

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ**

**Е.В. Ермилова, В.В. Дудко, Т.В. Кадырова**

## **Анализ сложных лекарственных форм**

### **Ч. 2. Лекарственные формы заводского производства**

#### **Учебное пособие**

Для самостоятельной подготовки и руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов фармацевтических факультетов вузов очной и заочной формы обучения

Томск 2007

УДК 615.07 (071)

ББК Р 282

Е 732

**Е.В. Ермилова, В.В. Дудко, Т.В. Кадырова** Анализ сложных лекарственных форм Ч. 2 Лекарственные формы заводского производства: Уч. пособие. – Томск: Изд. 2007 . – 188 с.

Пособие содержит общие и специфические методы исследования лекарственных средств заводского производства: таблеток, мазей, суппозиториев, аэрозолей.

Основная часть пособия посвящена изложению материала по исследованию лекарственных форм заводского изготовления, приведены примеры анализа сложных лекарственных форм заводского производства: таблеток, мазей, суппозиториев, аэрозолей, а также вопросы контроля самоподготовки по каждому разделу.

В приложение вынесены примеры заданий по проверке практических навыков, их содержание и критерии оценок, приведены необходимые методики анализа.

Для студентов фармацевтических факультетов высших учебных заведений.

Илл.4. Библиогр.: 12 назв.

Утверждено и рекомендовано к изданию Методической комиссией фармацевтического факультета (протокол № 5 от 20 декабря 2006 г.)

## Содержание

<b>Предисловие</b> .....	4
<b>III. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ</b>	
<b>Твердые лекарственные формы</b> .....	5
3.4. Анализ таблеток .....	5
Примеры лекарственных средств. Таблетки .....	17
<b>Мягкие лекарственные формы.</b> ....	110
3.5. Анализ мазей .....	110
Примеры лекарственных средств. Мази .....	118
3.6. Анализ суппозиториев .....	132
Примеры лекарственных средств. Суппозитории .....	136
<b>Газообразные лекарственные формы</b> .....	140
3.7. Анализ аэрозолей .....	140
Примеры лекарственных средств. Аэрозоли .....	144
<b>Вопросы контроля самоподготовки</b> .....	161
Тема: «Анализ таблеток» .....	161
Тема: «Анализ мазей» .....	161
Тема: «Анализ суппозиториев» .....	162
Тема: «Анализ аэрозолей» .....	162
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ. Проверка практических навыков</b>	
<b>по анализу лекарственных препаратов</b> .....	164
1. Примеры заданий, их содержание и критерии оценок .....	166
1.1. Приготовление титрованных растворов .....	166
1.2. Анализ лекарственных препаратов .....	167
1.2.1 Анализ растворов для инъекций .....	167
1.2.2. Анализ растворов, глазных капель, микстур .....	169
1.2.3. Анализ порошков .....	171
1.2.4. Анализ таблеток .....	172
2. Методики анализа для проверка практических навыков .....	173
<b>Список литературы</b> .....	187

## **Предисловие**

Проблемы качества лекарственных средств актуальны для любого специалиста, чья профессиональная деятельность каким-либо образом связана с фармацевтической практикой. Вопрос качества препаратов является общим для всех этапов его создания и обращения, а также неразрывно связан с эффективностью и безопасностью лекарственной терапии. Качество лекарственных средств представляет не только традиционный интерес для его разработчиков, производителей, органов контроля, но и становится объектом пристального внимания врача, пациента и других участников процесса обращения медикаментов. Возможные негативные социальные последствия применения недоброкачественной фармацевтической продукции заставляют государственные и негосударственные органы в большинстве стран мира осуществлять контроль за результатами испытаний препаратов, их производством и сферой обращения.

Около 90% применяемых в настоящее время лекарственных средств является препаратами промышленного заводского изготовления. Особенностью анализа подобной продукции является применение как классических химических и физических методов, так и все более широкое использование современных физико-химических методов.

Цель настоящего пособия заключается в формировании у студентов системного подхода к анализу лекарственных средств заводского изготовления на основе знания общих закономерностей, приобретенных в процессе изучения химических, физических дисциплин, а также фармацевтической химии и других профильных для провизора дисциплин.

В данном пособии изложены общие и специфические методы исследования таблеток, мазей, суппозиториев, аэрозолей.

### **III. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

#### **Твердые лекарственные формы**

#### **3.4. ТЕМА: «Анализ таблеток»**

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** Овладеть методами контроля качества таблеток.

**ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:**

1. Изучить особенности анализа таблеток.
2. Определить качество таблеток по показателям: описание, средняя масса таблеток.
3. Провести качественный анализ действующих веществ в лекарственной форме.
4. Промоделировать определение: талька и аэросила; прочности на истирание; микробиологической чистоты и испытание на однородность дозирования.
5. Промоделировать проведение тестов: «Распадаемость» и «Растворение».
6. Определить количественное содержание лекарственного вещества в лекарственной форме.
7. Провести расчеты содержания лекарственного вещества в таблетках и статистическую обработку результатов количественного анализа.
8. Сделать заключение о качестве лекарственной формы и оформить отчет.

**ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Таблетки.

Таблетки – дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения.

Таблетки, покрытые оболочкой, получают наращиванием или прессованием.

Оценку внешнего вида таблеток производят на основании осмотра невооруженным глазом 20 таблеток.

Таблетки должны иметь круглую или иную форму, с плоскими или двояковыпуклыми поверхностями, цельными краями. Если в частных статьях нет других указаний, поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной, на поверхности могут быть надписи и обозначения, таблетки диаметром 9 мм и более должны иметь риску (насечку). Высота таблеток должна быть в пределах 30-40% от диаметра.

Таблетки для парентерального применения должны полностью растворяться и отвечать требованиям стерильности.

В зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ, их дозировки и метода получения применяют связующие вещества, разбавители, разрыхлители, скользящие и смазывающие вещества, красители, корригенты и другие группы вспомогательных веществ, разрешенные к медицинскому применению.

Связующие вещества применяют для грануляции и обеспечения необходимой прочности таблеток при прессовании.

Для обеспечения необходимой массы таблеток, если в их состав входят малые количества лекарственных веществ, применяют разбавители. С целью улучшения биодоступности труднорастворимых и гидрофобных лекарственных веществ применяют в основном водорастворимые разбавители.

Разрыхлители применяют для обеспечения необходимой распадаемости таблеток или растворения лекарственных веществ.

Скользящие и смазывающие вещества применяют для улучшения текучести таблетлируемых смесей и уменьшения прилипания таблеток к прессующим поверхностям. Красители и корригенты применяют для придания таблеткам необходимого цвета и вкуса.

В качестве вспомогательных веществ используют альгиновую кислоту и ее натриевую соль, ацетилцеллюлозу, ацетилфталилцеллюлозу и ее натриевую соль,

аэросил, воду, воск, гликоколь, глюкозу, декстрин, желатин, индигокармин, какао, кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный, каолин, карбоксиметилцеллюлозу и ее натриевую соль, кислотный красный 2С, кислоту винную, кислоту лимонную, кислоту стеариновую и ее кальциевую и магниевую соли, крахмал, магния карбонат, магния оксид, маннит, масло вазелиновое, масло растительное, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, муку пшеничную, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, оксипропилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, природные камеди, руберозум, сахар, сахар молочный, сорбит, твин – 80, титана двуокись, тропеолин 0, флаворозум, церулезум, этиловый спирт, этилцеллюлозу, шеллак и другие вещества.

В частных статьях должен быть приведен перечень применяемых вспомогательных веществ и средняя масса таблетки.

Общее количество вспомогательных веществ не должно превышать 20 % от массы лекарственных веществ. Исключения от нормы указаны в соответствующих частных статьях..

Количество твина – 80, стеариновой кислоты, кальция или магния стеарата не должно превышать 1 %, талька 3 %, аэросила 10 % от массы таблетки, за исключением отдельных случаев, указанных в частных статьях.

Определение талька и аэросила проводят согласно приложению 1.

**Таблетки, покрытые оболочками (Tabulettae obductae)** получают наращиванием или прессованием.

Для покрытия таблеток оболочками применяют: сахар, молочный сахар, декстрин, крахмал, муку пшеничную, карбонат магния, масла растительные, какао, воск, краски и лаки пищевые, ацетилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, ацетилфталилцеллюлозу, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, стеарат кальция, стеариновую кислоту.

Разновидностью таблеток, покрытых оболочкой, являются так называемые кишечнорастворимые таблетки, покрытые специальной оболочкой и предназначенные для всасывания в полости кишечника.

Масса таблетки, покрытой оболочкой, не должна превышать удвоенной массы таблетки без оболочки. Масса таблетки без оболочки указана в отдельных статьях (проверяется только заводом-изготовителем).

Таблетки должны обладать достаточной прочностью при механических воздействиях в процессе упаковки, транспортировки и хранения. Прочность на истирание должна быть не менее 97 % при испытании согласно приложению. Для таблеток, покрытых оболочкой, прочность на истирание не проверяется.

Таблетки, предназначенные для внутреннего применения, должны распадаться или растворяться в желудочно-кишечном тракте.

Общие требования к качеству таблеток по ГФ XI включают определение распадаемости, проведение теста «Растворение», определение средней массы таблеток, установление подлинности и количественного содержания действующих веществ в таблетках, а также показатель, впервые введенный в Государственной Фармакопее XI издания, - «Испытание однородности дозирования».

**Распадаемость.** Время распадаемости должно быть указано в частных статьях. При отсутствии этих указаний таблетки должны распадаться в течение не более 15 мин., таблетки, покрытые оболочкой, – не более 30 мин.

Кишечно-растворимые таблетки не должны распадаться в течение 1 ч в растворе кислоты хлористоводородной (0,1 моль/л) и после промывания водой должны распадаться в растворе натрия гидрокарбоната (рН от 7,5 до 8,0) в течение не более 1ч, если нет других указаний в частной статье.

**Растворение.** Количество растворенного за 45 мин в воде лекарственного вещества должно быть не менее 75%, если нет других указаний в частных статьях.

**Средняя масса таблеток.** Определяют взвешиванием 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Массу отдельных таблеток определяют взвешиванием порознь 20 таблеток с точностью до 0,001 г.



Отклонение в массе отдельных таблеток (за исключением таблеток покрытых оболочкой методом наращивания) допускается в следующих пределах:

- для таблеток массой 0,1 г и менее  $\pm 10\%$ ;
- массой более 0,1 г и менее 0,3 г  $\pm 7,5\%$ ;
- массой 0,3 г и более  $\pm 5\%$  от средней массы таблеток;
- масса отдельных покрытых таблеток, полученных методом наращивания,

не должна отличаться от средней массы более чем на  $\pm 15\%$ .

Только две таблетки могут иметь отклонения от средней массы, превышающие указанные пределы, но не более чем вдвое.

**Определение подлинности.** Для определения подлинности таблетки предварительно растирают в порошок и используют методы, позволяющие проводить анализ на те или другие ингредиенты без отделения их от сопутствующих веществ.

Если же без разделения нельзя провести определение, то проводят отделение ингредиентов с последующим их определением. Чаще всего для разделения используют различия в растворимости веществ.

**Определение содержания лекарственных веществ в таблетках.** Количественный анализ таблеток также проводится с разделением или без разделения смеси на отдельные ингредиенты. Для определения содержания лекарственных веществ в таблетках следует брать определенную массу порошка растертых таблеток. Для получения средней пробы необходимо растереть не менее 20 таблеток и из этой смеси брать точную навеску; для таблеток, покрытых оболочкой, испытания проводят из определенного числа таблеток, указанного в частных статьях.

После проведения количественного анализа каждого вещества производят расчет содержания его по формулам прямого или обратного титрования, или по формулам, указанным в частных фармакопейных статьях.

После расчета содержания каждого ингредиента вычисляют отклонение в абсолютной массе от прописи и определяют относительное отклонение в процентах.

После определения относительного отклонения в процентах сравнивают с нормами допустимых отклонений. Допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ в таблетках указаны в соответствующих статьях. В случае отсутствия таких указаний допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ должны составлять при дозировке лекарственных веществ до 0,001 г  $\pm$  15 %; от 0,001 до 0,01 г  $\pm$  10 %; от 0,01 до 0,1 г  $\pm$  7,5 % и от 0,1 и более  $\pm$  5 %.

**Испытание однородности дозирования.** Проводят для таблеток без оболочки с содержанием 0,05 г и менее лекарственного вещества и для таблеток, покрытых оболочкой, с содержанием лекарственного вещества 0,01 г и менее. От серии, подлежащей испытанию, отбирают пробу таблеток в количестве 30 штук. В каждой из 10 таблеток определяют содержание лекарственного вещества. Содержание лекарственного вещества в одной таблетке может отклоняться не более чем на  $\pm$  15% от среднего содержания, и ни в одной таблетке не должно превышать  $\pm$  25%. Если из 10 испытанных таблеток 2 таблетки имеют отклонения содержания лекарственного вещества более чем на  $\pm$  15% от среднего, определяют содержание лекарственного вещества в каждой из оставшихся 20 таблеток. Отклонение в содержании лекарственного вещества ни в одной из 20 таблеток не должно превышать более чем  $\pm$  15% от среднего.

**Характер неудовлетворительности таблеток.** Неудовлетворительность таблеток устанавливают по следующим параметрам:

- неудовлетворительность по внешнему виду (неправильная форма таблеток с выщербленными краями, поверхность неоднородная);
- неудовлетворительность по прочности;
- неудовлетворительность по массе отдельных таблеток;
- неудовлетворительность по распадаемости;
- неудовлетворительность по тесту «Растворение»;
- неудовлетворительность по подлинности;

- неудовлетворительность по массе отдельных ингредиентов;
- неудовлетворительность по однородности дозирования;
- неудовлетворительность по количеству вспомогательных веществ;
- неудовлетворительность по отдельным показателям, указанным в частных фармакопейных статьях

**Упаковка.** Таблетки должны выпускаться в упаковке, предохраняющей от внешних воздействий и обеспечивающей стабильность в течение установленного срока годности.

**Хранение.** В сухом и, если необходимо, прохладном, защищенном от света месте.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Определение талька

Около 1 г (точная масса) порошка растертых таблеток обрабатывают в сосуде 200 мл теплой воды, жидкость отфильтровывают через беззольный фильтр и сосуд тщательно ополаскивают водой. Остаток на фильтре несколько раз промывают теплой водой (по 10 мл) до отсутствия видимого остатка после выпаривания капли промывной воды на часовом стекле. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Если таблетки содержат несгораемые или нерастворимые в теплой воде вещества, то навеску таблеток после сжигания и прокаливания обрабатывают при нагревании 30 мл разведенной хлористоводородной кислоты, раствор фильтруют и остаток на фильтре промывают горячей водой до отсутствия в промывной воде реакции на хлориды. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001 г.

Определение аэросила проводят по этой же методике.

## Определение прочности таблеток на истирание

Определение прочности проводится на устройстве для истирания таблеток, представленном на рис. 1.

Устройство состоит барабана (а) диаметром 200 мм со съемной крышкой, по внутреннему периметру которого расположены 12 лопастей (б) по углом  $20^\circ$  к касательной барабана, часового механизма И электрооборудования, обеспечивающего вращение барабана со скоростью 20 об/мин.

10 таблеток, обеспыленных и взвешенных с точностью до 0,001 г, помещают в барабан, привинчивают крышку и включают устройство на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени таблетки обеспыливают и определяют их массу с точностью до 0,001 г.

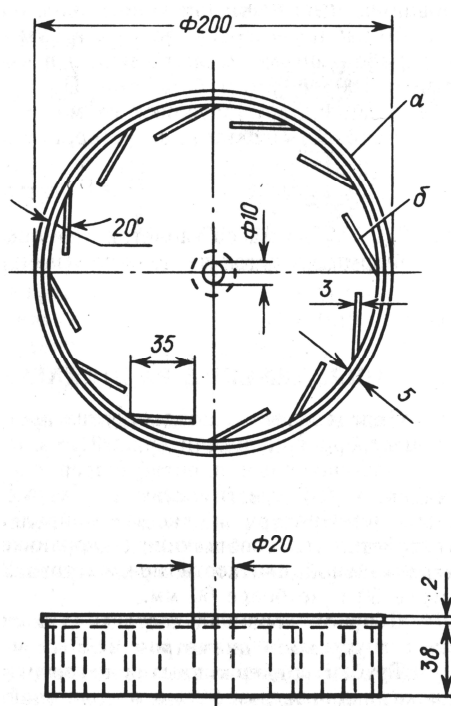


Рис. 1 – Устройство для истирания таблеток

а – барабан; б – лопасть.

Прочность таблеток на истирание в процентах ( $\Pi$ ) вычисляют по формуле:

$$\Pi = \frac{P_{НАЧ} - P_{КОН}}{P_{НАЧ}} \cdot 100$$

где  $P_{НАЧ}$ ,  $P_{КОН}$  – масса таблеток до и после испытания соответственно, в г.

Форма таблеток не должна изменяться в процессе испытания.

### **Определение распадаемости лекарственных форм**

Определение распадаемости проводят на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости (рис. 2).

Лабораторный идентификатор состоит из сборной корзинки (а), сосуда для жидкости (б) вместимостью 1 л, термостатического устройства (в), поддерживающего температуру жидкости в пределах  $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ , и электромеханического устройства (г), сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте 28-32 цикла в 1 мин на расстоянии не менее 50 и не более 60 мм.

Сборная корзинка состоит из 6 стеклянных трубок (д) длиной  $(77,5 \pm 2,5)$  мм с внутренним диаметром 21,5 мм и толщиной стенок 2 мм.

Трубки поддерживаются в вертикальном положении двумя пластмассовыми дисками диаметром 90 мм и толщиной 6 мм с 6 отверстиями диаметром 24 мм, находящимися на равном расстоянии друг от друга и от центра диска.

К нижней поверхности нижнего диска прикрепляют проволочную сетку из нержавеющей стали с размером отверстий 2 мм, за исключением случаев, указанных в частных статьях.

Корзинка снабжена 6 направляющими пластмассовыми дисками, которые вставляются в стеклянные трубки. Общая масса диска 1,8 – 2,1 г, диаметр 20 мм, высота 10 мм. Применение дисков оговаривается в частных статьях.

Для проведения испытаний отбирают 18 образцов исследуемой лекарственной формы, помещают по одному в каждую трубку, прикрепляют к верхнему диску сетку из нержавеющей стали с размером отверстий 2 мм и помещают в сосуд с водой при температуре  $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ . Включают прибор и проводят определение в течение времени, описанную в статье для данной лекарственной формы.

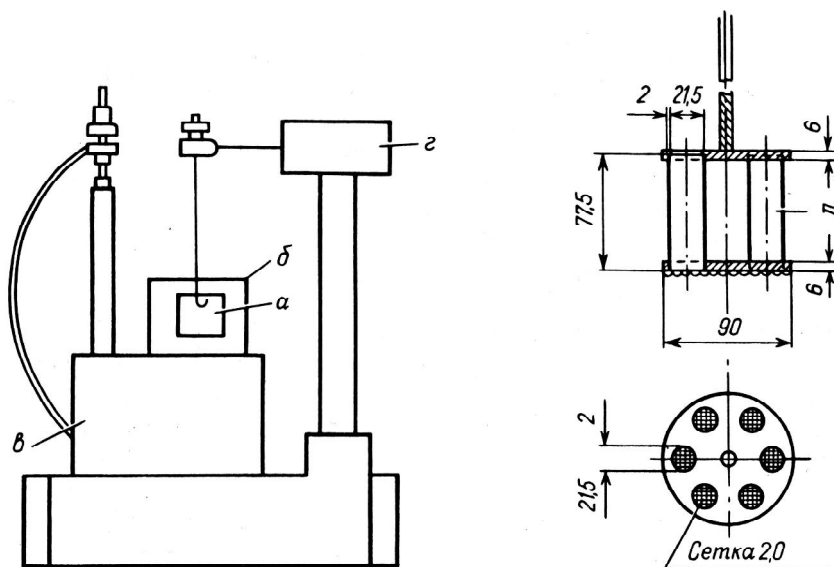


Рис. 2 – Лабораторный идентификатор процесса распадаемости.  
 а – корзинка; б – сосуд, для жидкости; в – термостатическое устройство;  
 г – электромеханическое устройство; д – стеклянная трубка.

Все образцы должны полностью распадаться, о чем судят по отсутствию частиц на сетке диска. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распадаться.

### Растворение

Под растворением подразумевают количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенное время должно перейти в раствор из твердой дозированной лекарственной формы.

Для оценки растворения используют прибор типа «Вращающаяся корзинка» (рис. 3).

Основной рабочей частью прибора, является цилиндрической формы сетчатая корзинка с отверстиями диаметром 0,25 мм, в которую помещают испытуемый образец. Допускается использование прибора, содержащего большее число корзинок.

При испытании корзинка вращается в среде растворения (объем среды растворения до 1 л) со скоростью 50 - 200 об/мин. В процессе определения с помощью термостата поддерживают температуру  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Ни одна составная часть прибора во время работы не должна вызывать вибрации.

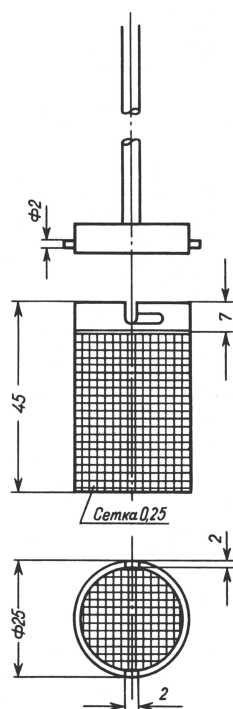


Рис. 3 – Прибор типа «Вращающаяся корзинка»

В качестве среды растворения используют воду или другие растворители, указанные в частных статьях (растворы кислоты хлористоводородной, буферные среды с различными значениями рН и др.).

Испытуемый образец (одну таблетку или капсулу) помещают в сухую корзинку, которую опускают в среду растворения так, чтобы расстояние до дна сосуда было  $(20 \pm 2)$  мм. Сосуд закрывают крышкой, затем приводят корзинку во вращение, режим которого обусловлен в частной статье или составляет 100 об/мин.

Через время, указанное в частных статьях, или через 45 мин отбирают пробу раствора, которую фильтруют через фильтр «Владипор» или «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм. В фильтрате проводят количественное определение действующего вещества соответствующим аналитическим методом, приведенным в частной статье. Используемый аналитический метод должен быть достаточно точен, однако он может быть иным, чем метод, предусмотренный для количественного определения действующего вещества в лекарственной форме.

Для каждой серии лекарственной формы рассчитывают количество вещества, перешедшего в раствор (в процентах от содержания в таблетке или капсуле, которое принимают за 100%), как среднее для 5 таблеток или капсул.

Если другие требования не предусмотрены в частных статьях, серия считается удовлетворительной при растворении в воде за 45 мин при режиме перемешивания 100 об/мин в среднем не менее 75% действующего вещества от содержания в лекарственной форме.



## ПРИМЕРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### Таблетки

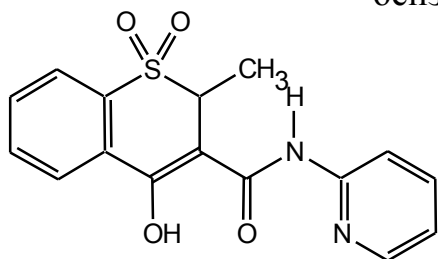
**Препарат** Пироксикам, таблетки 20 мг

**Фирмы** АО «Таллиннский фармацевтический завод»

**Страны** Республика Эстония

#### Действующее вещество

**Пироксикам** 4-гидрокси-2-метил-N-пиридил-2Н-1,2-бензтиазин-3-карбоксамида-1,1-диоксид



$C_{15}H_{13}N_3O_4S$

М.м. 331,35

### СПЕЦИФИКАЦИЯ

ПИРОКСИКАМ ТАБЛЕТКИ 20 мг

Тесты	Методы	Нормы
Описание.	Визуально	Таблетки желтого цвета.
Средняя масса и отклонения в массе.	ГФХІ изд.	120мг±3%
Подлинность.	ТСХ  УФ-спектр	Пятно пироксикама на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать пятну пироксикама на хроматограмме стандартного раствора. УФ спектр раствора, приготовленного для количественного определения, имеет максимумы поглощения при (242 ± 2) нм и (333 ± 2) нм.

Растворение.	СФМ	Не менее 75% за 45 минут.
Однородность дозирования.	ГФХІ изд.	85- 115% в 1 таблетке
Количественное определение.	СФМ	От 18 до 22 мг пироксикама в 1 таблетке.
Посторонние примеси.	ТСХ	Не более 2%.
Микробиологическая чистота.	ГФ ХІ изд.	Категория 3 г.
Упаковка.	По 20 таблеток в пластмассовые пробирки. Пробирку вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.	
Маркировка.	В соответствии с НД.	
Хранение.	В защищенном от света месте	
Срок годности	5 лет	

### *Нестероидное противовоспалительное средство*

#### **1. НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА**

Таблетки пироксикама 0,02 г

#### **2. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ**

Пироксикам

#### **3. ФИРМА ПРОИЗВОДИТЕЛЬ/ЗАЯВИТЕЛЬ**

АО «Таллиннский фармацевтический завод»

#### **4. СТРАНА**

Эстонская Республика

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Показания к применению: ревматоидный артрит, остеоартрит, подагра, анкилозирующий спондилит, внесуставной ревматизм.

### Состав на одну таблетку

Пироксикама 20 мг

Вспомогательных веществ до получения таблетки массой 120 мг

**Средняя масса одной таблетки** 120 мг  $\pm$  3%.

**Описание.** Таблетки желтого цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Определение средней массы, массы отдельных таблеток, распадаемости** проводится по ГФ XI, вып. 2, с. 154 и должны выдерживать требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Подлинность.** На хроматограмме, полученной при определении посторонних примесей, должно наблюдаться пятно испытуемого препарата (пироксикама), находящееся на уровне пятна свидетеля (СОВС).

Ультрафиолетовый спектр раствора препарата, приготовленного для количественного определения, в области от 220 нм до 380 нм имеет максимумы поглощения при 242 нм  $\pm$  2 нм и 333 нм  $\pm$  2 нм.

**Растворение.** Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154. Среда – искусственный желудочный сок с рН 1,2, объем 900 мл, скорость вращения корзинки 100 об/ мин, время - 45 мин.

В корзинку погружают одну таблетку, после растворения раствор фильтруют через фильтр «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм. 25 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора искусственным желудочным соком с рН 1,2 до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 333 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют искусственный желудочный сок с рН 1,2.

Одновременно проводят измерение оптической плотности раствора рабочего стандартного образца (РСО) пироксикама.

Содержание пиросульфата, перешедшего в раствор, в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \times a_0 \times 1 \times 900 \times 50 \times 100}{D_0 \times b \times 25 \times 50 \times 50} = \frac{D_1 \times a_0 \times 72}{D_0 \times b}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора РСО пиросульфата;

$a_0$  – навеска пиросульфата для приготовления раствора РСО, в мг;

$b$  – содержание пиросульфата в одной таблетке, в мг.

В раствор через 45 мин должно перейти не менее 75% пиросульфата.

#### Примечание. 1. Приготовление раствора РСО пиросульфата.

Около 20 мг (точная масса) пиросульфата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяют в 20 мл метанола, доводят объем раствора искусственным желудочным соком с рН 1,2 до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора искусственным желудочным соком с рН 1,2 до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

#### 2. Приготовление искусственного желудочного сока с рН 1,2.

В мерную колбу вместимостью 1000 мл отмеряют 500 мл воды очищенной. Осторожно при перемешивании прибавляют 7 мл кислоты хлористоводородной концентрированной, доводят объем раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 10 суток.

**Посторонние примеси.** 120 мг порошка растертых таблеток перемешивают с 20 мл смеси хлороформ - метанол (1:1) и фильтруют через бумажный фильтр. На линию старта пластинки Силикагель F<sub>254</sub> размером 10 × 15 см наносят 0,05 мл (50 мкг) фильтрата.

Рядом наносят 0,05 мл 0,002 % раствора стандартного образца вещества свидетеля (СОВС) пиросульфата в смеси хлороформ – метанол (1:1).

Пластинку с нанесенными пробами подсушивают на воздухе и помещают в камеру со смесью толуол – кислота уксусная ледяная (90:10) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителя дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры. Подсушивают на воздухе 5 мин и просматривают в ультрафиолетовом свете при 254 нм.

Любое пятно посторонних примесей на хроматограмме испытуемого препарата не должно превышать по совокупности величины и интенсивности окраски пятна свидетеля (не более 2%).

**Однородность дозирования.** Определение проводят по ГФ XI, вып. 2, с. 154. Одну таблетку, растертую в порошок, количественно переносят с 70 мл 0,01 моль/л раствором кислоты хлористоводородной в спирте метиловом в мерную колбу вместимостью 200 мл. Взбалтывают в течение 10 мин, затем доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, первые порции фильтрата отбрасывают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,01 моль/л раствором кислоты хлористоводородной в метаноле до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 333 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют 0,01 моль/л раствор кислоты хлористоводородной в метаноле. Одновременно проводят измерение оптической плотности раствора РСО пироксикама (используют раствор РСО, приготовленный для количественного определения).

Содержание пироксикама (X) в одной таблетке в миллиграммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \times a_0 \times 2}{D_0}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора РСО пироксикама;

$a_0$  – навеска пироксикама для приготовления раствора РСО, в мг.

Содержание  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  (пироксикама) в одной таблетке должно отвечать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Количественное определение.** Около 120 мг (точная масса) порошка растертых таблеток взбалтывают с 70 мл 0,01 моль/л раствора кислоты хлористоводородной в метаноле в мерной колбе вместимостью 200 мл в течение 10 мин, затем доводят объем раствора 0,01 моль/л раствором кислоты хлористоводородной в метаноле до метки, перемешивают и фильтруют, первые порции фильтрата отбрасывают.

5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствором кислоты хлористоводородной в метаноле до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 333 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют 0,01 моль/л раствор кислоты хлористоводородной в метаноле.

Одновременно проводят измерение оптической плотности раствора РСО пироксикама.

Содержание пироксикама (X) в одной таблетке в миллиграммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \times a_0 \times 2 \times b}{D_0 \times a}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора РСО пироксикама;

$a$  – навеска препарата, в мг;

$a_0$  – навеска пироксикама для приготовления раствора РСО, в мг.

$b$  – средняя масса одной таблетки, в мг.

**Примечание. Приготовление раствора РСО пироксикама.**

Около 10 мг (точная масса) пироксикама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 0,01 моль/л растворе

кислоты хлористоводородной в метаноле, доводят объем раствора до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,01 моль/л раствором кислоты хлористоводородной в метаноле до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

Содержание пироксикама  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  должно быть от 18,0 до 22,0 мг, считая на среднюю массу одной таблетки.

**Микробиологическая чистота.** Препарат должен отвечать требованиям ГФ XI, вып. 2, с.193 для нестерильных препаратов, категория 3 г.

**Хранение.** В защищенном от света месте.

**Срок годности.** 5 лет.

***Нестероидное противовоспалительное средство***

## ФАРМАКОПЕИНАЯ СТАТЬЯ

Tabulettae «Ascorutinum»

ВФС 42-2577-95

Таблетки «Аскорутин»

взамен ФС 42-2222-89

### Состав на одну таблетку.

Кислоты аскорбиновой  
(ФС 42-2668-89)

– 0,05 г

Рутин  
(ГФ X, ст. 587)

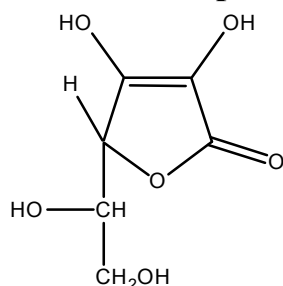
– 0,05 г

Вспомогательных веществ  
(сахар, крахмал картофельный,  
кальция стеарат, тальк.)

– до получения таблетки  
массой 0,33 г

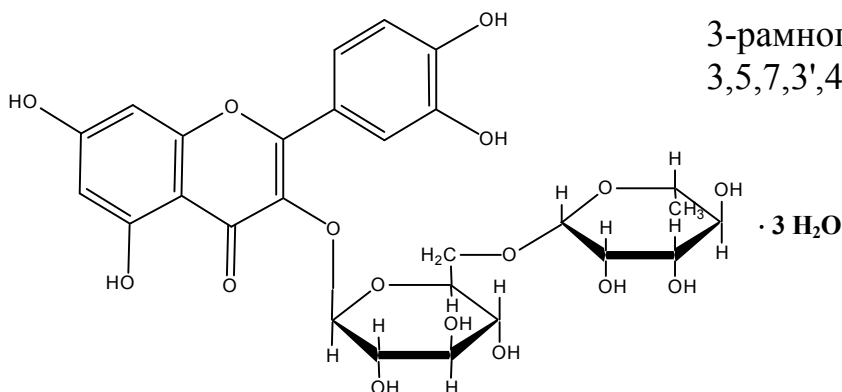
### Действующие вещества.

