**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| ОФС.0.0.0000 |
| **ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,**  **ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ И ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ**  **В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ** |

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к выполнению испытаний (контролю качества) методом экспресс-анализа, осуществляемых аптечными организациями в отношении:

- лекарственных препаратов аптечного изготовления;

- воды очищенной и воды для инъекций, используемых для изготовления лекарственных препаратов.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Качество лекарственного препарата аптечного изготовления определяется его соответствием требованиям фармакопейной статьи и общих фармакопейных статей, либо в случае их отсутствия – документам в области контроля качества, утверждённым руководителем аптечной организации. Виды испытаний для оценки качества лекарственных препаратов аптечного изготовления и требования к ним указаны в Правилах изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, утверждёнными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и в *ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления».*

Для оценки качества изготовляемых и изготовленных лекарственных препаратов в аптечных организациях важная роль принадлежит химическому контролю, который заключается в проведении испытаний по показателям:

- качественный анализ: определение подлинности;

- количественный анализ: количественное определение.

Изготовление и отпуск лекарственных препаратов аптечными организациями ограничены сжатыми сроками, поэтому, учитывая номенклатуру изготовляемых лекарственных препаратов и техническое обеспечение аптечной организации, допустимо проведение химического контроля лекарственных препаратов аптечного изготовления методами экспресс-анализа. Различают методы качественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления и методы количественного экспресс-анализа.

Основные требования, предъявляемые к методам экспресс-анализа для лекарственных препаратов аптечного изготовления:

- быстрота (минимальное время) проведения анализа;

- использование простых, доступных для условий аптечных организаций методик химического и физико-химического анализа, не требующих длительной пробоподготовки (например, омыления, экстрагирования, фильтрования, нагревания и т.п.), сложного аналитического оборудования, позволяющих проводить определение лекарственных препаратов с точностью не ниже допустимых отклонений;

- расходование минимальных количеств анализируемого лекарственного препарата и реактивов при достаточной точности и чувствительности используемой методики;

- возможность проведения анализа без изъятия изготовленного лекарственного препарата;

- применение несложных расчётов в методах количественного экспресс-анализа.

В случае многокомпонентного лекарственного препарата предпочтительнее использовать методики химического и/или физико-химического экспресс-анализа без разделения компонентов.

Экспресс-анализ лекарственных препаратов аптечного изготовления относят к полумикроанализу (полумикрометоду), занимающему промежуточное положение между макро- и микроанализом. Полумикроанализ характеризуется тем, что необходимое для исследования количество вещества примерно в 10–20 раз меньше, чем при проведении макроанализа и составляет, как правило, около 50 мг твёрдого вещества или 1 мл жидкости (раствора). В методе полумикроанализа сохраняется та же система обнаружения и количественного определения элементов, ионов, функциональных групп, соединений, что и в макроанализе, но все реакции выполняют с малыми количествами вещества, пользуясь специальной техникой и аппаратурой (пробирки на 1–2 мл, фарфоровые чашки или планшеты, микробюретки и пипетки для титрования и т.п.).

Для проведения экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления применяют методы, реактивы, титрованные растворы, указанные в соответствующих общих фармакопейных статьях (ОФС) Государственной фармакопеи Российской Федерации.

МЕТОДЫ КАЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Для качественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления используют фармакопейные методики определения подлинности (идентификации), указанные в *ОФС «Общие реакции на подлинность»*, адаптированные к условиям экспресс-анализа в аптечных организациях.

Основные отличия методик качественного экспресс-анализа от фармакопейных методик идентификации (подлинности) лекарственных средств заключаются в том, что при выполнении качественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления применяют наиболее специфические и чувствительные качественные химические реакции определения элементов, ионов, функциональных групп лекарственных препаратов с использованием для анализа меньшего количества лекарственного препарата (от 0,001 г до 0,02 г в виде порошка или 1–5 капель в виде жидкости) и реактива (если применимо), чем указано в *ОФС «Общие реакции на подлинность»*. Вместе с тем, количество образца лекарственного препарата аптечного изготовления для анализа должно быть взято с учётом предела обнаружения определяемого компонента, т.е. минимальной концентрации компонента, ниже которой химическая реакция не будет давать положительного результата.

