

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования**

«Оренбургский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ

РЕФЕРАТ

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАТЬИ

Выполнил: студент

21ф группы

Абзелилова З.З.

Проверил:

старший

преподаватель

Кузьмичева Н.А.

Оренбург, 2023

Содержание:

Введение.....	3
Структура фармакопейной статьи.....	5
Заключение	26
Список используемой литературы.....	27

Введение

Термин «фармакопея» происходит от греческих слов *pharmakon* — лекарство, *яд* и *ποιέω* — делаю. Это название не сразу укоренилось за официальными документами, регулирующими качество лекарств. Вначале они назывались диспенсаториями (от лат. *dispensare* — развешивать, распределять) и антидотариями (руководство по противоядиям). Термин «фармакопея» впервые был применен в сочинении, вышедшем в 1546 г. в Лионе («*Pharmacopoea Lugdunensis*»).

Фармакопея - это официальное руководство для фармацевтов (провизоров), содержащее описание свойств, проверки подлинности и качества, условий хранения. В настоящее время фармакопеи существуют почти во всех странах мира, издаются они также правительственными органами, составляются с привлечением ученых и отражают достижения фармацевтической науки данного государства. Первые фармакопеи издавались на латинском языке, общепринятом тогда для научных работ.

Фармакопея представляет собой свод общих фармакопейных статей на методы анализа лекарственных средств (ЛС), общие требования к лекарственным формам и методам их испытаний, методам оценки качества ЛС растительного и биологического происхождения и др. и фармакопейные статьи – стандарт качества конкретных ЛС.

Государственная фармакопея (ГФ) – это своего рода норматив, который имеет юридическую силу на территории определенной страны, а его соблюдение оберегается органами государственного надзора. Абсолютно все рекомендации, положения и требования, присутствующие в ней, обязательны для исполнения всеми предприятиями, деятельность которых связана с производством, хранением, реализацией или назначением препаратов. За нарушение и игнорирование правил,

содержащихся в документе, физическому лицу или организации грозит уголовное наказание в рамках действующего законодательства.

ГФ состоит из общих фармакопейных статей (ОФС) и фармакопейных статей (ФС).

Фармакопейная статья является «лицом» лекарственных средств, фармацевтических субстанций, лекарственного растительного сырья, вспомогательных веществ, реактивов и др., поэтому для работы с ними необходимо знать строение статьи.

Цель: изучить структуру фармакопейной статьи

Задачи:

1. Рассмотреть термин «фармакопейная статья»
2. Рассмотреть структуру фармакопейной статьи на примере ФС.2.2.0014.15 «Натрия хлорид»

Структура фармакопейной статьи

Государственная фармакопея (ГФ) – сборник общих и частных фармакопейных статей, устанавливающих требования к качеству лекарственных средств, лекарственного растительного сырья, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Основу Государственной фармакопеи составляют общие и частные фармакопейные статьи. Общие фармакопейные статьи описывают принятые в фармакопейном анализе общие положения, методы анализа или включает в себя перечень нормируемых показателей и методов испытаний определенной лекарственной формы. Частные фармакопейные статьи определяют уровень требований к конкретным лекарственным средствам.

Фармакопейная статья (ФС) – технический нормативный правовой акт, документ, устанавливающий к качеству лекарственных средств, фармацевтических субстанций, лекарственного растительного сырья, вспомогательных веществ, реактивов, упаковочных материалов, используемых в промышленном производстве, аптечном изготовлении лекарственных средств, к стандартным образцам, используемым при проверке качества лекарственных средств, методам контроля за качеством, их упаковке, условиям и срокам хранения.

Рассмотрим структуру фармакопейной статьи на примере ФС.2.2.0014.15 «Натрия хлорид» :

Названия. Кроме названий на русском языке, приводится также латинское название. Это название может использоваться вместо русского названия, равно как и любой другой синоним, который признан эквивалентным компетентным уполномоченным органом.

В фармакопейной статье приведено название лекарственного средства на русском – Натрия хлорид, а также на латинском – Natrii chloridum.

Относительные атомные и молекулярные массы.