#### Кислота аскорбиновая



γ-лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты

#### Рутин



3-рамногликозил-  
3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонон

**Описание.** Таблетки светлого зеленовато-желтого цвета с незначительными вкраплениями. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.



**Подлинность.** 0,2 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 8 мл воды и фильтруют. К одной части фильтрата прибавляют 1 мл 5% раствора кислоты фосфорномолибденовой; появляется синее окрашивание (кислота аскорбиновая).

К 0,1 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл 95% этанола, перемешивают, прибавляют 5 капель кислоты хлористоводородной концентрированной и от 0,08 г до 0,09 г магниевой стружки; появляется малиновое окрашивание (рутин).

**Примечание.** **Приготовление раствора кислоты фосфорномолибденовой.** 5 г кислоты фосфорно-молибденовой (взвешивают с точностью 0,01 г) растворяют в небольшом количестве воды в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают и доводят объем водой до метки. Раствор годен в течение недели.

**Определение средней массы, распадаемости талька.** Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Определение золы, нерастворимой в кислоте хлористоводородной.** Проводят по ГФ XI, вып. 2, с.25. Содержание золы должно быть не более 3,0%.

**Количественное определение.** **Кислота аскорбиновая.** Около 0,3 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, первые 10 мл отбрасывают. 10 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1 мл 2% раствора кислоты хлористоводородной, 0,5 мл 1% раствора калия йодида, 2 мл 0,5% раствора крахмала, воды до общего объема 20 мл и титруют раствором калия йодата (0,0167 моль/л) до появления стойкого светло-синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт. Для этого в коническую колбу помещают 1 мл 2% раствора кислоты хлористоводородной, 0,5 мл 1%

раствора калия йодида, 2 мл 0,5% раствора крахмала, воды до общего объема 20 мл и титруют раствором калия йодата (0,00167 моль/л) до появления стойкого светло-синего окрашивания.

Содержание кислоты аскорбиновой рассчитывают с учетом разности значений расхода калия йодата в основном и контрольном опыте.

1 мл раствора калия йодата (0,00167 моль/л) соответствует 0,0008306 г  $C_6H_8O_6$  (кислоты аскорбиновой).

Содержание  $C_6H_8O_6$  (кислоты аскорбиновой) должно быть от 0,04625 г до 0,05375 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

**Рутин.** Около 0,3 г (точная масса) порошка растертых таблеток взбалтывают с 40 мл горячего метанола или горячего абсолютного этанола, охлаждают, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора сухим ацетоном до метки, перемешивают и фильтруют; первые 10 мл отбрасывают. Из полученного раствора готовят раствор второго разведения в сухом ацетоне так, чтобы содержание в нем рутина было около 0,1 мг в 1 мл. К 2 мл полученного раствора прибавляют 8 мл цитратно-борного реактива, перемешивают и оставляют на 10 мин в защищенном от света месте. Измеряют оптическую плотность полученного раствора зеленовато-желтого цвета на спектрофотометре или фотоэлектроколориметре при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют сухой ацетон.

Параллельно проводят определение с раствором Государственного стандартного образца рутина. Для этого к 2 мл раствора Государственного стандартного образца рутина прибавляют 8 мл цитратно-борного реактива и далее поступают, как указано выше.

Содержание  $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3 H_2O$  (рутина) в граммах (X) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,1 \cdot 100 \cdot V_3 \cdot б}{D_0 \cdot a \cdot V_2 \cdot 1000} = \frac{D_1 \cdot V_3 \cdot б}{D_0 \cdot a \cdot V_2 \cdot 100}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора Государственного стандартного образца рутина;

0,1 – содержание рутина в 1 мл раствора Государственного образца в мг;

100,  $V_2$   $V_3$  – разведения в мл;

$a$  – навеска препарата в г;

$б$  – средняя масса одной таблетки в г;

1000 – пересчет в граммы.

Содержание  $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3 H_2O$  (рутина) в одной таблетке должно быть от 0,04625 г до 0,05375 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечания. Приготовление реактивов.

1. 2% раствор кислоты хлористоводородной. 16,8 мл кислоты хлористоводородной (уд. вес 1,188) растворяют в небольшом количестве воды в мерной колбе вместимостью 1000 мл, перемешивают, охлаждают и доводят объем водой до метки. Раствор годен в течение месяца.

2. Раствор калия йодида. 1г калия йодида (взвешенного с точностью 0,01 г) растворяют в небольшом количестве свежeproкипяченной и охлажденной воды в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают и доводят объем такой же водой до метки. Раствор хранят в темной склянке, в защищенном от света месте.

Раствор годен в течение недели.

3. 0,5% раствора крахмала. 0,5 г крахмала (взвешенного с точностью 0,01 г) растирают в ступке с 5

мл воды до получения однородной кашицы, и смесь медленно вливают при постоянном перемешивании в 100 мл кипящей воды. Кипятят 2-3 мин до получения слегка опалесцирующей жидкости. Раствор годен в течение 3 дней.

#### 4. Приготовление ГСО рутина.

0,0250 г рутина, предварительно высушенного при температуре 135°C до постоянной массы, растворяют в 10 мл горячего метанола или горячего абсолютного этанола, переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл с помощью сухого ацетона и доводят объем раствора тем же ацетоном до метки.

1 мл раствора Государственного стандартного образца содержит 0,1 мг рутина.

Раствор годен в течение 6 месяцев при хранении в хорошо закупоренной банке оранжевого стекла при температуре от 5 до 10°C.

#### 5. Приготовление цитратно-борного реактива.

К 10 г лимонной кислоты, высушенной при температуре 60°C в течение 2 ч, прибавляют 10 мл сухого ацетона (раствор А). К 0,8 г борной кислоты прибавляют 100мл сухого ацетона (раствор Б). Оба раствора пересыщены и перед употреблением их фильтруют.

Непосредственно перед употреблением смешивают 4 мл раствора А и 4 мл раствора Б.

**Испытание однородности дозирования.** Проводят по ГФ XI, вып. 2, с. 156 и в соответствии с разделом «Количественное определение» данной временной фармакопейной статьи.

**Испытание на микробиологическую чистоту.** Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 193.

**Хранение.** В сухом, защищенном от света месте.

**Срок годности.** 3 года.

**Витаминный препарат.**

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

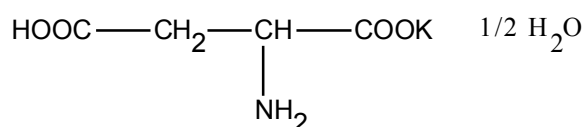
Tabulettae «Asparcam»

ВФС 42-1701-97

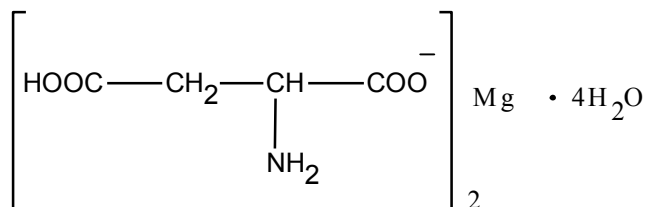
Таблетки «Аспаркам»

взамен ФС 42-1701-91

### Калия аспарагинат



### Магния аспарагинат



**Описание.** Белые плоскоцилиндрические таблетки с риской и фаской. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Подлинность.** 1 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл горячей воды в течение 5 мин и после охлаждения фильтруют.

5 мл полученного раствора дает характерную реакцию на магний (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

К 3 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора формальдегида, 0,05 мл фенолфталеина, раствор натрия карбоната до появления ярко-

малинового окрашивания и нагревают до кипения. После охлаждения раствор фильтруют через бумажный обеззоленный фильтр "синяя лента" (ТУ 6-О9-1678-86). Фильтрат дает характерную реакцию Б на калий (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

0,5 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 5 мл свежeproкипяченной охлажденной воды в течение 5 мин и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл раствора нингидрина и нагревают, появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Примечание. Приготовление раствора нингидрина.

0,01 г нингидрина растворяют в 10 мл свежeproкипяченной воды.

Раствор используют свежеприготовленным.

**Средняя масса** 0,5 г. Отклонения в массе отдельных таблеток  $\pm 5\%$  (ГФ XI, вып. 2, с. 154).

**Распадаемость.** Не более 15 мин (ГФ XI изд., вып. 2, с. 154).

**Растворение.** Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 151.

Среда растворения – вода, объем – 500 мл, скорость вращения «корзинки» 100 об/мин, время растворения – 30 мин. 250 мл фильтрата помещают в колбу вместимостью 500 мл и проводят определение магния аспарагината трилонометрическим методом, как указано в разделе «Количественное определение», начиная со слов: «... прибавляют 10 мл буферного раствора pH от 9,5 до 10,0 ...» Количество магния аспарагината, перешедшего в раствор через 30 мин, должно быть не менее 75%

**Микробиологическая чистота.** Выдерживают требования, указанные в ГФ XI. Вып. 2, с. 193. (категория 3 г, изменение I).

**Количественное определение.** Около 0,3 г порошка растертых таблеток (точная масса) взбалтывают со 100 мл воды в колбе вместимостью 250 мл, прибавляют 10 мл буферного раствора pH от 9,5 до 10,0 и титруют при тщательном перемешивании раствором трилона Б 0,05 моль/л до синего окрашивания (индикатор - кислотный хром черный специальный, 0,1 г).

1 мл раствора трилона Б 0,05 моль/л соответствует 0,01803 г  $C_8H_{12}MgN_2O_8 \cdot 4H_2O$  (магния аспарагината), которого должно быть от 0,168 г до 0,184 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 2,5 г порошка растертых таблеток (точная масса) взбалтывают в мерной колбе вместимостью 25 мл с 15 мл воды в течение 10 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через плотный фильтр в сухую колбу. 1 мл фильтрата помещают в колбу со шлифом вместимостью 100 мл,

прибавляют при перемешивании 10 мл ангидрида уксусного. Затем колбу соединяют с обратным холодильником и кипятят на электрической плитке с закрытой спиралью при слабом кипении в течение 20 мин. Через час раствор из колбы количественно переносят 10 мл бензола в стаканчик для титрования и титруют потенциометрически из микробюретки раствором кислоты хлорной 0,1 моль/л до первого скачка потенциала, применяя в качестве индикаторного электрода - стеклянный, а в качестве электрода сравнения – хлорсеребряный.

1 мл раствора кислоты хлорной 0,1 моль/л соответствует 0,01803 г  $C_4H_6KNO_4 \cdot 1/2 H_2O$  (калия аспарагината), которого должно быть от 0,168 до 0,192 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечание. Титр раствора кислоты хлорной 0,1 моль/л устанавливают потенциометрически со стеклянным электродом.

Хранение. В сухом месте.

Срок годности. 3 года.

Противоаритмическое средство.

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

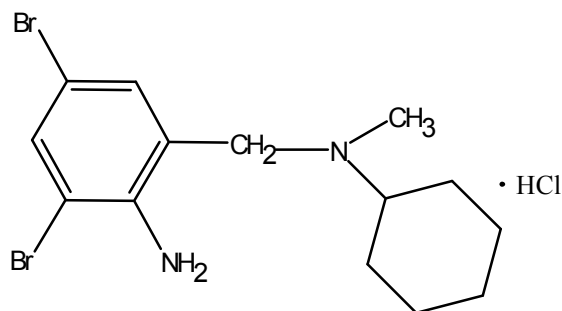
Tabulettae Bromhexinum 0,008

ФС 42-3322-96

Таблетки Бромгексина

взамен ВФС 42-1007-93

### Бромгексин



N-(2-Амино-3,5-дибромбензил)-N-метилциклогексиламина гидрохлорид

**Описание.** Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Подлинность.** К 1,4 г порошка растертых таблеток прибавляют 10 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, энергично встряхивают в пробирке с притертой пробкой и фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. I, с. 159).

Осадок после отделения фильтрата, использованного для определения хлоридов, обрабатывают на фильтре 5 мл кислоты серной разведенной. К раствору прибавляют 4 мл 30% раствора натрия гидроксида, перемешивают, кипятят в течение 3 мин и охлаждают. К полученной смеси прибавляют 5 мл воды, 5 мл кислоты серной разведенной и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2 мл 5% раствора хлорамина и 3 мл углерода четыреххлористого. Смесь энергично встряхивают и оставляют на 15 мин. Слой углерода четыреххлористого окрашивается в желто-оранжевый цвет (бром).



5 мл фильтрата, приготовленного в разделе "Количественное определение", переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и доводят объем раствора 95% этанолом до метки.

Ультрафиолетовый спектр полученного раствора препарата в области от 230 до 330 нм имеет максимумы поглощения при длинах волн  $(250 \pm 2)$  нм и при  $(313 \pm 2)$  нм.

В качестве контрольного раствора применяют смесь из 1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и 24 мл 95% этанола.

**Определение средней массы.** Должны выдерживать требования, указанные в статье ГФ XI, вып. 2, с. 154, "Таблетки".

**Распадаемость.** Определяют в соответствии с требованиями, указанными в статье ГФ XI - вып. 2, «Таблетки», с использованием дисков.

**Посторонние примеси.** Приготавливают следующие растворы:

(1) 0,625 г (точная масса) порошка растертых таблеток смачивают 5 мл хлороформа. Встряхивают в течение 3 мин или выдерживают в ультразвуковой ванне УЗУ – 0,25 или другого типа и фильтруют.

(2) 0,050 г (точная масса) стандартного образца бромгексина гидрохлорида растворяют в 10 мл хлороформа.

0,5 мл полученного раствора, переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора хлороформом до метки, перемешивают.

Наносят на линию старта хроматографической пластинки "DC-Alufolien Kieselgel 60 F-254", Art. 5554 Фирмы "Merck", размером 6x15 см в две точки 0,02 мл (100 мкг) раствора (1) и 0,005 мл (0,250 мкг) раствора (2). Пластинку сушат на воздухе в течение 5 мин,

помещают в камеру со смесью растворителей гептан - этилацетат (1:1), насыщенной аммиаком, вкладывают лист фильтровальной бумаги и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителей поднимется на 10 см, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе в течение 15 мин.

В ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм на хроматограмме раствора (1) кроме основного пятна бромгексина гидрохлорида допускается только одно пятно, по совокупности величины и интенсивности окраски не превышающее пятно на хроматограмме раствора (2).

Примечание. Приготовление системы растворителей. В делительную воронку вместимостью около 200 мл помещают 60 мл гептана, 60 мл этилацетата и 24 мл концентрированного аммония гидроксида, перемешивают. Дают отстояться в течение суток, отделяют водную фазу.

Система пригодна для использования в течение 3 суток.

Растворение. Испытание и оценка результатов проводится по ГФ XI, вып. 2, раздел "Таблетки" с использованием аппарата "Лопатки", описанного в Фармакопее США XXIII, раздел "Растворение", при скорости вращения 100 об/мин и объеме 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной 900 мл.

Через 45 мин отбирают пробу раствора в размере 50 мл. Пробу фильтруют через фильтр «Millipore» с размером пор не более 3,0 мкм или аналогичный любой другой Фирмы в сухую колбу, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны  $(311 \pm 2)$  нм, в кювете с толщиной слоя 50 мм.

В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Параллельно проводят такое же измерение с раствором стандартного образца бромгексина гидрохлорида.

Количество бромгексина гидрохлорида, перешедшего в раствор из одной таблетки, в процентах (X), вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 900 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 100}{D_0 \cdot 0,008 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 22,5}{D_0} \cdot 100$$

где  $D_1$  – оптическая плотность анализируемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора стандартного с образца бромгексина гидрохлорида;

$a_0$  – навеска стандартного образца бромгексина гидрохлорида в г;

0,008 – предусмотренное содержание бромгексина гидрохлорида в таблетке в г.

В раствор через 45 минут должно перейти не менее 75% бромгексина гидрохлорида.

Примечание. Приготовление раствора стандартного образца бромгексина гидрохлорида. Около 0,040 г (точная масса) бромгексина гидрохлорида (Стандартное вещество фирмы) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл 95% этанола, доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают. 2,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

**Однородность дозирования.** Проводят в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 154. От подлежащей испытанию партии отбирают пробу в

количестве 30 таблеток. У 10 таблеток определяет содержание действующего начала для каждой таблетки в отдельности. Порошок растертой таблетки количественно переносят 80 мл 95% этанола в мерную колбу вместимостью 100 мл, взбалтывают в течение 5 мин, добавляют 4 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, доводят объем раствора 95% этанолом до метки, перемешивают и фильтруют через сухой бумажный фильтр марки "Синяя лента" по ТУ 6-09-1675-86 в сухую колбу, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Измеряют оптическую плотность фильтрата на спектрофотометре при длине волны  $(313 \pm 2)$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют смесь из 1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и 24 мл 95% этанола.

Параллельно проводят такое же измерение с раствором стандартного образца бромгексина гидрохлорида, приготовленного, как описано в разделе "Количественное определение".

Содержание бромгексина гидрохлорида в одной таблетке в граммах ( $X_1$ ) вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 100}{D_0 \cdot 200 \cdot 25} = \frac{D_1 \cdot a_0}{D_0 \cdot 5}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность раствора исследуемого образца;

$D_0$  – оптическая плотность раствора стандартного образца бромгексина гидрохлорида;

$a_0$  – навеска стандартного образца бромгексина гидрохлорида, г.

Содержание  $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$  в одной таблетке из 10 испытанных может отличаться не более чем на  $\pm 15\%$  от среднего содержания.

**Микробиологическая чистота.** Препарат должен выдерживать требования по микробиологической чистоте (ГФ XI, вып. 2, с. 193). В 1 г препарата допускается наличие не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Не допускается наличия бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.

**Количественное определение.** Около 1 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, добавляют около 150 мл 95% этанола, энергично встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора 95% этанолом до метки и фильтруют через сухой плотный бумажный фильтр марки «Синяя лента» по ТУ 6-09-1678-37 в сухую колбу. Первые 10 мл фильтрата отбрасывают. 10 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, доводят объем раствора 95% этанолом до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны  $(313 \pm 2)$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют смесь из: 1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и 24 мл 95% этанола.

Параллельно проводят такое же измерение с раствором стандартного образца бромгексина гидрохлорида.

Содержание бромгексина гидрохлорида в одной таблетке в граммах ( $X_2$ ) рассчитывают по формуле:

$$X_2 = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot B}{D_0 \cdot a_1}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность стандартного образца бромгексина гидрохлорида;

$a_1$  – навеска препарата в г;

$a_0$  – навеска стандартного образца бромгексина гидрохлорида в г;

$V$  – средняя масса таблетки в г.

Содержание  $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$  (бромгексина гидрохлорида) должно быть от 0,0072 до 0,0088 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечание. Приготовление раствора стандартного образца бромгексина гидрохлорида. Около 0,04 г (точная масса) бромгексина гидрохлорида (Стандартное вещество фирмы) помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 150 мл 95% этанола и доводят объем раствора 95% этанолом до метки. 10 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, доводят объем раствора 95% этанолом до метки и тщательно перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

**Срок годности** 3 года.

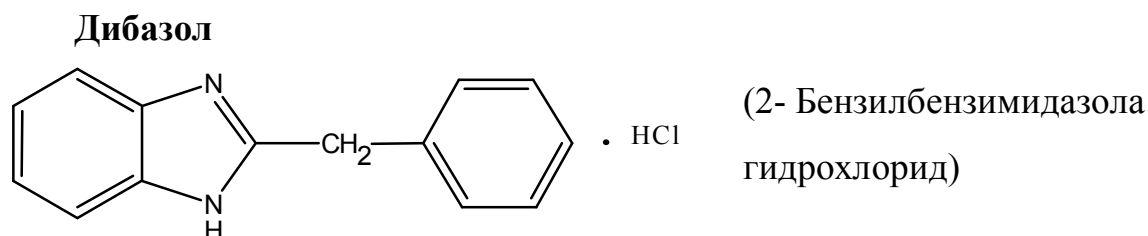
**Хранение.** Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

**Муколитическое средство.**

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Tabulettae Dibazoli 0,002, 0,003,  
0,004 et 0,02 g  
Таблетки дибазола 0,002, 0,003,  
0,004, и 0,02 г

ФС 42-1548-97  
взамен ФС 42-1548-90



**Описание.** Таблетки белого или белого со слегка сероватым или желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические с фаской. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Подлинность.** Ультрафиолетовые спектры поглощения растворов препарата и РСО, приготовленных для количественного определения, в области от 225 до 300 нм имеют максимумы и минимумы поглощения при одних и тех же длинах волн (максимумы поглощения при (244±2) нм, (275±2) нм и (281±2) нм и минимумы поглощения при (230±2) нм, (259±2) нм и (279±2) нм).

0,5 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл воды и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 0,25 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 0,25 мл 0,1 моль/л раствора йода и взбалтывают; образуется красновато-серебристый осадок (гетероциклический азот).

К 3 мл фильтрата прибавляют 1 мл раствора аммиака и образовавшийся осадок отфильтровывают. Фильтрат, подкисленный 2,5 мл кислоты азотной разведенной, дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 165).

**Средняя масса.** Определение проводят по ГФХ1, вып.2, с. 154.

Средняя масса таблеток должна быть от 0,036 до 0,044 г, от 0,054 до 0,066 г, от 0,072 до 0,088 г, от 0,240 до 0,280 г соответственно дозировкам дибазола 0,002 г, 0,003 г, 0,004 г и 0,02г.

**Определение распадаемости и талька.** Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып.2, с. 154.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ГФ XI, вып.2, с. 154, используя прибор типа «Вращающаяся корзинка».

Условия испытания: среда – 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной, объем – 100 мл, 150 мл, 200 мл, 1000 мл для дозировок 0,002 г, 0,003 г, 0,004 г и 0,02 г соответственно, скорость вращения корзинки 100 об/мин, время растворения – 45 мин.

1 таблетку помещают в корзинку и проводят растворение. Раствор фильтруют через бумажный фильтр или фильтр «Миллипор» или «Владипор» с диаметром пор 0,45 мкм по ТУ 6-05-1924-82 и охлаждают до 20°C.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора В рабочего стандартного образца (PCO) дибазола, (приготовление см. в разделе «Количественное определение»).

В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Количество дибазола, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot V \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 100}{D_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 50 \cdot c} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot V}{D_0 \cdot c \cdot 25}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора В PCO дибазола;

$a_0$  – навеска PCO дибазола, в г;

$c$  – содержание дибазола в одной таблетке, найденное при количественном определении, в г;

$V$  – объем растворителя, в мл.



В раствор через 45 мин должно перейти не менее 75% дибазола от содержания в лекарственной форме.

**Однородность дозирования.** Одну таблетку, растертую в порошок, количественно переносят 95% этанолом в мерную колбу вместимостью 25 мл (для дозировок 0,002 г, 0,003 г и 0,004 г) и в мерную колбу вместимостью 100 мл (для дозировки 0,02 г), взбалтывают в течение 2 мин, доводят объем раствора 95% этанолом до метки, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые порции фильтрата.

10 мл полученного раствора (для дозировок 0,002 г и 0,003 г) и 5 мл (для дозировок 0,004 г и 0,02 г) переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл 95% этанола, 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора 95% этанолом до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 244 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора Б РСО дибазола (приготовление см. в разделе «Количественное определение»).

В качестве раствора сравнения используют 95% этанолом.

Содержание дибазола в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot V \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 50}{D_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 50 \cdot V_1} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot V}{D_0 \cdot V_1 \cdot 50}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора Б РСО дибазола;

$a_0$  – навеска РСО дибазола, в г;

$V$  – объем первого разведения, в мл;

$V_1$  – объем раствора, взятый для второго разведения, в мл.

Содержание  $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$  (дибазола) в одной таблетке должно быть от 0,0017 до 0,0023 г, от 0,00255 до 0,00345 г, от 0,0034 до 0,0046 г и от 0,017 до 0,023 г соответственно дозировкам.

**Микробиологическая чистота.** Препарат в условиях испытаний не обладает антимикробным действием и должен выдерживать требования ГФ XI, вып. 2, с 193 и изменения N 1 (категория 3 г): не более 1000 аэробных бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов в 1 г при отсутствии *Esherichia coli*, *Salmonella*; допускается не более 100 других кишечных бактерий.

**Количественное определение.** Около 0,13 г для таблеток 0,02 г или 0,2 г для таблеток 0,002 г, 0,003 г и 0,004 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, взбалтывают с 30 мл 95% этанола в течение 2 мин, доводят объем раствора 95% этанолом до метки и перемешивают. Раствор фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

5 мл фильтрата помешают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл 95% этанола, 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора 95% этанолом до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 244 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора Б РСО дибазола.

В качестве раствора сравнения используют 95% этанол.

Содержание дибазола в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 50 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 50 \cdot b}{D_0 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 50 \cdot a} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a \cdot 5}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора Б РСО дибазола;

$a_0$  – навеска РСО дибазола, в г;

$a$  – навеска препарата, в г;

$b$  – средняя масса таблетки, в г.

Содержание  $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$  (дибазола) в одной таблетке должно быть соответственно от 0,0018 до 0,0022 г, от 0,0027 до 0,0033 г, от 0,0036 до 0,0044 г и от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечание. Приготовление раствора РСО дибазола. Около 0,05 г (точная масса) дибазола (ФС 42-2718-96), высушенного до постоянной массы при температуре 80°C, растворяют в 95% этаноле в мерной колбе вместимостью 100 мл. Раствор доводят до метки 95% этанолом, перемешивают (раствор А).

Раствор А годен в течение месяца при хранении в защищенном от света месте.

2 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл прибавляют 30 мл 95% этанола, 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора до метки 95% этанолом, перемешивают (раствор Б).

Раствор Б годен в течение суток.

2 мл раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают (раствор В).

Раствор В должен быть свежеприготовленным.

**Хранение.** Список Б. При комнатной температуре.

**Срок годности.** 5 лет.

**Спазмолитическое, гипотензивное средство.**

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Таблетки ибупрофена 0,2 г

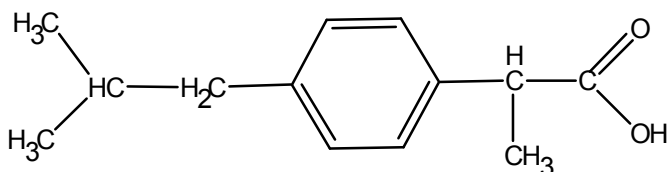
ВФС 42-3258-96

Покрытые пленочной оболочкой

взамен ВФС 42-1187-82

Таблетки ибупрофена d,1-2-(4-изобутилфенил) -пропионовая кислота 0,2 г, покрытые пленочной оболочкой.

### Ибупрофен



### Состав на одну таблетку.

Ибупрофена

– 0,2 г

(ФС 42-2823-92)

Вспомогательных веществ

– достаточное количество

(крахмал картофельный, магний стеариново-кислый, поливинилпирролидон )

до получения таблетки  
массой 0,245 г

Вспомогательных веществ (твин-80.

– достаточное количество до

метилцеллюлоза водорастворимая МЦ-16,  
кислотный красный 2с. эмульсия КЭ 10-16)

получения таблетки массой  
0,255 г, покрытые пленочной  
оболочкой

**Описание.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового или белого с розоватым оттенком цвета. На поперечном разрезе видны два слоя. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Подлинность.** На хроматограмме, полученной при определении посторонних примесей, должно наблюдаться пятно ибупрофена, находящееся на уровне пятна свидетеля (СОВС).

Одну растертую в порошок таблетку количественно переносят 70 мл 95% этанола в мерную колбу вместимостью 100 мл и взбалтывают в течение 5 мин. Доводят объем раствора 95% этанолом до метки и перемешивают, фильтруют, отбрасывая первую порцию фильтрата.

10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 95% этанолом до метки, перемешивают. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора в области от 250 до 350 нм имеет максимумы поглощения при  $(264 \pm 2)$  нм и  $(273 \pm 2)$  нм и менее четко выраженный максимум при  $(259 \pm 2)$  нм.

**Определение средней массы.** Определяют по ГФ XI, вып.2, с. 154. Отклонение в массе отдельных таблеток допускается  $\pm 10\%$ . Только две таблетки могут иметь отклонения от средней массы, но не более чем вдвое.

**Определение распадаемости** и другие требования. Препарат должен отвечать требованиям ГФ XI, вып.2, с. 154.

**Растворение.** Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып.2, с. 154. Среда – фосфатный буферный раствор с рН 7,2, объем – 500 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время – 45 мин.

В корзинку погружают 1 таблетку, после растворения раствор фильтруют через фильтр "Миллипор" с диаметром пор 0,45 мкм.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 264 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют фосфатный буферный раствор с рН 7,2.

Одновременно проводят измерение оптической плотности раствора РСО ибупрофена.

Содержание ибупрофена, перешедшего в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 500 \cdot 100}{D_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot b} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100}{D_0 \cdot b}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора РСО ибупрофена;

$a_0$  – навеска РСО ибупрофена, в г;

$b$  – содержание ибупрофена в одной таблетке, в г.

В раствор через 45 мин должно перейти не менее 70% ибупрофена.

Примечание. Приготовление раствора РСО ибупрофена.

Около 0,2 г (точная масса) ибупрофена (ФС 42-2823-92) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 20 мл 0,5 моль/л раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора фосфатным буферным раствором с рН 7,2 до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора фосфатным буферным раствором с рН 7,2 до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Посторонние примеси. 0,24 г порошка растертых таблеток перемешивают с 4 мл хлороформа в течение 3 мин и фильтруют через бумажный фильтр.

На линию старта пластики Силуфол УФ 254 размером 7,5 × 15 см наносят 0,01 мл (500 мкг) фильтрата. Рядом наносят 0,01 мл (5 мкг) 0,05% раствора стандартного образца вещества свидетеля (СОВС) в хлороформе. Пластик с нанесенными пробами подсушивают на воздухе в течение 3 мин и помещают в камеру со смесью гексан-этилацетат-кислота уксусная ледяная (15:2,5:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителя дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, подсушивают на воздухе в течение 5 мин, затем в сушильном шкафу при

температуре 120°C в течение 15 мин. Пластинку опрыскивают 10% раствором фосфорно-молибденовой кислоты в 95% этаноле и нагревают в сушильном шкафу в течение 15 мин при температуре 120°C.

Любое пятно посторонних примесей на хроматограмме испытуемого препарата не должно превышать по совокупности величины и интенсивности окраски пятна свидетеля, не учитывая пятна с  $R_s$  по ибупрофену более 1.

Примечание. Оболочку таблеток перед измельчением снимают механическим путем.

**Микробиологическая чистота.** Препарат должен отвечать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 193 для нестерильных препаратов.

**Количественное определение.** 5 растертых в порошок таблеток количественно переносят 40 мл 95% этанола, предварительно нейтрализованного по тимоловому синему (водный раствор), в мерную колбу вместимостью 50 мл, взбалтывают в течение 5 мин, доводят объем раствора тем же этанолом до метки, перемешивают и фильтруют, первые порции фильтрата отбрасывают.

К 10 мл полученного фильтрата прибавляют 5 капель индикатора тимолового синего и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до исчезновения желтого окрашивания и появления голубовато-серого.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,02063 г  $C_{13}H_{18}O_2$  (ибупрофена), которого в одной таблетке должно быть от 0,190 до 0,210 г.