Типы химических реакций, применяемых для качественного экспресс-анализа, зависят от физико-химических свойств определяемого компонента. Используемые для экспресс-анализа качественные реакции осаждения, комплексообразования, окислительно-восстановительные и др. должны иметь легко наблюдаемый результат взаимодействия, например, появление или изменение окраски, образование или растворение осадка, выделение газа, окрашивание пламени, появление флюоресценции и т.п. Рекомендуемые качественные реакции для определения подлинности (идентификации) фармацевтических субстанций, используемых в аптечных организациях для изготовления лекарственных препаратов, указаны в фармакопейных статьях на фармацевтические субстанции, как правило, в подразделе «вторая идентификация».

Качественный экспресс-анализ однокомпонентного лекарственного препарата аптечного изготовления сводится к проведению рекомендуемых реакций подлинности (идентификации) на данный компонент. При этом, в некоторых случаях достаточно выполнение только одной специфической реакции для подтверждения подлинности компонента.

При выполнении качественного экспресс-анализа многокомпонентных лекарственных препаратов аптечного изготовления необходимо учитывать влияние возможного взаимодействия компонентов лекарственного препарата при их совместном присутствии. Для многокомпонентных лекарственных препаратов рекомендуется использовать такую методику качественного экспресс-анализа, которая позволяла бы идентифицировать каждый компонент индивидуально в присутствии других, без их разделения, а в некоторых случаях использовать возможность определения подлинности двух и более компонентов лекарственного препарата одним реактивом или одной реакцией. Например, использовать последовательное определение подлинности компонентов в одной навеске, учитывая различную по времени скорость реакции взаимодействия двух и более компонентов с одним и тем же реактивом, или учитывая появление различных результатов взаимодействия отдельных компонентов. При отсутствии возможности проведения качественного экспресс-анализа многокомпонентного лекарственного препарата аптечного изготовления без разделения компонентов, прибегают к разделению компонентов с помощью воды, органических растворителей, растворов кислот, щелочей.

В качественном экспресс-анализе многокомпонентных лекарственных препаратов аптечного изготовления для разделения компонентов и последующей их идентификации можно использовать доступные виды хроматографии, например, бумажную *(ОФС «Хроматография на бумаге»)*, тонкослойную *(ОФС «Тонкослойная* *хроматография»)*, применяя подходящую неподвижную твёрдую фазу (специальную бумагу в бумажной хроматографии, специальные пластинки с нанесённым слоем сорбента в тонкослойной хроматографии), на которую наносят раствор (водный или неводный) анализируемого лекарственного препарата и раствор стандартного образца определяемого компонента. После хроматографирования в предварительно подобранных системах растворителей обнаружение зон адсорбции на хроматограмме осуществляют в ультрафиолетовом (УФ) свете или после обработки обнаруживающими реактивами на основе цветных реакций.

Для выполнения качественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления в условиях аптечной организации используют микро-пробирки, фарфоровые чашки, часовые стекла и др. В случае использования хроматографических методов для качественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления необходимо иметь соответствующее оборудование, материалы (бумагу, пластины), в случае исследования флуоресценции – наличие ультрахемископа с УФ – лампами и др. Для выполнения качественного экспресс-анализа лекарственных препаратов используют реактивы, соответствующие требованиям *ОФС «Реактивы. Индикаторы».*

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Для количественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления используют фармакопейные титриметрические и физико-химические методы количественного определения, адаптированные к условиям экспресс-анализа в аптечных организациях.

**Титриметрические методы.** Наиболее быстрыми, простыми и точными методами экспресс-анализа лекарственных препаратов являются титриметрические методы. Общие требования к фармакопейным титриметрическим методам, применяемым для количественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления, должны соответствовать *ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»*.

От фармакопейных титриметрические методы количественного экспресс-анализа отличаются тем, что на количественное определение используют меньшее количество анализируемого лекарственного препарата (от 0,05 г до 0,1 г в виде порошка или от 1 мл до 2 мл в виде раствора), расходуют меньший объём титрованного раствора, применяют титрованные растворы, имеющие молярную концентрацию, как правило, ниже 0,1 М. Для количественного экспресс-анализа рекомендуется использовать такое количество (навеску) анализируемого лекарственного препарата, на титрование которого расходовалось бы не более 3 мл, но не менее 1 мл титрованного раствора, если иное не будет предусмотрено в фармакопейной статье на конкретный лекарственный препарат.