Относительная атомная масса (А.м.) или относительная молекулярная масса (М.м.) указываются, когда это необходимо, в начале частной фармакопейной статьи. Относительную атомную массу, относительную молекулярную массу, молекулярную формулу и графическую формулу приводят как информационный материал.

Молекулярная масса хлорида натрия – 58,44, а молекулярная формула – NaCl.

Вводная часть фармакопейных статей. В вводной части, идущей после названия монографии, приводится официальное определение субстанции, готового лекарственного средства или иного продукта, являющегося предметом частной фармакопейной статьи.

В ФС.2.2.0014.15 вводная статья отсутствует .

Пределы содержания. Если указаны пределы содержания, то это пределы, полученные с использованием метода, указанного в разделе «Количественное определение».

Согласно фармакопейной статье лекарственное средство содержит не менее 99,0 % натрия хлорида NaCl в пересчете на сухое вещество для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов.

А также – содержит не менее 99,5 % натрия хлорида NaCl в пересчете на сухое вещество для субстанции, предназначенной для

производства лекарственных препаратов для парентерального применения и глазных капель.

Производство. Информация в разделе «Производство» призвана привлечь внимание к некоторым важным аспектам процесса производства и необязательно является исчерпывающей. Содержащиеся в ней инструкции адресованы производителю. Они могут относиться, например, к материалам, к процессу производства, к его валидации и контролю, к постадийному контролю, а также к испытаниям, которые производитель должен проводить перед выпуском для каждой серии продукта или для выбранных серий. Эти положения обязательно должны быть подтверждены посредством анализа конечного продукта. Компетентным уполномоченным органом может быть установлено, что приведенные вышеуказанные аспекты были выполнены. Такое заключение может быть сделано на основании проверки полученных от производителя данных или при инспектировании производства, или при испытании соответствующих образцов.

Отсутствие раздела «Производство» не означает, что аспекты процесса производства, отмеченные выше, не требуют внимания. Любой описанный в частной фармакопейной статье продукт должен производиться в соответствии с принципами надлежащей производственной практики (GMP) и соответствующими международными соглашениями, а также национальными и наднациональными законами, распространяющимися на продукты, предназначенные для использования в медицине.

В разделе «Производство» в частной фармакопейной статье на вакцину могут быть указаны свойства штамма и тестовые методы для подтверждения этих свойств. Эти методы приводятся для информации в качестве примера.

Описание (свойства). Указывают характеристики физического состояния и цвет лекарственного средства; если необходимо, приводят информацию о запахе и гигроскопичности.

Твердые субстанции могут быть крупнокристаллическими (не более 40% частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм), кристаллическими (не менее 95% частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм и не более 40% – размером менее 0,2 мм), мелкокристаллическими (не менее 95% частиц порошка должно быть размером менее 0,2 мм) или аморфными (при вращении столика микроскопа не наблюдается отражения света).

Характеристики кристалличности и гигроскопичности в описании приводятся для информации и испытанию не подлежат. При необходимости нормирования величины частиц в частной фармакопейной статье приводят специальный раздел.

Цвет характеризуется названиями: белый, желтый, оранжевый, красный и др. При оттеночных цветах на первом месте указывают тот цвет, который содержится в меньшей доле, а затем через дефис - преобладающий цвет (например, красно-коричневый).

Слабоокрашенные образцы имеют оттенок цвета, название которого характеризуют суффиксом «-оват» (например, «желтоватый») или указывают «светло-» (например, «светло-желтый»).

Цвет твердых веществ определяются на матово-белом фоне (белая плотная или фильтровальная бумага) при рассеянном дневном свете в условиях минимального проявления тени. Небольшое количество вещества помещают на белую бумагу и без нажима равномерно распределяют по поверхности бумаги (осторожно разравнивают шпателем или другим приспособлением) так, чтобы поверхность оставалась плоской.

Описание хлорида натрия – белый кристаллический порошок или крупинки, или бесцветные кристаллы.