**Хранение.** Список Б. В защищенном от света месте.

**Срок годности** 3 года.

**Нестероидное противоревматическое средство.**

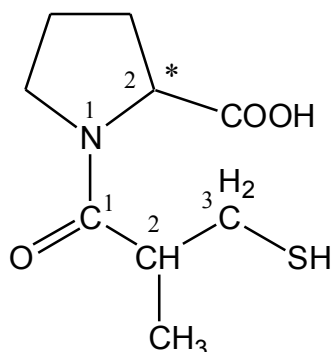
## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Капотен таблетки 25 мг и 50 мг

ФСП 42-00170284-00

Каптоприл

### Каптоприл



1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропионил]-L-пролин

### СПЕЦИФИКАЦИЯ

#### Капотен таблетки 25 мг и 50 мг

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета с характерным запахом. Допускается легкая "мраморность"
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого препарата должно совпадать со временем удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца
	ТСХ	Пятно на хроматограмме испытуемого препарата должно быть на одном уровне с пятном на хроматограмме стандартного образца каптоприла
Средняя масса	ГФ XI. вып. 2, с. 154	От 0,0925 до 0,1075 г; 0,1 г ( $\pm 7.5\%$ ) - для таблеток по 0,025 г (25 мг); от 0,19 до 0,21 г ( $\pm 5\%$ ) - для таблеток по 0,05 г (50 мг)
Отклонение в массе отдельных таблеток от средней массы	ГФ XI. вып. 2, с. 154	В пределах $\pm 10\%$ - для таблеток по 0,025 г (25 мг); в пределах $\pm 7,5\%$ - для таблеток по 0,05 г (50 мг)



Каптоприла дисульфид	ВЭЖХ	Не более 2,5%
Растворение	ГФХІ, вып. 2, с. 154	Не менее 80% от заявленного количества за 20 мин
Однородность дозирования	ГФХІ. Вып.2. С. 154	Содержание каптоприла в каждой таблетке может отклоняться не более чем на $\pm 15\%$ от среднего содержания
Потеря в массе при высушивании	Высушивание в вакуум- сушиль- ном шкафу	Не более 5,0%
Микробиологи- ческая чистота	ГФХІ, вып. 2, с. 193 и изм N 1	Категория 3 г
Количественное определение	ВЭЖХ	Содержание каптолрила в одной таблетке по 0,025 г (25 мг) - от 0,0231 до 0,0269 г (от 23,1 до 26,9 мг), по 0,05 г (50 мг) - от 0,0462 до 0,0533 г (от 46,2 до 53,8 мг)
Упаковка		По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку, от 1 до 4 контурных упаковок вместе с инструкцией по применению – в пачку
Маркировка		В соответствии с НД
Транспортирование		В соответствии с ГОСТ 17768-90
Хранение		Список Б. В сухом месте при комнатной
Срок годности		5 лет
Фармакологическое действие		АПФ блокатор

**Состав на одну таблетку.**

Каптоприла	-0,025 г и 0,05 г
Вспомогательных веществ	достаточное
Целлюлозы микрокристаллической	количество до получения
Крахмала кукурузного	таблетки массой 0,1 г и 0,2 г
Кислоты стеариновой	
Сахара молочного	

**Описание.** Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета с характерным запахом. Допускается легкая «мраморность». Таблетки по 0,025 г -

квадратные с округленными краями, двояковыпуклые с крестообразной насечкой на одной стороне и выдавленными словом "SQUIBB" и цифрой 452 - на другой; таблетки по 0,05 г – овальные, двояковыпуклые с насечкой на одной стороне и выдавленными словом "SQUIBB" и цифрой 482 на другой стороне, имеющей скошенный край. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФХІ, вып. 2, с. 154.

**Подлинность.** Допускается проводить определение одним из нижеприведенных методов.

Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого препарата при количественном определении методом ВЭЖХ должно совпадать с временем удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца каптоприла.

0,4 г порошка растертых таблеток встряхивают с 25 мл метанола в течение 15 мин и фильтруют через фильтр типа "Миллипор" с диаметром пор 0,45 мкм. 0,005 мл полученного фильтрата (20 мкг каптоприла) наносят на линию старта пластинки Силуфол или Силуфол УФ-254, или пластинки Сорбфил, или Сорбфил УФ-254 (ТУ 26-11-17-89) размером 5×5см, или стеклянной пластинки с закрепленным слоем силикагеля толщиной ~ 0,25 мм фирм "Analtech" или "Merck" размером 5 × 20 см, или другой подходящей пластинки. Рядом в качестве свидетеля наносят 0,005 мл (20 мкг) 0,4% раствора стандартного образца каптоприла в метаноле.

Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 3 мин, а затем помещают в камеру со смесью растворителей толуол-кислота уксусная ледяная (3:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет 3/4 длины пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и опрыскивают свежеприготовленной смесью раствор аммиака – 0,04% раствор реактива Элмана (1:6).

Пятно на хроматограмме испытуемого препарата должно быть на одном уровне с пятном на хроматограмме стандартного образца.

Примечание. 1. Приготовление 0.4% раствора стандартного образца каптоприла в метаноле. 0,04 г стандартного образца каптоприла (USP captopril RS или captopril BPCRS, или captopril EPCRS) растворяют в 7 мл метанола в мерной колбе вместимостью 10 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 7 суток при хранении в холодильнике.

2. Приготовление 0,04% раствора реактива Эллмана, 0,02 г реактива Эллмана (5,5-дитио-бис-(2-нитро-бензойная кислота); ТУ 6-09-10-340-76 или импортный) растворяют в 30 мл метанола в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 7 суток при хранении в холодильнике.

Применяют раствор, имеющий комнатную температуру.

**Средняя масса.** Средняя масса таблеток по 0,025 г (25 мг) должна быть от 0,0925 до 0,1075 г; 0,1 г ( $\pm 7,5\%$ ), а таблеток по 0,05 г (50 мг) – от 0,19 до 0,21 г; 0,2 г ( $\pm 5\%$ ). Определение проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, выл. 2, с. 154.

**Каптоприла дисульфид.** В устройство ввода жидкостного хроматографа вводят раствор сравнения для выбора оптимальных условий разделения каптоприла и каптоприла дисульфида. При удовлетворительном разделении (разрешение пиков каптоприла и каптоприла дисульфида должно быть не менее 2,0) вводят последовательно равные объемы раствора испытуемого препарата (см. раздел «Количественное определение», примечание 3) и раствора стандартного образца каптоприла дисульфида.

Содержание каптоприла дисульфида в процентах от содержания каптоприла (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{R \cdot a_0 \cdot P \cdot 25 \cdot m \cdot 100}{R_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a \cdot b} = \frac{R \cdot a_0 \cdot P \cdot m}{R_0 \cdot 4 \cdot a \cdot b}$$

где R – параметр пика (площадь или высота) каптоприла дисульфида на хроматограмме испытуемого раствора;

$R_0$  – параметр пика (площадь или высота) каптоприла дисульфида на хроматограмме раствора стандартного образца каптоприла дисульфида;

$a_0$  – навеска стандартного образца каптоприла дисульфида, в г;

$a$  – навеска порошка растертых таблеток, в г;

$P$  – содержание каптоприла дисульфида в стандартном образце в процентах (указано на этикетке);

$m$  – средняя масса таблетки, в г;

$b$  – содержание каптоприла в одной таблетке, в г.

Содержание каптоприла дисульфида не должно превышать 2,5 %.

Примечание. 1. Условия анализа см. в разделе «Количественное определение», примечания 1, 2, 7.

2. Приготовление раствора сравнения. Около 0,1 г (точная масса) стандартного образца каптоприла (USP captopril RS или captopril BPCRS, или captopril EPCRS) и 0,005 г (с точностью до 0,00005 г) стандартного образца каптоприла дисульфида (USP captopril disulphide RS или captopril disulphide BPCRS, или captopril disulphide EPCRS) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл метанола, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 8 ч.

3. Приготовление раствора стандартного образца каптоприла дисульфида. Около 0,005 г (с точностью до 0,00005 г) стандартного образца каптоприла дисульфида (USP captopril disulphide RS или captopril disulphide BPCRS, или captopril disulphide EPCRS) растворяют в 60 мл метанола в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 8 ч.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154. Среда – 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной, объем – 900 мл, скорость вращения корзинки – 50 об/мин.

Для оценки растворения используют прибор типа «вращающаяся корзинка», (ТУ 64-7-298-78 или «Erweka DT-D6»), или аналогичный прибор других фирм).

В корзинку помещают 1 таблетку по 0,025 г или по 0,05 г, через 20 мин отбирают пробу раствора пипеткой в количестве 50 мл, фильтруют через фильтр типа «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм или через фильтр из бумаги фильтровальной лабораторной (ГОСТ 12026-76), отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

25 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл (для таблеток по 0,025 г) или в мерную колбу вместимостью 100 мл (для таблеток по 0,05 г), доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 212 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность 0,0015% раствора стандартного образца каптоприла в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной без изменения настройки прибора по шкале длин волн.

В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Количество каптоприла, перешедшего в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 900 \cdot V \cdot a_0 \cdot 100 \cdot P \cdot 5 \cdot 100}{b \cdot 100 \cdot 25 \cdot D_0 \cdot 200 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot 9 \cdot V \cdot a_0 \cdot P}{b \cdot D_0 \cdot 1000}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора стандартного образца каптоприла;

$a_0$  – навеска стандартного образца каптоприла, в г;

$b$  – содержание каптоприла в одной таблетке, в г;

$P$  – содержание каптоприла в стандартном образце, в % (указано на этикетке);

$V$  – вместимость колбы, взятой для разведения профильтрованной пробы раствора, в мл.

В раствор через 20 мин должно перейти не менее 80% каптоприла.

Примечание. Приготовление 0,0015% раствора стандартного образца каптоприла в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной. Около 0,06 г (точная масса) стандартного образца каптоприла (USP captopril RS или captopril BPCRS, или captopril EPCRS) растворяют в 60 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной в мерной колбе вместимостью 200 мл, доводят объем раствора той же кислотой до метки и перемешивают. Срок годности раствора – 1 месяц (при хранении в холодильнике). 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 1 суток.

**Однородность дозирования.** Одну таблетку по 0,025 г помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, а таблетку по 0,05 г – в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют метанол так, чтобы заполнить около 2/3 объема колбы, встряхивают или обрабатывают ультразвуком до полного диспергирования таблетки (в случае обработки ультразвуком охлаждают до комнатной температуры), доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через фильтр типа «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата (испытуемый раствор).

В устройство ввода жидкостного хроматографа вводят последовательно равные объемы испытуемого раствора и раствора стандартного образца каптоприла (см. раздел «Количественное определение», примечание 4).

Содержание каптоприла в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{R \cdot a_0 \cdot P \cdot V}{R_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 1},$$

где R – параметр пика (площадь или высота) каптоприла на хроматограмме испытуемого раствора;

R<sub>0</sub> – параметр пика (площадь или высота) каптоприла на хроматограмме раствора стандартного образца каптоприла;

a<sub>0</sub> – навеска стандартного образца каптоприла, в г;

P – содержание каптоприла в стандартном образце, в %  
(указано на этикетке);

V – объем растворителя, взятый для приготовления испытуемого раствора, в мл.

Содержание C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S (каптоприла) в каждой таблетке, подвергнутой испытанию, должно отвечать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Примечание. Условия анализа см. в разделе «Количественное определение», примечания 1,2,5, 6, 7.

**Потеря в массе при высушивании.** Около 1 г порошка растертых таблеток (точная масса) сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60°C и остаточном давлении не более 5 мм рт. ст. в течение 3 ч. Потеря в массе не должна превышать 5,0 % (ГФ XI, вып. 1, с. 176).

**Микробиологическая чистота.** В 1 г препарата допускается наличие не более 1000 аэробных бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов, при отсутствии *Escherichia coli*, *Salmonella*, и не более 100 других кишечных бактерий (ГФ XI, вып. 2, с. 193 и Изменение от 28.12.95 г, категория 3 г).

**Количественное определение.** В устройство ввода жидкостного хроматографа вводят последовательно равные объемы раствора испытуемого препарата и раствора стандартного образца каптоприла.

Содержание каптоприла в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{R \cdot a_0 \cdot P \cdot 25 \cdot m}{R_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot a} = \frac{R \cdot a_0 \cdot P \cdot m}{R_0 \cdot 100 \cdot a}$$

где R – параметр пика (площадь или высота) каптоприла на хроматограмме испытуемого раствора;

R<sub>0</sub> – параметр пика (площадь или высота) каптоприла на хроматограмме раствора стандартного образца каптоприла;

a<sub>0</sub> – навеска стандартного образца каптоприла, в г;

a – навеска порошка растертых таблеток, в г;

P – содержание каптоприла в стандартном образце, в %  
(указано на этикетке);

m – средняя масса таблетки, в г.

Содержание C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (каптоприла) в одной таблетке должно быть от 0,0231 до 0,0269 г (от 23,1 до 26,9 мг) или от 0,0462 до 0,0538 г (от 46,2 до 53,8 мг).

**Примечание.** 1, Для анализа используют любой подходящий жидкостной хроматограф. Применяют любую подходящую нержавеющую стальную колонку с сорбентом октадецилсилан типа «η Bondapak C<sub>18</sub>» размером 30 x 0,39 см, зернением 10 мкм. Детектор по УФ-поглощению при 220 нм. Расход подвижной фазы – от 0,4 до 1,2 мл/мин. Температура колонки – 30°C.

2. **Приготовление подвижной фазы.** К 550 мл метанола прибавляют 450 мл воды, очищенной и пропущенной через миллипоровский патрон «Norganic», и 0,5 мл кислоты ортофосфорной (ГОСТ 6552-80, х.ч.), перемешивают. Смесь фильтруют через миллипоровский фильтр с



диаметром пор 0,5 мкм или дегазируют, барботируя через эту смесь гелий.

### 3. Приготовление раствора испытуемого препарата.

Около 0,1 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл метанола, встряхивают или обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин (в случае обработки ультразвуком охлаждают до комнатной температуры), доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через фильтр типа "Миллипор" с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Применяют свежеприготовленный раствор.

### 4. Приготовление раствора стандартного образца каптоприла.

Около 0,025 г (с точностью до 0,00005 г) стандартного образца каптоприла (USP captopril RS или captopril BPCRS, или captopril EPCRS) растворяют в 15 мл метанола в мерной колбе вместимостью 25 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок годности раствора – 8 ч.

5. Объем пробы и чувствительность записи выбирают такими, чтобы высота пика каптоприла была около 2/3 шкалы самописца.

### 6. Проверка пригодности хроматографической системы.

Относительное стандартное отклонение для пяти последовательных инъекций раствора стандартного образца каптоприла должно быть не более 2,0%. Число теоретических тарелок для пика каптоприла при хроматографировании раствора стандартного образца каптоприла в подвижной фазе должно быть не менее 1000.

**Хранение.** Список Б. В сухом месте при комнатной температуре.

**Срок годности** 6 лет.

**АПФ блокатор**

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Пиридоксина гидрохлорид

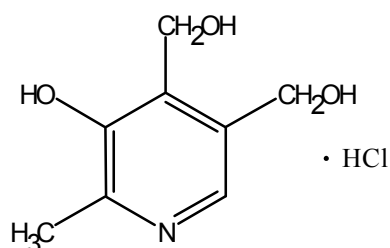
Таблетки 0,01 г

ФСП 42-00300144-00

Пиридоксин

вводится впервые

**Пиридоксина гидрохлорид** 2-метил-3-окси-4,5-ди (оксиметил)-пиридина гидрохлорид ) 0,01г,



## СПЕЦИФИКАЦИЯ

На препарат Пиридоксина гидрохлорид (таблетки 0,01),

Показатели качества	Метод	Критерии качества
Описание	Визуально	Соответствует требованиям
Подлинность	Качественные определения	Соответствует требованиям
Средняя масса	Взвешивание. Должны соответствовать ГФ XI, вып. 2, с. 154	От 0,285 до 0,315 г Отклонение в массе ± 5 %
Растворение	ГФ XI, вып. 2, с. 154	В раствор через 45 мин должно перейти не менее 75% пиридоксина гидрохлорида от содержания в таблетке
Посторонние примеси	ТСХ	Единичной примеси не более 0,5%, сумма примесей не более 1,0%
Распадаемость	ГФ XI, вып. 2, с. 154	Не более 15 мин, в воде

Однородность дозирования	Спектрофотометрия, ГФ XI, вып. 2, с. 154, ГФ XI, вып. 2, с. 41, п. 5	От 0,0085 до 0,0115 г
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып. 2, с. 193 и изм. №1, кат. 3 г	Допускается не более 1000 аэробных бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов в 1 г, при отсутствии Esherichia coli, Salmonella. Не более 100 др. кишечных бактерий.
Количественное определение	Спектрофотометрия или фотоколориметрия	От 0,009 до 0,011 г, считая на среднюю массу одной таблетки
Упаковка		По 50 таблеток в банке оранжевого стекла в пачке, 10 таблеток в контурной безъячейковой упаковке, в групповой упаковке, 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 15 контурных ячейковых упаковок № 10 в пачке.
Маркировка		Соответствует
Срок годности		3 года
Хранение		В сухом, защищенном от света месте.

**Состав на одну таблетку:**

Пиридоксина гидрохлорида

– 0,010г

Глюкозы

-- 0,268 г

Вспомогательных веществ  
(крахмал картофельный,  
кальция стеарат)

– до получения таблетки массой 0,3 г

**Описание.** Таблетки белого цвета, допускается незначительная мраморность. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Подлинность.** 0,1 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл воды и фильтруют. К 0,5 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды, 2 мл аммиачного буферного раствора, 1 мл раствора 2,6- дихлорхинонхлоримида, 2 мл бутанола и встряхивают в течение 1 мин. В слое бутанола появляется голубое окрашивание.

К 0,5 мл того же фильтрата прибавляют 1 мл раствора кислоты борной, 2 мл аммиачного буферного раствора, 1 мл раствора 2,6- дихлорхинонхлоримида, 2 мл бутанола и встряхивают в течение 1 мин. В слое бутанола не должно появляться окрашивание.

**Средняя масса.** От 0,285 до 0,315 г. Определяют по ГФ XI, вып. 2, с. 154. Отклонение в массе отдельных таблеток допускается в пределах  $\pm 5\%$  от средней массы.

**Растворение.** Проводят в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 154 на приборе типа 545-Р-АК-7 «Вращающаяся корзинка».

Условия испытания: среда – вода, объем 1000 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин.

1 таблетку помещают в корзинку и проводят растворение в течение 45 мин. Раствор фильтруют через фильтр «Миллипор» или «Владипор» с диаметром пор 0,45 мкм по ТУ 6-05-1924-82 или бумажный фильтр и охлаждают до 20°C.

Далее проводят определение в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 41, п.5, начиная со слов: «5 мл полученного раствора...».

Количество пиридоксина гидрохлорида, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot V \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 100}{D_0 \cdot 1 \cdot 250 \cdot 100 \cdot c} = \frac{D_1 \cdot V \cdot a_0}{D_0 \cdot 50 \cdot c}$$

Где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) пиридоксина гидрохлорида;

$V$  – объем растворителя, в мл;

$a_0$  – навеска PCO пиридоксина гидрохлорида, в г;

$c$  – содержание пиридоксина гидрохлорида в одной таблетке, указанное на этикетке, в г.

В раствор через 45 мин должно перейти не менее 75 % пиридоксина гидрохлорида от содержания в таблетке.

**Посторонние примеси.** 0,3 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл воды в течение 5 мин и фильтруют через бумажный фильтр. 0,020 мл полученного раствора (около 20 мкг пиридоксина гидрохлорида) наносят на линию старта пластинки Силуфол или Сорбфил размером 10x15 см. На расстоянии 3 см в качестве свидетеля I наносят 0,010 мл раствора пиридоксина гидрохлорида в воде (около 0,2 мкг пиридоксина гидрохлорида) и в качестве свидетеля 2 – 0,005 мл (около 0,1 мкг пиридоксина гидрохлорида).

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе и помещают в хроматографическую камеру со смесью растворителей: ацетон-четырёххлористый углерод-тетрагидрофуран - 13,5 моль/л аммиак (65:13:13:9) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителя дойдет почти до края пластинки, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают 5% раствором натрия углекислого. Пластинку высушивают на воздухе и опрыскивают 0,1% раствором 2,6 - дихлорхинон -4 - хлоримида в 95% этаноле. Содержание примесей оценивают сравнением пятен на хроматограмме. Пятна посторонних примесей по величине и интенсивности окраски не должны превышать пятно свидетеля 2 – не более 0,5 %, а в совокупности – не более 1,0%.

**Примечание.** 1. Приготовление раствора свидетеля. 0,2 г пиридоксина гидрохлорида (F.Hoffmann La Roche LTD. П-8-242 № 010763 от 13.01.99 или др. импортного, имеющего регистрационный номер МЗ РФ) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100

мл, доводят объем водой до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки тем же растворителем и перемешивают. Раствор должен быть свежеприготовленным.

2. Приготовление 5% раствора натрия углекислого.

5 г натрия углекислого растворяют в смеси 70 мл воды и 30 мл 95% этанола.

3. Приготовление раствора 2,6-дихлорхинон-4-хлоримида. 0,1 г

2,6-дихлорхинон-4-хлоримида (ТУ 6-09-05889-78),

перекристаллизованного из ацетона, растворяют в 100 мл этанола.

Раствор хранят на холоду в банке оранжевого стекла. При появлении розового окрашивания раствор к применению не пригоден.

4. Проверка пригодности хроматографической системы.

Хроматографическая система считается пригодной, если при нанесении 0,005 мл раствора стандартного образца свидетеля (0,1 мкг пиридоксина гидрохлорида) на хроматограмме четко видно основное пятно.

**Распадаемость.** Не более 15 мин в воде. Определяют по ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Однородность дозирования.** Определение проводят по ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Одну таблетку, растертую в порошок, количественно переносят водой в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в течение 10 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют. Далее проводят определение в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 41, п. 5, начиная со слов: «5 мл полученного раствора...».

Содержание пиридоксина гидрохлорида в одной таблетке должно быть от 0,0085 до 0,0115 г.

**Микробиологическая чистота.** Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 193 и Изменения № 1, категория 3 г. В 1 г препарата допускается не более 1000 аэробных бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов суммарно, при отсутствии *Escherichia coli*, *Salmonella*; допускается не более 100 других кишечных бактерий.

**Количественное определение.** Около 0,3 г (точная масса) порошка растертых таблеток количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде в течение 10 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 10 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Далее проводят определение в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 41, п. 5, начиная со слов: «5 мл полученного раствора...».

Содержание пиридоксина гидрохлорида должно быть от 0,009 до 0,011 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

**Хранение.** В сухом, защищенном от света месте.

**Срок годности.** 3 года.

**Витаминный препарат.**

## БУКАРБАН таблетки

Каждая таблетка содержит 0,5 г карбутамида

**Фирмы** Хиноин

**Страны** Венгрия

### Фармакологическое действие

*Противодиабетическое средство*

### Срок годности

В течение 5 лет.

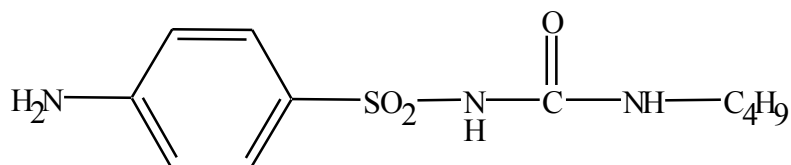
### Действующее вещество:

N-(4-аминобензолсульфонил)-N'-н-бутилкарбамид

### Международное свободное название:

Carbutamid

### Структурная формула:



Эмпирическая формула: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

Молекулярная масса: 271,3

**Описание.** Плоские таблетки почти белого цвета. На одной стороне имеется маркировка «BUCARBAN». Диаметр: 13 мм, высота: 4,0 - 4,4 мм

**Распадаемость.** В воде при температуре 37 ± 2°C таблетки должны распадаться в течение 15 минут. Испытание проводят согласно Венг. Фарм. VII изд. (приложение А).

**Истираемость.** Испытание проводят из 10 таблеток согласно требованиям Венг. Фарм. VII изд. (приложение Б). Потеря в массе не должна составлять более 3%.

**Средняя и отдельная масса таблеток** 0,58 г ± 5%, определённая при взвешивании 50 таблеток.



После определения средней массы, таблетки взвешивают порознь. Отклонение от средней массы у 45 таблеток не должно быть более  $\pm 3\%$ .

Допустимое отклонение для 5 таблеток – не более  $\pm 10\%$ .

### **Подлинность**

Одну таблетку смачивают несколькими каплями 2 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, и затем ещё прибавляют 2 капли свежеприготовленного 1% раствора натрия нитрита. По истечении нескольких минут смачивают 3-4 каплями 1% раствора бета-нафтола в 2 моль/л растворе натрия гидроксида: появляется красное окрашивание.

Одну таблетку растирают в порошок в фарфоровом тигле с 2-3 крупинками натрия гидроксида и смешивают с 1-2 каплями воды, затем слегка нагревают: ощущается запах бутиламина.

Одну таблетку растирают в порошок и, взбалтывая с небольшим количеством 95% этанола, извлекают из неё действующее вещество. Раствор фильтруют и из фильтрата также с помощью 96% этанола готовят раствор концентрацией приблизительно 5 мк/мг. В кювете с толщиной слоя 10 мм определяют оптическую плотность раствора: при  $(268 \pm 1)$  нм наблюдается максимум оптической плотности.

**Количественное определение.** Определяют массу 20 таблеток и растирают их в порошок. Точную массу порошка таблеток около 1,16 г (прибл. 1,00 г действующего вещества) помещают в 200 мл химический стакан и прибавляют 5 мл раствора натрия гидроксида и 50 мл горячей воды. Раствор взбалтывают несколько минут, затем охлаждают, подкисляют 15-20 мл 20% раствора кислоты хлористоводородной и разбавляют водой примерно до 100 мл.

Полученный раствор медленно титруют 0,5 моль/л титрованным раствором натрия нитрита потенциметрически, определяя конечную точку титрования с каломель-платиновой парой электродов.

1 мл 0,5 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 133,65 мг Карбутамида  $C_{11}H_{17}N_3O_3S$ .

Фактор 0,5 моль/л раствор натрия нитрата устанавливают по аналитически чистой сульфаниловой кислоте  $/C_6H_7NO_3S/$ .

0,60 г сульфаниловой кислоты растворяют в 20 мл воды, подкисляют приблизительно 15 мл 20% раствора кислоты хлористоводородной и титруют раствором титранта как описано выше.

Содержание действующего вещества рассчитывают на таблетку со средней массой.

Допустимое отклонение  $\pm 5\%$ .

**Срок годности:** 5 лет

**Условия хранения** : При комнатной температуре.

**Противодиабетическое средство.**

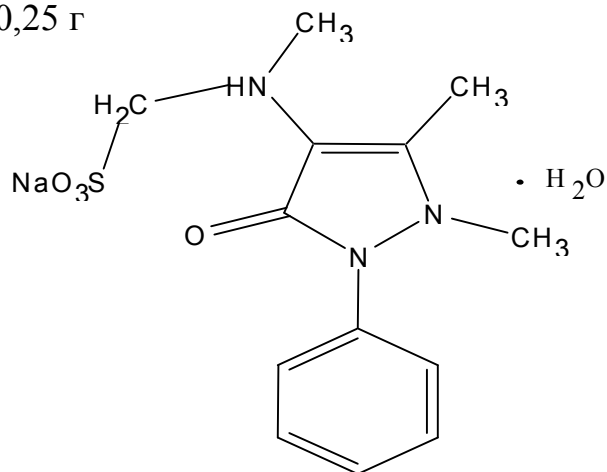
## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Таблетки "Андипал"

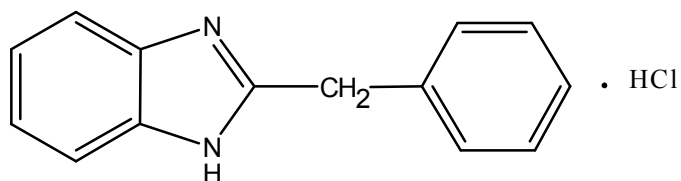
ФС 42- 3056-94

### Состав на одну таблетку.

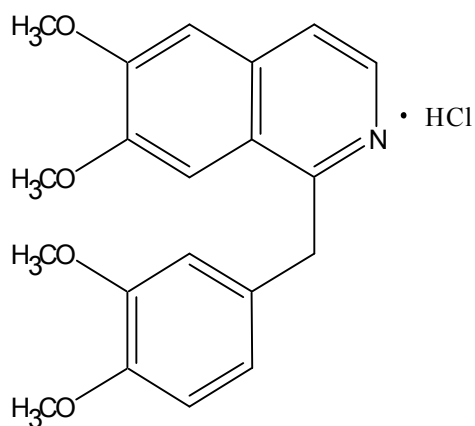
**Анальгина** 0,25 г



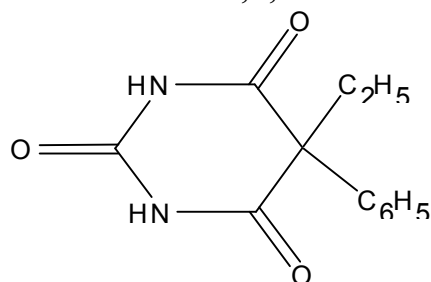
**Дибазола** 0,02 г



**Папаверина гидрохлорида** – 0,02 г



**Фенобарбитала** – 0,02 г



Вспомогательных веществ – достаточное количество  
(крахмал, тальк, кислота до получения таблетки  
стеариновая) массой 0,37 г

**Описание.** Таблетки белого или белого со слабо жёлтым оттенком цвета.

По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып.2, с.154.

**Подлинность.** 0,1 г порошка растёртых таблеток смачивают 2 каплями воды, прибавляют 5 мл 95% этанола и 0,5 мл разведённой кислоты хлористоводородной, перемешивают. К полученному раствору прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора калия йодата; раствор окрашивается в малиновый цвет, при добавлении реактива окраска усиливается и выпадает бурый осадок (анальгин).

0,6 г порошка растёртых таблеток помещают на фильтр и обрабатывают эфиром 2 раза по 5 мл. Эфирные извлечения выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 2 мл 95% этанола. 40 мкл раствора кальция хлорида, 80 мкл раствора натрия гидроксида, 80 мкл раствора кобальта нитрата; появляется сине - фиолетовое окрашивание (фенобарбитал).

Часть остатка, нерастворившегося в эфире, переносят в фарфоровую чашку, смачивают 80 мкл кислоты азотной концентрированной; появляется жёлтое окрашивание, которое при нагревании на водяной бане переходит в оранжевое (папаверин).

Другую часть остатка растворяют в 5 мл воды, переносят в делительную воронку, прибавляют 1,5 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида и взбалтывают с 5 мл эфира в течение 2 мин. Эфирные извлечения фильтруют через фильтр с безводным натрием сульфатом в фарфоровую чашку. Эфир выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в 2 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, переносят в пробирку, прибавляют 60 мкл 0,1 моль/л раствора йода и энергично встряхивают, затем прибавляют ещё 3 мл воды и вновь встряхивают; выпадает красновато - серебристый осадок (дибазол).

**Определение средней массы, распадаемости, талька и другие требования.** Выдерживают требования, указанные в ГФ XI; вып.2, с.154.

**Микробиологическая чистота.** Должны выдерживать требования ГФ XI, вып.2, с.193.

В 1 г препарата допускается наличие не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов суммарно. Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.

**Количественное определение.** Около 0,2 г (точная масса) порошка растёртых таблеток помещают в высушенную колбу вместимостью 100 мл. Прибавляют 20 мл 95 %этанола, 5 мл 0,01 моль/л кислоты хлористоводородной, перемешивают и титруют 0,1 моль/л раствором йода до появления жёлтой окраски раствора, не исчезающей в течение 30 с.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01757 г  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$  (анальгина), которого должно быть от 0,237 до 0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 0,75 г (точная масса) порошка растёртых таблеток помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл 95%этанола, 2 мл раствора аммиака концентрированного, 10 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, взбалтывают и оставляют на 15 мин. Выделившийся осадок количественно собирают на фильтре, промывают колбу и фильтр с осадком водой по 3 мл до отрицательной реакции на ион серебра.

Фильтр с осадком переносят в ту же колбу, прибавляют 5 мл раствора кислоты азотной (плотность 1,193-1,200) и нагревают до кипения. Раствор охлаждают, прибавляют 30 мл воды и титруют образовавшийся серебра нитрат из микробюретки 0,1 моль/л раствором аммония роданида (индикатор квасцы железоаммонийные).

1 мл 0,1 моль/л раствора аммония роданида соответствует 0,02447 г  $C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$  (дибазола), которого должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 0,75 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в колбу вместимостью 50 мл и взбалтывают с эфиром один раз с 10 мл в течение 5 мин и три раза по 5 мл в течение 2 мин. Эфирные извлечения после отстаивания осторожно фильтруют в высушенную колбу вместимостью 100 мл.

Остаток, нерастворившийся в эфире, сохраняют для последующего определения. Эфир выпаривают на водяной бане досуха.

Остаток растворяют в 10 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по тимоловому синему в диметилформамиде, и титруют из микробюретки 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида в метаноле и бензоле (1:4) до синего окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,02322 г  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  (фенобарбитала), которого должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Нерастворившийся в эфире остаток растворяют в смеси 10 мл воды и 5 мл этанола при слабом взбалтывании в течение 3 мин. Сумму хлористоводородных солей папаверина и дибазола титруют из микробюретки 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор фенолфталеин).

Из объема раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование суммы дибазола и папаверина гидрохлорида, вычитают объем 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству найденного дибазола. Разность пересчитывают на папаверина гидрохлорид.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,03758 г  $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$  (папаверина гидрохлорида), которого должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

**Хранение.** Список Б. В сухом, защищенном от света месте. Срок годности 2 года 6 месяцев.

**Спазмолитическое, гипотензивное средство.**

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Tabulettae "Bellalginum"

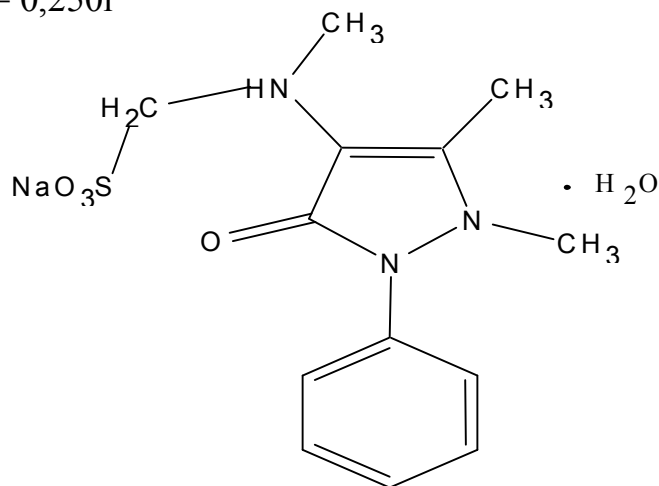
ФС 42-1731-92

Таблетки «Беллалгин»

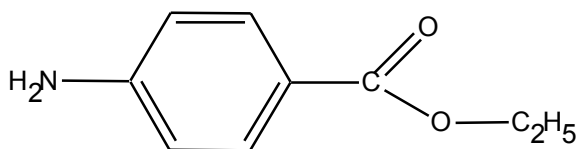
Взамен ФС 42-1731-81

### Состав на одну таблетку.

**Анальгина** – 0,250г



**Анестезина** – 0,250 г



Натрия гидрокарбоната – 0,100 г  $\text{NaHCO}_3$

Экстракта красавки (белладонны)

густого с содержанием алкалоидов

в пересчете на гиосциамин 1,5 % – 0,015 г

(ГФ X, ст. 255; импорт)

Вспомогательных веществ (крахмал – до получения таблетки массой

картофельный, тальк, кислота 0,72 г

стеариновая, эмульсия силиконовая

КЭ-10-12, масло вазелиновое)

**Описание.** Таблетки от светло-бурого до буровато-желтого с вкраплениями цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Подлинность.** К 0,2 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл спирта 95%, 1мл кислоты хлористоводородной разведенной, взбалтывают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора калия йодата; появляется малиновое окрашивание. При дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и выпадает бурый осадок.

0,05 г порошка растертых таблеток, смоченные по каплям кислотой хлористоводородной разведенной до прекращения выделения углекислоты, после прибавления 2 мл воды дают характерную реакцию на ароматические первичные амины.

0,5 г порошка растертых таблеток дают характерную реакцию А на гидрокарбонаты.

Препарат дает характерную реакцию Б на натрий.

1 г порошка растертых таблеток обрабатывают водой 2 раза по 5 мл и фильтруют в делительную воронку. Водные извлечения обрабатывают 10 мл хлороформа, взбалтывая 2 мин; хлороформ, содержащий следы анестезина, отбрасывают. К водному извлечению прибавляют 0,5 мл раствора натрия гидроксида и взбалтывают с 10 мл хлороформа в течение 5 мин. Хлороформные извлечения переносят в другую делительную воронку и взбалтывают с 10 мл 1% раствора кислоты хлористоводородной. К хлористоводородному извлечению прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида, 10 мл хлороформа и взбалтывают в течение 3 мин. Затем хлороформные извлечения отделяют и хлороформ отгоняют на водяной бане. К остатку прибавляют 1 мл кислоты азотной концентрированной и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают и смачивают 0,2 мл 0,5 моль/л спиртового раствора калия гидроксида и 0,4 мл ацетона; появляется быстроисчезающее фиолетовое окрашивание.



**Определение средней массы, распадаемости, талька, прочности таблеток на истирание и другие требования.** Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Испытание на микробиологическую чистоту.** Испытание проводится в соответствии с требованиями, указанными в ГФ XI, вып. 2, с. 193. Наличие числа бактерий в 1 г препарата не более 5000, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) – не более 100

Не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.

**Количественное определение.** Около 1,5 г (точная масса) порошка растертых таблеток обрабатывают на фильтре эфиром порциями по 10 мл до отсутствия пятна после испарения 0,25 мл последней эфирной вытяжки. Эфирные извлечения отгоняют, остаток растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной при нагревании на теплой водяной бане и охлаждают. Раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки, тщательно перемешивают и фильтруют. В 25 мл фильтрата проводят определение, как указано в статье «Нитритометрия» (ГФ XI, вып. I, с. 190). В качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

1мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г  $C_9H_{11}NO_2$  (анестезина), которого должно быть от 0,237 до 0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Остаток на фильтре, нерастворившийся в эфире, переносят с помощью спирто - водной смеси в соотношении 1:1 (по объему) в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют и доводят объем раствора этой же смесью до метки, перемешивают, фильтруют и заполняют бюретку приготовленным раствором.

В колбу для титрования вносят 25 мл 0,01 моль/л раствора йода или калия йодата, 1 г калия йодида, 4 мл 1 моль/л раствора кислоты серной и выделившийся йод тотчас титруют приготовленным раствором до обесцвечивания (индикатор - раствор крахмала).

1 мл 0,01 моль/л раствор йода или калия йодата соответствует 0,001757 г с  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$  (анальгина), которого должно быть от 0,237 до 0,262 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 0,7 г (точная масса) порошка растертых таблеток растворяют в 15 мл воды и фильтруют. Колбу и фильтр промывают водой 2 раза по 5 мл, присоединяя их к основному фильтрату и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной (индикатор - метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной соответствует 0,008401 г  $NaHCO_3$  (натрия гидрокарбоната), которого должно быть от 0,09 до 0,11 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Около 1,5 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в стакан вместимостью 50 мл, смачивают 10 каплями раствора аммония гидроксида, размешивают стеклянной палочкой до получения однородной массы, прибавляют 30,0 г натрия сульфата безводного, вновь тщательно размешивают до образования однородной порошкообразной массы и извлекают эфиром 5 раз по 5 мл.

Эфирные извлечения фильтруют через 2,0 г натрия сульфата безводного в колбу вместимостью 100 мл и выпаривают досуха. Остаток растворяют в 20 мл хлороформа, переносят в делительную воронку, прибавляют 20 мл буферного раствора с рН 7,5, 1,2 мл раствора бромтимолового синего и извлекают в течение 10 мин. Хлороформные извлечения отделяют в мерную колбу вместимостью 100 мл. Извлечения хлороформом повторяют еще 2 раза, по 20 мл каждый раз. Затем в колбу прибавляют 25 мл раствора кислоты борной, доводят объем раствора 95% этанолом до метки, перемешивают и

измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 436 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) атропина.

Содержание суммы алкалоидов в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 50}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора PCO атропина;

$a_1$  – навеска препарата, в г;

$b$  – средняя масса таблетки, в г;

$a_0$  – навеска PCO, в г.

Содержание алкалоидов в пересчете на гиосциамин должно быть от 0,00019 до 0,00026 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечания: I. Приготовление раствора PCO атропина. Около 0,0263 г (точная масса) атропина сульфата (ФС 42-2615-89), высушенного при 105°C до постоянной массы (что соответствует 0,0225 г атропина-основания), растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл. 2 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 8 мл воды, 0,5 мл раствора аммония гидроксида и извлекают эфиром 3 раза по 20 мл. Эфирные извлечения последовательно фильтруют через 2,0 г натрия сульфата безводного в колбу вместимостью 100 мл. Эфир осторожно отгоняют на водяной бане. Остаток растворяют в 20 мл хлороформа, переносят в делительную воронку и далее поступают так, как это указано при проведении определения в таблетках.

Раствор используют свежеприготовленным.

2. Приготовление буферного раствора рН 7,5. 7,5 мл 0,1 моль/л раствора кислоты лимонной помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,2 моль/л раствором натрия фосфата двузамещенного до метки.

Раствор годен в течение 3 мес.

3. Приготовление 0,2 моль/л раствора натрия фосфата двузамещенного. Натрия фосфат двузамещенный дважды перекристаллизовывают из воды и сушат до постоянной массы в эксикаторе над кальция хлоридом. 35,60 г натрия фосфата перекристаллизованного растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1 л.

Раствор годен в течение 2 мес.

4. Приготовление 0,1 моль/л раствора кислоты лимонной.

Кислоту лимонную дважды перекристаллизовывают из воды и сушат между листами фильтровальной бумаги, меняя последнюю до тех пор, пока отдельные кристаллы не перестанут прилипать к стеклянной палочке. 21,01 г кислоты лимонной перекристаллизованной растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1 л.

Раствор годен в течение 2 мес.

5. Приготовление раствора бромтимолового синего. 0,15 г бромтимолового синего и 0,15 г натрия карбоната безводного растворяют в воде при нагревании на водяной бане и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Раствор годен в течение 1 мес.

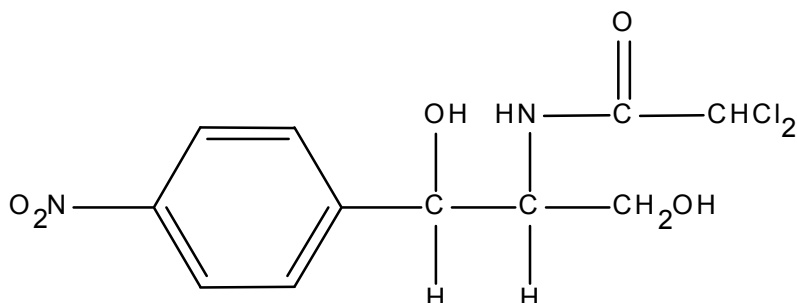
6. Приготовление раствора кислоты борной. 0,5 г кислоты борной растворяют при нагревании на водяной бане в смеси, состоящей из 25 мл 95% этанола и 20 мл воды, охлаждают и доводят объем раствора 95% этанола до 250 мл. Раствор годен в течение 6 мес.

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Tabulettae Levomycetini 0,25 aut 0,5

Таблетки левомецетина 0,25 г и 0,5 г

Левомецетин D - (-) - трео – 1-Нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол - 1,3)



### Состав на одну таблетку.

Левомецетина – 0,25 г или – 0,5 г

Вспомогательных веществ

( крахмала картофельного,

поливинилпирролидона

низкомолекулярного

медицинского,

кальция стеариновокислого ) – 0,275 г или – 0,550

**Описание.** Таблетки белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Таблетки левомецетина 0,25 г и 0,5 г плоскоцилиндрической формы с фаской и риской. Геометрические размеры таблеток, согласно требованиям ОСТ 64-072-39, составляют:

9,0 ± 0,3 мм и 12,0 ± 0,3 мм - диаметр.

3,0 ± 0,4 мм и 3,8 ± 0,5 мм - высота, для дозировок 0,25 г и 0,5 г, соответственно.

**Подлинность.** Ультрафиолетовый спектр раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 230 до 350 нм имеет максимум поглощения при 278 нм ± 2 нм.

К 0,1 г порошка растертых таблеток прибавляют 5 мл натрия гидроксида и нагревают; появляется желтое окрашивание, переходящее при дальнейшем нагревании в оранжевое. При кипячении этого раствора окраска усиливается, выделяется кирпично - красный осадок ( левомецетин ).

Полученный раствор с осадком охлаждают и фильтруют. Фильтрат после подкисления кислотой азотной дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1., с. 159).

**Определение средней массы** проводят по методике ГФ XI, вып. 2, с. 154. Средняя масса таблеток для дозировок 0,25 г и 0,5 г составляет 0,275 г и 0,550 г соответственно. Отклонение средней массы для дозировки 0,25 г - от 0,271 до 0,279 г, для дозировки 0,5 г - от 0,542 до 0,558 г.

**Прочность таблеток на истирание.** Препарат выдерживает требования ГФ XI, вып. 2., с. 154.

**Распадаемость.** Определение проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154, с использованием дисков.

**Растворение.** Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Среда – 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной, объем – 900 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время проведения испытания – 30 мин.

В корзинку помещают 1 таблетку. Через 30 мин раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата, 6 мл фильтрата для таблеток с дозировкой 0,25 г или 3 мл фильтрата для таблеток с дозировкой 0,5 г переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) левомецетина.

В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание левомицетина, перешедшего в раствор, в процентах (X) вычисляют по формулам:

$$\text{для таблеток левомицетина 0,25 г: } X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 300 \cdot A}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100},$$

$$\text{для таблеток левомицетина 0,5 г: } X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 600 \cdot A}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100},$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора РСО;

$a_1$  – содержание левомицетина, указанное на этикетке, в г;

$a_0$  – навеска РСО левомицетина, в г;

A – содержание левомицетина в РСО, в %;

100 – коэффициент, учитывающий перевод % в г.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 85,0% левомицетина от количества, указанного на этикетке.

Примечание. Приготовление раствора РСО левомицетина. 2 мл раствора «А», приготовленного, как указано в разделе «Количественное определение», помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки (раствор Б).

Раствор Б должен быть свежеприготовленным.

**Посторонние примеси.** 0,22 г порошка растертых таблеток встряхивают с 10 мл 95% этанола в течение 10 мин и фильтруют.

0,01 мл (200 мкг) полученного раствора наносят на линию старта пластинки «Силуфол» УФ-254 размером 7,5x15 см. Рядом в качестве свидетеля наносят 0,005 мл (1 мкг) 0,02% раствора левомицетина в 95% этаноле (раствор А) и 0,01 мл (0,2 мкг) 0,002% раствора левомицетина в 95% этаноле (раствор Б). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, затем

помещают в камеру со смесью растворителей хлороформ – метанол – вода (90 : 10 : 1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и просматривают в УФ свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме испытуемого препарата может наблюдаться не более трех посторонних пятен. Любое пятно посторонней примеси не должно превышать по совокупности величины и интенсивности окраски пятна от нанесения раствора А (не более 0,5% каждой примеси в препарате).

Испытание считается действительным, если на хроматограмме раствора Б наблюдается светло - розовое пятно на уровне пятна от нанесения раствора А.

Примечание. Приготовление растворов левомицетина-свидетеля. 0,02 г левомицетина (ФС 42-2786-91) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 95% этанола и перемешивают, затем доводят объем раствора 95% этанолом до метки и перемешивают (раствор А).

2,5 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл доводят 95 % этанолом до метки (раствор Б).

Растворы применяют свежеприготовленными.

Микробиологическая чистота. Испытания проводят согласно требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 193 и изменения № 1 категории 3 г. Для испытания таблеток левомицетина 0,5 г (0,25 г) используется метод мембранной фильтрации через префильтр с последующим отмыванием мембран пятью порциями по 100 мл 5% пептонной воды.

Количественное определение. Около 0,09 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл 95% этанола, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. 2 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и измеряют оптическую



плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца ( РСО ) левомецетина.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание левомецетина в одной таблетке в граммах (X) вычисляют по

формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot A \cdot b}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100},$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора РСО;

$a_1$  – навеска препарата, в г;

$a$  – навеска РСО левомецетина, в г;

$b$  – средняя масса таблетки, в г;

$A$  – содержание левомецетина в РСО, в %;

100 – коэффициент, учитывающий перевод % в г.

Содержание  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$  (левомецетина) соответственно должно быть от 0,238 до 0,262 г или от 0,475 до 0,525 г для дозировок 0,25 г и 0,5 г соответственно.

Примечание. Приготовление раствора РСО левомецетина.

Около 0,075 г (точная масса) левомецетина (ФС 42-2786-91) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл 95% этанола, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора водой до метки (раствор А). Срок годности раствора А 14 суток.

2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствор водой до метки (раствор Б). Раствор Б должен быть свежеприготовленным

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

Срок годности 5 лет.

Антибиотик.

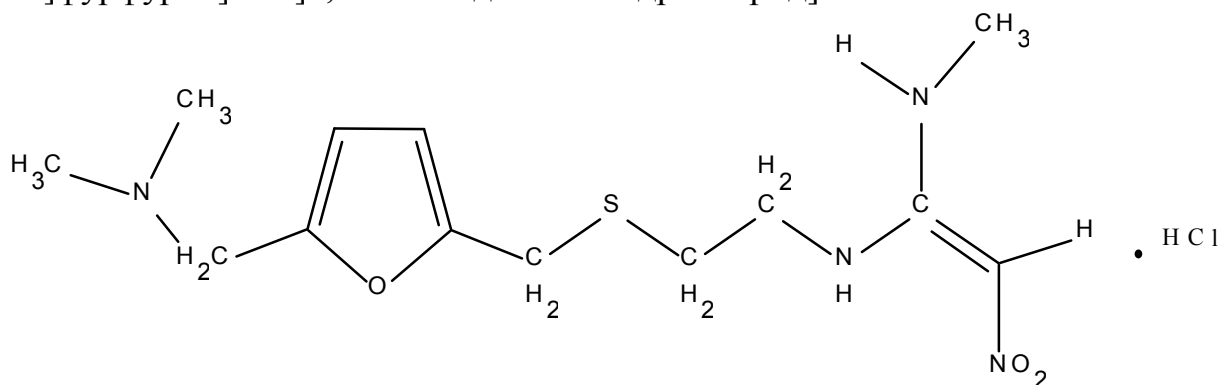
## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Tabulettae Ranitidini 0,15

obductae

Таблетки ранитидина 0,15 г, покрытые оболочкой

**Ранитидина гидрохлорида** [N-[2-[[[5-(Диметиламино)метил]фурфурил] тио]1,1-этилендиамин гидрохлорид]



**Описание.** Таблетки, покрытые оболочкой, белого или белого с кремоватым оттенком цвета. По внешнему виду таблетки должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

**Подлинность.** Ультрафиолетовые спектры поглощения растворов препарата и рабочего стандартного образца (РСО) ранитидина гидрохлорида, приготовленных как описано в разделе «Количественное определение», должны иметь в области от 220 до 350 нм максимумы и минимум при одних и тех же длинах волн.

Спектры снимаются относительно метанола.

На хроматограмме раствора 2 препарата, полученной, как описано в разделе «Посторонние примеси», основное пятно должно находиться на уровне пятен на хроматограммах раствора-свидетеля.

0,2 г порошка растертых таблеток помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл воды, перемешивают, фильтруют через фильтр типа «Владипор». К полученному раствору прибавляют 0,5 мл

кислоты азотной и 0,5 мл раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака (хлориды).

**Определение средней массы.** Выдерживает требования, указанные в ГФ XI, вып 2, с. 154. Средняя масса таблетки, покрытой оболочкой, от 0,301 до 0,310 г.

**Распадаемость.** Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 154. Таблетки должны распадаться не более чем за 30 мин в искусственном желудочном соке.

**Примечание. Приготовление искусственного желудочного сока.**

3,2 г пепсина, 2,0 г натрия хлорида помещают в стакан и растворяют в 7 мл кислоты хлористоводородной концентрированной. Содержимое стакана количественно переносят водой в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным

**Определение талька, двуокиси титана.** Не более 3%. Определение проводят по методике «Определение талька» (ГФ XI, вып. 2, с. 157).

**Посторонние примеси.** 0,46 г порошка тщательно растертых таблеток помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл метанола, перемешивают в течение 20 мин и фильтруют через фильтр типа «Владипор» (раствор I).

I мл раствора I помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 9 мл метанола, перемешивают (раствор 2).

0,01 мл раствора I (250 мкг ранитидина гидрохлорида) и 0,001 мл раствора 2 (2,5 мкг ранитидина гидрохлорида) наносят на линию старта пластинки с закрепленным слоем силикагеля G- 60 F-254 (Merk alufolien) размером 20 × 20 см.

Рядом в качестве свидетелей наносят 0,001 мл (0,25 мкг ранитидина гидрохлорида) – свидетель А; 0,002 мл (0,5 мкг ранитидина гидрохлорида) –

свидетель Б; 0,003 мл (0,75 мкг ранитидина гидрохлорида) – свидетель В; 0,005 мл (1,25 мкг ранитидина гидрохлорида) – свидетель Г 0,025 % раствора свидетеля ранитидина гидрохлорида.

Пластинку с нанесенными пробами высушивают в токе холодного воздуха в течение 10 мин, пометают в камеру со смесью растворителей этилацетат - спирт изопропиловый - раствор аммония гидроксида концентрированный - вода (25 : 15 : 3.: I), сюда же помещают стаканчик с 20 мл раствора аммиака концентрированного и хроматографируют восходящим методом.

Когда фронт подвижной фазы пройдет не менее 15 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин и помещают в камеру, насыщенную парами йода на 1 ч.

На хроматограмме препарата самое большое пятно посторонней примеси не должно превышать по совокупности величины и интенсивности окраски пятно свидетеля Г (0,5%); второе по величине пятно – пятно свидетеля В (0,3%); третье по величине пятно – пятно свидетеля Б (0,2%).

Прочие пятна не должны по совокупности величины и интенсивности окраски превышать пятно свидетеля А (0,1%).

Общее количество примесей не должно превышать 1,2%.

При оценке хроматограммы не учитываются пятно на линии старта и пятно на линии фронта подвижной фазы.

Примечание. I. Приготовление 0,025% раствора свидетеля ранитидина гидрохлорида. 0,05 г ранитидина гидрохлорида помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл метанола и перемешивают до полного растворения (раствор I).

Раствор I годен в течение 3 суток.

I мл раствора I помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 9 мл метанола и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

2. На хроматограмме препарата на расстоянии около 1 см от линии старта может проявиться белое пятно.

**Растворение.** Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154. Среда – 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной, объем – 1000 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время проведения испытания – 30 мин.

В корзинку помещают одну таблетку. После проведения испытания полученный раствор фильтруют и измеряют его оптическую плотность на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 310 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно, аналогичным образом, измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) ранитидина гидрохлорида.

Измерение проводят относительно 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной.

Количество ранитидина, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a \cdot 0,8929 \cdot 1000 \cdot 15 \cdot 100}{D_0 \cdot b \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a \cdot 0,8929 \cdot 150}{D_0 \cdot b},$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора PCO ранитидина гидрохлорида;

$a$  – навеска PCO ранитидина гидрохлорида, в г;

0,8929 – коэффициент пересчета ранитидина гидрохлорида на ранитидин;

$b$  – среднее содержание ранитидина в одной таблетке, в г.

Количество ранитидина, перешедшее в раствор через 30 мин, должно быть не менее 80 %.

**Примечание.** Приготовление раствора PCO ранитидина гидрохлорида. Около 0,1 г (точная масса) ранитидина гидрохлорида,

предварительно высушенного при остаточном давлении 2-2,6 КПа (15-20 мм рт. ст.) в течение 3 ч при 60°C, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и перемешивают до растворения. Доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки, перемешивают (раствор I).

Срок годности раствора I – 14 суток.

15 мл раствора I помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки, перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

**Микробиологическая чистота.** Выдерживают требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 193.

**Количественное определение.** Метод I. Около 0,18 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки, перемешивают содержимое колбы с помощью магнитной мешалки в течение 30 мин или около 0,18 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл метанола, встряхивают в течение 30 мин и доводят объем раствора метанолом до метки. Полученный раствор фильтруют через фильтр типа «Владипор», отбрасывая первые 20 мл фильтрата.

1 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 324 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) ранитидина гидрохлорида в метаноле.

Измерения проводят относительно метанола.

Содержание ранитидина в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a \cdot 100 \cdot 100 \cdot b \cdot 0,8929}{D_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b \cdot 0,8929}{D_0 \cdot a_1}$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора РСО ранитидина гидрохлорида;

$a_1$  – навеска порошка растертых таблеток, в г;

$a_0$  – навеска РСО ранитидина гидрохлорида, в г;

$b$  – средняя масса таблетки, в г;

0,8929 – коэффициент пересчета ранитидина гидрохлорида на ранитидин.

Содержание ранитидина гидрохлорида должно быть от 0,142 до 0,158 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечание. Приготовление раствора РСО ранитидина гидрохлориде в метаноле. Около 0,1 г (точная масса) ранитидина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл метанола и перемешивают до растворения. Доводят объем раствора метанолом до метки; перемешивают (раствор 1).

Срок годности раствора 1-7 суток.

1 мл раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки, перемешивают (раствор 2).

Срок годности раствора 2 – 7 суток.

Метод 2. Около 0,202 г (точная масса) порошка тщательно растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют подвижной фазы до метки и перемешивают на магнитной мешалке в течение 15 мин. Фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 20 мл фильтрата. 1 мл профильтрованного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем до метки подвижной фазой, перемешивают (испытуемый раствор).

Условия хроматографирования:

колонка из нержавеющей стали размером 30 x 0,39 см, заполненная октадецилсиликагелем, типа, «μ Bondapak ТМ С<sup>18</sup>» с эффективностью не менее 4500 теоретических тарелок;

подвижная фаза - смесь фосфатного буфера (рН 6,6) и метанола (180:320);  
расход подвижной фазы – 1 мл/мин;

спектрофотометрический детектор с рабочей длиной волны 322 нм.

В дозатор жидкостного хроматографа вводят 0,02 мл испытуемого раствора и раствора РСО и регистрируют хроматограммы.

Содержание ранитидина в таблетке вычисляет по формуле:

$$R = \frac{r_u}{r_s} \cdot \frac{m_u}{m_s} \cdot b$$

где  $r_u$  – площадь пика ранитидина в растворе А;

$r_s$  – площадь пика ранитидина в растворе РСО;

$m_s$  – навеска стандартного образца, в г ;

$m_u$  – навеска таблетки, соответствующая 100 мг ранитидина основания;

$b$  – средняя масса таблетки.

Содержание C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (ранитидина) в одной таблетке должно быть от 0,142 до 0,158 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Примечание. 1. Приготовление подвижной фазы.

2,86 г безводного монозамещенного фосфата калия и 3,46 г двенадцативодного дизамещенного натрия фосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл. Добавляют 700 мл дистиллированной воды, перемешивают до растворения и затем доводят объем раствора дистиллированной водой до метки. Фильтруют через фильтр с величиной пор 0,5 мкм.



К 180 мл полученного раствора добавляют 320 мл метанола, перемешивают и дегазируют.

2. Приготовление раствора РСО. Около 112 мг (точная масса) ранитидина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл. Добавляют 50 мл метанола, перемешивают до растворения.

Затем доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки, перемешивают и дегазируют.

3. Относительное время удерживания ранитидина гидрохлорида - 5,5 мин. Относительное стандартное отклонение площади пика, рассчитанное по 5 параллельным хроматограммам раствора РСО не должно превышать 1,5%.

**Хранение.** При комнатной температуре в сухом, защищенном от света месте.

**Срок годности** 2 года.

**Противоязвенное средство.**

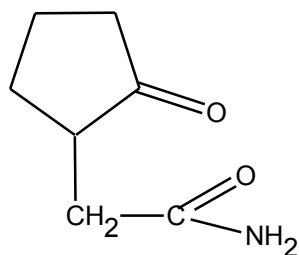
## Капсулы

### ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Piracetamum 0.4 in capsulis  
Пирацетам 0,4 г в капсулах

ФС 42-2127-83  
взамен ВФС 42-809-79

Пирацетам – 2-Оксо-1-пирролидинацетамид



Состав на одну капсулу.

Пирацетама (ФС 42-1943-82)	– 0,4г
Кальция стеарата (ТУ 6-09-4233-76)	– 0,0043 г
Магния карбоната основного (ГФ X, ст. 382)	- до массы содержимого капсулы 0,43

**Описание.** Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета. Капсулы белого цвета. По внешнему виду капсулы должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 143.

**Подлинность.** Около 2 г содержимого капсул помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, взбалтывают с 80 мл воды и фильтруют (раствор А). 2 мл раствора А помещают в пробирку, прибавляют 1 мл 30% раствора натрия гидроксида и нагревают на водяной бане до кипения. Выделившийся аммиак обнаруживают по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

10 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Ультрафиолетовый спектр поглощения полученного раствора в области от 230 до 350 нм не имеет выраженных максимумов.

**Определение средней массы.** Взвешивают вместе 20 неоткрытых капсул и вычисляют среднюю массу капсулы с содержимым. Затем взвешивают отдельно каждую неоткрытую капсулу. Отклонение массы каждой неоткрытой капсулы должно быть не более  $\pm 10\%$  от средней массы капсулы с содержимым.

Открывают те же 20 капсул, осторожно, без потерь высыпают содержимое каждой капсулы отдельно, взвешивают и вычисляют среднюю массу содержимого капсулы. Масса содержимого каждой капсулы не должна отличаться от вычисленной средней массы и массы содержимого капсулы, указанной в разделе «Состав на одну капсулу», более чем на  $\pm 10\%$ . Смесь содержимого 20 капсул используют для количественного определения.

**Распадаемость.** Не более 30 минут в воде по методу, описанному в ГФ XI, вып. 2, с. 143.

**Посторонние примеси.** 0,22 г содержимого капсул растворяют в 5 мл метанола. 0,01 мл (400 мкг) полученного раствора микропипеткой наносят на линию старта пластинки «Силуфол» УФ-254. Рядом в качестве свидетеля наносят 0,01 мл (2 мкг) 0,02% раствора пирацетама в метаноле. Пластинку с нанесенными пробами подсушивают в течение 5 минут на воздухе, помещают в камеру со смесью растворителей: хлороформ – метанол – ледяная уксусная кислота (80:20:3) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 минут, а затем помещают в камеру для хлорирования над смесью 1,5% раствора калия перманганата – кислота хлористоводородная концентрированная (1:1). Через 10 минут пластинку вынимают из камеры, выдерживают в вытяжном шкафу в течение 30 минут и опрыскивают раствором о-толидина. Пятна посторонних примесей не должны по совокупности величины и интенсивности окраски превышать пятно свидетеля (не более 0,5%).

Примечание. Приготовление раствора о-толидина. 0,160 г о-толидина (ТУ 6-09-14-1991-78 ч.д.а.) растворяют в 30 мл ледяной уксусной кислоты, доводят объем раствора водой до 500 мл и прибавляют 1 г калия йодида; Раствор годен в течение 3 месяцев.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г содержимого капсул (точная масса) сушат при температуре от 100 до 105°C до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 1%.

Количественное определение. Около 0,16 г (точная масса) содержимого капсул помещают в колбу Кьельдаля. Прибавляют 4 мл воды и присоединяют колбу к прибору Кьельдаля. Прибавляют постепенно из делительной воронки 45 мл 30% раствора натрия гидроксида и отгоняют аммиак в приемник, в который предварительно наливают 15 мл раствора борной кислоты и 0,5 мл смешанного индикатора. Отгонку ведут до получения приблизительно 150 мл отгона. Титруют отгон 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной соответствует 0,01422 г  $C_6H_{10}N_2O_2$  (пирацетама), которого должно быть не менее 0,36 и не более 0,44 г, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

Срок годности. 3 года.

Психотропное («ноотропное») средство.

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

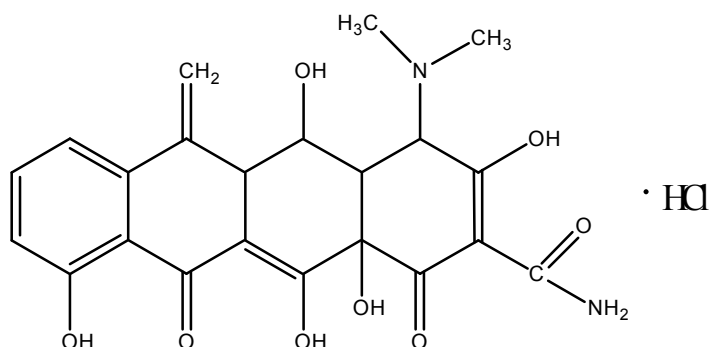
Doxycyclini hydrochloridum

0,05, 0,1 и 0,2 in capsullis

ВФС 42-2533-97

Доксициклина гидрохлорид

0,05, 0,1 и 0,2 в капсулах



**Описание.** Содержимое капсул - порошок желтого цвета с белыми вкраплениями. Капсулы желтого цвета: № 0 - для доксициклина гидрохлорида 0,2 г, № 1 - для доксициклина гидрохлорида 0,1 г и № 3- для доксициклина гидрохлорида 0,05 г. Размер капсул соответствует требованиям ТУ 64-3-238-88. По внешнему виду капсулы должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 143.

**Подлинность.** 30 мг тщательно растертого содержимого капсул растворяют в 5 мл метанола; дают раствору отстояться (раствор 1).

Готовят 0,2% раствор Государственного стандартного образца доксициклина гидрохлорида в метаноле (раствор 2).

По 5 мкл каждого из растворов 1 и 2 микропипеткой наносят на линию старта стеклянной пластинки размером (6x12) см с закрепленным слоем силикагеля марки КСКГ (ГОСТ 3956-76) или по 2,5 мкл растворов 1 и 2 микропипеткой наносят на пластинку "Sorbfil" (или аналогичную). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5-10 мин, затем помещают в камеру со смесью растворителей: этилацетат - ацетон - вода в соотношении 20:19:1 и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт

растворителей пройдет 8 – 10 см, пластинку вынимают из камеры, высушивают на воздухе в течение 10 мин, затем хроматограмму выдерживают в парах аммиака в течение 5 мин и просматривают в свете УФ- лампы при длине волны 366 нм.

На хроматограмме должно быть видно желтое пятно препарата на одном уровне с основным пятном Государственного стандартного образца.

Примечание. 1. Подготовка сорбента. Силикагель марки КСКГ по ГОСТ 3956-76 размалывают на шаровой мельнице в течение 4 ч. 100 г размолотого силикагеля суспендируют в 500 мл 18% раствора кислотхлористоводородной, нагревают на песчаной бане в течение 3 ч, после отстаивания декантируют, затем силикагель промывают многократно водой до слабо-розового окрашивания по конго-красному. Далее силикагель суспендируют с 500 мл 1% раствора динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б, ГОСТ 10652-73), снова нагревают на песчаной бане в течение 2 ч.

Очищенный таким образом силикагель тщательно промывают водой, метанолом и высушивают при температуре от 100 до 110°C. Порошок просеивают через сито с размером отверстий 0,1 мм по ГОСТ 4403-91. Используют фракцию не более 0,1 мм. Срок хранения силикагеля, обработанного описанным методом, 2 мес.

## 2. Приготовление хроматографической пластинки.

Для приготовления хроматографической пластинки размером (6x12) см в ступке смешивают 1 г силикагеля и 6 мл 0,1 моль/л раствора Трилона Б с рН от 4,5 до 4,8 (рН раствора доводят 10% раствором натрия гидроксида). Хорошо размешанную смесь выливают на чистую пластинку, быстро разравнивают сначала пестиком, а потом плавными покачиваниями, сушат при комнатной температуре в течение 2-3 ч. Пластинку активируют в сушильном шкафу в течение 1 ч при температуре от 110 до 120°C.

3. Приготовление 0,1 моль/л раствора Трилона Б. 3,72 г Трилона Б (ГОСТ 10652-73) растворяют в 100 мл воды, рН полученного раствора определяют

потенциометрически (ГФ XI, вып. 1, с. 113). В случае необходимости доводят рН до 4,5 10% раствором натрия гидроксидом.

Раствор годен к употреблению в течение 3-мес.

Препарат дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

**Испытание на светопоглощающие примеси.** Содержимое капсул тщательно растирают и растворяют в достаточном количестве смеси 1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и метанола (1:99), чтобы получить 1% раствор доксициклина гидрохлорида. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 490 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения указанную смесь растворителей.

Оптическая плотность должна быть не более 0,1.

**Определение средней массы.** Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 143. Отклонение массы содержимого каждой капсулы от средней массы не должно превышать  $\pm 10\%$  и составляет 0,153 – 0,187 г для доксициклина гидрохлорида 0,05 г; 0,306 – 0,374 г для доксициклина гидрохлорида 0,1 г и 0,486 – 0,594 г для доксициклина гидрохлорида 0,2 г. Отклонение массы каждой капсулы с содержимым не должно превышать  $\pm 10\%$  от средней массы.

**Распадаемость.** Не более 20 мин в воде по методу, описанному в ГФ XI, вып. 2, с. 143.

**Растворение.** Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154. Среда растворения – 0,01 моль/л раствор кислоты хлористоводородной, объем раствора – 1 л, скорость вращения «корзинки» –  $1,67 \text{ C}^{-1}$  (100 об/мин), время растворения – 45 мин.

10 мл фильтрата (для капсул с содержимым 0,05 г), 5 мл фильтрата (для капсул с содержимым 0,1 г) и 2,5 мл фильтрата (для капсул с содержимым 0,2 г) вносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 0,01 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки. Оптическую

плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 0,01 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Готовят раствор рабочего стандартного образца доксицилина гидрохлорида в 0,01 моль/л растворе кислоты хлористоводородной, содержащей 10 мкг активного вещества в 1 мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора рабочего стандартного образца при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 0,01 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание доксицилина гидрохлорида в растворе в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_0}{D_1} \cdot 100$$

Где  $D_0$  – величина оптической плотности раствора испытуемого образца;

$D_1$  – величина оптической плотности раствора рабочего стандартного образца.

Количество доксицилина гидрохлорида, перешедшее в раствор из капсул через 45 мин, должно быть не менее 80% от указанного на этикетке.

**Вода.** Не более 5,0%. Определяют по методу К.Фишера с титром от 1,0 до 1,2 мг воды на 1 мл в точной навеске препарата около 0,35 г. Конец титрования определяют электрометрически (ГФ XI, вып.1, с. 176).

**Испытание на микробиологическую чистоту.** Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып.2, с. 193.

Испытание на микробиологическую чистоту включает следующие разделы:

-количественное определение общего числа грибов;

-выявление и идентификацию микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus (ГФ XI, вып. 2, с. 197).



В 1 г капсул доксициклина гидрохлорида 0,1 г и 0,2 г допускается не более 100 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно); в 1 г капсул доксициклина гидрохлорида 0,05 г допускается не более 50 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Изменение к ГФ XI, вып. 2, с. 19; Не опускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.

Приготовление суспензии для определения общего числа грибов проводится в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 195. Из полученной суспензии 1:10 (3 г капсул доксициклина гидрохлорида + 30 мл буферного раствора) производят посев на чашки Петри в среде N 2. Время инкубирования 5 суток при температуре (20 – 25)° С (ГФ XI, вып. 2, с. 193-200).

**Определение однородности дозирования.** Испытание проводят для капсул с содержанием доксициклина гидрохлорида 0,05 г в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 143.

Содержание действующего вещества не должно отклоняться от номинального более чем на  $\pm 15\%$ .

**Количественное определение.** Активность тщательно растертого содержимого капсул определяют методом диффузии в агар с тест - микробом Bacillus subtilis вариант Л<sub>2</sub> по Государственному стандартному образцу доксициклина гидрохлорида, ГФ XI, вып. 2, с. 202, 210.

Содержание доксициклина гидрохлорида в одной капсуле в пересчете на среднюю массу содержимого капсулы должно быть не менее 90% и не более 110% от количества, указанного на этикетке.

**Хранение.** Список Б. В сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре.

**Срок годности** 4 года.

**Антибиотик.**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**  
**Антигриппин, капсулы**  
**СПЕЦИФИКАЦИЯ**

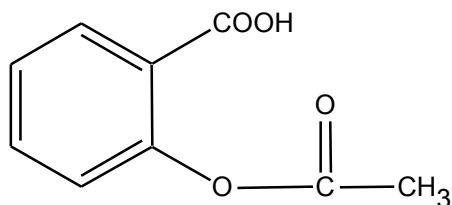
ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
Описание	Визуальный	Капсулы А твердые желатиновые № 0 (окрашенные пищевыми красителями в желтый или другие цвета). По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып 2, ст. 143. Содержимое капсул - порошок или гранулы зеленовато-желтого цвета. Капсулы Б твердые желатиновые № 0 белого цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып 2, ст. 143. Содержимое капсул - порошок или гранулы белого цвета.
Средняя масса содержимого капсул	ГФ XI, вып 2, ст. 143.	От 0,522 до 0,638 г – капсула А От 0,342 до 0,418 г – капсула Б
Отклонение в массе содержимого каждой капсулы	ГФ XI, вып 2, ст. 143.	± 10%
Подлинность	Спектрофотометрия Качественные реакции	Положительная
Однородность дозирования	Спектрофотометрия Аргентометрия	± 15% от среднего содержания рутин в капсуле А ± 15% от среднего содержания димедрола в капсуле Б
Посторонние примеси	ТСХ	Не более 0,5% (капсулы Б)
Распадаемость	ГФ XI, вып. 2, ст. 143.	Не более 20 мин
Растворение	Кислотно-основное титрование Йодиметрия	Не менее 75% за 45 мин (капсулы А)

Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып. 2, ст. 193.	Категория 3 г
Количественное определение	Кислотно-основное титрование Йодиметрия Спектрофотометрия Трилонометрия	Капсула А: кислоты ацетилсалициловой от 0,225 до 0,275 г, кислоты аскорбиновой от 0,27 до 0,33 г, рутина от 0,018 до 0,022 г Капсула Б: анальгина от 0,225 до 0,275 г, кальция глюконата от 0,09 до 0,11 г, димедрола от 0,016 до 0,024 г
Упаковка		По 10 капсул, окрашенных пищевыми красителями, в контурную ячейковую упаковку (капсула А) По 10 капсул белого цвета в контурную ячейковую упаковку (капсула Б). 2 упаковки (одну А и одну Б) в пачку картонную с инструкцией по применению.
Маркировка		
Транспортирование	ГОСТ 17768-90	
Хранение		Список Б. В сухом, защищенном от света месте
Срок годности		2 года

### Капсула А:

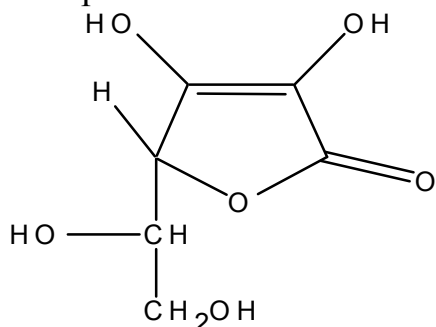
Ацетилсалициловой кислоты

0,25 г



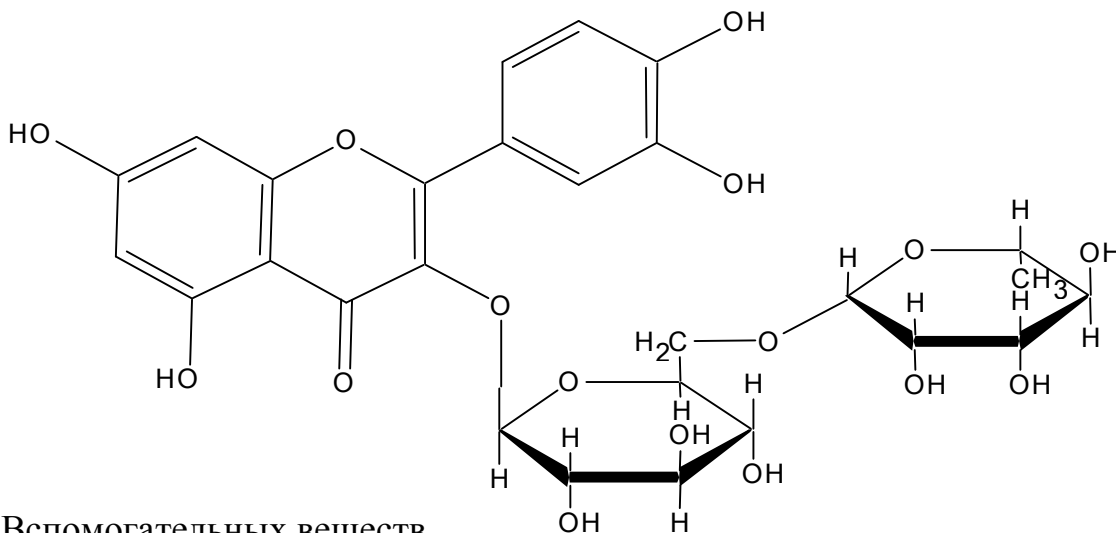
Аскорбиновой кислоты

0,30 г



Рутина

0,02 г



Вспомогательных веществ

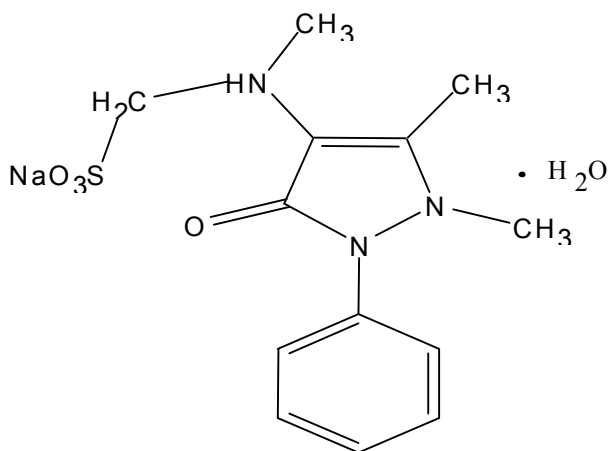
(сахар, крахмал, тальк, кальций  
стеариновокислый)

до получения капсулы  
массой 0,58 г.

### Капсула Б:

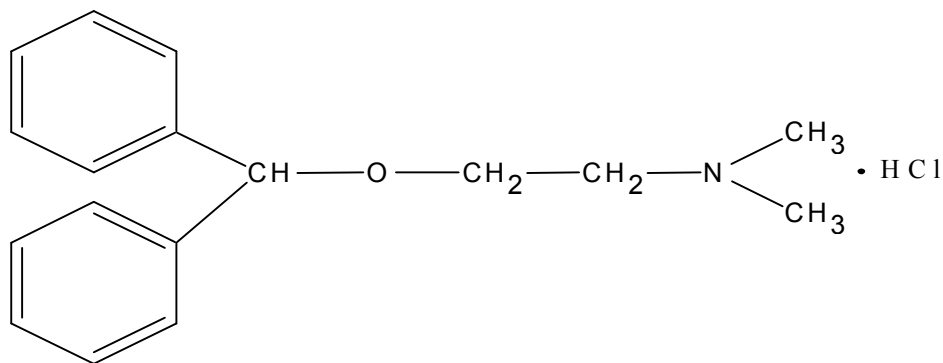
Анальгина

0,25 г



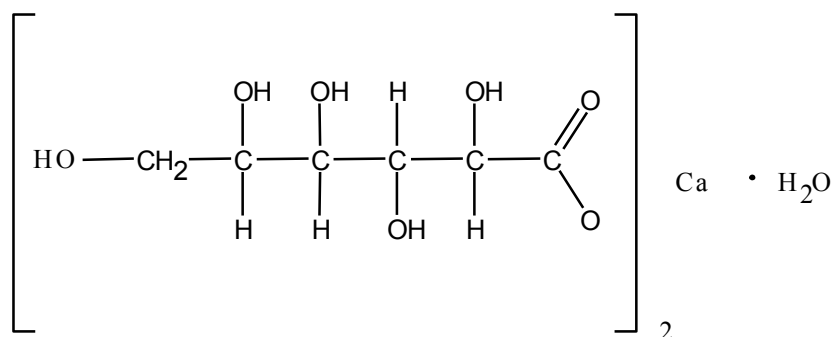
Димедрола

0,02 г



Кальция глюконата

0,10 г



Вспомогательных веществ

(сахар, крахмал, тальк, кальций  
стеариновокислый)

до получения капсулы  
массой 0,38 г.

**Описание.** Капсулы А твердые желатиновые № 0 (окрашенные пищевыми красителями в желтый или другие цвета). По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 143. Содержимое капсул – порошок или гранулы зеленовато-желтого цвета.

Капсулы Б твердые желатиновые № 0 белого цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып.2, с. 143. Содержимое капсул – порошок или гранулы белого цвета.

**Средняя масса содержимого капсулы.** Определение средней массы проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып.2, с. 143. Отклонение массы каждой

не открытой капсулы должно быть не более  $\pm 10\%$  от средней массы капсулы с содержимым.

Отклонение массы содержимого каждой капсулы от средней массы не должно превышать  $\pm 10\%$  и составляет: капсулы А – 0,522 – 0,638 г, капсулы Б – 0,342 – 0,418 г.

### *Капсулы А*

**Подлинность.** К 0,05 г содержимого капсул прибавляют 0,2 мл раствора формальдегида в концентрированной кислоте серной (реактив Марки) и слегка нагревают; появляется красное окрашивание (кислота ацетилсалициловая).

0,05 г содержимого капсул растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора серебра нитрата; появляется темный осадок (кислота аскорбиновая).

Подлинность рутина устанавливается при количественном определении.

**Однородность дозирования рутина.** Анализ проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Содержимое одной капсулы количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл 95% этанола и растворяют при нагревании на водяной бане. Охлаждают и далее проводят определение, как указано в разделе «Количественное определение».

Содержание рутина в каждой капсуле, подвергнутой испытанию, должно отвечать требованиям ГФ XI изд., вып. 2, с. 154.

**Растворение.** Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154, используя прибор типа «Вращающаяся корзинка». Среда растворения – вода очищенная, объем среды растворения – 1000 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – 45 мин.

Для испытания в корзинку помещают 1 капсулу.

Через 45 мин из центра сосуда для растворения отбирают 250 мл.

*Кислота ацетилсалициловая, кислота аскорбиновая.* 250 мл полученного раствора взбалтывают с 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину

этанола и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида с индикатором фенолфталеином (V).

2. *Кислота аскорбиновая.* К оттитрованной по п.1 жидкости прибавляют 1 мл крахмала и титруют 0,1 моль/л раствором йода до синего окрашивания (V<sub>1</sub>).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0088 г кислоты аскорбиновой.

Содержание кислоты аскорбиновой (X), высвободившейся из одной капсулы, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V_1 \cdot 0,0088 \cdot 1000 \cdot 100}{250 \cdot a} = \frac{V \cdot 0,0088 \cdot 400}{a},$$

где V<sub>1</sub> – объем 0,1 моль/л раствора йода, израсходованный на титрование, в мл;

250 – объем раствора препарата, взятый на титрование, в мл;

a – масса кислоты аскорбиновой, указанная в разделе «Состав на одну капсулу», в г.

Количество кислоты аскорбиновой, перешедшее в раствор через 45 мин, должно быть не менее 75% от количества, указанного в разделе «Состав».

Содержание кислоты ацетилсалициловой (X), высвободившейся из одной капсулы, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{\left(V - \frac{V_1}{2}\right) \cdot 0,01802 \cdot 1000 \cdot 100}{250 \cdot a} = \frac{\left(V - \frac{V_1}{2}\right) \cdot 0,01802 \cdot 400}{a},$$

где V – объем 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование суммы кислот, в мл;

V<sub>1</sub> – объем 0,1 моль/л раствора йода, израсходованный на титрование кислоты аскорбиновой, в мл;

250 – объем раствора препарата, взятый на титрование, в мл;

1000 – объем среды растворения, в мл;

$a$  – масса кислоты ацетилсалициловой, указанная в разделе «Состав на одну капсулу», в г.

Количество кислоты ацетилсалициловой, перешедшее в раствор через 45 мин., должно быть не менее 75% от количества, указанного в разделе «Состав».

### **Количественное определение.**

*1. Кислота ацетилсалициловая, кислота аскорбиновая.*

Около 0,1 г (точная масса) смеси содержимого капсул взбалтывают с 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину этанола и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида с индикатором фенолфталеином ( $V$  мл).

*2. Кислота аскорбиновая.* К оттитрованной по п. 1 жидкости прибавляют 1 мл раствора крахмала и титруют 0,1 моль/л раствором йода до синего окрашивания ( $V_1$  мл).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,0088 г кислоты аскорбиновой.

Содержание кислоты аскорбиновой в одной капсуле должно быть от 0,27 до 0,33 г.

*3. Кислота ацетилсалициловая.* Содержание кислоты ацетилсалициловой ( $X$ ) в одной капсуле, в граммах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{\left(V - \frac{V_1}{2}\right) \cdot 0,01802}{a},$$

где  $a$  – масса навески препарата, взятой для титрования суммы компонентов, в г;

$b$  – средняя масса содержимого капсул, в г.

Содержание кислоты ацетилсалициловой в одной капсуле должно быть от 0,225 г до 0,275 г, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы.

*4. Рутин.* Около 0,26 г содержимого капсул (точная масса) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл 95% этанола и растворяют при нагревании на водяной бане. Охлаждают, доводят объем



раствора этанолом до метки. 1 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят этанолом до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 363 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют 95% этанол.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) рутина.

Содержание рутина в граммах (A) вычисляют по формуле:

$$A = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot b}{D_0 \cdot a},$$

Где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора PCO;

$a_0$  – навеска PCO рутина, в г;

$a$  – навеска препарата, в г;

$b$  – средняя масса капсулы, в г.

Содержание  $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$  (рутина) должно быть от 0,018 до 0,022 г, считая на среднюю массу одной капсулы.

Примечание. Приготовление раствора PCO рутина 0,025 г (точная масса) рутина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл 95% этанола и растворяют при нагревании на водяной бане. Охлаждают, доводят раствор этанолом до метки (раствор А). Срок годности раствора -14 суток.

1 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора этанолом до метки (раствор Б).

Раствор Б должен быть свежеприготовленным.

### **Капсулы Б**

**Подлинность.** К содержимому белой капсулы прибавляют 0,25 мл 1% раствора дифенилкарбазида в кислоте серной концентрированной; появляется ярко-оранжевое окрашивание; затем прибавляют 0,2 мл воды, 1,5 мл

хлороформа, взбалтывают и фильтруют, хлороформный слой должен быть желтого цвета (димедрол).

К 0,12 г содержимого капсул прибавляют 3 мл воды, взбалтывают в течение 1 мин, прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной и нагревают в течение 2 мин на кипящей водяной бане. Ощущается запах серы диоксида. После охлаждения прибавляют 1 мл концентрированного раствора железа (III) хлорида. Появляется вишневое окрашивание (анальгин).

Крупинка порошка содержимого капсул, смоченная кислотой хлористоводородной и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет (кальций-ион).

**Однородность дозирования димедрола.** Содержимое одной капсулы тщательно переносят в колбу вместимостью 50 мл. Затем прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего и по каплям кислоту уксусную разведенную до получения зеленовато-желтоватого окрашивания, после чего титруют 0,01 моль/л раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания осадка.

1 мл 0,01 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,002918 г димедрола.

Содержание димедрола (X) в одной капсуле, в граммах, вычисляют по формуле:

$$X = 0,002918 \cdot V$$

где V – объем 0,01 моль/л раствора серебра нитрата, израсходованный на титрование содержимого одной капсулы, мл.

Содержание димедрола в каждой капсуле, подвергнутой испытанию, должно отвечать требованиям ГФ XI, изд. 2, с. 156.

**Посторонние примеси.** Около 0,60 г (точная масса) порошка содержимого капсул помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл, прибавляют пипеткой 25 мл хлороформа безводного, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют через бумажный фильтр с синей полосой, предварительно смоченный хлороформом безводным. Первые порции фильтрата отбрасывают.

0,01 мл (200 мкг) полученного фильтрата наносят на линию старта пластинки «Силуфол» УФ–254 размером (7,5 × 15) см. Рядом в качестве свидетеля наносят 0,005 мл (1 мкг) 0,02% раствора 4-амино-антипирина в хлороформе. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, затем помещают в камеру со смесью растворителей: хлороформ - метанол (9 : 1) и хроматографируют восходящим методом.

Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого образца пятно примеси не должно превышать пятна свидетеля по величине и интенсивности свечения (0,5%). Допускается слабо заметное пятно на старте.

Примечание. Приготовление раствора свидетеля. 0,01 г (точная масса) 4-амино-антипирина (ТУ 6-09-3948-75) растворяют в мерной колбе вместимостью 50 мл в хлороформе и доводят объем раствора хлороформом до метки. Раствор тщательно перемешивают и используют свежеприготовленным.

#### **Количественное определение.**

1. *Димедрол.* Около 1,28 г (точная масса) смеси содержимого капсул взбалтывают с 10 мл воды, прибавляют 0,1 мл раствора бромфенолового синего и по каплям кислоту уксусную разведенную до получения зеленовато-желтоватого окрашивания, после чего титруют 0,01 моль/л раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания осадка (V, мл).

1 мл 0,01 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,002918 г димедрола.

Содержание димедрола (X) в одной капсуле, в граммах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0,002918 \cdot b}{a}$$

где  $V$  – объем моль/л раствора серебра нитрата, израсходованный на титрование, в мл;

$b$  – средняя масса содержимого капсулы, в г;

$a$  – масса навески препарата, взятая на титрование, в г.

Содержание димедрола в одной капсуле должно быть от 0,016 г до 0,024 г, считая на среднюю массу одной капсулы.

2. *Анальгин*. Около 0,5 г (точная масса) тщательно растертого содержимого капсул помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды и взбалтывают в течение 1 мин, затем доводят объем раствора 95% этанолом до метки. Тщательно перемешивают и фильтруют. 25 мл фильтрата вносят в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл 0,01 моль/л раствора кислоты хлористоводородной и титруют 0,1 моль/л раствором йода до появления желтой окраски раствора, исчезающей в течение 30 с.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01757 г анальгина, которого должно быть от 0,225 г до 0,275 г, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы.

3. *Кальция глюконат*. Около 0,4 г содержимого капсулы (точная масса) растворяют при подогревании в 20 мл воды. По охлаждении добавляют 10 мл аммиачного буферного раствора, около 0,1 г индикаторной смеси или 0,3 мл раствора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,02242 г  $C_{12}H_{32}CaO_{14} \cdot H_2O$ , которого должно быть от 0,09 до 0,11 г в пересчете на среднюю массу содержимого капсулы.

**Микробиологическая чистота**. Капсулы должны отвечать требованиям ГФ XI изд., вып.2, с. 193 и Изменения от 28.12.95 г., категория 3 г, для веществ, не обладающих антимикробным действием (не более 1000 аэробных бактерий и

100 дрожжевых и плесневых грибов в 1 г; при отсутствии Escherichia coli, Salmonella; не более 100 других кишечных бактерий).

**Хранение.** Список Б. В сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре.

**Срок годности** 2 года.

**Комбинированный препарат для устранения симптомов гриппа.**

**Анальгетик-антипиретик.**

## Мягкие лекарственные формы

### Классификация мягких лекарственных форм

- **Мази (unguenta)** – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, рану или слизистые оболочки. Мази состоят из основы и одного или нескольких лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных.

- **Суппозитории (suppositoria - свечи)** – твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся или растворяющаяся при температуре тела дозированная лекарственная форма.

- **Пилюли** – дозированная лекарственная форма в виде шариков (pila – мяч), изготовленных из однородной массы.

- **Капсулы (от лат.capsula – футляр или оболочка)** – дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку.

### 3.5. ТЕМА: «Анализ мазей»

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** Овладеть методами контроля качества мазей.

#### **ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:**

1. Установить соответствие упаковки физико-химическим свойствам ингредиентов, входящих в мази.
2. Оценить однородность смешивания мазей.
3. Провести физический контроль.
4. Провести определения подлинности входящих ингредиентов.
5. Определить количественное содержание ингредиентов.
6. Провести необходимые расчеты отклонений.
7. Написать протокол анализа и сделать заключение о качестве лекарственной формы.

**ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Мази

## Введение

**Мази** – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, рану или слизистые оболочки. Мази состоят из основы и одного или нескольких лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных. В состав мазей могут входить стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, консерванты и другие вспомогательные вещества. Несмотря на то, что мази относятся к древнейшим лекарственным формам, о которых упоминается в трудах Гиппократов, они сохранили свое значение до настоящего времени.

Мази широко применяются в различных областях медицины: при лечении дерматологических заболеваний, в оториноларингологической, хирургической, проктологической, гинекологической практике. Их также используют как средства защиты кожи от неблагоприятных внешних воздействий (органических растворителей, кислот, щелочей), с косметическими целями (для удаления пигментных пятен, улучшения питания кожи).

Лечебное воздействие мазей определяется главным образом лекарственными веществами, входящими в их состав. В настоящее время в форме мазей выписывают лекарственные вещества, относящиеся практически ко всем фармакологическим группам: антисептики, местные антисептики, гормоны, витамины, противогрибковые средства, анальгетики, антибиотики.

Основы для мазей отличаются большим разнообразием и способны оказывать влияние на фармакокинетику лекарственных веществ.

Требования, предъявляемые к мазям, обусловлены как способом применения, так и сложностью состава этой лекарственной формы. Мази должны иметь мягкую консистенцию, которая обеспечивала бы удобство нанесения на кожу и слизистые оболочки, и образование на поверхности сплошной ровной пленки. Для достижения необходимого терапевтического эффекта и точности дозирования лекарственные вещества в мазях должны быть максимально диспергированы и равномерно распределены по всей массе мази. Кроме того, мази должны быть стабильны, не содержать механических

включений. Их состав не должен изменяться при применении и хранении. Концентрации лекарственных веществ и масса мази должны соответствовать выписанным в рецепте.

Сложность химического контроля мазей в условиях аптек, отсутствие адекватных методик определения технологических показателей качества, опасность вторичного инфицирования воспаленной кожи и слизистой оболочки налагают на провизора-технолога особую ответственность за обеспечение перечисленных требований, а, следовательно, и высокого качества мазей.

### **Классификация мазей**

#### **1. По характеру действия мази делятся на две группы:**

- Мази, оказывающие местное (локальное) действие непосредственно на верхний слой эпидермиса кожи или поверхность слизистой оболочки. Примерами могут служить мази: дерматоловая, цинковая, ксероформная, применяемые при лечении дерматитов, экзем и других заболеваний кожи.

- Мази резорбтивного действия, глубоко проникающие в кожу или слизистую оболочку, достигающие кровяного русла и лимфы и оказывающие общее действие на весь организм или на отдельные органы. Примером такого рода мазей является мазь «Нитронг». Она содержит 2% масляный раствор нитроглицерина и применяется для профилактики приступов стенокардии.

**2. С точки зрения технологии** наибольшее значение имеет классификация, в основу которой положен тип дисперсной системы, образованной лекарственными веществами и основой. Согласно этой классификации, различают гомогенные и гетерогенные мази.

- Гомогенные мази характеризуются отсутствием межфазной поверхности раздела между лекарственными веществами и основой. В таких мазях лекарственные вещества распределены в основе по типу раствора, т.е. доведены до молекулярной или мицеллярной дисперсности. В зависимости от способа получения это могут быть: мази-сплавы, мази-растворы и мази экстракционные.



- Гетерогенные мази характеризуются наличием межфазной поверхности между лекарственными веществами и основой. В зависимости от характера распределения лекарственных веществ в основе гетерогенные мази делятся на: суспензионные, эмульсионные и комбинированные.

**3. По физико-химическим признакам:**

- Однофазные;
- Двухфазные;
- Многофазные.

**4. В зависимости от консистентных свойств:**

- Собственно мази;
- Пасты;
- Кремы;
- Гели;
- Линименты.

### **Основы для мазей**

Основы обеспечивают необходимую массу мази и, соответственно, надлежащую концентрацию лекарственных веществ, мягкую консистенцию, оказывают существенное влияние на стабильность мазей.

Мягкая консистенция необходима для удобства нанесения на кожу и слизистые оболочки. Химическая инертность основ гарантирует отсутствие взаимодействия с лекарственными веществами, изменения под действием внешних факторов (воздух, свет, влага, температура) и, следовательно, обеспечивает стабильность мази. Отсутствие аллергизирующего, раздражающего и сенсibiliзирующего действия мазей во многом зависит от биологической безвредности основ.

Известно несколько классификаций основ для мазей: по физико-химическим свойствам, по химическому составу, источникам получения.

Наиболее целесообразной является классификация, принцип построения которой имеет решающее значение для способа изготовления мази. Это степень

родства свойств лекарственных веществ и основ, возможность растворения лекарственных веществ в основе.

В соответствии с этим принципом все мазевые основы делят на три группы: липофильные, гидрофильные, липофильно-гидрофильные основы.

- *Липофильные основы* – это разнородные в химическом отношении вещества, имеющие ярко выраженную гидрофобность. В группу липофильных основ входят жиры, масла растительные, воска, углеводороды (вазелин, петролат, парафин, церезин), силиконовые основы (эсилон-аэросильная основа).

- *Гидрофильные основы*. Характерной особенностью этих основ является способность растворяться в воде или практически неограниченно смешиваться с ней. Некоторые из этих основ образуют на коже упругие пленки. Гидрофильные основы не оставляют жирных следов и легко смываются с кожи и белья. Недостатком водосодержащих гидрофильных основ является малая устойчивость к микробной контаминации.

В группу гидрофильных основ входят гели высокомолекулярных углеводов и белков, синтетических ВМС, неорганических веществ.

- *Липофильно-гидрофильные основы*. Это различные по составу искусственно созданные композиции, обладающие как липофильными, так и гидрофильными свойствами. В них можно легко вводить как водо-, так и жирорастворимые вещества, водные растворы лекарственных веществ. Эти основы не препятствуют газо- и теплообмену кожных покровов, поддерживают ее водный баланс, обладают хорошими консистентными свойствами.

### **Характеристика лекарственных средств**

Характер прибавленных веществ может быть очень разнообразен.

Соединения тяжелых металлов, нерастворимые в мазевых основах и в воде, но растворимые в разведенных кислотах (цинка оксид, основной нитрат висмута и т. д.).

Нерастворимые в воде, в мазевых основах и в кислотах (каолин, тальк и др.).

Нерастворимые в мазевых основах, но растворимые в воде (ихтиол, борная кислота, йодид калия и др.).

Растворимые в мазевых основах и спирте, но не растворимые в воде (ментол, камфора и др.).

Нерастворимые в воде, в мазевых основах и кислотах вещества можно обнаружить качественно и определить количественно, извлекая мазевые основы органическими растворителями.

Вещества, нерастворимые в мазевых основах и в воде, но растворимые в кислотах, для качественных испытаний отделяют органическими растворителями, извлекающими мазевую основу. Для количественного определения можно пользоваться разведенными кислотами. Навеску мази обрабатывают разведенной кислотой при нагревании на водяной бане, при этом жировое вещество расплавляется и всплывает на поверхность кислой жидкости, в которой растворяются составные части мази. Кислую жидкость после охлаждения отделяют и исследуют.

Нерастворимые в мазевых основах, но растворимые в воде вещества извлекают многократно горячей водой.

Вещества, растворимые в мазевых основах и в воде, также можно извлекать водой; летучие с водяным паром, например, фенол или хлоралгидрат, можно, кроме того, отгонять с водяным паром и определять в отгоне.

Растворимые в мазевых основах, но не растворимые в воде вещества можно, если они летучи с водяным паром, отгонять и определять в отгоне или извлекать слабым спиртом.

### **Технология мазей**

Мази изготавливают на основе, указанной в частных статьях.

При экстенпоральном изготовлении мази, в случае отсутствия указания в рецепте, основу подбирают с учетом физико-химической совместимости

компонентов мази. При отсутствии указаний концентрации лекарственного вещества следует готовить мазь 10%. Если мазь содержит лекарственные вещества списка А или Б, то указание их концентрации обязательно.

Жирорастворимые лекарственные вещества предварительно растворяют в расплаве липофильной основы или липофильных компонентах сложных основ.

Водорастворимые лекарственные вещества растворяют в воде, являющейся составной частью мази, а затем смешивают с основой. При приготовлении мази на безводной основе лекарственные вещества растворяют в минимальном количестве воды, эмульгируют с равной массой безводного ланолина и смешивают с основой.

Нерастворимые в основе лекарственные вещества предварительно измельчают в наимельчайший порошок, растирая с половинным количеством от массы лекарственных веществ предварительно расплавленной основы, если количество твердой фазы превышает 5%, или с жидкостью, близкой по составу к основе (вазелиновое или жирное масло, вода или глицерин), если количество твердой фазы 5%.

Летучие вещества вводят в состав мазей в последнюю очередь при температуре не выше 40<sup>0</sup>С.

При отсутствии указаний для глазных мазей применяют основу, состоящую из 10 частей безводного ланолина и 90 частей вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ.

Глазные мази должны быть стерильными.

**Хранение.** В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности, прохладном, защищенном от света месте, если нет других указаний в частных статьях.

### **Метод определения размера частиц лекарственных веществ в мазях**

Размер частиц лекарственных веществ в мазях определяют на биологическом микроскопе, снабженном окулярным микрометром МОВ-1 при увеличении окуляра 15х и объектива 8х. Цену деления окулярного микрометра

выверяют по объект-микрометру для проходящего света (ОМП). Пробу мази отбирают, как указано в статье (Отбор проб лекарственных средств), и она должна составлять не менее 5 г. Если концентрация лекарственных веществ в мазях превышает 10%, то их разбавляют соответствующей основой до содержания около 10% и перемешивают. При отборе проб следует избегать измельчения частиц.

**Методика определения.** Из средней пробы мази берут навеску 0,05 г и помещают на необработанную сторону предметного стекла. Другая сторона предметного стекла обработана следующим образом: на середине его алмазом или каким-нибудь другим абразивным материалом наносят квадрат со стороной около 15 мм и диагоналями. Линии окрашивают с помощью карандаша по стеклу. Предметное стекло помещают на водяную баню до расплавления основы, прибавляют каплю 0,1% раствора Судана III для жировых, углеводородных и эмульсионных основ типа вода/масло или 0,15% раствора метиленового синего для гидрофильных и эмульсионных основ типа масло/вода и перемешивают. Пробу накрывают покровным стеклом (24×24 мм), фиксируют его путем слабого надавливания и просматривают в 4 полях зрения сегментов, образованных диагоналями квадрата.

Для анализа одного препарата проводят 5 определений средней пробы. В поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы, размер которых превышает норму, указанную в частных статьях.

## ПРИМЕРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### Мази

### ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Unguentum Streptocidi 10%

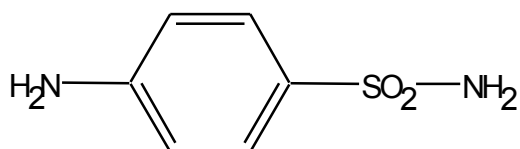
Мазь стрептоцидовая 10%

#### Состав:

Стрептоцида - 10 г

Вазелина медицинского - 90 г

#### Стрептоцид



**Описание.** Мазь белого или светло-желтого цвета.

**Подлинность.** 0,03 г препарата нагревают с 10 мл 0,01 моль/л раствора натрия гидроксида на кипящей водяной бане при взбалтывании в течение 5 мин. По охлаждении раствор фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,01 моль/л раствором натрия гидроксида до метки. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора в области от 220 до 350 нм имеет максимум поглощения при  $(251 \pm 2)$  нм.

0,15 г препарата нагревают с 10 мл 1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной на кипящей водяной бане при взбалтывании в течение 5 мин. По охлаждении раствор фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора этой же кислотой до метки. Ультрафиолетовый спектр полученного раствора в области от 220 до 350 нм имеет максимумы поглощения при  $(264 \pm 2)$  нм,  $(271 \pm 2)$  нм, минимумы поглощения при  $(241 \pm 2)$  нм,  $(268 \pm 2)$  нм и плечо от 257 до 261 нм.

2,5 г препарата нагревают с 10 мл воды на кипящей водяной бане при взбалтывании в течение 15 мин и по охлаждении фильтруют.

К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды, подкисленной 0,15 мл кислоты хлористоводородной, полученный раствор дает характерную реакцию на первичные ароматические амины (ГФ XI, вып. I, с. 159).

**Определение размера частиц.** Не более 90 мкм (ГФ XI, вып. 2, с. 146).

**Определение массы одной упаковки.**

Три банки с препаратом взвешивают с точностью до 0,01 г. Каждую банку освобождают от содержимого и вновь взвешивают. Масса упаковки устанавливается как разность между массой лекарственного средства и массой тары, очищенной от содержимого. Масса содержимого одной упаковки должна быть от 24 до 26 г.

**Микробиологическая чистота.** Препарат должен соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 139.

**Количественное определение.** Около 1 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды и нагревают при частом взбалтывании до полного расплавления основы. После охлаждения к раствору прибавляют 20 мл воды, 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 1,0 г калия бромида и при постоянном перемешивании титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита, добавляя его вначале со скоростью 2 мл в мин, а в конце титрования (за 0,5 мл эквивалентного количества) 0,05 мл в мин.

В качестве индикатора используют 0,2 мл раствора тропеолина 00 и 0,1 мл раствора метиленового синего.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01722 г  $C_6H_8N_2O_2S$  (стрептоцида), которого в препарате должно быть от 9,5 до 10,5%.

**Хранение.** В прохладном, защищенном от света месте.

**Срок годности** 5 лет.

**Антибактериальное средство.**

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

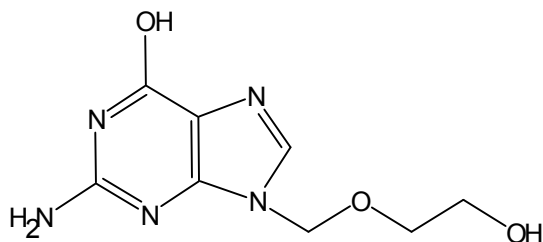
Ацикловир

ФСП 42-03832 363 02

мазь для наружного применения 5%

Ацикловир

### Ацикловир



### Спецификация

Ацикловир мазь для наружного применения 5 %

ООО «АЗТ-Фарма»

Показатель	Метод	Норма
Описание	Органолептический	Однородная мазь белого цвета со слабым характерным запахом
Подлинность	ВЭЖХ	Соответствие времен удерживания основного пика на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов
	УФ-спектрофотометрия	Соответствие максимумов и минимумов поглощения испытуемого и стандартного растворов в области от 220 до 320 нм.
Размер частиц	ГФХІ, выш.2, с. 145	Не более 60 мкм
Масса содержимого упаковки	ОСТ 64-492-85	В соответствии с требованиями
рН водного извлечения (10% водная суспензия)	ГФ ХІ, вып. 1, с. 113 Потенциометрический	От 5,0 до 7,0



Посторонние примеси: Гуанин Любая неизвестная примесь Сумма всех примесей	ВЭЖХ	Не более 0,7% Не более 1,0% Не более 1,5%
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып. 2, с. 193, Изменение № 2	Категория 2
Количественное определение	ВЭЖХ	От 0,045 до 0,055 г
<b>Показатель</b>	<b>Норма</b>	
Упаковка	По 2, 3, 5 и 10 г в тубы алюминиевые. Тубу вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку	
Маркировка	В соответствии с ФСП	
Хранение	Список Б. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C	
Срок годности	4 года	

### **Состав.**

Ацикловира (ФСП 42-0081-0182-00)	0,05 г
Полиэтиленоксида-400 (ФС 42-1242-96)	0,775 г
Полиэтиленоксида-1500 (ФС 42-1885-96)	0,175 г

**Описание.** Однородная мазь белого цвета со слабым характерным запахом.

**Подлинность.** Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора РСО ацикловира.

1 мл раствора А (раздел «Количественное определение») переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Ультрафиолетовые спектры поглощения полученного раствора и раствора РСО ацикловира в области от 220 до 320 нм должны иметь максимум, минимум и плечо при одних и тех же длинах волн.

Примечание. Приготовление раствора РСО ацикловира. Около 0,05 г (точная масса) ацикловира (ФСП 42-0081-0182-00) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до метки. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

**Размер частиц.** Не более 60 мкм (ГФ XI, вып. 2, с. 145).

**Масса содержимого упаковки.** В соответствии с требованиями ОСТ 64-492-85.

**рН водного извлечения.** От 5,0 до 7,0. 10 г мази помещают в колбу вместимостью 150 – 200 мл, прибавляют 90 мл воды, предварительно нагретой до 55 – 60°C, тщательно перемешивают. После охлаждения полученную смесь фильтруют через бумажный складчатый фильтр типа «Ватман» или аналогичный и измеряют рН (потенциометрически; ГФ XI, вып. 1, с. 113).

**Посторонние примеси.** Определение содержания посторонних примесей проводят методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением.

Пик примеси гуанина на хроматограмме испытуемого раствора идентифицируют по времени удерживания (раздел «Количественное определение, Примечание 3).

Содержание любой посторонней примеси в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_i}{\sum S_i} \cdot 100$$

где  $S_i$  – среднее значение площади пика  $i$ -ой примеси;

$\sum S_i$  – сумма площадей всех пиков на хроматограмме.

Содержание гуанина должно быть не более 0,7%.

Содержание любой другой примеси - не более 1,0%.

Суммарное содержание всех примесей должно быть не более 1,5%.

**Микробиологическая чистота.** Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 193 и Изменения № 2.

Препарат в условиях испытания (разведение 1:10) не обладает антимикробным действием.

В 1 г препарата допускается наличие не более 100 аэробных бактерий и грибов (суммарно) при отсутствии Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus (категория 2).

**Количественное определение.** Около 2 г (точная масса) препарата помещают в пластмассовый стакан вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и помещают на 15 мин на ультразвуковую баню. После растворения мази содержимое стакана переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора водой, нагретой до 60-70°C, до метки, тщательно перемешивают, охлаждают, корректируют объем до 200 мл и фильтруют через бумажный складчатый фильтр типа «Ватман» или аналогичный, отбрасывая первые 50 мл фильтрата (раствор А). 20 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Последовательно, не менее 5 раз, хроматографируют по 10 мкл растворов препарата и РСО ацикловира в течение времени, в 2 раза превышающего время удерживания ацикловира.

**Условия хроматографирования.**

Колонка	Стальная 25 x 0,46 см, заполненная сорбентом Supelco LC - 18 с размером частиц 5 мкм;
Температура колонки	комнатная;
Подвижная фаза (ПФ)	А – 0,05 М раствор натрия дигидрофосфата; Б – ацетонитрил для ВЭЖХ;

Расход ПФ	1,0 мл/мин (элюент В от 5 до 25 % за 20 мин);
Детектор	Ультрафиолетовый, длина волны - 254 нм;
Время анализа	20 мин.

Содержание ацикловира в 1 г мази в граммах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 200 \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot 250 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 2}{S_0 \cdot a_1},$$

где  $S_1$  – средняя площадь пика ацикловира на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_0$  – средняя площадь пика ацикловира на хроматограмме раствора РСО;

$a_1$ - навеска препарата, в г;

$a_0$ - навеска РСО ацикловира, в г.

Содержание  $C_8H_{11}N_5O_3$  (ацикловира) в 1 г препарата должно быть от 0,045 до 0,055 г.

Примечание. 1. Приготовление раствора РСО ацикловира.

Около 0,05 г (точная масса) ацикловира (ФСП 42-0081-0182-00) помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 20 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой до метки.

Срок годности раствора 7 суток.

2. Приготовление элюентов для хроматографирования.

Элюент А. 7,8 г натрия дигидрофосфата (Fluka или аналогичный) помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл воды, устанавливают рН 3,5 с помощью кислоты ортофосфорной для ВЭЖХ и доводят объем раствора водой до метки. Полученный раствор перемешивают и фильтруют через фильтр Nylon 66 с диаметром пор 0,45 мкм или аналогичный.

Срок годности раствора 7 суток.

Элюент Б. Необходимое количество ацетонитрила для ВЭЖХ (Merck HPLC grade или аналогичный) помещают в сосуд для элюента. Элюенты дегазируют путем барботирования гелия в течение 0,5 ч с расходом газа 5 мл/мин.

3. Проверка пригодности хроматографической системы. Около 0,09 г (точная навеска) ацикловира (ФСП 42-0081-0182-00) и около 0,01 г (точная навеска) гуанина (Sigma) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Хроматографируют 10 мкл полученного раствора. Оценивают не менее 5 хроматограмм модельной смеси.

Относительное стандартное отклонение ( $S_R$ ) рассчитывают по формуле:

$$S_R = \frac{100}{\bar{x}} \cdot \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}},$$

где  $N$  – число вводов модельной смеси ГСО ацикловира и гуанина;

$x_i$  – значение отдельного измерения площадей пиков;

$\bar{x}$  – среднее значение площади пика.

Относительное стандартное отклонение должно быть не более 2,0%.

Коэффициент разделения ( $R$ ) рассчитывают по формуле:

$$R = \frac{2(t_2 - t_1)}{W_1 + W_2},$$

где  $t_1$  – время удерживания пика 1;

$t_2$  – время удерживания пика 2;

$W_1$  – ширина основания пика 1;

$W_2$  – ширина основания пика 2.

Коэффициент разделения пика ацикловира и пика гуанина должен быть не менее 1,4.

Фактор размывания зоны (Т) рассчитывают по формуле:

$$T = \frac{W_{0,05}}{2f},$$

где  $W_{0,05}$  – ширина пика на 5% его высоты;

$f$  – расстояние от фронта пика до максимума на 5% его высоты.

Фактор размывания зоны пика ацикловира должен быть не более 2,0.

Число теоретических тарелок (М) рассчитывают по формуле:

$$N = 16 \cdot \left( \frac{1}{W} \right)^2$$

где  $t$  – время удерживания пика ацикловира;

$W$  – ширина основания пика ацикловира.

Число теоретических тарелок должно быть не менее 3000.

Относительное время удерживания гуанина по отношению к ацикловиру составляет 0,8.

**Хранение.** Список Б. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

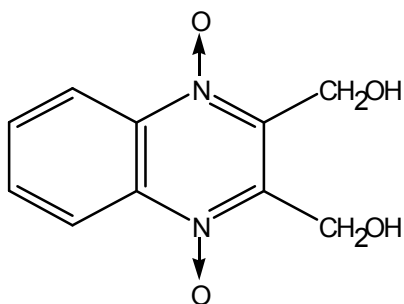
**Срок годности** 4 года.

**Противовирусное средство.**

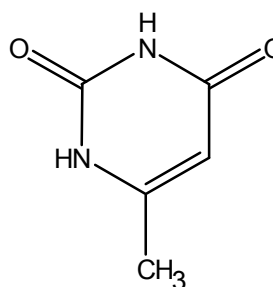
## Диоксиколь мазь

Состав: Диоксидина 1 г  
Тримекаина 4 г  
Метилурацила 4 г  
Полиэтиленоксида 1500 18,2 г  
Полиэтиленоксида 400 до 100 г

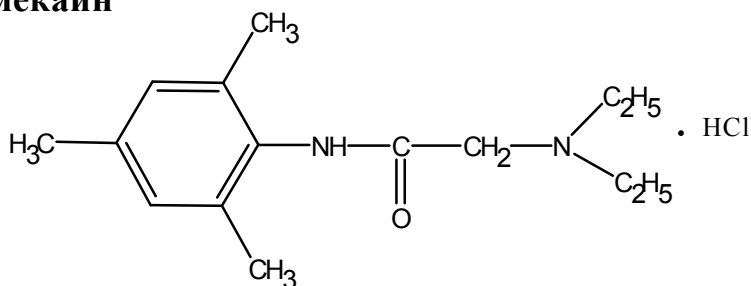
**Диоксидин**



**Метилурацил**



**Тримекаин**



**Подлинность.** Идентификацию диоксидина – 1,4-ди-N-оксид-2,3-бис-(оксиметил) хиноксалина – проводят с помощью УФ-спектрофотометрии и реакцией с раствором щелочи. При действии растворов щелочей на диоксидин происходит ионизация вещества и, вследствие этого, углубление окрашивания от зеленовато-желтого до красно-бурого.

**Методика.** Ультрафиолетовый спектр раствора препарата, приготовленного для количественного определения, имеет максимум поглощения при длине волны (375±2) нм.

2 г препарата помещают в пробирку и нагревают с 2 мл 10% раствора натрия гидроксида; появляется красно-бурое окрашивание.

**Подлинность тримекаина** подтверждают при определении посторонних примесей методом хроматографии в тонком слое сорбента, а также по образованию экстрагируемого в хлороформ комплексного соединения с кислотнo-основным индикатором (данная реакция характерна для многих веществ из класса азотистых оснований).

**Методика.** 1,25 г мази растворяют в 5 мл 96% этанола и фильтруют. На линию старта хроматографической пластинки «Силуфол УФ-254» наносят 0,02 мл (раствор 1, соответствует 200 мкг тримекаина), 0,005 мл (раствор 2, соответствует 50 мкг тримекаина) полученного фильтрата и 0,015 мл этанольного раствора стандартного образца тримекаина, содержащего 15 мкг тримекаина. Рядом с раствором 2 в качестве свидетеля наносят 0,01 мл 0,5% этанольного раствора (50 мкг) стандартного образца тримекаина.

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 2 минут, помещают в насыщенную в течение часа камеру с подвижной фазой этилацетат – гептан – раствор диэтиламина 25% (40:40:10) и хроматографируют восходящим способом. Зоны разделенных веществ идентифицируют в УФ-свете при 254 нм.

На хроматограмме раствора 1 должно появиться только одно пятно (отсутствие посторонних примесей).

На хроматограмме раствора 2 пятно испытуемого образца должно находиться на уровне стандартного образца тримекаина.

1 г препарата растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, образующийся осадок отфильтровывают, фильтрат отбрасывают; осадок на фильтре растворяют в 10 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, прибавляют 1 мл раствора тропеолина 00, 0,5 мл хлороформа и встряхивают; хлороформный слой окрашивается в желтый цвет.

**Подлинность метилурацила** подтверждают обесцвечиванием бромной воды.



Методика. 0,5 г мази растворяют в 4 мл воды, прибавляют 1 мл бромной воды и встряхивают; раствор обесцвечивается.

**Количественное определение диоксидина** проводят с помощью метода УФ-спектрофотометрии.

Методика. Около 2 г мази (точная масса) растворяют в 50 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. 3 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 375 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения воду.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца диоксидина.

Содержание диоксидина (в г/1 г мази) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot b \cdot 100 \cdot 100 \cdot 3}{A_0 \cdot a \cdot 3 \cdot 250 \cdot 100},$$

Где А – оптическая плотность испытуемого раствора;

$A_0$  – оптическая плотность раствора стандартного образца диоксидина;

а – навеска мази, в г;

б – навеска стандартного образца диоксидина, в г.

**Тримекаин** количественно определяют методом кислотно-основного титрования в среде протогенного растворителя. Остальные ингредиенты мази не мешают определению тримекаина данным методом.

Методика. Около 3 г (точная масса) мази растворяют в 25 мл кислоты уксусной ледяной, прибавляют 5 мл ангидрида уксусного, 5 мл раствора ртути (II) ацетата и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлорной из микробюретки потенциметрически до первого скачка потенциала, применяя в качестве индикаторного электрода – стеклянный, а в качестве электрода сравнения –

насыщенный каломельный или хлорсеребряный электроды. Объем титранта рассчитывают по первому перегибу кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной соответствует 0,02938 г  $C_{15}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$  (тримекаина).

Содержание тримекаина (в г/1 г мази) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V_{o.o.} - V_{k.o.}) \cdot k \cdot T}{a}$$

Где  $V_{o.o.}$  – объем 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной, пошедший на титрование навески мази;

$V_{k.o.}$  – объем 0,1 моль/л раствора кислоты хлорной, пошедшей на титрование контрольного опыта;

$T$  – титр тримекаина по 0,1 моль/л раствору кислоты хлорной, равный 0,02938 г/мл;

$K$  – поправочный коэффициент к 0,1 моль/л раствору кислоты хлорной.

**Количественное определение метилурацила** проводят методом кислотно-основного титрования в среде протопфильного растворителя. При этом вместе с метилурацилом оттитровывается и тримекаин (как гидрохлорид). Это обстоятельство отражается в формуле расчета метилурацила в мази.

Методика. Около 3 г (точная масса) препарата растворяют в 20 мл, предварительно нейтрализованного по тимолфталеину диметилформамида и титруют 0,1 моль/л этанольным раствором калия гидроксида до синего окрашивания (индикатор – тимолфталеин).

1 мл 0,1 моль/л этанольного раствора калия гидроксида соответствует 0,012612 г  $C_5H_6N_2O_2$  (метилурацила).

Содержание метилурацила (в г/1 г мази) вычисляют по формуле:

$$X_1 = \left( \frac{V \cdot k}{a} - \frac{X}{0,02938} \right) \cdot 0,012612$$

Где  $V$  – объем 0,1 моль/л раствора калия гидроксида спиртового, пошедшего на титрование навески мази, мл;

$K$  – поправочный коэффициент к 0,1 моль/л этанольному раствору калия гидроксида;

$a$  – навеска мази, в г;

$X$  – содержание тримекаина в 1 г мази, в г;

0,02938 – масса тримекаина в г, соответствующая 1 мл 0,1 моль/л этанольного раствора калия гидроксида.

### 3.6. ТЕМА: «Анализ суппозиториев»

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** Овладеть методами контроля качества суппозиториев.

**ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:**

1. Установить соответствие упаковки физико-химическим свойствам ингредиентов, входящих в суппозитории.
2. Оценить однородность смешивания суппозиториев.
3. Провести физический контроль.
4. Провести определения подлинности входящих ингредиентов.
5. Определить количественное содержание ингредиентов.
6. Провести необходимые расчеты отклонений.
7. Написать протокол анализа и сделать заключение о качестве лекарственной формы.

**ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Суппозитории.

#### Введение

Суппозитории – твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы. Суппозитории применяют для введения в полости тела.

Различают суппозитории:

- Ректальные (свечи) – *Suppositoria rektalia*
- Вагинальные – *Suppositoria vaginalia*
- Палочки – *Bacilli*

Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом или иную форму с максимальным диаметром 1,5 см.

Масса одного суппозитория должна находиться в пределах от 1 до 4 г. Если масса не указана, то суппозиторий изготавливается массой 3 г. Масса суппозитория для детей должна быть от 0,5 до 1,5 г.

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики) – *globuli*; яйцевидными (овули) – *ovula* или в виде плоского тела с закругленным концом

(пессарии) – pessaria. Масса их должна находиться в пределах от 1,5 до 6 г. Если масса не указана, то вагинальные суппозитории изготавливают массой не менее 4 г.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 1 см. Масса палочки должна быть от 0,5 до 1 г.

В качестве липофильных основ для изготовления суппозиториев применяют масло какао, сплавы масла какао с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и другие основы, разрешенные для медицинского применения.

В качестве гидрофильных основ используют желатинно-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов с различными молекулярными массами и другие вещества, разрешенные для медицинского применения. Желатинно-глицериновую основу изготавливают из желатина медицинского, глицерина и воды.

При изготовлении суппозиториев могут применяться бутилокситолуол, бутилоксианизол, лимонная кислота, эмульгатор № 1; эмульгатор Т-1, эмульгатор Т-2, твин-80, спирты шерстного воска, аэросил и другие вспомогательные вещества, разрешенные для медицинского применения.

Лекарственные вещества при необходимости измельчают, просеивают, смешивают с основой непосредственно или после растворения или растирания с небольшим количеством воды, глицерина, вазелинового масла или другого подходящего растворителя. Термолабильные вещества добавляют к полуостывшей основе непосредственно перед формованием суппозиториев.

Суппозитории готовят выливанием расплавленной массы в формы, выкатыванием или прессованием на специальном оборудовании. В качестве связующего вещества при изготовлении суппозиториев методом выкатывания применяют ланолин безводный.

Суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения. Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Среднюю массу определяют взвешиванием 20 суппозитория с точностью до 0,01 г. Отклонение в массе суппозитория не должно превышать 5% и только два суппозитория могут иметь отклонение 7,5%.

Для суппозитория, изготовленных на липофильных основах, определяют температуру плавления по методу 2а (ГФ XI, вып.1, с.18), которая не должна превышать 37° по Цельсию, если нет других указаний в частных статьях. Если определение температуры плавления затруднительно, то определяют время полной деформации согласно приложению. Время полной деформации должно быть не более 15 мин., если нет других указаний в частных статьях.

Для суппозитория, изготовленных на гидрофильных основах, определяют время растворения. Для этого один суппозиторий помещают на дно сосуда вместимостью 100 мл, содержащего 50 мл воды с  $t=37^{\circ}\text{C}$ . Сосуды через каждые 5 минут взбалтывают таким образом, чтобы жидкость и проба приобрели вращательные движения. Суппозиторий должен раствориться в течение 1 часа, если нет других указаний в частных статьях.

**Упаковка.** Суппозитории запечатывают в контурную упаковку из полимерных материалов, комбинированных материалов с алюминиевой фольгой и др. упаковочные материалы, разрешённые для медицинского применения. На упаковках суппозитория, изготовленных на полиэтиленоксидных основах, должно содержаться указание о необходимости увлажнения суппозитория перед введением в полость тела.

**Хранение.** В сухом прохладном месте, если нет других указаний в частных статьях.

## Определение времени полной деформации

Определение времени полной деформации проводят в стеклянном приборе, состоящем из открытой с обеих сторон трубки с капиллярным переходом, стеклянного штока и металлического стержня массой 7,5 г и диаметром 2 мм.

Трубку с короткого конца закрывают пробкой и заполняют водой температуры 37°C. Перед началом определения прибор помещают в сосуд с циркулирующей водой при температуре 37°C. Суппозиторий, предварительно выдержанный на льду в течение 15 мин, вводят в трубку и закрепляют с помощью штока, затем тотчас на суппозиторий устанавливают металлический стержень и включают секундомер. Замеряют время от введения суппозитория в трубку до появления стержня внизу сужения трубки. Это время принимают за время полной деформации суппозитория.

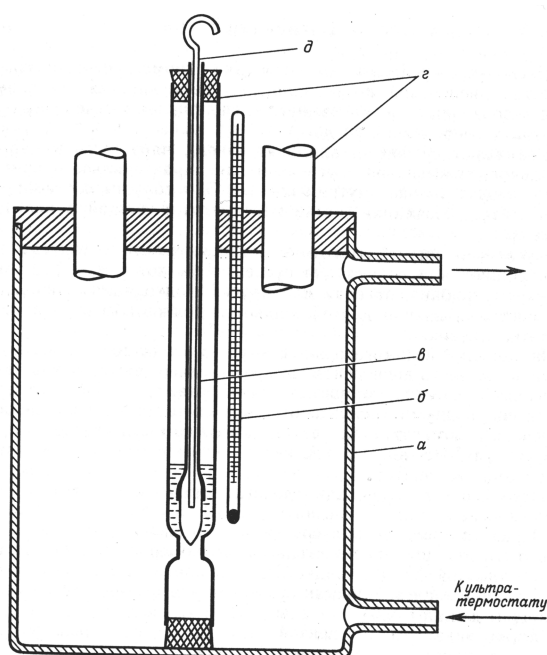


Рис. 4 – Прибор для определения времени полной деформации суппозитория.

- а – стеклянный сосуд; б – термометр ГОСТ 215-57, цена деления 1°C;  
в – стеклянный шток; г – стеклянная трубка для проб;  
д – металлический стержень.

# ПРИМЕРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## Суппозитории

### ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

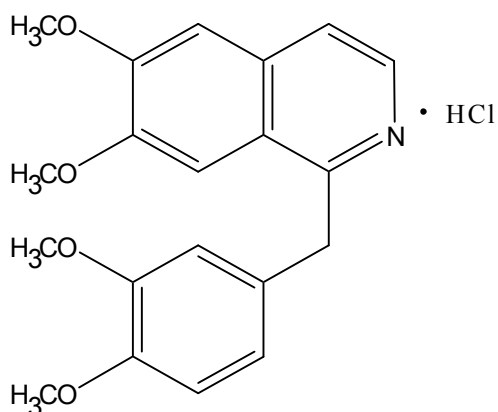
Suppositoria cum Papaverini

ФС 42-1984-97

hydrochlorido 0,02 г

Свечи с папаверина

гидрохлоридом 0,02 г



**Состав:** папаверина гидрохлорид, основа – достаточное количество до получения свечи массой 1,15-1,35 г.

**Описание.** Свечи от белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета. Торпедообразной формы. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 151.

**Подлинность.** Раствор, приготовленный для количественного определения (0,002% - раствор А), в области от 270 нм до 350 нм имеет максимумы поглощения при длинах волн 285 нм ± 2 нм и 309 нм ± 2 нм. Раствор, полученный при разведении раствора А в четыре раза (0,0005%), имеет максимум поглощения при длине волны 251 ± 2 нм.

Одну свечу помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают до застывания основы и водный слой фильтруют. 2 мл фильтрата помещают в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане досуха. К



остатку прибавляют 8 капель кислоты азотной концентрированной; появляется желтое окрашивание, которое при нагревании переходит в оранжево-красное (папаверин).

2 мл фильтрата дают характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

**Температура плавления** не выше  $37^{\circ}\text{C}$ . (ГФ XI, вып. I, с. 16, метод 2 б, при этом пробирку, в которую погружают капилляры, заполняют водой).

**Микробиологическая чистота.** Препарат должен выдерживать требования ГФ XI, вып. 2, с 193 и изменения № 1 к ГФ XI, кат. 4. От каждой серии препарата отбирают среднюю пробу не менее 10 г, состоящую из разных разовых проб, взятых из 10 упаковок. 10 г образца переносят в стерильную колбу, содержащую 100 мл стерильного фосфатного буферного раствора с pH 7.0 с 2,5% твина-80 и стеклянными бусами диаметром 5-6 мм. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не более  $42^{\circ}\text{C}$ , встряхивают до образования гомогенной эмульсии.

Полученное разведение 1:10 используют для количественного определения грибов, для обнаружения бактерий семейства Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Разведение препарата 1:50 используют для количественного определения аэробных бактерий.

Определение проводят в соответствии с ГФ XI, изд., вып. 2, с. 193 и изменением 1, категория 4.

**Определение средней массы свечи.** В соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 151. Средняя масса свечи должна быть 1,15 г до 1,35 г.

**Количественное определение.** Одну свечу помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 3 мин при периодическом подогревании, затем охлаждают на льду и фильтруют через плотный бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Таким же образом извлечение повторяют еще раз.

Колбу с оставшейся массой промывают 25 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, присоединяя промывные воды к основному фильтрату. Объем раствора в колбе доводят до метки 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 309 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца РСО папаверина гидрохлорида.

В качестве раствора сравнения применяют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание папаверина гидрохлорида в одной свече в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 2}{D_0 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 0,4}{D_0},$$

Где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  – оптическая плотность раствора РСО папаверина гидрохлорида;

$a_0$  – навеска папаверина гидрохлорида, в г.

Содержание  $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$  (папаверина гидрохлорида) в одной свече должно быть от 0,018 г до 0,022 г (по среднему результату трех параллельных определений).

Примечание. Приготовление раствора РСО папаверина гидрохлорида. Около 0,05 г (точная масса) папаверина гидрохлорида (ФС 42-3149-95) растворяют в 0,1 моль/л растворе кислоты хлороводородной в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 2 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки.

Срок хранения раствора 1 месяц.

**Однородность дозирования.** От серии, подлежащей испытанию, отбирают 30 свечей. В каждой из 10 свечей определяют количественное содержание папаверина гидрохлорида (см. количественное определение). Содержание лекарственного вещества в одной свече может отклоняться не более чем на  $\pm 15\%$  от среднего содержания и ни в одной свече не должно превышать  $\pm 25\%$ . Если из 10 испытанных свечей в двух свечах отклонение содержания лекарственных веществ превысит  $\pm 15\%$  от среднего, определяют содержание лекарственных веществ в каждой из оставшихся 20 свечей. Отклонение в содержании лекарственных веществ ни в одной из свечей не должно превышать более чем  $\pm 15\%$  от среднего.

**Хранение.** Список Б. В сухом прохладном, защищенном от света месте.

**Спазмолитическое средство.**

## Газообразные лекарственные формы

### 3.7. ТЕМА: «Анализ аэрозолей»

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** овладеть методами анализа аэрозольных лекарственных средств.

**ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:**

1. Изучить общие методы исследования аэрозольных лекарственных форм.
2. Разобрать на конкретных примерах особенности анализа аэрозольных лекарственных средств.

#### Введение

*Аэрозоли* – лекарственная форма, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением газа-вытеснителя (пропеллента) в аэрозольном баллоне, герметически закрытом клапаном.

Препараты из аэрозольной упаковки получают в виде диспергированных в газовой среде жидких и твердых частиц, пен и пленок. Они предназначены для ингаляций, нанесения на кожный покров, введения в полости тела.

Аэрозоли представляют собой двухфазные (газ и жидкость) или трехфазные (газ, жидкость и твердое вещество или жидкость) системы, в которых лекарственные и вспомогательные вещества могут находиться в растворенном, эмульгированном или суспендированном виде.

Для приготовления аэрозолей применяют вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и указанные в частных статьях. К ним относятся растворители, пропелленты, поверхностно-активные вещества, пленкообразователи, корригенты, консерванты, антиоксиданты.

В качестве пропеллентов применяют сжиженные (хладоны и их смеси) и сжатые (азот, углекислый газ и др.) газы, приведенные в частных статьях. Предельно допустимое давление в баллоне при 20°C должно быть не выше 0,8 МПА (8 кгс/см<sup>2</sup>).

В качестве растворителей применяют воду, спирт этиловый, жирные масла растительного и животного происхождения, минеральные масла, а также глицерин, этилацетат, хлористый этил, пропиленгликоль, димексид, полиэтиленоксиды с различными молекулярными массами, полисилоксановые соединения, этилцеллюлозу и др.

В качестве поверхностно-активных веществ применяют твин-80, спен-80, пентол, препарат ОС-20, эмульсионные воски, эмульгатор № 1, эмульгатор Т-2, спирты синтетические жирные первичные, триэтаноламиновые соли высших жирных кислот, олеиновую кислоту и др.

В качестве пленкообразователей используют производные целлюлозы, акриловой кислоты и др.

В качестве корригентов применяют сахар, лимонную кислоту, сорбит, эфирные масла, тимол, ментол; в качестве консервантов – нипагин, пропиловый эфир п-оксибензойной кислоты, сорбиновую и бензойную кислоты, бензоат натрия, этоний, катамин АБ и др.; в качестве антиоксидантов – бутилокситолуол, бутилоксианизол, витамин Е, лимонную кислоту, трилон Б и др.

Для проверки качества аэрозолей отбирают от первой 1000 упаковок по 15 упаковок, а от каждой последующей – по 2 упаковки, но не менее 25 от серии.

Проверка качества аэрозолей по каждому пункту частных статей производится не менее чем по 3 образцам. При получении неудовлетворительных результатов испытания хотя бы по одному показателю производится повторное испытание удвоенного количества образцов той же серии по показателю, который не соответствовал требованиям частной статьи. При получении неудовлетворительных результатов серия бракуется.

1. Измерение давления. Баллоны выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч и манометром (класс точности 2,5) измеряют давление внутри баллона, которое должно соответствовать требованиям

частной статьи. Контроль давления осуществляется только для аэрозолей, в которых пропеллентами служат сжатые газы.

2. Проверка упаковки на герметичность. Аэрозольный баллон без колпачка и распылителя или насадки полностью погружают в водяную баню при температуре  $45 \pm 5^\circ\text{C}$  не менее, чем на 15 мин и не более, чем на 30 мин для стеклянного баллона и не менее, чем на 10 мин и не более, чем на 20 мин для металлического. Толщина слоя воды над штоком клапана должна быть не менее 1 см. Не должно наблюдаться выделение пузырьков газа.

3. Определение средней массы препарата в одной дозе (проводят для дозированных аэрозолей). При комнатной температуре распылителем производят 5 нажатий на шток клапана и баллон с распылителем взвешивают ( $m_2$ ) с точностью до 0,01 г. Затем нажимают несколько раз (от 5 до 20) с интервалами между нажатиями 10 – 15 с и вновь взвешивают ( $m_3$ ).

Среднюю массу одной дозы в граммах ( $m$ ) вычисляют по формуле:

$$m = \frac{m_2 - m_3}{n},$$

Где  $n$  – число нажатий, указанное в частной статье.

Отклонения в дозе допускаются не более  $\pm 20\%$ , если нет других указаний в частных статьях.

4. Определение процента выхода содержимого упаковки.

Проводят при комнатной температуре. Баллон взвешивают с точностью до 0,01 г ( $m_1$ ). Нажатием на распылитель или насадку из баллона удаляют содержимое и взвешивают ( $m_4$ ). Выход содержимого в процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m_1 - m_4}{m_5} \cdot 100,$$

$m_5$  – масса содержимого, указанная на баллоне.

Процент выхода содержимого баллона, а также другие показатели, характеризующие качество препарата, должны быть указаны в частных статьях.

Определение величины частиц ингаляционных аэрозолей для введения в бронхи и легкие проводят микроскопически. Методики определения и требования к размеру частиц должны быть указаны в частных статьях. В общем случае диаметр большинства единичных частиц не должен превышать 5 – 10 мкм. Допускаются единичные частицы более 10 мкм.

При количественном определении действующих веществ отклонение их содержания от прописи не должно превышать  $\pm 15\%$ , если нет других указаний в частных статьях.

**Упаковка.** В металлических или стеклянных баллонах с защитным полимерным покрытием с клапанами дозирующими или непрерывного действия, снабженными распылителями или насадками соответствующих типов и предохранительными колпачками.

**Маркировка.** На баллоне и пачке указывают условия хранения и предупредительные надписи: «Хранить вдали от отопительной системы и прямых солнечных лучей», «Баллон не вскрывать», «Предохранять от падений и ударов», «Беречь от детей» и др., «Применять по назначению врача», регистрационное удостоверение, номер серии, срок годности, цену, а также другие надписи, предусмотренные в частных статьях.

**Хранение.** При температуре от 0 до 35°C, если нет других указаний в частных статьях.

# ПРИМЕРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## Аэрозоли

### ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

#### Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций

дозированный 100 мкг/доза - 90 доз

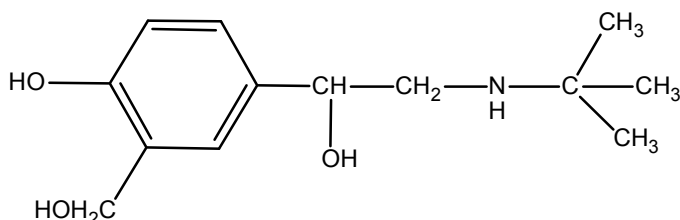
#### Сальбутамол

Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза - 90 доз.

#### Состав на один баллон:

Сальбутамола	- 0,0122 г
(ВФС 42-1945-89 или импортный зарегистрированный)	
Цетилолеата	- 0,0244 г
(ТУ 64-19-138-92)	
Хладона -11	- 6,0 г
(ТУ 6-02-727-78)	
Хладона - 12	- 10,8 г
(ГОСТ 19212-87)	

#### Сальбутамол





## СПЕЦИФИКАЦИЯ

На препарат «Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза  
- 90 доз»

ТЕСТ	МЕТОД	НОРМА
1	2	3
Описание	Визуально	Соответствует
Подлинность	Химический, ТСХ	Соответствует
Проверка на герметичность	ГФ XI, вып. 2, с. 136	Соответствует
Проверка клапана	Путем нажатия	Утечка при закрытом клапане не допускается
Определение средней массы в одной дозе	Путем взвешивания	От 0,0966 до 0,1520 г
Определение процента выхода содержимого баллона	Путем взвешивания и вычисления процента	Не менее 75 % от массы содержимого баллона
Определение массы содержимого баллона	Путем взвешивания	Не менее 16,5 г
Определение количества однократных доз в баллоне	Путем выпуска доз	Не менее 90 доз
Определение величины частиц	Микроскопически	Не более 5 мкм. Не более 10 частиц размером более 10 мкм
Посторонние примеси	Хроматографически, ТСХ	В сумме не более 1,5 %

Количественное определение	Спектрофотометрически	Содержание сальбутамола в 1 дозе препарата от 0,000075 до 0,000125 г
Упаковка	Визуально	12 мл в баллоне алюминиевом аэрозольном и пачке
Маркировка	Визуально	Соответствует
Транспортирование	ГОСТ 17768-90	Соответствует
Хранение		Список Б. При температуре не выше 25 °С
Срок годности		2 года
Фармакологическое действие		Средство для лечения бронхиальной астмы

**Описание.** Белая или белая с желтоватым оттенком суспензия. В коническую колбу вместимостью 100 мл со шлифом № 29 через распылительную насадку для противоастматических лекарственных средств распыляют содержимое полного баллона. После чего колбу закрывают пробкой и определяют цвет суспензии.

**Отбор проб для реакций на подлинность и количественное определение.** С аэрозольного баллона снимают предохранительный колпачок, баллон взвешивают ( $P_1$ ), встряхивают в течение 2 мин, надевают на шток насадку, переворачивают баллон дном вверх и выпускают 5 доз. С аэрозольного баллона снимают насадку, обмывают шток клапана 10 мл 95 % спирта и высушивают фильтровальной бумагой. Затем баллон взвешивают ( $P_2$ ), отбирают необходимое количество доз следующим способом: в стакан помещают требуемое количество растворителя, баллон встряхивают,

переворачивают дном вверх, шток клапана упирают в дно стакана и нажатием на дно баллона выпускают необходимое количество доз, перемешивая содержимое баллона после выпуска каждой дозы. После чего баллон вновь взвешивают (Р<sub>3</sub>).

Примечание. Содержимое баллонов следует выпускать под слой жидкости или в соответственно закрытый сосуд. Распыление препарата в воздух не допускается, так как сальбутамол является сильнодействующим веществом.

Подлинность. 25 доз препарата выпускают под поверхность 25 мл 2% раствора натрия тетрабората, прибавляют 1 мл 3% раствора 4-аминоантипирина, 10 мл 2% раствора калия гексацианоферратт (III) и 10 мл хлороформа, интенсивно встряхивают, дают отстояться; хлороформный слой окрашивается в оранжево-красный цвет (сальбутамол).

На хроматограмме испытуемого раствора 2 (0,5 мкг), полученной как описано в разделе «Посторонние примеси», наблюдается основное пятно, по положению и интенсивности окраски соответствующее пятну на хроматограмме раствора 3 (0,5 мкг).

Испытание аэрозольной упаковки. Проводят на 3 баллонах от каждой серии, которые предварительно взвешивают с точностью до 0,01 г.

1. Проверка упаковки на герметичность. Проводят в соответствии с ГФ XI, вып. 2, с. 136.

2. Проверка клапана. Клапанное устройство баллонов должно открываться при нажатии пальцем на насадку, установленную на штоке клапана, и немедленно герметически закрываться после прекращения нажатия на нее. Выделение содержимого должно происходить только через отверстие в распылителе. Утечка при закрытом клапане не допускается.

3. Определение средней массы препарата в одной дозе. Проводят согласно разделу «Отбор проб для реакций на подлинность и количественное определение» в 20 дозах препарата, отобранных для количественного

определения. Среднюю массу препарата в одной дозе (Р) в граммах, вычисляют по формуле:

$$P = \frac{P_2 - P_3}{20},$$

Где  $P_2$  – масса баллона до выпуска 20 доз препарата, в г;

$P_3$  – масса баллона после выпуска 20 доз препарата, в г.

Средняя масса одной дозы препарата должна быть от 0,0966 до 0,1520 г.

4. Определение процента выхода содержимого баллона. Для определения используют баллоны, из которых проводился отбор проб для реакций на подлинность и количественное определение. Остаток содержимого из баллонов удаляют, выпуская из перевернутого дном вверх баллона по 5 доз с интервалом в 5 с и периодическом встряхивании. Операцию повторяют до полного прекращения выхода препарата и взвешивают баллон с точностью до 0,01 г ( $P_4$ ).

Выход содержимого (X), в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{P_1 - P_4}{B} \cdot 100,$$

где:  $P_1$  – масса полного баллона, в г;

$P_4$  – масса пустого баллона, в г;

B – масса содержимого баллона, в г.

Результатом считают среднее арифметическое, полученное при определении процента выхода содержимого из 3 баллонов.

Выход препарата из аэрозольного баллона должен быть не менее 75 % от массы содержимого баллона.

5. Определение массы содержимого баллона. Для испытания используют баллоны, из которых проводилось определение процента выхода содержимого баллона. После полного прекращения выхода препарата с аэрозольного баллона снимают насадку, вскрывают его, отгибая края

металлической капсулы в местах завальцовки, и остаток в баллоне удаляют промыванием 50 мл этанола.

Баллон высушивают и взвешивают вместе с клапанным устройством и насадкой с точностью до 0,01 г ( $P_5$ ). Разность между  $P_1$  и  $P_5$  – масса содержимого баллона в граммах (В).

Результатом считают среднее арифметическое, полученное при определении массы содержимого 3 баллонов.

Масса содержимого баллона должна быть не менее 16,50 г.

**6. Определение количества однократных доз в баллоне.** Среднее количество однократных доз (N) в одном баллоне вычисляют по формуле:

$$N = \frac{(P_1 - P_4) \cdot 20}{D_{20}},$$

Где  $P_1$  – масса полного баллона, в г;

$P_4$  – масса пустого баллона, в г;

$D_{20}$  – масса 20 однократных доз, полученная в разделе «Определение средней массы препарата в одной дозе», в г.

Результатом считают среднее арифметическое, полученное при определении количества однократных доз в 3 баллонах.

В одном баллоне должно быть не менее 90 доз.

**Определение величины частиц.** Аэрозольный баллон встряхивают в течение 2 мин, надевают распылительную насадку, переворачивают дном вверх и распыляют 1 дозу на чистое сухое обезжиренное предметное стекло, расположенное перпендикулярно направлению распыления на расстоянии 5 см от конца распылительной насадки. Стекло осторожно промывают 2 мл углерода четыреххлористого так, чтобы не смыть частицы. Определение величины частиц осуществляют с помощью микроскопа при ~ 450-кратном увеличении. Подсчет проводят на 25 полях зрения. Измерение осуществляют вдоль наиболее длинной оси частицы. Размер большинства единичных частиц не

должен превышать 5 мкм. Число частиц размером больше 10 мкм должно быть не более 10.

**Посторонние примеси.** В небольшой стаканчик выпускают достаточное количество доз препарата, чтобы получить 0,005 г сальбутамола и растворяют остаток в 0,5 мл метанола (раствор 1). 0,01 мл (100 мкг) раствора 1 наносят на линию старта пластинки «Силуфол» размером 7,5x15 см. Рядом в качестве свидетелей наносят 0,01 мл (0,5 мкг) раствора 2, полученного разбавлением 1 объема раствора 1 до 200 объемов метанолом, 0,01 мл (0,5 мкг) и 0,0002 мл (0,01 мкг) 0,005% раствора сальбутамола (ВФС 42-1945-89) в метаноле (раствор 3). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 15 мин, затем помещают в камеру со смесью растворителей этилацетат - изопропанол - вода - аммиака раствор концентрированный (50:30:16:4) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и опрыскивают 0,1% раствором 3-метил-2-бензо-тиазолингидразон-гидрохлорида ( $C_8H_{10}ClN_3S$ ,  $M=215,7$  г/моль, Мерк) в метаноле. Затем пластинку сушат на воздухе в течение 10 мин, опрыскивают 2% раствором калия феррицианида в смеси аммиака раствор концентрированный - вода (1:3), сушат на воздухе в течение 15 мин и вновь опрыскивают раствором 3-метил-2-бензо-тиазолин гидразон-гидрохлорида.

Любые посторонние пятна на хроматограмме испытуемого раствора 1 по интенсивности окраски не должны превышать пятно раствора 2 (в сумме не более 1,5%). Допускается наличие пятна у фронта растворителей.

Испытание считается действительным, если на хроматограмме от нанесения 0,0002 мл раствора свидетеля (0,01 мкг) наблюдается четкое пятно.

**Количественное определение.** 20 доз препарата распыляют под 100 мл 95% этанола в стакан вместимостью 250 мл. Ополаскивают баллон и шток клапана, которые были погружены в раствор, 95% этанолом, присоединяя его к основному раствору. Раствор из стакана количественно переносят в мерную

колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора тем же этанолом до метки. 10 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 180 мл воды, 4 мл 5% раствора натрия бикарбоната, 4 мл 0,15% раствора N,N-диметил-п-фенилендиамина сульфата и 4 мл 8% раствора калия феррицианида и ставят на 15 мин в темное место. Затем раствор экстрагируют хлороформом порциями по 10 мл до получения бесцветного хлороформного раствора, фильтруя его в мерную колбу вместимостью 25 мл через небольшой комочек ваты. Объем раствора доводят хлороформом до метки и измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 605 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения хлороформ.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора, полученного путем обработки 10 мл раствора рабочего стандартного образца (PCO) сальбутамола, описанным выше способом.

Содержание сальбутамола в одной дозе препарата (X), в граммах, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 200 \cdot 25 \cdot C \cdot 5 \cdot 10}{D_0 \cdot 20 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 25} = \frac{D_1 \cdot C}{D_0 \cdot 100},$$

Где  $D_1$  - оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_0$  - оптическая плотность раствора PCO сальбутамола;

C – навеска, сальбутамола, в г.

Содержание  $C_{13}H_{21}NO_3$  (сальбутамола) в 1 дозе препарата должно быть от 0,000075 до 0,000125 г.

Примечание. 1. Приготовление 0,15% раствора N,N-диметил-п-фенилендиамина сульфата. 0,075 г N,N-диметил-п-фенилендиамина сульфата (ТУ 6-09-07-614-76) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объем раствора доводят водой до метки, перемешивают и фильтруют.

Раствор используют свежеприготовленным.

## 2. Приготовление 8% раствора калия гексацианоферрата (III).

4 г калия гексацианоферрата (III) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

3. Приготовление раствора РСО сальбутамола. Около 0,01 г (точная масса) сальбутамола (ВФС 42-1945-89), взвешенного на микровесах, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 95% этаноле и доводят объем раствора 95% этанолом до метки.

5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора 95% этанолом до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

**Хранение.** Список Б. При температуре не выше 25 °С.

**Срок годности** 2 года.

**Средство для лечения бронхиальной астмы.**



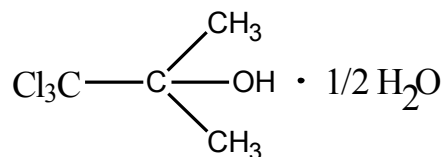
## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

### «Каметон» (аэрозоль)

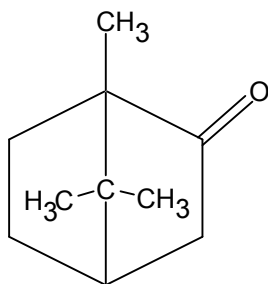
#### Состав на один баллон:

Хлорбутанолгидрата	– 0,1 г или 0,15 г
Камфоры	– 0,1 г или 0,15 г
Ментола	– 0,1 г или 0,15 г
Масла эвкалиптового	– 0,1 г или 0,15 г
Масла вазелинового	– 9,6 г или 14,4 г
Дифтордихлорметана (Хладона-12)	– 20 г или 30 г

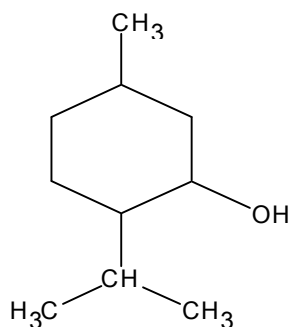
#### **Хлорбутанолгидрат**



#### **Камфора**



#### **Ментол**



**Отбор средней пробы для испытания подлинности и количественного определения.**

С 6 аэрозольных баллонов снимают насадки с предохранительными колпачками. Металлическую капсулу клапана прокалывают металлическим бойком на расстоянии примерно 5 мм от центра. В полученное отверстие для лучшего выхода хладона-12 вставляют иглу для инъекций (игла не должна касаться поверхности раствора) и оставляют баллон в вертикальном положении для выхода хладона-12. После прекращения шипения выходящего газа осторожно встряхивают баллон и дают ему около 3 минут постоять; при этом происходит удаление дополнительного количества хладона-12. Эту операцию повторяют несколько раз до полного прекращения шипения выходящего газа. Затем баллон вскрывают, отгибая края металлической капсулы в месте завальцовки. Содержимое баллонов после взбалтывания сливают в колбу вместимостью 100 мл, откуда после тщательного перемешивания отбирают пробы для испытания подлинности и количественного определения.

**Подлинность. Ментол.** К 2 мл препарата прибавляют 1 мл кислоты серной концентрированной и 1 мл свежеприготовленного 1% раствора ванилина в кислоте серной концентрированной; появляется желтое окрашивание, переходящее в фиолетовое при добавлении 1 мл воды.

**Цинеол, камфора, хлорбутанолгидрат, ментол.** Определяют время удерживания указанных веществ на хроматограмме анализируемого раствора при количественном определении.

**Количественное определение.** Содержание камфоры, хлорбутанолгидрата и ментола в препарате определяют методом газовой хроматографии с использованием нафталина в качестве внутреннего стандарта.

Условия разделения:

Хроматограф газовый с пламенно-ионизационным детектором;

Колонка стеклянная или из нержавеющей стали размером 300 x 0,3 см, заполненная сорбентом - 15% полиэтиленгликолем (М.м. - 20000, карбовакс 20 М) на хроматоне N-AW-DMCS зернения 0,16 – 0,20 мм или 0,315-0,430 мм;

Температура термостата колонки – 150° С,

испарителя – 200° С;

Скорость газа-носителя (азота), гелия и водорода – 25 мл/мин,

воздуха – 300 мл/мин;

Скорость диаграммной ленты – 240 мм/час.

Методика. Около 5,0 г препарата (точная масса средней пробы из шести баллонов), помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл прибавляют около 0,05 г (точная масса) нафталина для хроматографии, 10 мл хлороформа, перемешивают до полного растворения нафталина и доводят объем раствора хлороформом до метки. Около 1 мкл приготовленного раствора вводят микрошприцем в испаритель хроматографа.

Содержание камфоры, хлорбутанолгидрата и ментола в одном баллоне в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_i \cdot k \cdot A_{oi} \cdot m}{S_{oi} \cdot A},$$

где  $S_i$  – площадь пика определяемого вещества на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_{oi}$  – площадь пика нафталина;

$k$  – поправочный коэффициент для определяемого вещества;

$A_{oi}$  – навеска нафталина, в г;

$A$  – навеска препарата, в г;

$m$  – масса содержимого, указанная на баллоне, без учета хладона-12.

### **Определение поправочного коэффициента.**

Готовят три модельные смеси, состоящие из масла эвкалиптового, камфоры, хлорбутанолгидрата, ментола и нафталина, взятых в массе около 0,05

г (точная масса) каждого вещества, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5 г масла вазелинового, 10 мл хлороформа, перемешивают до полного растворения компонентов и доводят объем раствора хлороформом до метки.

Каждую смесь вводят в испаритель хроматографа не менее двух раз в объеме около 1 мкл и вычисляют поправочные коэффициенты по формуле:

$$k = \frac{S_{oi} \cdot A}{S_i \cdot A_{oi}},$$

где  $k$  – поправочный коэффициент для определяемого вещества;

$S_i$  – площадь пика определяемого вещества;

$S_{oi}$  - площадь пика нафталина;

$A_{oi}$  – навеска нафталина, в г;

$A$  – навеска камфоры, хлорбутанолгидрата или ментола, в г.

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Ingaliptum

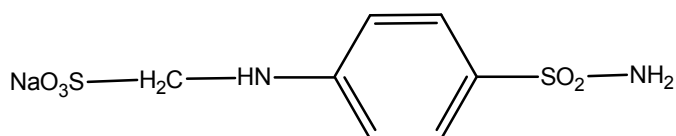
ФС 42-1000-95

### Ингалипт

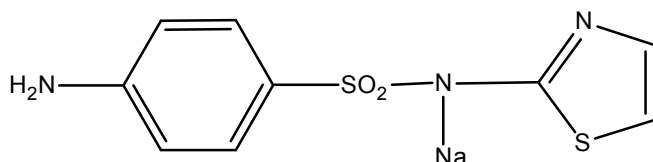
#### Состав на один баллон:

Стрептоцида растворимого	– 0,75 г
Норсульфазола-натрия	– 0,75 г
Тимола	– 0,015 г
Масла эвкалиптового	– 0,015 г
Масла мяты перечной	– 0,015 г
Спирта этилового 95%	– 1,8 г
Сахара-рафинада	– 1,5 г
Глицерина	– 2,1 г
Твина-80	– 0,9 г
Воды очищенной	– до 30 мл
Азота от 0,3	– до 0,4 г

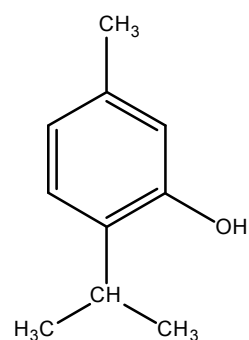
#### **Стрептоцид растворимый**



#### **Норсульфазол-натрий**



#### **Тимол**



**Описание.** Прозрачная жидкость от светло-желтого до темно-желтого цвета, находящаяся в баллоне с клапаном непрерывного действия под

давлением сжатого газа. Препарат при выходе из баллона образует струю с характерным запахом тимола и ментола.

**Отбор проб для реакций на подлинность и количественного определения.** С аэрозольного баллона снимают предохранительный колпачок, на шток клапана надевают распылитель и нажатием на него до упора пальцем выдавливают около 30 мл препарата.

**Подлинность. Стрептоцид растворимый.** К 0,5 мл препарата прибавляют 10 мл воды, затем последовательно прибавляют 1 мл 3% раствора водорода пероксида и 1 мл раствора железа (III) хлорида; появляется бурое окрашивание, переходящее в темно-красное.

**Норсульфазол-натрий.** 1 мл препарата взбалтывают с 3 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида в течение 2 минут, затем прибавляют 1 мл раствора меди (II) сульфата; образуется осадок грязно-фиолетового цвета.

**Тимол.** 20 мл препарата помещают в делительную воронку, прибавляют 50 мл эфира и взбалтывают в течение 5 минут. Эфир отгоняют. Остаток переносят в фарфоровую чашку, растворяют в 1 мл кислоты уксусной ледяной, прибавляют 0,2 мл кислоты серной концентрированной; появляется красное окрашивание (тимол).

**Испытание аэрозольной упаковки.** Проводится по каждому пункту не менее, чем по 3 образцам.

1. **Проверка упаковки на герметичность.** Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 137.

2. **Измерение давления.** Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 137.

Давление сжатого газа должно быть от 0,55 до 0,80 МПа.

3. **Определение процента выхода содержимого упаковки.** Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 137.

Выход препарата из аэрозольного баллона должен быть не менее 95% от количества, указанного на этикетке.

**Отбор проб.** 1. Для проверки продукции по внешнему виду, оформлению и маркировке, наружному осмотру подвергают среднюю пробу в размере 5% упаковок от партии. При наличии в просмотренном количестве свыше 3% продукции, не соответствующей требованиям настоящей ФС по указанным показателям, вся партия бракуется. При наличии 3% и менее – бракуется только фактически обнаруженное дефектное количество продукции.

2. Отбор проб для проверки продукции по качеству проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 136.

**Микробиологическая чистота.** Выдерживает требования, указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 193.

В препарате «Ингалипт» два лекарственных вещества, принадлежащих к одной химической группе, количественно определяют в одной навеске с помощью дифференциальной спектрофотометрии.

**Количественное определение. Стрептоцид-растворимый и норсульфазол-натрий.** 2 мл препарата и 2 мл раствора рабочих стандартных образцов (РСО) норсульфазола и стрептоцида растворимого помещают в мерные колбы вместимостью соответственно 200 и 100 мл, доводят объем растворов водой до метки и перемешивают.

По 2 мл каждого из полученных растворов переносят в мерные колбы вместимостью 100 мл, прибавляют по 1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной, доводят объемы растворов водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектофотометре при длинах волн 268 и 291 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание норсульфазола-натрия и стрептоцида растворимого в баллоне в граммах вычисляют по формулам:

$$X_{\text{НОРСУЛЬФАЗОЛ-На(г/баллон)}} = (-1,1270) \cdot \frac{D_1^{268}}{D_0^{268}} + 1,8770 \cdot \frac{D_1^{291}}{D_0^{291}}$$

$$X_{\text{СТРЕПТОЦИД-РАСТВ.}(г/л\text{баллон})} = 1,6935 \cdot \frac{D_1^{268}}{D_0^{268}} + (0,9435) \cdot \frac{D_1^{291}}{D_0^{291}},$$

Где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора при соответствующих длинах волн;

$D_0$  – оптическая плотность раствора стандартного образца при соответствующих длинах волн;

(- 1,1270), 1,8770, 1,6935, (- 0,9435) – расчетные коэффициенты.

Содержание  $C_9H_8N_3NaO_2S_2 \cdot 6HO$  (норсульфазол-натрий) и  $C_7H_9N_2NaO_5S_2$  (стрептоцида растворимого) должно быть каждого от 0,675 до 0,825 г.

Примечание. Приготовление раствора стандартных образцов. 0,4140 г норсульфазола (точная масса), высушенного до постоянной массы при температуре 100°C, количественно переносят 20 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида в мерную колбу вместимостью 50 мл и взбалтывают до растворения.

0,6250 г (точная масса) стрептоцида растворимого, высушенного до постоянной массы при температуре 100°C, количественно переносят 20 мл воды в ту же мерную колбу вместимостью 50 мл взбалтывают до растворения, доводят объем водой до метки и перемешивают.

Срок годности раствора в защищенном от света месте 7 суток.

**Хранение.** При температуре от (+3 до + 35)°C.

**Срок годности.** 1 год (предельный).

**Антисептическое и противовоспалительное средство.**



## **ВОПРОСЫ КОНТРОЛЯ САМОПОДГОТОВКИ**

### **Тема: « Анализ таблеток»**

1. Дайте определение таблеткам как лекарственной форме. Каким образом проводят оценку внешнего вида таблеток?
2. Какие вещества кроме лекарственных, в каком количестве и с какой целью применяют при получении таблеток?
3. Какие требования предъявляются к качеству таблеток согласно ГФ XI ?
4. Поясните, каким образом определяют среднюю массу и оценивают качество таблетки по данному показателю?
5. Каково значение и с какой целью проводят испытания таблеток по тестам «Распадаемость» и « Растворение»? Поясните, каким образом проводят эти испытания.
6. Укажите, какие методические приемы используются при определении подлинности и количественного содержания лекарственных веществ в таблетках?
7. Для каких таблеток, и каким образом проводят испытание однородности дозирования?
8. По каким параметрам устанавливают неудовлетворительность таблеток?

### **Тема: « Анализ мазей»**

1. Дайте определение мазям как лекарственной форме. Какие вещества кроме лекарственных входят в состав мазей?
2. Какие требования предъявляются к качеству мазей и чем они обусловлены?
3. Приведите классификацию мазей.
4. Какие требования предъявляются к мазевым основам? Приведите классификацию основ для мазей, укажите их достоинства и недостатки.
5. Укажите способы, применяемые для изолирования лекарственных веществ из основы. Чем обусловлен выбор того или иного способа?

6. Каким образом проводят определение размера частиц лекарственных веществ в мазях?

**Тема: «Анализ суппозиториев»**

1. Дайте определение суппозиториям как лекарственной форме. Какие вещества кроме лекарственных входят в состав суппозиториев?
2. Какие вещества могут использоваться в качестве основы для суппозиториев? Приведите их классификацию.
3. По каким признакам проводят классификацию суппозиториев?
4. Какие требования предъявляются к качеству суппозиториев, и чем они обусловлены?
5. Поясните, каким образом определяют среднюю массу и оценивают качество суппозиториев по данному показателю?
6. Для каких суппозиториев, и каким образом определяют температуру плавления? Как оценивают качество суппозиториев по данному показателю?
7. Как определяют время полной деформации суппозитория? Объясните значение этого показателя для оценки качества суппозиториев.
8. Для каких суппозиториев, и каким образом определяют время растворения? Как оценивают качество суппозиториев по данному показателю?

**Тема: «Анализ аэрозолей»**

1. Дайте определение аэрозолям как лекарственной форме. Для чего предназначены аэрозоли?
2. Какие вещества кроме лекарственных и с какой целью входят в состав аэрозолей?
3. По каким показателям проводится оценка качества аэрозолей?
4. Каков объём выборки аэрозолей для проверки их качества?

5. На скольких образцах проводится проверка качества аэрозолей по каждому пункту частных статей? Каковы действия провизора-аналитика при получении неудовлетворительных результатов испытания?
6. Каким образом осуществляют проверку упаковки аэрозоля на герметичность? Объясните значение этого показателя для оценки качества аэрозолей.
7. Поясните, каким образом проводят определение процента выхода содержимого упаковки аэрозоля? Укажите значение этого показателя для контроля качества.
8. Для каких аэрозолей и каким образом определяют величину частиц? Как оценивают качество аэрозолей по данному показателю?
9. Для каких аэрозолей и каким образом определяют среднюю массу препарата в одной дозе? Как оценивают качество аэрозолей по данному показателю?
10. Какие отклонения допускаются в количественном содержании действующих веществ в аэрозолях?

## **ПРИЛОЖЕНИЕ. Проверка практических навыков по анализу лекарственных препаратов.**

**Цель.** Промоделировать полный анализ лекарственных препаратов и провести частичный анализ согласно заданиям.

### **Целевые задачи.**

1. Указать составные части фармацевтического анализа, используемую нормативную документацию и соответствующие методы исследования.
2. Промоделировать полный анализ лекарственных препаратов (домашнее задание).
3. Защитить полный анализ одного из предложенных преподавателем лекарственных средств с обоснованием методики количественного определения.
4. Провести частичный анализ лекарственного препарата.
5. Выполнить расчеты.
6. Сделать заключение.
7. Повторить способы приготовления титрованных растворов.

### **Исходный уровень.**

1. Иметь знания функционального химического анализа и уметь применять их для исследования лекарственных средств.
2. Знать основу и методические приемы использования физико-химических методов анализа и уметь применять для исследования лекарственных средств.
3. Знать общие требования, ход анализа лекарственных форм и уметь применять их исследованию лекарственных препаратов.

### **Перечень обязательного минимума практических навыков.**

**Студент должен уметь:**

1. Проводить оценку внешнего вида лекарственных средств (ЛС).  
Определять растворимость ЛС в воде, реакцию среды – pH растворов.
2. Определять природу лекарственного вещества.

3. Выполнять основные операции при анализе ЛС: отбор пробы, взятие навески, фильтрования и т. п.
4. Осуществлять все виды контроля качества ЛС в соответствии с нормативной документацией (НД).
5. Проводить испытания на подлинность.
6. Проводить испытания на чистоту ЛС: определять содержание регламентируемых примесей и проводить испытания на другие виды примесей. Применять тонкослойную хроматографию.
7. Проводить титриметрический анализ с помощью различных методов: осадительных, кислотно-основных, окислительно-восстановительных, комплексонометрических и др.
8. Определять концентрацию лекарственных веществ в растворе, в смеси с применением химического, рефрактометрического и поляриметрического методов анализа.
9. Проводить анализ лекарственных смесей экспресс - методом: концентратов и полуфабрикатов, нестойких и скоропортящихся препаратов.
10. Проводить количественное определение субстанций и препаратов в различных лекарственных формах: порошках, таблетках, микстурах, растворах, мазях и т. д.
11. Использовать хроматографические, спектральные и другие физико-химические методы для подтверждения подлинности, количественного определения лекарственных средств и обнаружения примесей.
12. Рассчитывать содержание лекарственных средств в субстанциях и лекарственных препаратах.
13. Готовить реактивы, растворы индикаторов, титрованные растворы, эталонные растворы, стандартные растворы в соответствии с требованиями ГФ.

14. Определять совместимость компонентов в лекарственных смесях.

15. Соблюдать правила охраны труда и техники безопасности.

### **Методические рекомендации.**

Для анализа предлагаются лекарственные препараты, указанные в перечне заданий.

При выполнении четвертой целевой задачи необходимо выборочно провести некоторые методы исследования, указанные в заданиях.

При количественном определении необходимо рассчитать:

А). Фактор эквивалентности;

Б). Молярную массу эквивалента;

В). Титр титранта по определяемому веществу;

Г). Количественное содержание и обосновать возможные отклонения.

Также необходимо обратить внимание на содержание операций и соответствующие критерии оценок.

## **1. Примеры заданий, их содержание и критерии оценок.**

### **1.1. Приготовление титрованных растворов**

Основные операции	Содержание и критерии оценок
1.1.1. Приготовьте 0,25 л 0,1 моль/л раствора калия бромата (при установке титра использовать 10 мл приготовленного раствора).	1. Провести расчеты. 2. Приготовить раствор. 3. Установить титр. 4. Вычислить поправочный коэффициент к молярности. 5. Разбавить или укрепить раствор. 6. Установить титр.

<p>1.1.2. Приготовьте 0,25 л 0,1 моль/л раствора натрия нитрита.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Провести расчеты.</li> <li>2. Приготовить раствор.</li> <li>3. Установить титр.</li> <li>4. Вычислить поправочный коэффициент к молярности.</li> <li>5. Разбавить или укрепить раствор.</li> <li>6. Установить титр.</li> </ol>
--	---

## 1.2. Анализ лекарственных препаратов.

### 1.2.1. Анализ растворов для инъекций.

<p>1.2.1.1. Проведите анализ раствора кальция хлорида 10% для инъекций.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Провести проверку объема.</li> <li>2. Провести определение подлинности.</li> <li>3. Провести количественное определение трилонометрическим методом.</li> <li>4. Выполнить расчеты.</li> <li>5. Сделать заключение.</li> </ol>
<p>1.2.1.2. Проведите анализ раствора новокаина 0,25%, 0,5%, 1% или 2% для инъекций.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Провести проверку объема.</li> <li>2. Провести испытание подлинности, подтверждающее наличие ароматической первичной аминогруппы.</li> <li>3. Провести количественное определение нитритометрическим методом.</li> <li>4. Выполнить расчеты.</li> <li>5. Сделать заключение.</li> </ol>

<p>1.2.1.3. Проведите анализ раствора глюкозы 5%, 10%, 20% или 40% для инъекций.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Провести проверку объема.</li> <li>2. Провести определение подлинности.</li> <li>3. Провести определение цветности.</li> <li>4. Провести количественное определение рефрактометрическим методом.</li> <li>5. Выполнить расчеты.</li> <li>6. Сделать заключение.</li> </ol>
<p>1.2.1.4. Проведите анализ лекарственного средства до стерилизации:          Пропись: Раствора новокаина 2% - 50 мл.          Простерилизуй.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Провести проверку объема.</li> <li>2. Провести определение подлинности.</li> <li>3. Провести количественное определение нитритометрическим методом.</li> <li>4. Выполнить расчеты.</li> <li>5. Сделать заключение.</li> </ol>
<p>1.2.1.5. Проведите количественное определение раствора димедрола 1% для инъекций спектрофотометрическим методом.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подготовить спектрофотометр к работе.</li> <li>2. Приготовить испытуемый раствор и раствор рабочего стандартного образца.</li> <li>3. Провести измерения оптических плотностей приготовленных растворов.</li> <li>4. Выполнить расчеты.</li> <li>5. Сделать заключение.</li> </ol>



## 1.2.2. Анализ растворов, глазных капель, микстур.

<p>1.2.2.1. Проведите анализ магния сульфата в микстуре:</p> <p>Пропись: Натрия бромида 6,0 Магния сульфата 6,0 Глюкозы 25,0 Воды очищенной до 100 мл</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Провести определение подлинности магния сульфата.</li><li>2. Провести количественное определение магния сульфата трилонометрическим методом.</li><li>3. Выполнить расчеты.</li><li>4. Сделать заключение.</li></ol>
<p>1.2.2.2. Проведите анализ глюкозы в микстуре с количественным определением методом рефрактометрии.</p> <p>Пропись: Натрия бромида 6,0 Магния сульфата 6,0 Глюкозы 25,0 Воды очищенной до 100 мл</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Провести определение подлинности глюкозы.</li><li>2. Провести проверку рефрактометра.</li><li>3. Провести количественное определение глюкозы рефрактометрическим методом (количественное содержание натрия бромида и магния сульфата как указано в рецепте).</li><li>4. Выполнить расчеты.</li><li>5. Сделать заключение.</li></ol>
<p>1.2.2.3. Проведите анализ аналгина в микстуре:</p> <p>Пропись: Анальгина 0,75 Натрия бромида 3,0 Раствора глюкозы 40% - 200 мл</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Провести определения подлинности аналгина.</li><li>2. Провести количественное определение аналгина йодометрическим методом.</li><li>3. Выполнить расчеты.</li><li>4. Сделать заключение.</li></ol>

<p>1.2.2.4. Проведите анализ натрия бромида в микстуре Павлова:</p> <p>Пропись: Кофеин-бензоата натрия 0,5 Раствора натрия бромида 0,5% - 200,0</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Провести определение подлинности натрия бромида.</li> <li>2. Провести количественное определение натрия бромида аргентометрическим методом.</li> <li>3. Выполнить расчеты.</li> <li>4. Сделать заключение.</li> </ol>
<p>1.2.2.5. Проведите количественное определение фурацилина фотоэлектроколориметрическим методом в лекарственной форме:</p> <p>Пропись: Раствора фурацилина 1:5000 – 500 мл</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подготовить фотоэлектроколориметр к работе.</li> <li>2. Приготовить испытуемый раствор и раствор рабочего стандартного образца.</li> <li>3. Подобрать светофильтр.</li> <li>4. Провести измерения оптических плотностей приготовленных растворов.</li> <li>5. Выполнить расчеты.</li> <li>6. Сделать заключение.</li> </ol>
<p>1.2.2.6. Проведите анализ натрия хлорида в глазных каплях.</p> <p>Пропись: Тиамин бромида 0,002 Кислоты никотиновой 0,001 Раствора натрия хлорида 0,9% - 10,0</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Провести проверку объема.</li> <li>2. Провести определение подлинности натрия хлорида.</li> <li>3. Провести количественное определение натрия хлорида аргентометрическим или меркурометрическим методом.</li> <li>4. Выполнить расчеты.</li> <li>5. Сделать заключение.</li> </ol>

### 1.2.3. Анализ порошков.

<p>1.2.3.1. Проведите анализ анестезина в порошке.</p> <p>Пропись: Папаверина гидрохлорида 0,02 Анестезина 0,2</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Провести проверку общей массы порошка.</li><li>2. Провести определение подлинности анестезина.</li><li>3. Провести количественное определение анестезина нитритометрическим методом.</li><li>4. Выполнить расчеты.</li><li>5. Сделать заключение.</li></ol>
<p>1.2.3.2. Проведите анализ папаверина гидрохлорида в порошке.</p> <p>Пропись: Папаверина гидрохлорида 0,02 Анестезина 0,2</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Провести проверку общей массы порошка.</li><li>2. Провести определение подлинности папаверина гидрохлорида.</li><li>3. Провести количественное определение папаверина гидрохлорида алкалиметрическим методом.</li><li>4. Выполнить расчеты.</li><li>5. Сделать заключение.</li></ol>
<p>1.2.3.3. Проведите анализ кислоты ацетилсалициловой в порошке.</p> <p>Пропись: Кислоты ацетилсалициловой 0,3 Кофеин-бензоата натрия 0,1</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Провести проверку общей массы порошка.</li><li>2. Провести определение подлинности кислоты ацетилсалициловой.</li><li>3. Провести количественное определение кислоты ацетилсалициловой алкалиметрическим методом.</li><li>4. Выполнить расчеты.</li><li>5. Сделать заключение.</li></ol>

#### 1.2.4. Анализ таблеток.

<p>1.2.4.1. Проведите определение средней массы и количественный анализ таблеток кислоты ацетилсалициловой 0,25 или 0,5 г.</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Провести проверку средней массы таблеток.</li><li>2. Провести количественное определение кислоты ацетилсалициловой алкалиметрическим методом.</li><li>3. Выполнить расчеты.</li><li>4. Сделать заключение.</li></ol>
<p>1.2.4.2. Проведите определение средней массы и количественный анализ таблеток кислоты глютаминовой 0,25или 0,5 г.</p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Провести проверку средней массы таблеток.</li><li>2. Провести количественное определение кислоты глютаминовой алкалиметрическим методом.</li><li>3. Выполнить расчеты.</li><li>4. Сделать заключение.</li></ol>

## 2. Методики анализа для проверки практических навыков

(в выписках из ФС приведены только разделы, касающиеся проверки практических навыков).

### **Solutio Calcii chloridi 10% pro injectionibus**

#### **Раствор кальция хлорида 10% для инъекций**

**Состав.** Кальция хлорида.....100 г

Воды для инъекций.....до 1 л

**Описание.** Бесцветная прозрачная жидкость.

**Подлинность.** 1 мл препарата, разведенный водой в 10 раз, дает характерные реакции на кальций и хлориды.

**Количественное определение.** 10 мл препарата помещают в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

10 мл полученного раствора переносят в коническую колбу, добавляют 15 мл воды и проводят определение, как указано в статье «Calcii chloridum».

1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,01095 г кальция хлорида, которого в 1 мл препарата должно быть 0,097- 0,103 г.

### **Calcii chloridum. Кальция хлорид**

#### **Calcii chloratum**

**М.м. 219,08**

#### **CaCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O**

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

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

**Количественное определение.** Около 0,8 г препарата (точная масса), отвешенные в закрытом бюксе, растворяют в воде, переносят в мерную колбу

емкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и тщательно перемешивают.

К 25 мл приготовленного раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси или 0,3 мл раствора кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,01095 г  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , которого в препарате должно быть не менее 98,0%.

### **Solutio Glucosi 5%, 10%, 25%, aut 40% pro injectionibus**

#### **Раствор глюкозы 5%, 10%, 25%, или 40% для инъекций**

##### **Состав.**

Глюкозы безводной .....50 г, 100 г, 250 г, или 400 г  
Раствора хлороводородной кислоты.....0,1 мол/л до pH 3,0 – 4,0  
Натрия хлорида.....0,26 г, 0,26 г, 0,26 г, 0,26 г  
Воды для инъекций.....до 1 л.

Раствор фильтруют, разливают в ампулы нейтрального стекла по 10, 20, 25 или 50 мл и стерилизуют текучим паром при 100°C в течение 60 мин или насыщенным паром при 119-121°C в течение 5 – 7 мин

**Описание.** Бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость.

**Определение номинального объема.** Препарат должен выдерживать требования, указанные в ГФ XI, вып.2, с.140

**Подлинность.** К 1 мл препарата прибавляют 5 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения, образуется коричневый осадок.

**Цветность.** Окраска препарата не должна быть интенсивнее эталона №5а.

**Количественное определение.** Испытуемый препарат и стакан с дистиллированной водой помещают возле рефрактометра в сосуд с водой температуры 20°C на 30 мин. Через рефрактометр в течение 30 мин перед определением и в процессе определения пропускают воду с температурой 20°C.

На призму рефрактометра наносят несколько капель воды и по шкале находят показатель преломления. Вытирают призму досуха, наносят на нее несколько капель испытуемого раствора и находят показатель преломления, который определяют 3 – 4 раза, каждый раз беря новую порцию препарата. Для расчета берут среднее из всех определений.

Содержание глюкозы (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{n - n_0}{0,00142 \cdot 100},$$

Где n – показатель преломления препарата,

$n_0$  – показатель преломления воды,

0,00142 – величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации глюкозы на 1% .

Содержание глюкозы в 1мл препарата соответственно должно быть 0,0485 – 0,0515 г; 0,097-0,103 г; 0,242-0,258 г или 0,388-0,412 г.

### **Solutio Novocaini 0,25%, 0,5%, 1% aut 2% pro injectionibus**

#### **Раствор новокаина 0,25%, 0,5%, 1% или 2% для инъекций**

**Состав.** Новокаина .....2,5 г, 5 г, 10 г или 20 г

Раствора хлороводородной кислоты.....0,1мол/л до рН 3,8-4,5

Воды для инъекций.....до 1л

Раствор фильтруют, разливают в ампулы нейтрального стекла по 1, 2, 5 и 10 мл и стерилизуют текущим паром при 100 в течение 30 минут.

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность.** 2 мл препарата дают характерную реакцию на ароматические первичные амины и вторую реакцию подлинности, указанную в статье «Novocainum».

**Количественное определение.** К 25 мл 0,25% или 0,5% раствора ,10 мл 1% или 5 мл 2% раствора прибавляют 10 мл разведенной кислоты хлороводородной и далее и поступают, как указано в статье «Novocainum».

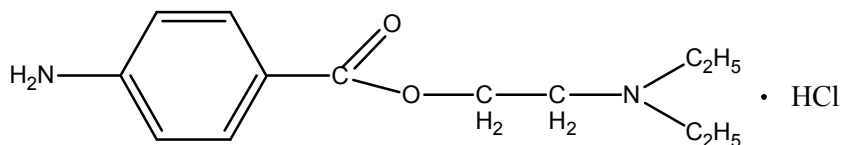
1мл 0,05 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01364 г новокаина, которого в 1мл препарата соответственно должно быть 0,00242 – 0,00258 г, 0,00485 – 0,00515 г, 0,0097 – 0,0103 г или 0,0194 – 0,0206 г.

## Novocainum

### Новокаин

### Procaini Hydrochloridum\*

β- Диэтиламиноэтилового эфира п- аминобензойной кислоты гидрохлорид



М.м. 272,78

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

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, легко растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

**Подлинность.** Препарат дает характерные реакции на ароматические амины и хлориды.

0,05 г препараты растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,2 мл разведенной кислоты серной и 1мл 0,1 моль/л раствора калия перманганата; фиолетовая окраска моментально исчезает.

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

**Количественное определение.** Около 0,3 г препарата (точная масса) растворяют в 10 мл воды и 10 мл разведенной кислоты хлороводородной. Добавляют воды до общего объема 80 мл, 1 г калия бромиды и при постоянном перемешивании титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита, добавляя его вначале со скоростью 2 мл в минуту, а в конце титрования (за 0,5 мл до эквивалентного количества) по 0,05 мл через минуту.



Титрование проводят при температуре не выше 18 – 20°C, однако, в некоторых случаях требуется охлаждение до 0 – 10°C

В качестве индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим (0,2 мл раствора тропеолина 00 и 0,1 мл раствора метиленового синего). Титрование ведут до перехода окраски от красно-фиолетовой к голубой.

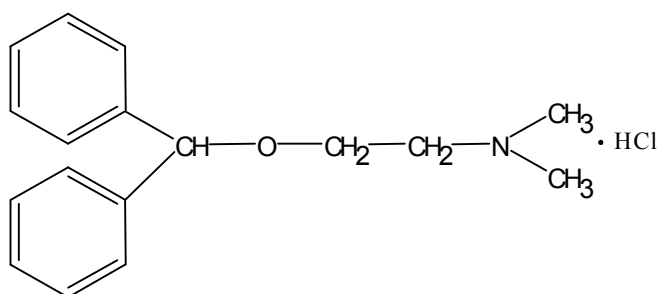
1мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,02728 г новокаина, которого в препарате должно быть не менее 99,5%.

### **Solutio Dimedroli 1% pro injectionibus**

#### **Раствор Димедрола 1% для инъекций**

**Состав.** 1 мл препарата содержит 0,01 г димедрола.

N, N-диметил-2 - (дифенилметокси) этиламина гидрохлорид



**C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO · HCl**

**М.м. 291,82**

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

**Количественное определение.** 2,5 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 0,01 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, встряхивают, доводят объем раствора 0,01 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 258 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 0,01 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Параллельно измеряют оптическую плотность рабочего стандартного образца (PCO) димедрола.

Содержание димедрола (X) в 1 мл препарата в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 2 \cdot 100}{D_0 \cdot 2,5 \cdot 50 \cdot 25} = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 0,064}{D_0},$$

где  $D_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора,

$D_0$  – оптическая плотность раствора PCO димедрола,

$m_0$  – масса навески PCO димедрола в граммах.

Содержание димедрола в 1 мл препарата должно быть от 0,009 до 0,011.

#### Приготовление раствора PCO димедрола.

Около 0,15 г (точная масса) димедрола помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл 0,01 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, встряхивают до полного растворения, доводят объем 0,01 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора 0,01 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

### **Magnesii sulfas**

**Магния сульфат.**

**Magnesium sulfuricum**

**Sal amarum**

**Горькая соль**

**MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O**

**М.м. 246,48**

**Описание.** Бесцветные призматические кристаллы, выветривающиеся на воздухе, горько-соленого вкуса.

**Растворимость.** Растворим в 1 ч. воды, 0,3 ч. кипящей воды. Практически не растворим в 95% спирте.

**Подлинность.** Препарат дает характерные реакции на магний и на сульфаты.

**Количественное определение.** Около 0,15 г препарата (точная масса) растворяют в 50 мл воды, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора и титруют при энергичном перемешивании 0,05 моль/л раствором трилона Б до синего окрашивания (индикатор – кислотный хром черный специальный).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 мол/л раствора трилона Б соответствует 0,01232 г магния сульфата, которого в препарате должно быть не менее 99,0% и не более 102,0%.

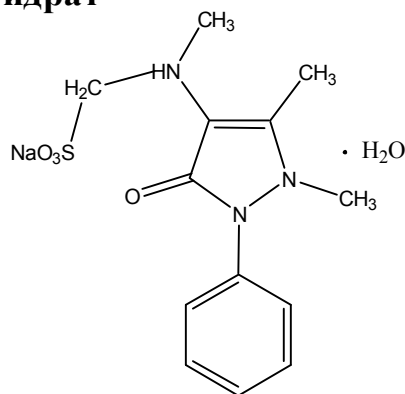
### **Analginum pro injectionibus.**

**Анальгин для инъекций.**

**Noramidopyrimethan-**

**Sulfonat-Natrium \*\***

**1-фенил-2,3-диметил-4-метил-аминопиразолон-5-N-метансульфонат натрия, моногидрат**



**C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>4</sub>S · H<sub>2</sub>O**

**М.м. 351,36**

**М.м. 333,34 (безводного)**

Препарат содержит не менее 99,0% C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>4</sub>S в пересчете на безводное вещество.

**Описание.** Белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Водные растворы при стоянии желтеют.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, умеренно в 95% этаноле, практически нерастворим в хлороформе и эфире.

**Подлинность.** Ультрафиолетовый спектр 0,002% раствора препарата в 0,1 мол/л растворе кислоты хлористоводородной в области от 245 до 280 нм имеет максимум поглощения при (258 нм ± 2) нм.

0,1 г препарата растворяют в 3 мл воды, прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной и нагревают в течение 2 мин на водяной бане; ощущается запах ангидрида сернистого. После охлаждения прибавляют 1 мл 30% раствора железа (III) хлорида. Через 2 мин появляется темно-красное окрашивание.

0,05 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл раствора железа (III) хлорида; появляется темно-синее окрашивание, переходящее в темно-зеленое, затем в желтое.

0,1 г препарата смачивают 0,1 мл воды, прибавляют 5 мл 95% этанола и 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной. После растворения препарата прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора калия йодата, раствор окрашивается в малиновый цвет, при дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и выделяется бурый осадок.

Препарат дает характерную реакцию на натрий.

**Количественное определение.** Около 0,2 г препарата (точная масса) помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл 95% этанола, 5 мл 0,01 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, перемешивают до растворения и тотчас же титруют 0,1 моль/л раствором йода до появления желтой окраски, не исчезающей в течение 30 с.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01667 г  $C_{13}H_{16}NaO_4S$ .

## **Natrii bromidum.**

**Натрия бромид.**

**Natrii bromatum**

**NaBr**

**М.м. 102,90**

**Описание.** Белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса.

Гигроскопичен.

**Растворимость.** Растворим в 1,5 ч. воды и в 10 ч. спирта.

**Подлинность.** Препарат дает характерные реакции на натрий и на бромиды.

**Количественное определение.** Около 0,2 г (точная масса), предварительно высушенного при 110°C в течение 4 часов препарата, растворяют в 20 мл воды и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – калия хромат).

1мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г NaBr, которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0% и не более 100,6%.

### **Количественное определение раствора нитрофурала (фурацилина) фотоэлектроколориметрическим методом**

**Пропись:** Раствора нитрофурала 1:5000 – 500 мл

**Количественное определение.** К 0,5 мл анализируемого раствора прибавляют пипеткой точно 7,5 мл очищенной воды, 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и перемешивают. Через 20 мин измеряют оптическую плотность ( $D_1$ ) с помощью фотоэлектроколориметра при длине волны около 450 нм в кювете толщиной слоя 3 мм. В качестве контрольного раствора используют воду. Параллельно проводят определение с 0,5 мл 0,02% стандартного раствора нитрофурала (0,0001 г) и измеряют оптическую

плотность ( $D_2$ ). Содержание нитрофураля в 1 мл препарата в граммах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 0,0001}{D_2 \cdot a},$$

где  $a$  – объем анализируемого раствора, взятый для анализа.

(Методические указания по приготовлению и контролю качества раствора для инъекций в условиях аптек: глицерина 10%, фурацилина 0,01% и 0,02%; вып.2, М., 1990.)

### **Natrii chloridum**

**Натрия хлорид**

**Natrium chloratum**

**NaCl**

**М.м. 58,44**

**Описание.** Белые кубические кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса.

**Растворимость.** Растворим в 3 ч. воды, мало растворим в спирте.

**Подлинность.** Препарат дает характерные реакции на натрий и на хлориды.

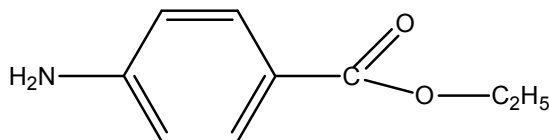
**Количественное определение.** Около 1 г препарата (точная масса) растворяют в воде в мерной колбе емкостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора разбавляют водой до 40 мл и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия).

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г NaCl, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,5%

## Anaesthesinum

Анестезин

Aethylis Aminobenzoas\*



### Этиловый эфир п-аминобензойной кислоты

М.м. 165,19

**Описание.** Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Вызывает на языке чувство онемение.

**Растворимость.** Очень мало растворим в воде, легко в спирте, эфире, хлороформе, трудно в жирных маслах и разведенной хлороводородной кислоте.

**Подлинность.** Препарат дает характерную реакцию на ароматические амины.

0,05 г препарата нагревают с 5 мл раствора натрия гидроксида и приливают 0,1 моль/л раствор йода до исчезающего желтого окрашивания; появляется запах йодоформа.

0,05 г препарата растворяют в 2 мл воды с 0,25 мл кислоты хлористоводородной разведенной и прибавляют 2 мл раствора хлорамина. Через 2 – 3 минуты добавляют 2 мл эфира и взбалтывают; эфирный слой окрашивается в оранжевый цвет.

**Количественное определение.** Около 0,2 г препарата (точная масса) растворяют в 10 мл воды и 10 мл разведенной хлористоводородной кислоты и далее поступают, как указано в статье «Novocainum». В случае применения внутренних индикаторов используют нейтральный красный или тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

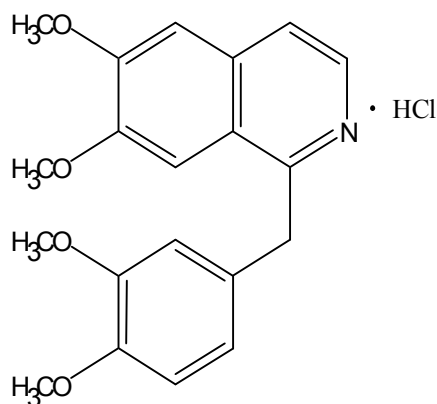
1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрата соответствуют 0,01652 г анестезина, которого в препарате должно быть не менее 99,5%.

### **Рараверини гидрохлорид**

**Папаверина гидрохлорид**

**Рараверинум гидрохлорид**

**6,7-Диметокси-1-(3,4-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид**



**$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$**

**М.м. 375,86**

**Описание.** Белый кристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса.

**Растворимость.** Медленно растворим в 40 ч. воды, мало растворим в 95% этаноле, растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

**Подлинность.** 0,05 г препарата помещают в фарфоровую чашку, смачивают 0,1 мл кислоты азотной концентрированной; появляется желтое окрашивание, которое при нагревании на водяной бане переходит в оранжевое.

К 0,1 г препарата прибавляют 1 мл концентрированной кислоты серной и нагревают; появляется фиолетовое окрашивание.

0,2 г препарата растворяют в 10 мл воды при нагревании до 60°C, прибавляют 3 мл раствора натрия ацетата и оставляют до получения кристаллов основания папаверина, которые отфильтровывают, промывают



водой и сушат при 60°C в течение 1,5 часов. Температура плавления выделенного основания 145 – 147°C.

Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.

**Количественное определение.** Около 0,5 г препарата (точная масса) растворяют в 50 мл свежеекипяченной и охлажденной воды, прибавляют 25 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор фенолфталеин )

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,0375 г папаверина гидрохлорида, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

### **Tabulettae Acidi glutaminici 0,25 et 0,5**

**Таблетки глютаминовой кислоты 0,25 г и 0,5 г**

**Состав.** Глютаминовой кислоты.....0,25 или 0,5

Вспомогательных веществ

(крахмал, тальк, кальция стеарат).....достаточное количество до получения таблетки массой 0,3 или 0,6 г

Вспомогательных веществ

ацетилфталилцеллюлоза).....достаточное количество до получения таблетки массой 0,31 г или 0,62 г

**Описание.** Таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета или белого с едва заметным желтоватым оттенком.

**Определение средней массы таблеток.** Выдерживают требования, указанные в ГФХІ, вып. 2, с. 154.

**Количественное определение.** Порошок одной растертой таблетки количественно помещают в коническую колбу емкостью 100 мл и при слабом нагревании растворяют в 50 мл свежеепрокипяченной воды. К охлажденному раствору прибавляют 0,25 мл этанольного раствора бромтимолового синего и

титруют 0,1 мол/л раствором натрия гидроксида до перехода желтой окраски в голубовато-зеленую.

1 мл 0,1 мол/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01471 г  $C_5H_9NO_4$  (глутаминовой кислоты), которой в одной таблетке должно быть 0,238-0,262 г или 0,475 – 0,525 г.

### **Tabulettae Acidi acetylsalicylici 0,25 et 0,5**

#### **Таблетки кислоты ацетилсалициловой 0,25 г или 0,5 г**

**Описание.** Таблетки белого цвета, слегка мраморные, слабокислого вкуса.

**Определение средней массы таблеток.** Выдерживают требования, указанные в ГФХІ, вып. 2, с. 154. Средняя масса таблеток 0,25 г  $\pm 7,5\%$  для дозировки 0,25 г. и  $0,5 \pm 5\%$  для дозировки 0,5 г.

**Количественное определение.** Около 0,3 г (точная масса) порошка растертых таблеток помещают в колбу вместимостью 100 мл, взбалтывают с 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину 95% этанола в течение 10 мин. Затем раствор охлаждают до 10°C и титруют с тем же индикатором 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г  $C_9H_8O_4$  (кислота ацетилсалициловая), которой соответственно должно быть от 0,238 до 0,262 г или от 0,475 до 0,525 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

## Список литературы

1. Арзамасцев А.П., Печенников В.М., Родионова Г.М., Дорофеев В.Л., Аксенова Э.Н. Анализ лекарственных смесей. – М: Компания Спутник<sup>+</sup>, 2000. – 275 с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч. – Пятигорск, 2003. – 720 с.
3. Блинникова А.А. Рефрактометрический метод в анализе лекарственных средств, концентратов, спирто-водных растворов / Под ред. проф. Е.А. Краснова. – Томск, 2002. – 36 с.
4. Блинникова А.А. Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств: Учебное пособие / Под ред. проф. Е.А. Краснова. – Томск: изд. ТПУ, 2001. – 92 с.
5. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., - М.: Медицина, 1987. – 336 с.
6. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
7. Дудко В.В., Тихонова Л.А. Анализ лекарственных веществ по функциональным группам: Учебное пособие /Под ред. Е.А. Краснова, М.С. Юсубова. – Томск: Изд. НТЛ, 2004. – 140 с.
8. Дудко В.В., Нурмухаметова К.А. Часть 1. Определение чистоты лекарственных средств химическими, физическими и физико-химическими методами. Часть 2. Титрованные растворы: Учебное пособие /Под ред. Е.А. Краснова. – Томск, 2003. – 103 с.
9. Ермилова Е.В., Кадырова Т.В. Инфракрасная спектроскопия в анализе лекарственных средств: Учебное пособие / Под ред. проф. Е.А. Краснова. – Томск: изд. ИОА СО РАН, 2004. – 80 с.
10. Краснов Е.А., Блинникова А.А. Современные хроматографические методы (ГЖХ, ВЭЖХ) в фармацевтическом анализе: Учебно-методическое пособие / Томск, 2003. – 144 с.

11. Краснов Е.А., Дудко В.В., Андреева Т.И. и др. Физико - химические методы исследования. - Томск, 1989. – 111 с.
12. Сливкин А.И., Селеменев В.Ф., Суховерхова Е.А. Физико-химические и биологические методы оценки качества лекарственных средств. Воронеж: Изд. Воронежского ун-та, 1999. – 368 с.