Химические реакции между определяемым компонентом лекарственного препарата и титрованным раствором, применяемые в титриметрическом методе количественного экспресс-анализа, должны удовлетворять следующим основным требованиям:

- реакция должна протекать количественно, т.е. в строгом стехиометрическом соотношении, соответствующем её химическому уравнению;

- реакция должна протекать с достаточной (большой) скоростью;

- должен существовать точный и быстрый способ определения точки эквивалентности (точки конца титрования):

- реакция должна быть практически необратимой.

Если реакция не удовлетворяет хотя бы одному из этих требований, она не может быть использована для титриметрического количественного экспресс-анализа.

Для количественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления в зависимости от типа протекающей химической реакции используют различные титриметрические методы анализа, требования к которым указаны в *ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»*: кислотно-основное титрование (алкалиметрия, ацидиметрия); окислительно-восстановительное титрование (перманганатометрия, йодометрия, йодатометрия. йодхлорметрия, броматометрия, хроматометрия, цериметрия и др.), осадительное титрование (аргентометрия, меркуриметрия). Требования к другим титриметрическим методам, которые находят применение для количественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления, изложены в *ОФС «Комплексонометрическое титрование», ОФС «Нитритометрия», ОФС «Кислотно-основное титрование в неводных средах».*

Общие требования, к титрованным растворам, применяемым в титриметрических методах количественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления, установлены *ОФС «Титрованные растворы»*. Концентрация титрованного раствора выражается его молярной концентрацией, титром или титром по определяемому веществу. Размерность титра и титра титранта по определяемому веществу при титриметрическом методе экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления принято выражать в *«г/мл»* для упрощения расчётов количественного определения компонентов, для упрощения расчётов допустимых отклонений в массе отдельных компонентов при количественном определении в ходе проведении полного химического контроля лекарственных препаратах, изготовленных в виде различных лекарственных форм *(ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»).*

Предпочтительнее в титриметрических методах экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления применять титрованные растворы 0,1 М концентрации, но учитывая чувствительность химической реакции, малое содержание определяемого компонента в навеске лекарственного препарата, молекулярную массу определяемого компонента и другие аспекты, для экспресс-анализа могут быть использованы титрованные растворы более низкой молярной концентрации (0,05 М; 0,02 М; 0,01 М и др.). Титрованные растворы с молярной концентрацией ниже 0,1 М могут быть приготовлены непосредственно перед использованием путём точного разведения 0,1 М титрованных растворов *водой очищенной, свободной от углерода диоксида.*

Для количественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления применяют титрованные растворы молярной концентрации, имеющие, желательно, поправочный коэффициент (*K*), равный 1 для упрощения расчётов содержания компонентов; если же поправочный коэффициент отличается от 1, то его необходимо учитывать при расчётах.

Как правило, при количественном экспресс-анализе лекарственных препаратов аптечного изготовления на титрование рекомендуется расходовать не менее 1 мл титрованного раствора, если иное не будет предусмотрено в фармакопейной статье на конкретный лекарственный препарат. Если же общее количество лекарственного препарата позволяет использовать большую по массе (объёму) навеску, то желательно, чтобы на титрование расходовалось 3–5 мл титрованного раствора, а в случае количественного экспресс-анализа концентрированных растворов, полуфабрикатов и т.п. – 5–10 мл титрованного раствора. Если же, согласно предварительному расчёту, на титрование навески (например, концентрированного раствора высокой концентрации) будет расходоваться более 10 мл титрованного раствора, то необходимо выполнить разведение навески лекарственного препарата водой (как правило) до нужного объёма в мерной колбе.

Для количественного определения компонентов (солей слабых кислот или слабых оснований) в многокомпонентных лекарственных препаратах аптечного изготовления возможно использование ступенчатого титрования, с применением, если необходимо, неводных растворителей для извлечения продуктов титрования и необходимых индикаторов.

Таким образом, перед проведением количественного экспресс-анализа лекарственного препарата аптечного изготовления необходимо предварительно рассчитать массу (объём) навески лекарственного препарата для титрования, чтобы количество израсходованного на титрование титрованного раствора соответствовало объёмам титриметрического экспресс-анализа лекарственных препаратов.

Конечную точку титрования в титриметрических методах количественного экспресс-анализа определяют чаще всего визуально по изменению окраски, выпадению осадка, используя индикаторы, соответствующие данному титриметрическому методу. Физико-химические и другие характеристики индикаторов, способы приготовления растворов индикаторов, используемых в титриметрических методах анализа, указаны в *ОФС «Реактивы. Индикаторы».*

Для определения конечной точки титрования можно также использовать физико-химические методы, фиксирующие изменение измеряемого параметра − величины рН, потенциала, силы тока и т.д. В зависимости от способов регистрации конечной точки титрования различают титрование: потенциометрическое, кондуктометрическое, амперометрическое, кулонометрическое и др., требования к проведению которых указаны в соответствующих общих фармакопейных статьях.

Для титрования в количественном экспресс-анализе лекарственных препаратов аптечного изготовления рекомендуется использовать пипетки, микробюретки с ценой деления 0,01–0,02 см3 (мл) различной вместимости *(ОФС «Мерная посуда»)*; целесообразно иметь набор пипеток или микробюреток по числу титрованных растворов.

*Расчёт количества определяемого компонента* зависит от способа титрования. Для количественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления может быть использовано прямое, обратное, реже – заместительное титрование *(ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).*

Для количественного определения компонента в массо-объёмных или массовых процентах (*Х*) в лекарственном препарате аптечного изготовления при прямом титровании используют формулу (1):

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | |  | (1) |
| где | *V* | – | объём титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл; | | |
|  | *K* | – | поправочный коэффициент титрованного раствора; | | |
|  | *T* | – | титр по определяемому компоненту (т.е. количество определяемого компонента в г, соответствующее 1 мл титрованного раствора), г/мл; | | |
|  | *a* | – | навеска или объём лекарственного препарата аптечного изготовления, взятые для титрования, г или мл. | | |

В случае разведения навески лекарственного препарата аптечного изготовления, взятой для титрования, для количественного определения компонента в процентах (*Х*) в лекарственном препарате аптечного изготовления при прямом титровании используют формулу (2):

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | |  | (2) |
| где | *V* | – | объём титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл; | | |
|  | *K* | – | поправочный коэффициент титрованного раствора; | | |
|  | *T* | – | титр по определяемому компоненту (т.е. количество определяемого компонента в г, соответствующее 1 мл титрованного раствора), г/мл; | | |
|  | *a* | – | навеска или объём лекарственного препарата аптечного изготовления, взятые для титрования, г или мл; | | |
|  |  | – | объём разведённого лекарственного препарата аптечного изготовления (объём мерной колбы), мл; | | |
|  |  | – | объём разведённого лекарственного препарата аптечного изготовления, взятый для титрования, мл. | | |

Для количественного определения массы компонента в граммах () в лекарственном препарате аптечного изготовления при прямом титровании используют формулу (3):

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | |  | (3) |
| где | *V* | – | объём титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл; | | |
|  | *K* | – | поправочный коэффициент титрованного раствора; | | |
|  | *T* | – | титр по определяемому компоненту (т.е. количество определяемого компонента в г, соответствующее 1 мл титрованного раствора), г/мл; | | |
|  | *G* | – | общая масса или общий объём лекарственного препарата аптечного изготовления, г или мл; | | |
|  | *a* | – | навеска или объём лекарственного препарата аптечного изготовления, взятые для титрования, г или мл. | | |

Для количественного определения компонента в массо-объёмных или массовых процентах (*Х*) в лекарственном препарате аптечного изготовления при обратном титровании используют формулу (4):

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | |  | (4) |
| где | *V* | – | объём основного титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл; | | |
|  |  | – | точный объём вспомогательного титрованного раствора, добавленного в избытке, мл; | | |
|  | *K* | – | поправочный коэффициент основного титрованного раствора; | | |
|  |  | – | поправочный коэффициент вспомогательного титрованного раствора; | | |
|  | *T* | – | титр по определяемому компоненту (т.е. количество определяемого компонента в г, соответствующее 1 мл вспомогательного титрованного раствора), г/мл; | | |
|  | *a* | – | навеска или объём лекарственного препарата аптечного изготовления, взятые для титрования, г или мл. | | |

Другие расчёты количественного определения компонента в лекарственном препарате аптечного изготовления при обратном титровании проводят аналогично расчётам для прямого титрования.