Запах. Запах характеризуется терминами: «без запаха», «с характерным запахом», «со слабым характерным запахом». В случае легко летучих жидкостей наносят 0,5 мл на фильтровальную бумагу и запах определяют сразу же после нанесения, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Растворимость. Для определения растворимости используют растворители, охватывающие широкую шкалу полярности (вода...спирт...ацетон...гексан). Для характеристики растворимости используют количество (мл) растворителя, необходимое для растворения 1 г вещества

- ▲ Очень легко растворим до 1;
- ▲ Легко растворим от 1 до 10;
- ▲ Растворим от 10 до 30;
- ▲ Умеренно растворим от 30 до 100;
- ▲ Мало растворим от 100 до 1000;
- ▲ Очень мало растворим от 1000 до 10000;
- ▲ Практически нерастворим более 10000;
- ▲ Частично растворим. Термин используется для характеристики смесей, содержащих как растворимые, так и нерастворимые компоненты;
- ▲ Смешивается с.... Термин используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях.

Для определения растворимости навеску вещества вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 минут при температуре $20\pm 5^{\circ}\text{C}$. Предварительно образец может быть растерт. Для медленно растворимых образцов, требующих для своего растворения более 10 минут допускается также нагревание на водяной бане до 30°C ; наблюдение производят после охлаждения раствора до температуры $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ и энергичного встряхивания в течение 1-2 минут. Вещество считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества.

Для веществ, образующих при растворении мутные растворы, соответствующее указание должно быть приведено в частной фармакопейной статье. Если указано, что субстанция растворима в жирных маслах, то имеется в виду, что она растворима в любом масле, относящемуся к классу жирных масел.

В фармакопейной статье указано, что хлорид натрия легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность (идентификация). Для установления подлинности субстанции обычно используются инструментальные методы анализа (чаще всего ИК-спектроскопия) в сочетании с химическими (качественные реакции на функциональные группы). Обычно для определения подлинности фармакопейная статья предлагает 3-5 испытаний. В некоторых частных фармакопейных статьях имеются подразделы «Первая идентификация» и «Вторая идентификация». Обычно используют только первую идентификацию.

Раствор 0,1 г субстанции в 2 мл воды должен давать характерную реакцию А на натрий и характерную реакцию на хлориды согласно ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность».

По методике А к 2 мл раствора натриевой соли (7 – 10 мг натрий-иона) прибавляют 2 мл калия карбоната раствора 15 % и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пироантимоната и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости потирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.



Реакция на подлинность на хлориды : к 2 мл раствора хлорида (2 – 10 мг хлорид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2 %; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и растворимый в аммиака растворе 10 %. Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка проводят после отфильтровывания и промывания осадка водой.



Прозрачность и цветность раствора. Данные испытания обязательно проводят для субстанций и лекарственных средств, предназначенных для парентерального введения. Испытания особенно актуальны для ЛС, изменяющих свой цвет при окислении кислородом воздуха.

По ОФС.1.2.1.0007.15 «Прозрачность и степень мутности жидкостей» прозрачность и степень мутности жидкостей определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем или эталонами визуально или инструментальным методом.

Визуальное испытание проводят в одинаковых пробирках с притертой пробкой из прозрачного бесцветного и нейтрального стекла с

внутренним диаметром около 15 мм. Для сравнения берут равные объемы эталона и испытуемой жидкости (5 или 10 мл). Испытание проводят при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт, расположенной над образцом, просматривая растворы перпендикулярно вертикальной оси пробирок на черном фоне через 5 мин после приготовления эталона.

Испытуемую жидкость считают прозрачной, если она по прозрачности не отличается от воды или растворителя, используемого при приготовлении испытуемой жидкости, или ее опалесценция (мутность) не превышает опалесценцию (мутность) эталона I при просмотре в описанных выше условиях.

Прозрачность раствора натрия хлорида : 20,0 г субстанции растворяют в свежепрокипяченной и охлажденной воде и разбавляют водой до 100 мл; полученный раствор должен быть прозрачным.

