентные лекарственные смеси. Используют также термин «многокомпонентные лекарственные формы», если в них содержится несколько ЛВ.

При оценке качества выполняют испытания на подлинность и количественное определение каждого из ЛВ, входящих в состав ЛФ.

При выполнении испытания подлинности ЛФ, содержащихся в однокомпонентных ЛФ, обычно используют те же химические реакции, что и для соответствующих субстанций.

Аналитический контроль лекарственных форм

При оценке качества выполняют испытания на подлинность и количественное определение каждого из ЛВ, входящих в состав ЛФ.

При выполнении испытания подлинности ЛФ, содержащихся в однокомпонентных ЛФ, обычно используют те же химические реакции, что и для соответствующих субстанций.

- Испытанию на *чистоту* подвергают, как правило, *только растворы для инъекций*.
- Устанавливают *прозрачность и окраску (цветность) раствора, рН среды* или щелочность (кислотность) растворов, а также
- *допустимые пределы примесей тяжелых металлов*. Наиболее потенциально опасным путем поступления тяжелых металлов в организм человека являются различного рода инъекции. Поэтому необходимо устанавливать допустимые нормы содержания тяжелых металлов и вводить их;
- ФС (ФСП) на инъекционные ЛФ, в том числе плазмозамещающие растворы, средства для парентерального питания.

Иногда жидкие ЛФ содержат, кроме ЛВ, различные стабилизаторы, антибактериальные добавки, т. е. представляют собой растворы нескольких компонентов.

При анализе таблеток, драже, гранул, линиментов, мазей, пилюль, капсул, включающих даже одно ЛВ, как правило, его предварительно отделяют от основы или наполнителя.

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ОДНОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Во всех фармакопеях мира важное место отведено анализу ЛФ. Около 30% частных ФС содержат требования к качеству инъекционных растворов, таблеток, драже, мазей, присыпок. Подавляющее большинство из них включает одно ЛВ.

Испытания на подлинность выполняют с помощью химических реакций, указанных в ФС на индивидуальные вещества, входящие в состав жидких и сухих ЛФ.

- Некоторые ЛВ предварительно извлекают из ЛФ органическими растворителями, а затем выполняют испытания.
- Иногда раствор жидкой ЛФ выпаривают досуха, а затем с остатком выполняют одно или несколько испытаний на подлинность.
- Растворы солей органических оснований, как правило, предварительно нейтрализуют щелочами, а затем основания извлекают органическими растворителями.

Таблетки и драже перед испытанием на подлинность растирают в порошок, взбалтывают с водой или другим растворителем и фильтруют.

Иногда реактив добавляют непосредственно к порошку растертых таблеток или извлекают ЛВ и выполняют испытания с остатком после удаления органического экстрагента.

ОСОБЕННОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОМ

Особенности определения подлинности экспресс-методом

Основное отличие определения подлинности экспресс-методом от макроанализа заключается в использовании малых количеств исследуемых смесей без их разделения. Анализ выполняют капельным методом в микропробирках, фарфоровых чашках, на часовых стеклах, при этом расходуется от 0,001 до 0,01 г порошка или 1-5 капель исследуемой жидкости. Для упрощения анализа достаточно проведения одной реакции для вещества, причем наиболее простой, например для атропина сульфата достаточно подтвердить наличие сульфат-иона, для папаверина гидрохлорида – хлорид-иона классическими методами.

Особенности количественного экспресс-анализа

Количественный анализ может быть выполнен титриметрическими или физико-химическими методами. Титриметрический экспресс-анализ отличается от макрометодов расходом меньших количеств анализируемых препаратов: 0,05-0,1 г порошка или 0,5-2 мл раствора, причем точную массу порошка можно отвешивать на ручных весах; для повышения точности можно использовать разбавленные растворы титрантов: 0,01-0,02 моль/л. Из физико-химических методов в аптечной практике широко используется экономичный метод рефрактометрии при анализе концентратов, полуфабрикатов и других лекарственных форм.

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ОДНОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Из мазей ЛВ предварительно экстрагируют эфиром, кислотой или другим растворителем. Для этого мазь обрабатывают разведенной серной, хлороводородной или уксусной кислотой при перемешивании и нагревании на водяной бане, затем охлаждают и фильтруют. Фильтрат испытывают с помощью химических реакций на соответствующие ионы или функциональные группы.

Масляные растворы перед выполнением испытаний растворяют в бензоле, петролейном эфире, хлороформе или ЛВ извлекают смесью растворителей. Подлинность извлеченного ЛВ подтверждают либо по температуре плавления (самого ЛВ или его производного), либо цветными или осадочными реакциями, либо с помощью тонкослойной хроматографии.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ОДНОКОМПОНЕНТНЫХ ЛФ

Количественный анализ однокомпонентных ЛФ выполняют в несколько этапов.

1. Отбор пробы и взятие навески.

При анализе твердых (таблетки, драже, гранулы) и жидких (растворы, сиропы) ЛФ обычно руководствуются общими правилами отбора проб:

- Вначале отбирается необходимое количество таблеток (драже) или жидкости.
- Затем после перемешивания или растирания отвешивают навеску. Процесс растирания необходим для получения гомогенной массы.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ОДНОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

- Не подвергают растиранию только таблетки, покрытые оболочкой, и драже. ЛВ в них распределено неравномерно, и колебания в массе отдельных таблеток будут значительно влиять на результаты определения. Количественный анализ таких лекарственных форм проводят из определенного числа таблеток (драже).

2. Подготовка лекарственной формы к анализу.

На этом этапе проводят растворение (иногда с нагреванием). Растворяют навеску в мерной колбе, доводят растворителем до метки и отбирают аликвотную часть для выполнения измерения. Выбор растворителя осуществляется с учетом растворимости ЛВ. Для растворения жидких ЛФ чаще всего применяют воду, а масляных растворов - этиловый и метиловый спирты, бензол, петролейный эфир.

3. Извлечение лекарственного вещества из лекарственной формы. Для разделения компонентов ЛФ используют различные способы: фильтрование, центрифугирование, экстракцию, а также экстракцию в сочетании с отгонкой. Наиболее часто для отделения ЛВ применяют фильтрование. Для разделения используют также экстракцию в сочетании с бумажной хроматографией или ТСХ.

4. Создание условий, необходимых для выполнения определения.

Чаще всего необходимо дополнительное создание специальных условий, которые диктуются прежде всего методом, с помощью которого проводят количественную оценку ЛВ в данной ЛФ.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ОДНОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

5. Выполнение измерений

по определению содержания лекарственного вещества. Количественный анализ может быть осуществлен гравиметрическим, титриметрическими, физико-химическими и биологическими методами.

- Гравиметрический метод в анализе лекарственных форм применяют редко, поскольку он весьма трудоемок и длителен во времени.
- Титриметрические методы используют наиболее часто для количественной оценки ЛВ в ЛФ. Возможность применения титриметрических методов определяется следующими основными факторами: доступностью способов установления точки эквивалентности; дозировкой ЛВ в ЛФ, влиянием растворителей, наполнителей...
- Фотометрические (спектрофотометрия, фотоколориметрия) методы чаще всего применяют для определения малых количеств ЛВ в ЛФ. (группы биологически активных веществ и их синтетических аналогов, как антибиотики, гормоны, витамины и др.)
- Экстракционно-фотометрическим методом анализируют ЛФ, содержащие ЛВ, представляющие собой органические основания и их соли.
- Турбидиметрия, рефрактометрия. Для количественной оценки содержания некоторых алкалоидов в растворах для инъекций используют турбидиметрию.
- Биологические методы используют для количественной оценки в ЛФ некоторых сердечных гликозидов.
- Микробиологически определяют активность ряда антибиотиков.



КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Большинство разделов ФС на ЛФ по своему объему и содержанию мало отличаются от соответствующих разделов ФС на ЛВ. Но есть и некоторые характерные особенности. Главная из них заключается в том, что многие ЛФ представляют собой многокомпонентные системы. Они либо содержат два или несколько ЛВ, либо одно ЛВ в сочетании с различными по химической структуре вспомогательными веществами.

Поэтому вначале необходимо выбрать условия, позволяющие анализировать одно в присутствии другого, или предварительно отделить их друг от друга и от вспомогательных веществ. При этом следует иметь в виду, что каждый из компонентов смеси характеризуется определенными физическими и химическими свойствами. Они могут вызывать различные процессы взаимодействия (например, явления адсорбции, гидролиза и т.д.). Все это усложняет процесс количественного определения компонентов.

Сложной операцией является разделение ингредиентов, содержащихся в ЛФ, и выделение индивидуальных ЛВ. Для этого необходимы различные (нередко трудоемкие) методы экстракции и разделения. Поэтому там, где это возможно, стремятся использовать методики, позволяющие анализировать компоненты смеси при совместном присутствии.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ БЕЗ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ СМЕСИ

Титриметрический анализ лекарственной смеси, включающей два ингредиента и более, можно выполнить без разделения компонентов. При этом используют титриметрические методы, основанные на различии свойств веществ, содержащихся в смеси (кисотно-основных свойств, констант комплексообразования, произведений растворимости и др.).

Чаще всего применяют методы, основанные на одновременном титровании суммы двух компонентов. Затем количественно определяют содержание одного из этих компонентов, используя методы, основанные на свойствах, присущих только данному веществу. Расчет производят по разности между количеством миллилитров титрантов (одинаковой молярности), затраченных на первое и второе титрование.