Методики количественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления могут включать выполнение контрольного опыта для устранения возможного влияния на результаты анализа реактивов и других факторов. Под контрольным опытом подразумевают определение, проводимое с теми же количествами реактивов, обработанных тем же способом и в тех же условиях, что и раствор или смесь, содержащие определяемое вещество, но без самого вещества.

*Расчёт среднего титра.* В некоторых случаях, когда определяются близкие по химическим свойствам компоненты (например, при суммарном определении галогенидов), и затруднено их разделение или методы анализа сложны и требуют большой затраты времени, то, в качестве исключения, при количественном экспресс-анализе для расчёта используют средний ориентировочный титр. Следует иметь в виду, что этим способом определяется лишь сумма компонентов, но не их соотношение. Но все же такой подход даёт возможность быстро и просто, с практической точностью определить правильность изготовления лекарственного препарата, не прибегая к сложным методам разделения компонентов, входящих в состав лекарственного препарата аптечного изготовления.

Средний ориентировочный титр (*Т*ср) – это количество смеси определяемых компонентов в граммах, соответствующее 1 мл титрованного раствора, величина которого зависит от титров определяемых компонентов и соотношения этих компонентов в лекарственном препарате. Средний ориентировочный титр вычисляется следующим образом: сумму масс каждого из определяемых компонентов лекарственного препарата делят на сумму теоретических объёмов титрованного раствора, который израсходуется на каждый компонент отдельно. Теоретический объём титрованного раствора рассчитывается как масса компонента, делённая на титр.

Для вычисления среднего ориентировочного титра в г/мл (*Т*ср) для двух определяемых компонентов используют формулу (5):

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | |  | (5) |
| где |  | – | титр по одному из определяемых компонентов, г/мл; | | |
|  |  | – | титр по другому определяемому компоненту, г/мл; | | |
|  |  | – | масса одного из определяемых компонентов, г; | | |
|  |  | – | масса другого определяемого компонента, г. | | |

Средний ориентировочный титр не следует использовать, если определяемые компоненты лекарственного препарата аптечного изготовления имеют очень большие различия в массе.

*Расчёт условного титра.* Некоторые компоненты лекарственных препаратов аптечного изготовления представляют собой комплекс веществ или сложный состав, состоящий из двух или более веществ (например, аминофиллин, кофеин-бензоат натрия, серебро коллоидное и др.). Количественное определение такого компонента в лекарственном препарате можно рассчитать по одному из веществ, входящих в комплекс, с использованием условного титра. При количественном экспресс-анализе более доступным методом анализируют одно из веществ сложного состава компонента, а затем, с использованием условного титра, рассчитывают содержание всего компонента в лекарственном препарате аптечного изготовления.

Условный титр (*Т*усл) — титр соответствия компонента лекарственного препарата аптечного изготовления, количественное содержание одной из частей компонента которого условно принимается за 100 %. Для вычисления условного титра по компоненту лекарственного препарата аптечного изготовления в г/мл (*Т*усл) используют формулу (6):

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | |  | (6) |
|  |  | – | титр по определяемой части (по определяемому веществу) компонента, г/мл; | | |
|  | *Р* | – | содержание определяемой части (определяемого вещества) в компоненте, %. | | |

*Допустимые отклонения.* Полученные результаты количественного экспресс-анализа отдельных компонентов (в граммах или процентах) лекарственных препаратов аптечного изготовления не должны превышать допустимые отклонения, указанные в соответствующих таблицах раздела «Испытания (контроль качества)» *ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»*.

**Физико-химические методы.** Для количественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления также используются физико-химические методы, позволяющие определять малое содержание компонентов без разделения, автоматизировать и ускорить выполнение анализа, унифицировать методики экспресс-анализа и т.п.

*Рефрактометрия.* Наиболее широкое применение для количественного экспресс-анализа лекарственных препаратов аптечного изготовления находит фармакопейный рефрактометрический метод (*ОФС «Показатель преломления (индекс рефракции)»)*.