Цвет – это восприятие или субъективная реакция наблюдателя на объективный раздражитель в виде энергии, излучаемой в видимой области спектра и охватывающей диапазон длин волн от 400 до 700 нм. Окраска двух растворов совпадает (при определенном источнике света), если их спектры поглощения и отражения идентичны и наблюдатель не замечает разницы между ними.

Ахроматизм или отсутствие окраски означает отсутствие у испытуемого раствора абсорбции в видимой области спектра.

Бесцветной считается жидкость, если ее окраска не отличается от воды (в случае растворов – от соответствующего растворителя).

Для визуальной оценки окраски жидкостей согласно ОФС.1.2.1.0006.15 «Степень окраски жидкостей используют два метода»:

Метод 1

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром около 12 мм, используя равные объемы – 2,0 мл испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску при рассеянном дневном свете, горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на матово-белом фоне.

Метод 2

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром от 15 до 25 мм, используя равные слои высотой 40 мм испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску при рассеянном дневном свете сверху вдоль вертикальной оси пробирок на матово-белом фоне.

Раствор NaCl, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным.

pH (кислотность или щелочность). Для проведения данного испытания используется потенциометрическое измерение значения pH. Допустимый интервал pH обычно должен быть не более 2 (например, значение pH должно быть от 5,5 до 7,5). Испытания проводят для субстанций и лекарственных средств, предназначенных для парентерального введения.

К 20 мл раствора NaCl, приготовленного в испытании на «Прозрачность раствора», прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора бромтимолового синего. Окраска раствора должна измениться от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Примеси. Данное испытание предусматривает контроль продуктов деструкции и технологических примесей (полупродуктов и побочных продуктов синтеза), так называемые «сопутствующие примеси». При этом могут контролироваться как «охарактеризованные примеси» (т.е. те, которые ранее были признаны компетентными органами в качестве охарактеризованных; туда могут также быть включены и примеси, которые считаются охарактеризованными другими способами, например, примеси, которые встречаются в виде естественных метаболитов) и «другие определяемые примеси» (например, потенциальные примеси, которые не были определены в каких-либо образцах субстанции во время разработки монографии или которые встречаются в концентрациях менее 0,1%, но содержание которых может ограничиваться с помощью тестов, описываемых в частной фармакопейной статье). Для определения примесей чаще всего используются различные хроматографические методы анализа.

Щелочноземельные металлы и магний. Не более 0,01 % в пересчете на кальций. К 200 мл воды прибавляют 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида, 10 мл буферного раствора аммония хлорида, рН 10,0, 1 мл 0,1 М раствора цинка сульфата и 150 мг индикаторной смеси эриохрома черного Т. Нагревают до температуры 40 °С. Титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до перехода окраски из фиолетовой в синюю. К полученному раствору прибавляют 100 мл раствора, содержащего 10,0 г субстанции, и перемешивают. Если цвет раствора изменился на фиолетовый, то его титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания. На второе титрование должно пойти не более 2,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата.

Барий. К 5 мл раствора, приготовленного в испытании на «Прозрачность раствора», прибавляют 5 мл воды, 2 мл раствора серной

кислоты разведенной 9,8 % и перемешивают. Через 2 ч мутность полученного раствора не должна превышать мутность эталонного раствора, содержащего 5 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», и 7 мл воды.



Железо. Химические методы определения примеси железа в лекарственных средствах основаны на образовании окрашенных растворов при взаимодействии ионов железа с различными реагентами.

С сульфосалициловой кислотой соли двух- и трехвалентного железа в зависимости от концентрации образуют в аммиачной среде желтые или коричнево-красные растворы сульфосалицилатных комплексов (метод 1); в зависимости от природы испытуемого образца используются различные модификации этого метода.

С тиогликолевой кислотой в аммиачной среде (метод 2) или с аммония тиоцианатом в кислой среде (метод 3) соли трехвалентного железа в зависимости от концентрации образуют розовые или красные растворы соответствующих соединений. При использовании этих методов двухвалентное железо переходит в трехвалентное под действием тиогликолевой кислоты или аммония персульфата.