- Так, при наличии в смеси солей органических оснований (гидрохлоридов, гидробромидов, гидройодидов) и галогенидов (хлориды натрия, калия) титруют вначале *аргентометрически сумму гидрогалогенидов и галогенидов* (индикатор бромфеноловый синий), а затем методом *нейтрализации определяют связанную кислоту* (индикатор фенолфталеин). Содержание галогенида устанавливают по разности.
- Первичные ароматические амины (производные л-аминобензойной кислоты, сульфаниламиды) в отсутствие других окисляющихся компонентов избирательно определяют методом *нитритометрии*. Этим же методом после предварительного гидрирования можно определять *нитропроизводные* (левомицетин).

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ БЕЗ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ СМЕСИ

- Комплексонометрию используют тогда, когда один из компонентов смеси представляет собой соль кальция, магния, цинка, ртути или других тяжелых металлов.
- Кислотно-основное титрование смесей основано на различии констант диссоциации компонентов.
- Ступенчатое кислотно-основное титрование, основанное на последовательном определении компонентов смеси в одной пробе с использованием различных индикаторов.
- Методом неводного титрования можно количественно определять без разделения двухкомпонентные ЛФ. Способ заключается в титровании каждого ингредиента в том растворителе, в котором проявляются только его кислотные или основные свойства.



КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СМЕСЕЙ ПОСЛЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ

Разделение смеси с помощью экстракции основано на различии растворимости компонентов в воде и в органических растворителях или на различии кислотно-основных свойств. По этому принципу Л В могут быть распределены на группы.

- Неорганические вещества, как правило, *нерастворимы в органических растворителях*. Оксиды металлов нерастворимы в воде, но растворимы в кислотах. Соли большинства неорганических кислот и щелочных, щелочно-земельных и тяжелых металлов (за исключением сульфатов кальция и бария) хорошо растворимы в воде.
- Органические кислоты алифатического ряда, оксикислоты, аминокислоты, как правило, *растворимы в воде*. Ароматические кислоты (бензойная, салициловая, ацетилсалициловая) *практически нерастворимы (мало растворимы) в воде и растворимы в органических растворителях*.
- Соли органических кислот (лимонной, уксусной, молочной, глюконовой, бензойной, салициловой), натриевые соли барбитуратов, сульфаниламидов *растворимы в воде и нерастворимы* в таких органических растворителях, как хлороформ, эфир.
- Все органические основания обычно *растворимы в органических растворителях*. Однако они мало растворимы или практически нерастворимы в воде. Большинство органических оснований и алкалоидов растворимы в растворах кислот (с образованием солей).

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СМЕСЕЙ ПОСЛЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ

- Соли органических оснований хорошо растворимы в воде, этаноле и, как правило, *нерастворимы* в таких органических растворителях, как эфир, хлороформ. Некоторые из солей органических оснований, в том числе алкалоидов (кокаина гидрохлорид, папаверина гидрохлорид), растворимы и в воде, и в хлороформе.
- Фенолы растворимы в щелочах с образованием фенолятов (феноксидов). Простые одноатомные и двухатомные фенолы легко растворимы в воде. Фенолы более сложной химической структуры, как правило, в воде *нерастворимы*. Некоторые азотсодержащие соединения (сульфаниламиды, алкилуреиды сульфокислот, циклические уреиды) растворимы в щелочах с образованием натриевых солей.

Используя указанное различие в растворимости ЛВ, можно осуществить разделение компонентов ЛФ следующими методами:

1. При наличии в смеси ЛВ, хорошо растворимых в воде и практически в ней *нерастворимых*, разделение осуществляют обработкой смеси водой с последующим фильтрованием.
2. ЛВ, растворимые в органических растворителях, не смешивающихся с водой (хлороформ, эфир), можно отделять от ЛВ, *нерастворимых* в этих растворителях. Разделение выполняют путем экстракции хлороформом или эфиром.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СМЕСЕЙ ПОСЛЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ

3. ЛВ, растворимые в органических растворителях, можно отделять от некоторых алифатических кислот и производных фенолов
4. Для отделения ЛВ, растворимых в хлороформе или эфире, от органических оснований последние предварительно нейтрализуют кислотами. Полученные соли оснований остаются в водном растворе.
5. Соли органических оснований можно предварительно превратить в основания путем нейтрализации связанных кислот щелочами. Образующиеся органические основания затем экстрагируют хлороформом или эфиром.
6. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) особенно широко применяют при разделении лекарственных форм, содержащих практически все группы лекарственных веществ. Разделение с помощью ТСХ сочетают с количественным определением непосредственно на хроматограммах или после элюирования веществ, используя для этих целей различные методы.

Если, пользуясь описанными методами, удастся количественно разделить компоненты смеси, то каждый из них затем определяют тем или иным титриметрическим методом. При разделении смесей, содержащих три компонента и более, нередко получают двухкомпонентные экстракты веществ с одинаковой растворимостью. Их анализируют методами осаждения или кислотно-основного титрования, последовательно определяя каждый из компонентов.

**Возникшие вопросы по материалам лекции
просьба направлять на почту**

gn_solodunova@mail.ru

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!