В количественном экспресс-анализе лекарственных препаратов аптечного изготовления рефрактометрический метод используют для определения содержания компонентов в одно- и многокомпонентных лекарственных препаратах, изготовленных в виде растворов или в виде растворимых в воде твёрдых лекарственных форм, а также для определения содержания (концентрации) спирта этилового в водно-спиртовых растворах. При содержании компонента в лекарственном препарате менее 3–4 % использовать для его определения рефрактометрический метод не рекомендуется.

Рефрактометрический количественный экспресс-анализ сводится к установлению показателя преломления путём снятия показаний рефрактометра и последующему расчёту содержания определяемого компонента в лекарственном препарате аптечного изготовления. Определение проводят при температуре 20 °С и длине волны линии D спектра натрия 589,3 нм. Допускается проводить определение при температуре, отличающейся от 20 °С на 5–7 °С, но в этом случае при расчётах необходимо вводить поправку на температуру для показателя преломления. Показатель преломления воды при 20 °С равен 1,3330.

При количественном рефрактометрическом определении компонента в однокомпонентных лекарственных препаратах, представляющих собой водные растворы, сначала устанавливают показатель преломления растворителя, затем показатель преломления лекарственного препарата. Перед исследованием анализируемый лекарственный препарат, растворитель и рефрактометр выдерживают рядом в течение около 30 мин для уравнивания температуры объектов.

Для количественного рефрактометрического определения компонента в процентах () в однокомпонентном лекарственном препарате аптечного изготовления, представляющем собой водный раствор, используют формулу (7):

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | |  | (7) |
| где | *n* | – | показатель преломления раствора; | | |
|  |  | – | показатель преломления растворителя; | | |
|  | *F* | – | фактор показателя преломления. | | |

Фактор показателя преломления (*F)* – фактор, равный величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации анализируемого раствора на 1 %. Значение факторов показателей преломления устанавливают экспериментально для каждого конкретного вещества и каждого процента его концентрации. Для некоторых веществ (калия йодид, магния сульфат, декстроза безводная и др.) величина фактора преломления постоянная, не зависящая от концентрации раствора, но для большинства веществ факторы показателей преломления в растворах разных концентраций отличаются друг от друга и приводятся в рефрактометрических таблицах.

Значения показателей преломления и факторов для различных концентраций фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов приведены в справочной литературе в соответствующих рефрактометрических таблицах. Определение концентрации компонента лекарственного препарата аптечного изготовления по рефрактометрическим таблицам заключается в следующем: установив по рефрактометру показатель преломления анализируемого раствора лекарственного препарата, в таблице находят соответствующее ему значение концентрации определяемого компонента в процентах. Если установленный по рефрактометру показатель преломления в таблице не приведён, то концентрацию компонента определяют интерполированием. Использование таблиц значительно упрощает расчёты количественного определения компонентов лекарственных препаратов аптечного изготовления.

В аптечной практике рефрактометрическое определение одного компонента в процентах наиболее часто используется для его количественного определения в концентрированных растворах.

Для количественного рефрактометрического определения компонента в граммах () в однокомпонентном лекарственном препарате аптечного изготовления, который представляет собой водный раствор, используют формулу (8):

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | |  | (8) |
| где | *n* | – | показатель преломления лекарственного препарата в виде раствора; | | |
|  |  | – | показатель преломления растворителя; | | |
|  | *F* | – | фактор показателя преломления; | | |
|  | *G* | – | общий объём лекарственного препарата, мл. | | |

При количественном экспресс-анализе двух- и трёхкомпонентных лекарственных препаратов в виде растворов применяют совместное использование методов рефрактометрии и титриметрии. При этом методом рефрактометрии рекомендуется устанавливать содержание того компонента, определение которого химическими титриметрическими методами затруднительно: определяют показатель преломления анализируемого многокомпонентного лекарственного препарата и показатель преломления растворителя; содержание остальных компонентов устанавливают титриметрическими методами.

Для количественного рефрактометрического определения компонента в процентах () в трёхкомпонентном лекарственном препарате аптечного изготовления, который представляет собой водный раствор, используют формулу (9):

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | |  | (9) |
| где | *n* | – | показатель преломления раствора лекарственного препарата в виде раствора; | | |
|  |  | – | показатель преломления растворителя; | | |
|  |  | – | фактор показателя преломления компонента, определяемого рефрактометрическим методом; | | |
|  |  | – | концентрации компонентов, установленные химическим титриметрическим методом (методами),%; | | |
|  |  | – | факторы показателей преломления компонентов, концентрации которых установлены химическим титриметрическим методом (методами). | | |

Если неизвестен фактор компонента, концентрация которого установлена химическим титриметрическим методом, то есть или , то применяют контрольные растворы, содержащие этот компонент в той же концентрации, что в анализируемом лекарственном препарате аптечного изготовления.

Рефрактометрический количественный экспресс-анализ лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм (порошков) проводят путём измерения показателя преломления раствора, полученного при растворении навески лекарственного препарата в определенном объёме растворителя.

Для количественного рефрактометрического определения компонента в граммах (*X*1) в лекарственном препарате аптечного изготовления, который представляет собой порошок, используют формулу (10):

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | |  | (10) |
| где | *n* | – | показатель преломления раствора, полученного при растворении навески лекарственного препарата; | | |
|  |  | – | показатель преломления растворителя, используемого для растворения навески лекарственного препарата; | | |
|  | *F* | – | фактор показателя преломления раствора определяемого компонента; | | |
|  | *a* | – | навеска лекарственного препарата (порошка), взятая для анализа, г; | | |
|  | *V* | – | объём растворителя, в котором растворили навеску лекарственного препарата (порошка), мл; | | |
|  | *G* | – | общая масса лекарственного препарата (порошка), г. | | |

Рефрактометрический метод количественного экспресс-анализа применим для определения содержания спирта этилового в спирто-водных растворах. Линейная зависимость показателя преломления спирта этилового от его концентрации наблюдается при повышении концентрации спирта этилового до 50–55 % (*об/об).* Менее заметно увеличивается значение показателя преломления спирта этилового для концентраций 55–75 % (*об/об),* остается практически постоянным значение показателя преломления для концентраций 75–90 % (*об/об)*, а для концентраций 90–95 % (*об/об)* значение показателя преломления уменьшается. Поэтому непосредственное рефрактометрическое количественное определение спирта этилового в спирто-водных растворах (полуфабрикатах, лекарственных препаратах аптечного изготовления и др.) проводят при его концентрации до 50–55 % (*об/об)*. Для определения спирта этилового в более концентрированных спирто-водных растворах необходимо предварительное их разбавление водой очищенной с последующим учётом разбавления при расчёте концентрации.

При рефрактометрическом определении содержания спирта этилового в спирто-водной среде, во избежание существенной ошибки, связанной с летучестью спирта этилового, на призму рефрактометра наносят 5–6 капель определяемого спирто-водного раствора, быстро закрывают призму и устанавливают показатель преломления в течение не более 1 мин. Затем по таблице «Показатели преломления спирто-водных растворов препаратов, концентрация которых выражена в процентах *(об/об*)» находят концентрацию спирто-водного раствора, соответствующую установленной величине показателя преломления; если необходимо – определяют соответствующую поправку на температуру и учитывают её при окончательном определении концентрации спирта этилового в процентах *(об/об*) в спирто-водном растворе. Значения показателей преломления спирто-водных растворов для их различных концентраций приведены в справочной литературе в соответствующих таблицах.

*Спектрофотометрия, фотоколориметрия*. Для количественного определения отдельных компонентов в лекарственных препаратах аптечного изготовления может быть использован фармакопейный метод спектрофотометрии *(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»),* а также, если необходимо*,* метод фотоколориметрии.  
В зависимости от способности определяемых компонентов к поглощению света при определённых длинах волн в ультрафиолетовой и видимой областях спектра, метод позволяет провести количественное определение компонентов без их предварительного разделения. Для количественного определения в спектрофотометрическом методе используют сравнение поглощения раствора определяемого компонента с поглощением раствора стандартного образца, но в аптечной практике наиболее применимо использование известных значений удельного показателя поглощения определяемого компонента при расчётах его количественного определения.

**Определение рН**. Оценка качества растворов для инъекций, растворов для инфузий, воды очищенной и воды для инъекций в аптечной организации осуществляется по соответствию требованиям показателя рН.

Определение значения рН лекарственных препаратов аптечного изготовления, воды очищенной, воды для инъекций проводят потенциометрическим методом в соответствии с требованиями *ОФС «Ионометрия», метод 3*. Приблизительное значение рН раствора можно оценить с использованием индикаторной бумаги (*ОФС «Зависимость между реакцией раствора, приблизительным значением рН и цветом индикаторов»)*. Допустимые погрешности при измерении величины рН в ходе проведения химического контроля лекарственных препаратов аптечного изготовления приведены в *ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления».*

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ И ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Требования к контролю качества воды очищенной и воды для инъекций, предназначенных для изготовления лекарственных препаратов в аптечной организации, определяются правилами изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, утверждёнными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Вода очищенная и вода для инъекций подвергаются химическому качественному анализу, заключающемуся в оценке их качества по содержанию недопустимых и допустимых примесей.

В аптечных организациях вода очищенная и вода для инъекций ежедневно из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу – на каждом рабочем месте, подвергаются контролю качества на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция и магния, также производится контроль значения pH. Вода для инъекций и вода очищенная, предназначенная для изготовления стерильных растворов, дополнительно проверяется на отсутствие восстанавливающих веществ, углерода диоксида и содержание солей аммония.

**Описание**. Вода очищенная и вода для инъекций должны представлять собой бесцветные прозрачные жидкости.

**Хлориды**. К 10 мл воды очищенной или воды для инъекций прибавляют 0,5 мл *азотной кислоты*, 0,5 мл *серебра нитрата* раствора 2 %, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Не должно быть опалесценции.

**Сульфаты**. К 10 мл воды очищенной или воды для инъекций прибавляют 0,1 мл *хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 %* и 0,1 мл *бария хлорида* раствора 6,1 %. В течение не менее 1 ч не должно наблюдаться помутнение.

**Кальций и магний**. К 100 мл воды очищенной или воды для инъекций прибавляют 2 мл *аммония хлорида буферного раствора рН 10,0*, 50 мг *индикаторной смеси эриохрома чёрного Т* и 0,5 мл 0,01 М раствора *натрия эдетата.* Должно появиться синее окрашивание (без фиолетового оттенка).

**Восстанавливающие вещества**. Доводят до кипения 100 мл воды для инъекций или воды очищенной, предназначенной для изготовления стерильных растворов, прибавляют 2 мл *серной кислоты разведённой 16 %* и 0,1 мл 0,02 М раствора *калия перманганата*, кипятят в течение 10 мин. Должно сохраниться розовое окрашивание раствора.

**Соли аммония**. Не более 0,00002% (0,2 ppm). В пробирку помещают 20 мл воды для инъекций или воды очищенной, предназначенной для изготовления стерильных растворов, прибавляют 1,0 мл *калия тетрайодмеркурата щелочного раствора*. Через 5 мин раствор просматривают вдоль вертикальной оси пробирки. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски эталонного раствора, приготовленного одновременно таким же образом путём прибавления 1,0 мл *калия тетрайодомеркурата щелочного раствора* к смеси 4 мл *аммония стандартного раствора 1 мкг/мл* и 16 мл *воды, свободной от аммиака.*

**Углерода диоксид**. Взбалтывают воду для инъекций или воду очищенную, предназначенную для изготовления стерильных растворов, с равным объёмом *кальция гидроксида раствора (известковой воды*) в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде. В течение 1 ч не должно наблюдаться помутнение.

**рН.** *ОФС «Ионометрия», метод 3.* От 5,0 до 7,0. К 100 мл воды очищенной или воды для инъекций прибавляют 0,3 мл *насыщенного раствора калия хлорида,* погружают электроды прибора в испытуемый раствор и определяют значение рН.

*Примечание.* При определении примесей в воде очищенной и воде для инъекций процедуру просмотра пробирок проводят в соответствии с *ОФС «Общие положения»:*

- пробирки, в которых проводят наблюдения, должны быть из бесцветного, прозрачного нейтрального стекла и иметь одинаковый диаметр;

- наблюдения помутнения и опалесценции растворов проводят в проходящем свете на тёмном фоне, а окраски – по оси пробирок при дневном отражённом свете на матово-белом фоне;

- при определении показателя «Соли аммония» прибавление реактивов к испытуемому и эталонному растворам проводят одновременно и в одинаковых количествах.