После добавления соответствующих реактивов (с учетом испытуемого метода) сравнивают интенсивность окраски испытуемого раствора с окраской эталонного раствора. Окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать окраску эталонного раствора.

Предельно допустимое содержание солей железа, метод испытания, условия подготовки испытуемого образца и концентрация стандартного раствора железа должны быть указаны в фармакопейной статье.

Для хлорида натрия содержание железа должно быть не более 0,0002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Железо», метод 2, с использованием эталонного раствора, содержащего 4 мл стандартного раствора железо(III) – иона (1 мкг/мл) и 6 мл воды. Для анализа используют раствор, приготовленный в испытании «Прозрачность раствора».

Требования ОФС.1.2.2.2.0011.15 «Железо» :

Определение примесей в лекарственных средствах и оценку их содержания проводят с помощью:

- 1) визуального сравнения с эталонными растворами, устанавливающими предел содержания данной примеси, после проведения реакции с испытуемым и эталонным растворами. Окраска или опалесценция/помутнение испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски или опалесценции/помутнения эталонного раствора;
- 2) физико-химических методов (спектроскопические, хроматографические и другие методы).

Общие замечания:

1. Вода и все реактивы должны быть свободны от ионов, на содержание которых проводят испытания.
2. Пробирки, в которых проводят наблюдения, должны быть бесцветными, прозрачными, из нейтрального стекла с плоским дном, одинакового диаметра (около 1,5 см, если не указано иначе).
3. Если не указано иначе, навески для приготовления эталонных растворов отвешивают с точностью до 0,001 г.

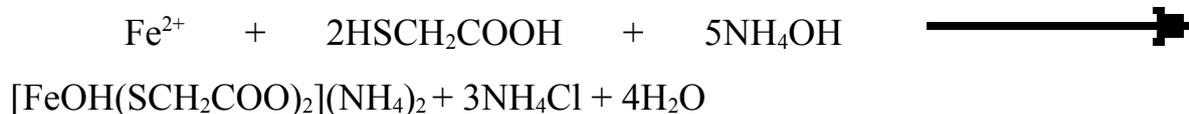
4. Наблюдения помутнения и опалесценции растворов проводят в проходящем свете на темном фоне, а окраски – по оси пробирок при дневном отраженном свете на матово-белом фоне.
5. Прибавление реактивов к испытуемому и эталонному растворам проводят одновременно и в одинаковых количествах.
6. В случае, когда в соответствующей фармакопейной статье или нормативной документации указано, что в данной концентрации раствора не должно обнаруживаться той или иной примеси, поступают следующим образом. К 10 мл испытуемого раствора прибавляют применяемые для каждой реакции реактивы, указанные в методике, кроме основного реактива, открывающего данную примесь. Затем раствор делят на две равные части: к одной из них прибавляют основной реактив и оба раствора сравнивают между собой. Между ними не должно быть заметной разницы.

Метод 2

Испытуемый раствор. 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора».

Эталонный раствор. 10 мл стандартного раствора 1 мкг/мл железа(III) – иона.

К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 2 мл лимонной кислоты раствора 20 % и 0,1 мл тиогликолевой кислоты, перемешивают, добавляют аммиака раствор 10 % до щелочной реакции по универсальной индикаторной бумаге, доводят объем раствора водой до 20 мл, перемешивают и через 5 мин сравнивают окраску растворов.



Сульфаты. Определение содержания сульфат – ионов основано на их способности образовывать с растворами солей бария помутнение раствора или белый осадок, нерастворимые в кислотах. Предельная чувствительность реакции 3 мкг/мл сульфат – иона. При концентрации 10 мкг/мл сульфат-иона через 10 мин наблюдают помутнение раствора.

Содержание сульфатов должно быть не более 0,02 % в соответствии с ОФС «Сульфаты», метод 2. 7,5 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», разводят водой до 30 мл.

Метод 2

К 4,5 мл стандартного раствора сульфат – иона спиртового (10 мкг/мл) прибавляют 3 мл бария хлорида раствора 25 %, встряхивают и выдерживают в течение 1 мин.

