

ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ

Изготовление лекарственных форм в аптеках ограничивается сжатыми сроками, оценку их качества осуществляют экспресс-методами



Согласно приказу № 214 в аптеке предусмотрены следующие виды контроля: письменный, опросный, органолептический, физический, химический и контроль при отпуске.

Химический контроль заключается в определении подлинности (качественный анализ) и количественного содержания лекарственных средств, входящих в состав препаратов.

Для выполнения качественного и количественного анализа препаратов в условиях аптеки были разработаны приемы экспресс-анализа.

Задача экспресс-анализа: провести анализ, используя минимальное количество препарата, реактивов, времени при достаточной точности анализа. Характерная особенность: возможность проведения анализа без изъятия изготовленного лекарства.

Основные требования,

предъявляемые к экспресс-анализу:

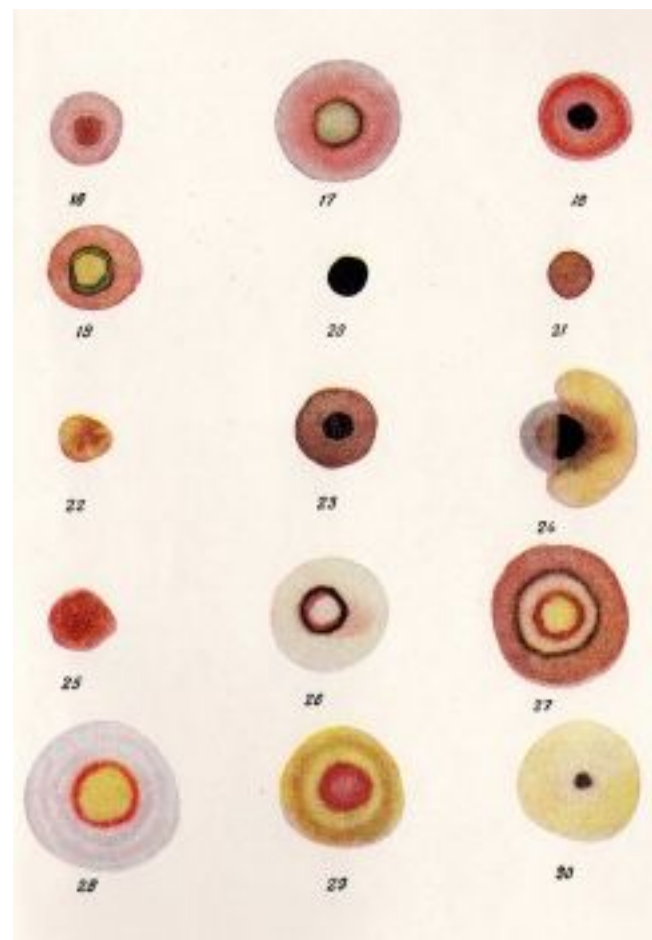
- Точность,**
- Чувствительность,**
- Избирательность,**
- простота, быстрота выполнения** (методы, желательно, должны быть одностадийными, титриметрические – желательно варианты прямого титрования),
- Экономичность** (расход минимальных количеств лекформ и реактивов)
- Возможность выполнения в условиях аптеки** (например, применяемые реактивы должны быть нетоксичны; физико-химические методы применяются те, которые не требуют сложной аппаратуры – рефрактометрия, фотоколориметрия, потенциометрия).
- Возможность проведения анализа без изъятия** приготовленной лекарственной формы.

Качественный экспресс анализ

Для определения подлинности веществ используют цветные, флуоресцентные реакции или осадочные.

Реакции выполняют капельным методом, расходуя от 0,001 до 0,01 г порошка или 1-5 капель жидкости.

Реакции проводят на фильтровальной бумаге, в фарфоровых чашках, на часовых стёклах, на фарфоровой лодочке или в тигле.





Планшетка для капельных реакций предназначена для проведения химических реакций капельным методом. Планшетка представляет собой пластину из органического стекла с 16 ячейками. Двенадцать пронумерованных ячеек предназначены для проведения капельных реакций. Четыре ячейки, две из которых соединены каналом, предназначены для опытов с электрическим током. Для увеличения наглядности капельных реакций в состав набора входит фоновый экран. Его белую сторону используют для проведения цветных реакций, а на черной проводят реакции идущие с выпадением белых осадков.

Техника выполнения внутриаптечного экспресс-анализа

На фильтровальной бумаге проводят реакции, в результате которых образуются окрашенные соединения, если при этом не требуется применения концентрированных кислот или оснований. Для выполнения реакций, исследуемое вещество набирают пипеткой оттянутым концом и прикасаются им к фильтровальной бумаге. Тем же методом наносят реактив в центре полученного пятна или рядом с ним. В месте контакта реагирующих веществ образуется ожидаемое окрашивание.

Реакции, в результате которых образуются осадки белого цвета, выполняют на часовых или предметных стеклах, помещенных на темную поверхность.

Реакции с концентрированными кислотами и основаниями проводят на фарфоровых лодочках.

Реакции, протекающие с выделением газообразных веществ, проводят с использованием реактивных бумажек (пропитанных свинца ацетатом, реактивом Несслера, лакмоидом и др.).

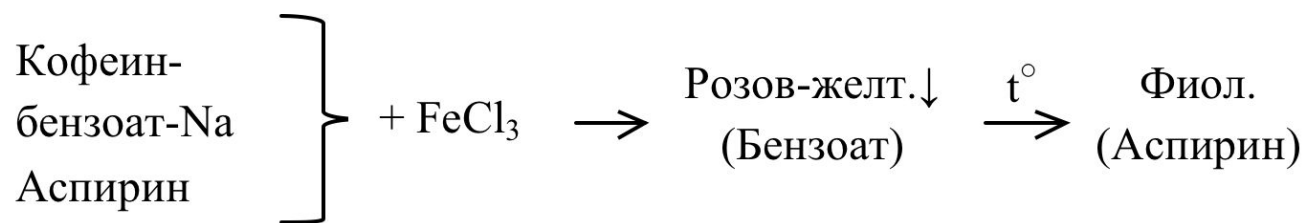
Анализ неорганических ЛС сводится к идентификации катионов и анионов. При анализе органических ЛС используют анализ по функциональным группам, а также как групповые, так и специфические реакции.

При анализе многокомпонентных лекарственных форм возможны **различные варианты идентификации** лекарственных веществ при совместном присутствии.

1. Компоненты не мешают определению друг друга – при использовании специфических реакций на ионы или функциональные группы.

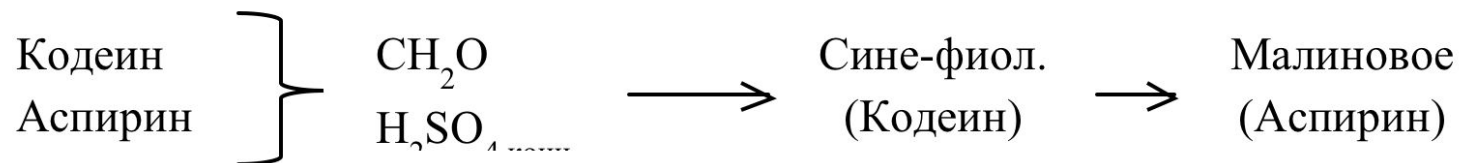
2. Используется реактив,
который реагирует вначале с
одним компонентом, затем с
другим.

А) Кофеин-бензоат натрия
Ацетилсалициловая кислота

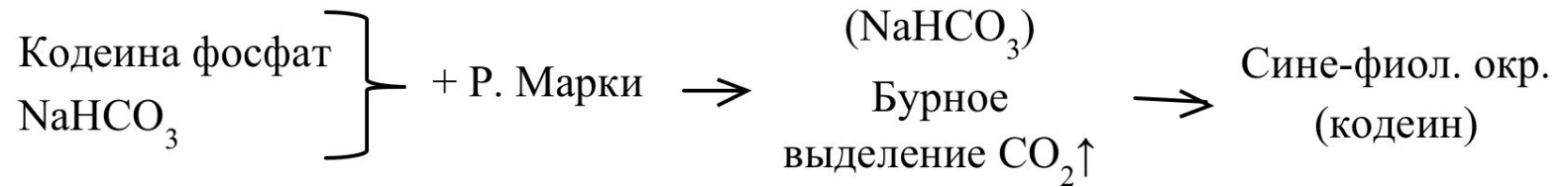


Б) Кодеин

Ацетилсалициловая кислота

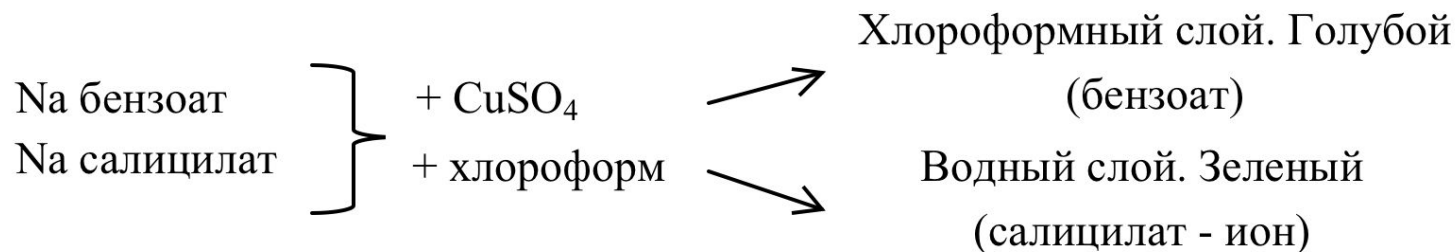


В) Кодеин фосфат Натрия гидрокарбонат



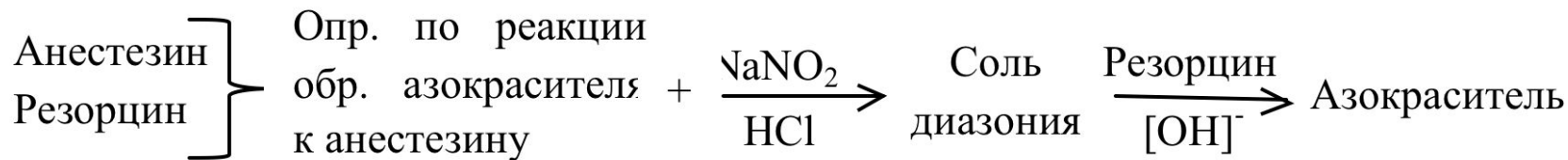
3. Реактив реагирует с обоими компонентами, но продукты взаимодействия легко можно разделить.

Натрия бензоат
Натрия салицилат

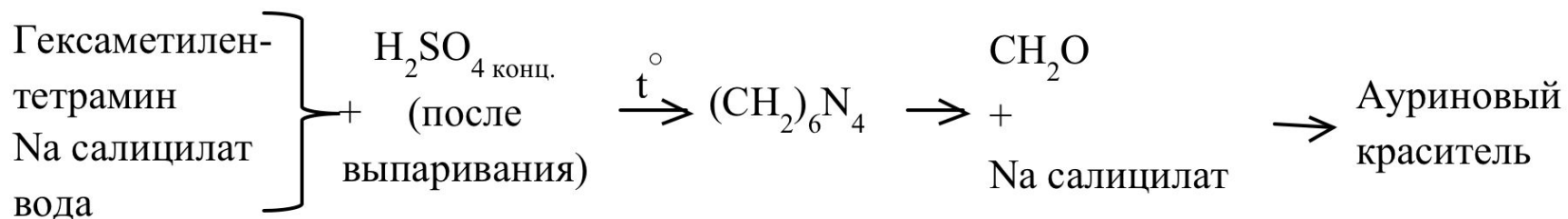


4. Один из компонентов смеси в присутствии реактива дает цветную реакцию на другой компонент.

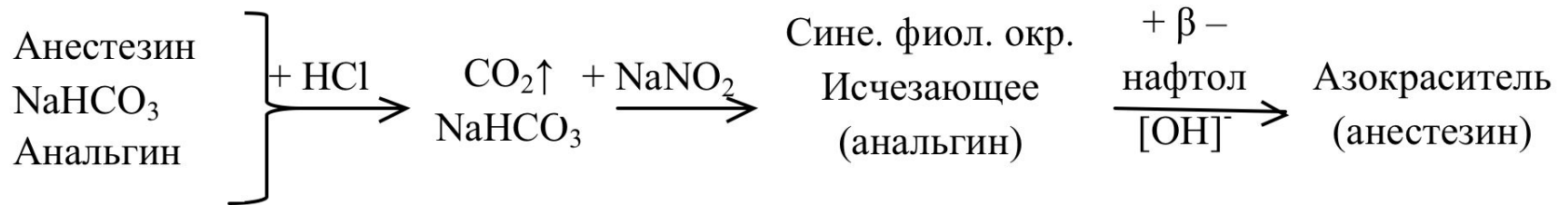
**А) Анестезин
Резорцин**



Б) Гексаметилентетрамин Натрия салицилат



5. При добавлении реактивов для обнаружения одного компонента последовательно открывают остальные.



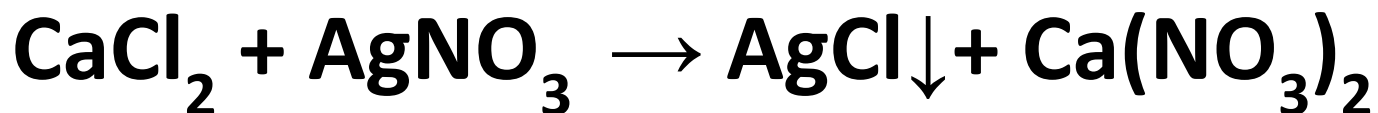
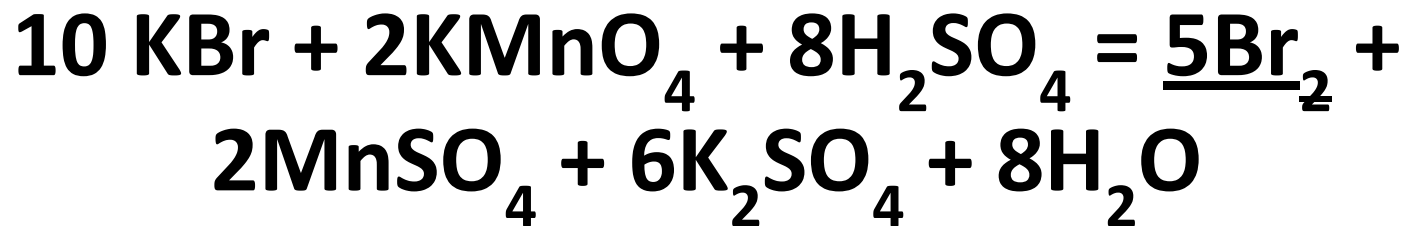
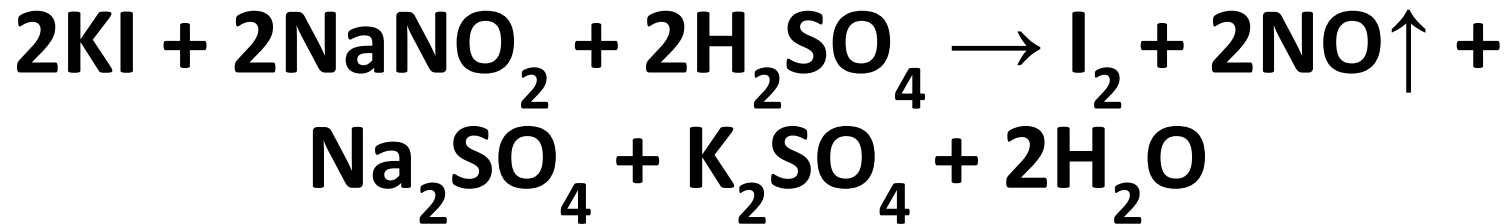
**6.Обнаружение лекарственных
веществ возможно с использованием
их различий в окислительных или
восстановительных свойствах.**

CaCl₂
KI
KBr
вода

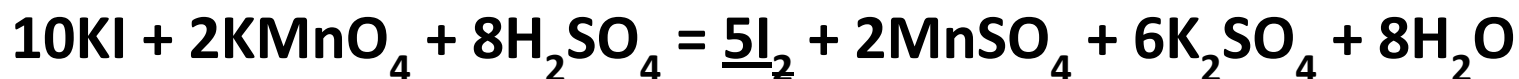
} KI

Наиболее
сильный
восстановитель

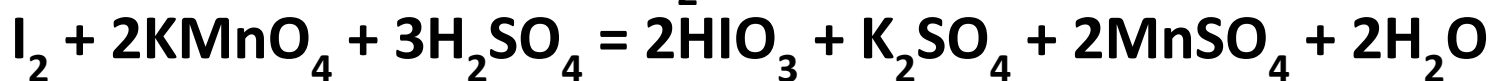
FeCl₃ или NaNO₂ ?



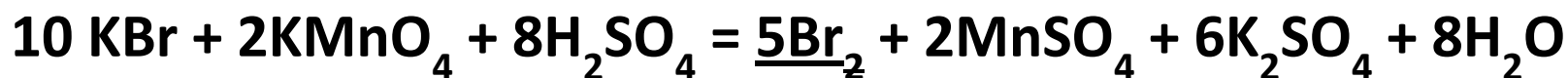
Возможно определить с KMnO_4 ~ к смеси добавлять по каплям:



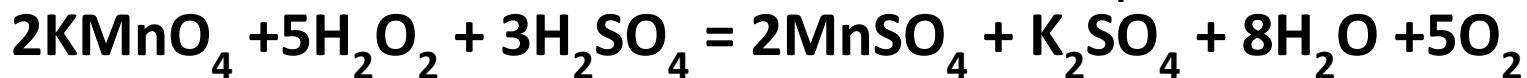
При дальнейшем добавлении KMnO_4 идет более глубокое окисление I_2 до бесцветного йодат-иона.



Затем Br^- :



После окисления Br^- избыток KMnO_4 обесцвечивают:



Cl^- - слабый восстановитель

Обнаружить по реакции с AgCl .

Кислота аскорбиновая ***Глюкоза***

Аскорбиновая кислота более сильный восстановитель, чем глюкоза, поэтому сначала окисляют аскорбиновую кислоту в более мягких условиях, например, $+AgNO_3$.

Или $+2-3$ к. H_2O_2 и раствора NH_3 с нагреванием 2-3 минуты. Затем охлаждают, добавляют 1 мл реактива Фелинга, нагреваем, получаем $Cu_2O \downarrow$.

7. Один компонент в присутствии другого обнаружить можно только после разделения

а) Экстракция

Для разделения используют воду, растворы кислот, щелочей, органические растворители (спирт, эфир, хлороформ). В полученных экстрактах определяют каждый из компонентов.

б) Хроматография

Для разделения и идентификации используется широко хроматография ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ.

в) Выпаривание

Йод

Калия йодид

Йод }
KI } йод выпаривать; и провести
реакции на $K^+ I^-$

8. Для качественного анализа применяют также физические и физико-химические методы.

- Поляриметрия
- Рефрактометрия
- Флуориметрия –
флуоресценция
после облучения или
проведения реакции
- Хроматография.



Количественный экспресс-анализ

Количественный
экспресс-анализ в условиях
аптеки предусматривает
определение содержания
ингредиентов в лекарствах
титриметрическими и
физико-химическими
методами.



Титриметрические экспресс-методы имеют следующие особенности:

- ❑ Используются титрованные растворы различных концентраций: 0,1; 0,05; 0,02; 0,01 моль/л.
- ❑ Навески жидких препаратов для титрования (1-3 мл) берут пипетками, навески порошков – на ручных аптечных весах (0,05 – 0,1 г).
- ❑ Навески мазей – на заранее тарированной пергаментной бумаге взвешивают на ручных аптечных весах с точностью до 0,01 г.



- ❑ Навеску берут с таким расчетом, чтобы на титрование расходовалось 1-3 мл титрованного раствора.
- ❑ Для титрования используют микробюретки с делениями 0,02 мл или пипетки на 2,5 и 10 мл с делениями 0,05 мл.
- ❑ Титрование проводят в склянках на 10-20 мл.



Количественный анализ без разделения компонентов смеси

1. Применение методов, основанных на
одновременном титровании суммы двух
компонентов с последующим
определением одного из этих компонентов
другим методом.

Расчет производят по разности между
количеством миллилитров титрантов,
затраченных на первое и второе титрование

Пилокарпина гидрохлорид
Натрия хлорид

2.Один из компонентов смеси может быть определен окислительно-восстановительным методом при отсутствии в смеси других окисляющихся компонентов.

Например, анальгин или аскорбиновую кислоту в смеси часто определяют йодометрически.

Фенолы, резорцин – броматометрически.
Первичные ароматические амины определяют нитритометрически или броматометрически.

3.Использование кислотно-основного титрования для определения смесей веществ с различными константами диссоциации.

При титровании сильных кислот сильными основаниями (и, наоборот) вблизи конца титрования происходит резкий скачок рН. При титровании слабых кислот, слабых оснований или их солей скачок рН значительно меньше.

Применяют ступенчатое кислотно-основное титрование, основанное на последовательном определении компонентов с использованием различных индикаторов.

Для выбора индикатора рассчитывают значение pH в точке эквивалентности с использованием констант ионизации. При выборе индикатора для последовательного титрования необходимо учитывать вклад каждого компонента в суммарную величину pH раствора.

Чем больше K_a (то есть, чем меньше pK_a), тем сильнее кислота, где

K_a - константа диссоциации;

pK_a – показатель.

Рассчитывают значение pH_1 в первой точке эквивалентности по формуле:

$$pH_1 = \frac{pKa_1 + pKa_2}{2}$$

Во второй точке эквивалентности pH_2 рассчитывают по формулам для титрования индивидуальных веществ.

При кислотно-основном титровании смесей веществ, близких по свойствам, эквивалентную точку лучше устанавливать потенциометрически. Кривая потенциометрического титрования быть использована для подбора индикатора.

Ближкие по свойствам вещества удобно определять в среде неводных растворителей, в которых изменяются величины констант ионизации, что позволяет смеси не разделять.

Лекарственная форма: **Натрия гидрокарбонат**

Натрия бензоат

Для определения можно применить ступенчатое титрование:

pKa угольной кислоты = 6,52

pKa бензойной кислоты = 4,16

Вначале титрую натрия гидрокарбонат. Рассчитанное значение pH в первой точке эквивалентности составляет

$$pH = \frac{6,52 + 4,16}{2} = 5,34$$

Метиловый красный 4,2 – 6,2 кр-ж
Метиловый оранжевый 3,0 – 4,4 кр-ж

Используют метиловый красный.

К смеси добавляют м/кр → титруют HCl до ярко-розового.

По первой ступени рассчитывают содержание NaHCO_3 .

К оттитрованному раствору добавляют эфир и метиловый оранжевый и титруют HCl до розового окрашивания водного слоя при взбалтывании.

По второй ступени рассчитывают Na бензоат. Аналогичным образом можно подобрать условия определения некоторых смесей.

При титровании смеси кислот или оснований с различными константами диссоциации вначале титруются более сильные кислоты (основания), затем более слабые.

Количественный анализ после предварительного разделения компонентов

**Используя различия в
растворимости лекарственных
веществ, разделение компонентов
лекарственных смесей можно
осуществить методами:**

1. При наличии в смеси веществ, хорошо растворимых в воде и практически в них не растворимых, разделение осуществляют обработкой смеси водой с последующим фильтрованием. На фильтре остаются не растворимые в воде вещества.

Так можно отделять растворимые в воде соли от других веществ.

2. Лекарственные вещества, растворимые в органических растворителях, несмешивающихся с водой (хлороформ, эфир), можно отделять от веществ, нерастворимых в этих растворителях. Путем экстракции хлороформом или эфиром отделяют ароматические кислоты и органические основания.

3. Вещества, растворимые в органических растворителях, можно отделять от некоторых алифатических кислот; производных фенолов; и от солей органических оснований.

Кислоты и фенолы действием щёлочи превращают в Na соли и феноляты, а затем растворителем не смешивающимся с водой (CHCl_3 , эфир) извлекают вещества, растворимые в этих растворителях (например, органические основания).

4. Для отделения органических кислот от органических оснований последние обрабатывают кислотами; получаются соли оснований, растворимые в воде; а органические кислоты можно экстрагировать хлороформом или эфиром.

=====

После разделения проводятся титриметрические или физико-химические методы определения. Растворитель обычно удаляют, остаток растворяют в спирте или в воде и определяют.

Расчеты содержания компонентов

Количественное определение проводят различными способами. Используют прямое, обратное, заместительное титрование, определение по разности.

Часто проводится контрольный опыт, чтобы учесть влияние индикатора, или титрованного раствора, или примесей в реагентах, на результаты опыта.

Если вещества, входящие в лекарственную форму, титруют в сумме, и раздельное определение невозможно или затруднительно, то расчет количественного содержания проводят по среднему ориентировочному титру $T_{\text{ср}}$. Это масса смеси определяемых веществ (г), соответствующая 1 мл титранта.

$$T_{\text{ср.}} = \frac{a_1 + a_2 + \dots + a_n}{\frac{a_1}{T_1} + \frac{a_2}{T_2} + \dots + \frac{a_n}{T_n}}$$

a_1, a_2, \dots, a_n – прописанные массы первого, второго, ... n компонентов;

T_1, T_2, \dots, T_n – титр первого, второго, ..., n компонента.

Используются расчеты также и по условным титрам. Они используются при определении комплексных эквимолекулярных соединений, состоящих из 2 веществ, кофеин – бензоат Na, эуфиллин, протаргол и другие. Определить их можно по условному титру, рассчитанному на одно из веществ, входящих в состав препарата.

$$T_{\text{усл}} = \frac{T * 100}{C \%}$$

Например, при определении кофеин – бензоата натрия анализ проводят по бензоату натрия (его должно быть 58 – 62%). Титр находится в пределах 0,02484 – 0,02324. Поэтому нужно знать содержание Na бензоата в препарате. Если не известно, то расчеты ведут по средней величине (60%).

Расчеты в количественном экспресс-анализе можно упростить, применяя факторы титрования (Φ). Фактор титрования включает навеску (a) и титр исследуемого вещества (T). Значения факторов можно рассчитать:

$$\text{в процентах} - \Phi = \frac{T \cdot 100}{a},$$

$$\text{в граммах} - \Phi = \frac{T \cdot v}{a}.$$

Последующий расчет концентрации или массы сводится к вычислению произведения $X = \Phi * v * K$, где K – коэффициент поправки.

Во всех аптеках обязательному количественному анализу подвергаются концентраты. Они содержат одно вещество, анализируют как обычный водный раствор высокой концентрации, который перед выполнением определения разбавляют. Для быстроты расчетов результатов титриметрии разработаны таблицы.

Пользуясь этими таблицами, можно по объему затраченного титранта судить о соответствии содержания лекарственного вещества допустимым нормам отклонений.

Из физико-химических методов для экспресс-анализа широко применяется рефрактометрия, фотоколориметрия.

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**