Испытуемый раствор. К 2,5 мл описанного выше раствора прибавляют 30 мл раствора испытуемого образца, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора» и 0,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 %.

Эталонный раствор готовят с теми же количествами реактивов и в тех же условиях, используя вместо раствора испытуемого образца 15 мл стандартного раствора сульфат – иона (10 мкг/мл).

Через 5 мин сравнивают мутность испытуемого и эталонного растворов. Мутность, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать мутность эталонного раствора.



Фосфаты. Определение фосфатов основано на их способности образовывать с молибдат – ионами в присутствии восстановителя соединения синего цвета – молибденовую синь.

Содержание фосфаты в хлориде натрия должно быть не более 0,0025 % в соответствии ОФС «Фосфаты». К 2 мл раствора, приготовленного для испытания «прозрачность раствора», прибавляют 98 мл воды и перемешивают.

Испытуемый раствор. 100 мл испытуемого раствора, имеющего нейтральную реакцию, приготовленного, как указано в фармакопейной статье.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора фосфат – иона (5 мкг/мл) прибавляют 98 мл воды.

К 20 мл испытуемого и 20 мл эталонного растворов прибавляют по 4 мл сульфомолибденового реактива 2,5 %, встряхивают, прибавляют по 0,1 мл раствора олова(II) хлорида, перемешивают и через 10 мин сравнивают окраски.

Синяя окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать окраску эталонного раствора.

Нитриты. К 10 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 10 мл воды и перемешивают. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 354 нм относительно воды, должна быть не более 0,01.

Бромиды. Не более 0,01 %.

Испытуемый раствор. К 0,5 мл раствора, приготовленного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 4 мл воды.

Эталонный раствор. 5 мл раствора калия бромида (3 мкг/мл).

К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 2,0 мл 1,65 % раствора фенолового красного, 1 мл 0,01 % раствора хлорамина Т и тотчас перемешивают. Точно через 2 мин прибавляют по 0,15 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата, перемешивают, доводят объемы растворов водой до 10 мл, перемешивают и измеряют оптическую плотность при 590 нм относительно воды.

Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность эталонного раствора.

Алюминий. Для определения примеси алюминия в лекарственных средствах используют метод флуориметрии (метод 1) и метод атомно-абсорбционной спектроскопии (метод 2).

Содержание алюминия должно быть не более 0,00002 %

Метод 1.

Испытуемый раствор. 20,0 г субстанции растворяют в

100 мл воды, прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 и перемешивают.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона

(2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0, 98 мл воды и перемешивают.

Контрольный раствор. К 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 прибавляют 100 мл воды и перемешивают.

Испытуемый раствор помещают в делительную воронку, встряхивают с двумя порциями, по 20 мл каждая, раствора 5 г/л гидроксихинолина в хлороформе, затем с 10 мл этого же раствора. После

прибавления каждой порции хлороформные слои отделяют, собирая в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора хлороформом до метки и перемешивают. Эталонный и контрольный растворы обрабатывают аналогично.

Измеряют интенсивность флуоресценции испытуемого (I_1), эталонного (I_2) и контрольного растворов (I_3) при длине волны возбуждения 392 нм и длине волны флуоресценции 518 нм. Флуоресценция испытуемого раствора ($I_1 - I_3$) не должна превышать флуоресценцию эталонного раствора ($I_2 - I_3$).

Калий. Содержание должно быть Не более 0,05 %. Испытание проводят одним из методов.

Метод 1.

Стандартный раствор 20 мкг/мл калий-иона. 0,446 г калия сульфата, высушенного при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор. 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Эталонный раствор. К 5 мл стандартного раствора калий-иона (20 мкг/мл) прибавляют 5 мл воды и перемешивают.

К испытуемому и эталонному растворам прибавляют по 2 мл 1 % раствора натрия тетрафенилбората и перемешивают. Через 5 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталонного раствора.



Метод 2. АЭС или ААС

Стандартный раствор калий-иона (600 мкг/мл). 1,14 г калия хлорида, высушенного до постоянной массы при температуре 100 – 105 оС, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор. 1,00 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Разбавление стандартного и испытуемого раствора производят в соответствии с инструкцией к прибору и проводят определение содержания ионов калия методом атомной эмиссии (метод прямой калибровки) или атомной абсорбции при длине волны 766,5 нм.

Тяжелые металлы. Содержание должно быть Не более 0,0005 % в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы». Для определения используют раствор, приготовленный в испытании «Прозрачность раствора».

Методы определения содержания примесей тяжелых металлов (свинец, ртуть, висмут, сурьма, олово, кадмий, серебро, медь, молибден, ванадий, рутений, платина, палладий) в лекарственных средствах основаны на образовании окрашенных сульфидов. Кроме указанных элементов окрашенные сульфиды образуют железо в количестве более 0,05 % и мышьяк.

В качестве источника сульфидов используют раствор натрия сульфида (метод 1) или тиоацетамидный реактив (метод 2).

После проведения реакции интенсивность окраски испытуемого раствора сравнивают с окраской эталонного раствора. Окраска,

появившаяся в испытуемом растворе, не должна превышать окраску эталонного раствора.

Определение считается достоверным, если в эталонном растворе наблюдается слабое коричневое окрашивание по сравнению с контрольным раствором.

Определение тяжелых металлов в растворах лекарственных средств возможно для субстанций, образующих прозрачные, бесцветные растворы и не влияющих на взаимодействие ионов металлов с сульфид-ионом вследствие наличия комплексообразующих свойств. В остальных случаях определение проводят из сульфатной зольности или после другого способа минерализации испытуемого лекарственного средства.

Испытуемый раствор. 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в фармакопейной статье.

Эталонный раствор. К 2 мл стандартного раствора свинец – иона (5 мкг/мл) прибавляют 8 мл воды.

Контрольный раствор. 10 мл воды.

Примечание. Если при приготовлении испытуемого раствора используется органический растворитель, то эталонный, контрольный и стандартный раствор свинец – иона готовят с использованием того же растворителя.

Метод 1.

К полученным растворам прибавляют по 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, 2 капли 2 % раствора натрия сульфида, перемешивают и через 1 мин сравнивают окраску растворов.

В сравниваемых растворах допустима слабая опалесценция от выделившейся серы.



Метод 2.

К полученным растворам прибавляют по 2 мл ацетатного буферного раствора рН 3,5, перемешивают, прибавляют по 1 мл тиоацетамидного реактива, перемешивают и через 2 мин сравнивают окраску растворов.



Микробиологическая чистота. Микробиологическая чистота лекарственных средств должна соответствовать требованиям ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота».

Лекарственное средство натрия хлорид в соответствии с требованиями ОФС должен быть стерильным.

Количественное определение. Для количественного определения активного вещества субстанции или лекарственной формы используют инструментальные и химические методы анализа.

Для NaCl :

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл (при определении конечной точки титрования потенциметрически) или 20 мл воды (при определении конечной точки титрования с помощью индикатора) и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата с потенциметрическим определением точки эквивалентности или до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – 5 % раствор калия хромата).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг натрия хлорида NaCl.

Метод аргентометрии, вариант методом Мора основан на свойствах галогенид – ионов количественно осаждаться нитратом серебра в виде галогенидов серебра.



Хранение. Упаковка и условия хранения должны обеспечивать качество лекарственного средства в течение установленного срока годности.

Лекарственное средство натрия хлорид должно храниться в хорошо укупоренной упаковке.

Заключение

На примере ФС.2.2.0014.15 « Натрия хлорид» была рассмотрена структура фармакопейной статьи. Она включает в себя разделы, в которых содержится информация не только о наименовании, формуле, атомной или молярной массе, физических свойствах, но и информацию о способе определения подлинности, примесях, количественном определении и т.д.

Все эти данные, отраженные в фармакопейной статье, необходимы при работе с лекарственными средствами, фармацевтическими субстанциями, лекарственным растительным сырьем, вспомогательными веществами, реактивами и т.д., поэтому необходимо знать её структуру.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание