

СРЕДНЕЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ
ОБРАЗОВАНИЕ

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Лабораторный практикум



О. В. Тринеева
А. И. Сливкин



ЛАНЬ

E.LANBOOK.COM

О. В. ТРИНЕЕВА,
А. И. СЛИВКИН

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ

Учебное пособие



ЛАНЬ

• САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • МОСКВА • КРАСНОДАР •
• 2021 •

УДК 615.1

ББК 52.82я723

Т 67 Тринеева О. В. Контроль качества лекарственных средств гетероциклической природы. Лабораторный практикум : учебное пособие для СПО / О. В. Тринеева, А. И. Сливкин. — Санкт-Петербург : Лань, 2021. — 80 с. — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-8114-8208-5

Учебное пособие содержит 2 раздела и подробное описание 10 лабораторных работ по контролю качества лекарственных средств гетероциклической природы, необходимых для закрепления теоретического материала и приобретения практических навыков, умений и профессиональных компетенций. В пособие включены разнообразные лекарственные формы аптечного и заводского производства. Данное издание включает 7 приложений, содержащих необходимые для расчетов справочные и табличные данные, а также примерные формулы, необходимые для оформления лабораторных работ и ведения протоколов анализа. Учебное пособие разработано на кафедре фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского госуниверситета.

Для студентов среднего профессионального образования фармацевтических факультетов, обучающихся по специальности «Фармация».

УДК 615.1

ББК 52.82я723

Обложка
Ю. В. ГРИГОРЬЕВА

© Издательство «Лань», 2021
© О. В. Тринеева, А. И. Сливкин, 2021
© Издательство «Лань»,
художественное оформление, 2021

ВВЕДЕНИЕ

Дисциплина «Контроль качества лекарственных средств» изучается в рамках профессионального модуля «Изготовление лекарственных форм и проведение обязательных видов внутриаптечного контроля». По результатам освоения дисциплины в соответствии с ФГОС по специальности СПО «Фармация» обучающийся овладевает следующими общекультурными (ОК) и профессиональными компетенциями (ПК).

ОК 01. Выбирать способы решения задач профессиональной деятельности, применительно к различным контекстам.

ОК 02. Осуществлять поиск, анализ и интерпретацию информации, необходимой для выполнения задач профессиональной деятельности.

ОК 03. Планировать и реализовывать собственное профессиональное и личностное развитие.

ОК 04. Работать в коллективе и команде, эффективно взаимодействовать с коллегами, руководством, клиентами.

ОК 10. Пользоваться профессиональной документацией на государственном и иностранном языках.

ПК 2.3. Владеть обязательными видами внутриаптечного контроля лекарственных средств.

ПК 2.5. Соблюдать правила санитарно-гигиенического режима, охраны труда, техники безопасности и противопожарной безопасности, порядок действия при чрезвычайных ситуациях.

Перечень профессиональных умений и знаний, которыми должен овладеть студент после прохождения практикума:

иметь практический опыт:

— проведения обязательных видов внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.

уметь:

— пользоваться лабораторным и технологическим оборудованием;

— проводить обязательные расчеты;

— проводить обязательные виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств;

— регистрировать результаты контроля;

— интерпретировать условия хранения, указанные в маркировке лекарственных средств.

знать:

- нормативно-правовые акты по внутриаптечному контролю;
- физико-химические и органолептические свойства лекарственных средств;
- методы анализа лекарственных средств;
- виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств;
- правила оформления лекарственных средств к отпуску;
- способы выявления и порядок работы с недоброкачественными, фальсифицированными и контрафактными лекарственными средствами;
- средства измерений и испытательное оборудование, применяемые в аптечных организациях.

ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ В ЛАБОРАТОРИИ ПРАКТИКУМА ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА

1. Работать одному в лаборатории строго запрещается.
2. В лаборатории необходимо работать в белом халате и шапочке.
3. На лабораторном столе нельзя держать посторонние вещи (портфель, сумку, головной убор, одежду, книги и т. д.). Для них следует отвести специальное место.
4. В лаборатории категорически запрещается пить воду, принимать пищу, курить.
5. Работая в лаборатории, следует соблюдать тишину, чистоту и порядок на рабочем месте.
6. Приступая к анализу, необходимо предварительно ознакомиться со свойствами веществ, используемых для работы.
7. Следует внимательно читать надписи на этикетках посуды, в которой содержатся применяемые вещества. Пользоваться реактивами без этикеток (или с нечетко написанными этикетками) запрещается.
8. Нельзя брать химические вещества незащищенными руками. Сыпучие реактивы следует отбирать сухим шпателем или специальной ложкой.
9. Категорически запрещается всасывать ртом в пипетку растворы кислот, едких щелочей и аммиака.
10. Измельчение твердых гидроксидов калия, натрия, кальция, а также сульфида натрия разрешается проводить только в вытяжном шкафу. При этом необходимо надеть защитные очки и резиновые перчатки.
11. Осторожного обращения требует работа с огнеопасными веществами. Все работы с огнеопасными веществами (эфир, спирт, ацетон и др.) в лаборатории проводятся под тягой при выключенных нагревательных электроприборах. Недопустимо использовать или хранить огнеопасные вещества вблизи зажженной горелки. Категорически запрещается выливать огнеопасные вещества и содержащие их жидкости в канализацию. Все отработанные жидкости, содержащие огнеопасные вещества, должны сливаться в предназначенные для этих целей сосуды.

12. В случае воспламенения горючих жидкостей гашение пламени производить асбестовым покрывалом, огнетушителем. Универсальным средством тушения небольших количеств любых горящих веществ является песок.

13. Концентрированные кислоты, щелочи, ядовитые и сильно пахнущие вещества следует хранить в хорошо вентилируемом вытяжном шкафу. Работу с такими веществами разрешается проводить только в вытяжном шкафу. Там же производятся нейтрализация кислот аммиаком, а также работа с сероводородом. Окна вытяжного шкафа нужно поднимать на высоту, удобную для работы. При этом следует надеть защитные очки и резиновые перчатки, а при необходимости — противогаз.

14. Не пробуйте химические вещества на вкус. При исследовании запаха жидкости нужно осторожно направлять к себе ее пары легким движением ладони.

15. При разбавлении кислоты (особенно серной) необходимо осторожно, небольшими порциями, при постоянном перемешивании прибавлять ее к воде (а не наоборот!). При этом глаза должны быть защищены очками.

16. Растворение проб в кислотах или щелочах следует проводить только в вытяжном шкафу.

17. Нагревая растворы на электрической плитке или водяной бане, необходимо их перемешивать во избежание выброса кипящей жидкости в лицо.

18. Нельзя держать при нагревании пробирку или колбу отверстием к себе или в сторону стоящего рядом человека.

19. Легковоспламеняющиеся и взрывоопасные жидкости нужно обязательно хранить в металлических шкафах в количестве, не превышающем ежедневной потребности. Ключи от этих шкафов должны находиться у заведующего лабораторией.

20. Если около газовой горелки чувствуется запах газа, срочно перекройте газ, поступающий к горелкам. Войдя в лабораторию и почувствовав запах газа, выключите общую газовую магистраль и тщательно проветрите помещение. При этом категорически запрещается пользоваться спичками, а также включать электрический свет!

21. Работа с незаземленными электроприборами запрещена!

22. Будьте осторожны при работе с центрифугой. Устанавливаемые пробирки должны быть попарно уравновешены. Не прикасайтесь руками к вращающемуся ротору центрифуги. Нельзя включать центрифугу со снятой предохранительной крышкой.

23. Не выбрасывайте в раковину бумагу, фильтры, вату, стекло от разбитой химической посуды.

24. Бережно и аккуратно обращайтесь с лабораторной посудой, приборами и предметами оборудования. Старайтесь разумно расходовать реактивы, воду, газ и электроэнергию.

25. Перед уходом из лаборатории обязательно вымойте руки с мылом и вытрите их чистым полотенцем.

26. Уходя из лаборатории, проверьте, выключены ли вода, газ и электроэнергия на вашем рабочем месте.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ РАБОТЕ В ЛАБОРАТОРИИ И ОКАЗАНИЕ ПЕРВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

При выполнении лабораторных работ помимо правил техники безопасности при работе в химической лаборатории необходимо знать и меры оказания первой медицинской помощи при несчастных случаях.

При порезе рук стеклом надо прежде всего удалить пинцетом кусочки стекла из раны, затем смазать рану спиртовым раствором йода (или раствором Люголя), прикрыть кусочком марли и ваты и наложить повязку. При небольшом ранении после обработки раствором йода рану можно закрыть кусочком лейкопластыря. Если кровотечение сразу не прекращается, следует приложить кусочек кровоостанавливающей ваты. Ее можно приготовить в лаборатории, пропитав гигроскопическую вату 10%-ным раствором хлорида железа или 3%-ным раствором пероксида водорода. При сильном кровотечении, связанном с ранением более крупных кровеносных сосудов, надо временно перетянуть руку эластичным жгутом из резиновой трубки, отправить больного в травматологический пункт или вызвать скорую помощь.

При термических ожогах необходимо сразу смочить обожженное место 5%-ным раствором танина в 40%-ном этиловом спирте. Лучше наложить небольшой компресс из ваты или марли, смоченной этим раствором.

При химических ожогах кислотами промывают пораженный участок водой, а затем 1–2%-ным раствором гидрокарбоната натрия. Можно наложить компресс из ваты или марли, смоченной 1%-ным раствором гидрокарбоната натрия. При ожогах крепкими щелочами промывают пораженный участок водой, а затем 1%-ным раствором уксусной или лимонной кислот, можно также наложить компресс, смоченный указанными кислотами.

Если кислота или щелочь попала в глаз, его следует тщательно промыть водой, а затем 2%-ным раствором гидрокарбоната натрия или 2%-ным раствором борной кислоты.

При ожогах кожи бромом следует быстро смыть его большим количеством этилового спирта и смазать пораженное место мазью от ожогов.

При ожогах жидким фенолом следует растереть побелевший участок кожи глицерином, пока не восстановится нормальный цвет кожи. Затем промыть пораженный участок водой и наложить компресс из ваты, смоченной глицерином. Если своевременно не принять указанных мер, то могут образоваться долго не заживающие раны. При ожогах горячими органическими растворителями необходимо промыть обожженное место, чаще всего этиловым спиртом (но не водой). В случае отравления хлором, бромом, оксидами азота следует длительно вдыхать раствор аммиака, затем выйти на свежий воздух и выпить молока.

При возникновении пожара в лаборатории необходимо сразу же отключить вентиляцию и электроэнергию. Принять все меры к ликвидации очага загорания. При необходимости воспользоваться огнетушителями или вызвать пожарную команду (телефон 01).

В случае воспламенения одежды необходимо немедленно набросить на пострадавшего халат или одеяло, сбив пламя.

При сильных ожогах, ранениях и отравлениях после оказания первой медицинской помощи пострадавшего следует немедленно отправить в медицинское учреждение.

Перевязочный материал и лекарственные средства всегда должны находиться в аптечке.

ПРОВЕДЕНИЕ ЛАБОРАТОРНОЙ РАБОТЫ

Прежде чем приступить к выполнению лабораторной работы, необходимо внимательно ознакомиться с методикой проведения анализа лекарственного препарата, провести предварительные расчеты, организовать рабочее место: подготовить лабораторную посуду, химические реактивы. Для качественных реакций используют пробирки, часовые стекла, фарфоровые чашки; для количественного определения лекарственных веществ титриметрическими методами — конические колбы Эрленмейера. Растворы точной концентрации готовят с помощью мерных колб, цилиндров, пипеток. Результаты каждого лабораторного занятия оформляются в виде протокола анализа или аналитического паспорта (см. приложение 1).

РАЗДЕЛ 1. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Лабораторная работа № 1 Контроль качества лекарственных средств, производных нитрофурана

Изучаемые лекарственные средства:

Фурацилин (нитрофурал) — Furacilinum (Nitrofuralum).

Задание 1. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Раствор фурацилина 0,02% — 10 мл

Натрий хлорид 0,09

Solutio Furacilini 0,02% — 10 мл

Natrii chloridi 0,09

Нормативная документация: приказ МЗРФ № 751н.

Провести органолептический, физический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Фурацилин. К 0,5 мл раствора прибавляют 2–3 капли раствора натрия гидроксида; появляется оранжево-красное окрашивание.

Натрий-ион. Графитовую палочку, смоченную раствором, вносят в бесцветное пламя; пламя окрашивается в желтый цвет.

Хлорид-ион. К 3–5 каплям раствора прибавляют по 3–5 капель разведенной кислоты азотной и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Количественное определение

1. *Фурацилин.* 2 мл 0,01 М раствора йода помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 2 капли раствора натрия гидроксида (до обесцвечивания йода), 2 мл испытуемого раствора, перемешивают, закрывают пробкой и оставляют на 2–3 мин в темном месте. Затем к раствору прибавляют 2 мл разведенной кислоты серной и выделившийся йод оттитровывают 0,01 М раствором натрия тиосульфата (индикатор — раствор крахмала, добавляют к концу титрования). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора йода соответствует 0,0004954 г фурацилина.

Содержание фурацилина в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{(V_k - V_o) \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V_k — объем натрия тиосульфата, пошедший на титрование в контрольном опыте, мл;

V_o — объем натрия тиосульфата, пошедший на титрование в основном опыте, мл;

K — поправочный коэффициент 0,01 М раствора натрия тиосульфата;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — объем лекарственной формы по прописи, мл.

2. *Натрий хлорид*. К 1 мл раствора прибавляют 1 каплю раствора калия хромата и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

Содержания натрия хлорида в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V — объем раствора серебра нитрата, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 раствора серебра нитрата;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — объем лекарственной формы по прописи, мл.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 2. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Фурацилин 0,002

Раствор кислоты борной 2% — 10 мл

Furacilini 0,002

Solutio Acidi borici 2% — 10 ml

Нормативная документация: приказ МЗРФ № 751н.

Провести органолептический, физический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Фурацилин. К 0,5 мл раствора прибавляют 0,5–1 мл 10%-ного раствора натрия гидроксида. Появляется оранжево-красное окрашивание.

Кислота борная. 5–6 капель раствора помещают в фарфоровую чашку и выпаривают досуха. После охлаждения к остатку прибавляют 1–2 мл 95%-ного спирта и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой.

Количественное определение

1. **Фурацилин.** К 0,5 мл раствора прибавляют 6 мл воды, 3,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и перемешивают. Через 15–20 мин оптическую плотность окрашенного раствора измеряют на фотоэлектроколориметре при длине волны 450 нм (светофильтр № 3). В качестве контрольного раствора используют воду. Параллельно измеряют оптическую плотность эталонного раствора, содержащего 0,5 мл стандартного 0,2%-ного раствора, приготовленного аналогично испытываемому раствору.

Содержание фурацилина в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{A_x \times C_0 \times P}{A_0 \times a},$$

где A_x — оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 — оптическая плотность эталонного раствора;

a — объем раствора, взятый для анализа, мл (10);

C_0 — количество фурацилина в эталонном растворе, г (0,002);

P — объем лекарственной формы, мл.

2. **Кислота борная.** К 0,5 мл раствора прибавляют 2 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, 2–3 мл глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания. Затем к раствору добавляют еще 1–2 мл нейтрализованного глицерина и, если окраска при этом исчезает, снова титруют до появления розовой окраски. Добавление глицерина и титрование натрия гидроксидом продолжают до тех пор, пока розовая окраска не перестанет исчезать.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,006183 г кислоты борной.

Содержание кислоты борной в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V — объем раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора натрия гидроксида;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — объем лекарственной формы по прописи, мл.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 3. Оценить качество лекарственной субстанции:

Фурацилин (Furacilinum)

Нормативная документация: ФСП 000758-130114.

Провести органолептический и химический контроль данной лекарственной субстанции.

Органолептический контроль. Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок, без запаха.

Подлинность (качественные реакции)

Раствор 0,01 г препарата в 10%-ном растворе натрия гидроксида должен иметь оранжево-красное окрашивание. При нагревании полученного раствора до кипения выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху или по посинению красной лакмусовой бумаги, внесенной в пары кипящей жидкости.

Количественное определение

Йодометрическое определение фурацилина. Около 0,02 г препарата (т. н.) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1 г хлорида натрия, 70 мл воды и растворяют при нагревании до 70–80°C на водяной бане. Охлажденный раствор доводят водой до метки и перемешивают. 5 мл 0,01 моль/л раствора йода помещают в колбу вместимостью 50 мл с притертой пробкой, прибавляют 0,1 мл (2 капли) раствора $NaOH$ и вносят 5 мл приготовленного раствора фурацилина. Оставляют на 1–2 минуты в темном месте. Затем к раствору прибавляют 2 мл H_2SO_4 разведенной и выделившийся йод титруют 0,01 моль/л раствором натрия тиосульфата. Индикатор — крахмал. Параллельно проводят контрольный опыт (5 мл 0,01 М р-ра йода + 0,1 мл раствора $NaOH$ + 2 мл H_2SO_4 разведенной).

1 мл 0,01 моль/л раствора йода соответствует 0,0004954 г фурацилина, которого в субстанции должно быть не менее 97,5%.

Содержание фурацилина в субстанции X (%) вычисляют по формуле

$$X = \frac{(V_k - V_o) \times K \times T \times W \times 100}{a \times V_a},$$

где a — навеска фурацилина, г;

V_k — объем натрия тиосульфата, пошедший на титрование в контрольном опыте, мл;

V_o — объем натрия тиосульфата, пошедший на титрование в основном опыте, мл;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

K — поправочный коэффициент 0,01 М раствора натрия тиосульфата;

W — объем мерной колбы (100 мл);

V_a — объем аликвоты (5 мл).

Оформить аналитический паспорт. Сделать заключение о качестве субстанции.

Лабораторная работа № 2

Анализ производных пиразола

Изучаемые лекарственные средства:

Феназон (антипирин) — *Phenazonum (Antipyrinum)*

Метамизол-натрий (анальгин) — *Metamizolum natrium (Analginum)*

Фенилбутазон (бутадион) — *Phenylbutazonum (Butadionum)*

Задание 1. Выполнить фармакопейный анализ таблеток анальгина: оценить внешний вид, среднюю массу таблеток, установить подлинность и провести количественное определение анальгина в данной лекарственной форме.

Таблетки анальгина 0,5 г

Tabulettae Analgini 0,5 g

Состав:

Одна таблетка анальгина 0,5 г

Вспомогательных веществ (сахара-рафинада, крахмала картофельного, кальция стеарата, талька) до получения таблетки массой 0,55 г.

Нормативная документация: ГФ РФ XIV издания, том 3 ФС 3.1.0071.18.

Описание. Таблетки белого или слегка желтоватого цвета, горьковатого вкуса.

Подлинность (качественные реакции)

1. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,25 г метамизола натрия, встряхивают в течение 1 мин с 5 мл воды и фильтруют. К 2 мл полученного раствора прибавляют 5 мл спирта 96%-ного, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%-ной и 5 мл калия йодата раствора 0,1 М; раствор должен окраситься в малиновый цвет: при дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и образуется бурый осадок.

2. К навеске порошка растертых таблеток, содержащей 0,1 г метамизола натрия, приливают 3 мл воды, перемешивают, прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 10%-ной, выдерживают 2 мин на кипящей водяной бане. Должен ощущаться запах. После охлаждения прибавляют 1 мл железа (III) хлорида раствора 30%-ного. Через 2 мин должно появиться темно-красное окрашивание.

Определение средней массы

Определение средней массы таблетки и отклонения от средней массы (по ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм») ГФ РФ XIV издания.

Количественное определение

Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,5 г метамизола натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды, взбалтывают в течение 1 мин, доводят объем раствора спиртом 96%-ным до метки, перемешивают и фильтруют. 25 мл фильтрата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и титруют 0,05 М раствором йода до появления желтой окраски раствора, не исчезающей в течение 30 с.

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 0,01757 г метамизола натрия.

Содержание аналгина в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P \times V_k}{a \times V_a},$$

где a — масса растертых таблеток, взятая для определения, г;

V — объем раствора йода, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1M раствора I_2 ;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

V_k — объем мерной колбы, взятой для разведения, мл;

V_a — объем фильтрата, мл;

P — средняя масса таблетки, г.

Содержание не менее 90,0% и не более 110,0% от заявленного содержания метамизол-натрия.

Оформить аналитический паспорт. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 2. Выполнить фармакопейный анализ раствора анальгина для инъекций: оценить внешний вид лекарственной формы, определить номинальный объем содержимого ампулы, установить подлинность и провести количественное определение анальгина в данной лекарственной форме методом йодометрии.

Раствор анальгина 25% и 50% для инъекций

Solutio Analgini 25% et 50% pro injectionibus

Состав:

Анальгин 250 г или 500 г

Вода для инъекций до 1 л

Нормативная документация: ГФ РФ XIV издания, ФС 3.1.0070.18.

Описание. Прозрачная, бесцветная или желтоватая жидкость.

Подлинность (качественные реакции)

1. Объем препарата, соответствующий 0,1 г субстанции метамизол-натрия, доводят водой до 10 мл, прибавляют 1 мл хлорида железа (III) раствора 3%-ного. Должно появиться темно-синее окрашивание, переходящее сначала в темно-зеленое, а затем в желтое.

2. Объем препарата, соответствующий 0,1 г субстанции метамизол-натрия, доводят водой до 1 мл, перемешивают, прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%-ной, выдерживают 2 мин на кипящей водяной бане. Должен ощущаться запах сернистого ангидрида. После охлаждения прибавляют 1 мл железа (III) хлорида раствора 30%-ного. Через 2 мин должно появляться темно-красное окрашивание.

Извлекаемый объем

Не менее номинального ОФС

1.4.2.0003.15 «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения» ГФ РФ XIV издания.

Количественное определение

Объем препарата, соответствующий 2,5 г метамизол-натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора спиртом 96%-ным до метки. Содержание колбы тщательно перемешивают. Непосредственно перед титрованием к 10 мл полученного раствора прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%-ной и быстро перемешивают. Раствор немедленно титруют при постоянном перемешивании 0,05 М раствором йода.

В начале титрования (около 10 мл) раствор йода прибавляют по 1–2 мл, перемешивая до исчезновения желтого окрашивания, в конце титрования раствор йода прибавляют по каплям до слабо-желтого окрашивания, не исчезающего в течение 1 мин. Время титрования не должно превышать 2,5 мин.

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 0,01757 г метамизол-натрия.

Содержание аналгина в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P \times V_k}{a \times V_a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V — объем раствора йода, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора I_2 ;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

V_k — объем мерной колбы, взятый для разведения, мл;

V_a — объем аликвоты, взятый для титрования, мл;

P — объем лекарственной формы (1 мл).

Содержание не менее 90,0% и не более 110,0% от заявленного содержания метамизол-натрия.

Оформить аналитический паспорт. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 3. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Анальгин 0,75 Analgini 0,75

Натрия бромид 3,0 Natrii bromidi 3,0

Раствор глюкозы 40% — 200,0 мл

Solutionis Glucosi 40% — 200,0 ml

Нормативная документация: приказ МЗРФ № 751н.

Провести органолептический и химический контроль данной лекарственной субстанции.

Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность (качественные реакции)

Анальгин. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной разведенной и кипятят несколько минут. Влажная фильтровальная бумага, пропитанная раствором йода, обесцвечивается выделяющимися парами сернистого газа.

Натрия бромид. К 0,05 мл испытуемого раствора прибавляют 1 мл воды, 0,5 мл кислоты азотной разведенной и 0,1 мл раствора серебра нитрата, выпадает желтоватый осадок.

Глюкоза. К 0,5 мл исследуемого раствора прибавляют 1–2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется осадок кирпично-красного цвета.

Количественное определение

1. *Йодометрическое определение анальгина.* 5 мл микстуры титруют 0,1 моль/л раствором йода до слабо-желтого окрашивания (без индикатора).

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01757 г анальгина.

Содержание анальгина в лекарственной форме X (г) вычисляют по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем лекарственной формы, взятый на анализ, мл;

V — объем титранта, пошедший на титрование, мл;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М р-ра йода;

P — объем лекарственной формы, мл.

2. *Аргентометрическое определение натрия бромида по Фаянсу.*

1 мл исследуемого раствора разбавляют водой до 10 мл, прибавляют 0,2 мл бромфенолового синего и по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания, и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г натрия бромида.

Содержание натрия бромид в лекарственной форме X (г) вычисляют по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем лекарственной формы, взятый на анализ, мл;

V — объем титранта, пошедший на титрование, мл;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М р-ра нитрата серебра;

P — объем лекарственной формы, мл.

Рефрактометрический метод определения глюкозы. Измеряют показатель преломления воды, а затем лекарственной формы.

Содержание глюкозы в лекарственной форме X (г) вычисляют по формуле

$$X = \frac{[n - (n_0 + C_1 \times F_1 + C_2 \times F_2)] \times P \times 1,11}{F \times 100 \times a},$$

где n — показатель преломления анализируемого раствора при 20°C;

n_0 — показатель преломления воды при 20°C;

F_1 (NaBr) — фактор прироста показателя преломления 1% раствора натрия бромид, равный 0,00134;

C_1 (NaBr) — концентрация натрия бромид в растворе, найденная аргентометрическим методом, в %;

F_2 (анальгин) — фактор прироста показателя преломления раствора анальгина, равный 0,00194;

C_2 (анальгин) — концентрация анальгина, найденная йодометрическим методом, в %;

1,11 — коэффициент пересчета на глюкозу, содержащую 1 молекулу кристаллизационной воды;

F (глюкоза) — фактор прироста показателя преломления раствора безводной глюкозы, равный 0,00142.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Лабораторная работа № 3

Анализ производных имидазола и бензимидазола

Изучаемые лекарственные средства:

Пилокарпин гидрохлорид — Pylocarpini hydrochloridum

Бендазола гидрохлорид (дибазол) — Bendazoli hydrochloridum (Dibazolum)

Задание 1. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Дибазол 0,03

Сахар 0,2

Bendazoli hydrochloridi 0,03

Saccari 0,2

Нормативная документация: приказ МЗРФ №751н.

Провести органолептический, физический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Дибазол.

1. К 0,03 г порошка прибавляют 1–2 капли 3%-ного спиртового раствора кобальта нитрата; появляется голубое окрашивание.

2. 0,03 г порошка растворяют в 2 мл воды, прибавляют 2–3 капли разведенной кислоты хлороводородной, 3–4 капли 0,1 М раствора йода и взбалтывают; образуется красновато-серебристый осадок.

Сахар. К 0,01 г порошка прибавляют 1–2 мл разведенной кислоты хлороводородной, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение 1 мин; появляется красное окрашивание.

Количественное определение

Дибазол. 0,10 г порошка растворяют в 1–2 мл воды, прибавляют 2 мл хлороформа, 6–7 капель фенолфталеина и титруют при взбалтывании 0,02 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания водного слоя.

1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,004894 г дибазола.

Содержание дибазола в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — навеска порошка, взятая для определения, г;

V — объем раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,02 М раствора натрия гидроксида;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — средняя масса порошка, г.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 2. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Раствор пилокарпина гидрохлорида 1% — 5 мл

Solutio Pylocarpini hydrochloridi 1% — 5 ml

Нормативная документация: приказ МЗРФ №751н.

Провести органолептический, физический и химический контроль лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Пилокарпина гидрохлорид.

1. К 0,2 мл раствора прибавляют 0,1 мл кислоты серной разведенной, 1 мл раствора водорода пероксида, 0,1 мл раствора калия бихромата, 1 мл хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет.

2. К 0,2 мл раствора прибавляют по 0,1 мл кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата. Появляется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Количественное определение

Пилокарпина гидрохлорид.

Аргентометрический метод (Фаянса). К 0,5 мл раствора прибавляют 2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания (1–2 капли) и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания (V).

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,024472 г пилокарпина гидрохлорида.

Содержание пилокарпина гидрохлорида в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V — объем раствора серебра нитрата, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора серебра нитрата, мл;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — объем лекарственной формы по прописи, мл.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

РАЗДЕЛ 2. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Лабораторная работа № 1 Анализ производных никотиновой кислоты

Изучаемые лекарственные средства:

Кислота никотиновая — *Acidum nicotinicum*

Никотинамид — *Nicotinamidum*

Задание 1. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Кислота никотиновая 1,0

Натрия гидрокарбонат 0,7

Вода очищенная до 100 мл

Acidi nicotini 1,0

Natrii hydrocarbonatis 0,7

Aquae purificatae ad 100 ml

Нормативная документация: приказ МЗРФ №751н.

Провести органолептический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Кислота никотиновая. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 2 кристалла меди ацетата; появляется сине-голубой осадок.

Натрия гидрокарбонат.

1. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 1–2 капли разведенной кислоты хлороводородной; наблюдается выделение пузырьков газа.

2. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 5 капель раствора магния сульфата; при нагревании в течение 1 мин появляется творожистый осадок.

Количественное определение

Кислота никотиновая. 5 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина, 0,1 М раствора натрия гидроксида до розового окрашивания, 5 мл 5%-ного раствора меди сульфата и оставляют на 10 мин, после чего доводят объем раствора водой до метки. Раствор фильтруют, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. 25 мл фильтрата помещают в коническую колбу с притертой пробкой емкостью 100 мл, прибавляют 5 мл разведенной кислоты хлороводородной, 1 г калия

йодида, колбу закрывают пробкой и оставляют в темном месте на 10 мин. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,02462 г кислоты никотиновой.

Содержание кислоты никотиновой в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{(V_k - V_o) \times K \times T \times P \times W}{a \times V_a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V_k — объем натрия тиосульфата, пошедший на титрование в контрольном опыте, мл;

V_o — объем натрия тиосульфата, пошедший на титрование в основном опыте, мл;

V_a — объем фильтрата, мл;

W — объем разведения, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора натрия тиосульфата;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — объем лекарственной формы по прописи, мл.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Лабораторная работа № 2

Анализ производных оксиметилпиридина

Изучаемые лекарственные средства:

Пиридоксина гидрохлорид — Pyridoxini hydrochloridum.

Задание 1. Выполнить фармакопейный анализ таблеток пиридоксина гидрохлорида: оценить внешний вид, среднюю массу таблеток, установить подлинность и провести количественное определение пиридоксина гидрохлорида в данной лекарственной форме.

Таблетки пиридоксина гидрохлорида 0,01 г

Tabulettae Pyridoxini hydrochloridi 0,0 g

Состав:

Пиридоксин гидрохлорид 0,01 г

Вспомогательных веществ до получения средней массы таблетки 0,1 г

Нормативная документация: ФСП 42-00300144-00.

Описание: таблетки белого цвета, допускается незначительная мраморность, кисло-горького вкуса.

Определение средней массы

Определение средней массы таблетки и отклонения от средней массы (по ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм») ГФ РФ XIV издания.

Подлинность (качественные реакции)

1. 0,1 г порошка растертых таблеток растворяют в 5 мл воды, фильтруют. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл воды, 2 мл аммиачного буферного раствора, 1 мл раствора 2,6-дихлорхинонхлоримида. 2 мл бутилового спирта и встряхивают в течение 1 мин. в слое бутилового спирта появляется голубое окрашивание.

2. К 1 мл того же раствора прибавляют 2 капли раствора железа (III) хлорида; появляется красное окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной разведенной.

3. К 1 мл того же раствора прибавляют по 5 капель кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок.

Количественное определение

Алкалиметрическое определение пиридоксина гидрохлорида. Около 0,5 г порошка растертых таблеток (т. н.) растворяют в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки, фильтруют. К 20 мл полученного раствора прибавляют 2–3 капли раствора бромтимолового синего и титруют раствором натрия гидроксида (0,01 моль/л) до первого появления голубой окраски.

1 мл 0,01 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 0,002056 г пиридоксина гидрохлорида, которого должно быть от 0,009 до 0,011 г в пересчете на среднюю массу таблетки.

Содержание пиридоксина гидрохлорида в 1 таблетке X (г) вычисляют по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times W \times P}{a \times V_a},$$

где a — навеска порошка растертых таблеток, г;

V — объем титранта, пошедший на титрование, мл;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

K — поправочный коэффициент титранта;

W — объем мерной колбы, взятой для разведения, мл;

V_a — объем аликвоты, взятой на титрование, мл;

P — средняя масса таблетки, г.

Оформить аналитический паспорт. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 2. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Пиридоксина гидрохлорид 0,005

Сахар 0,2

Pyridoxini hydrochloridi 0,005

Sacchari 0,2

Нормативная документация: приказ МЗРФ №751н.

Провести органолептический, физический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Пиридоксина гидрохлорид. 0,01 г препарата растворяют в 10 мл воды. К 1 мл раствора прибавляют 2 капли раствора железа (III) хлорида; появляется оранжево-красное окрашивание, исчезающее при добавлении разведенной кислоты серной.

Сахар.

1. К 0,01 г порошка прибавляют по 1–2 капли воды, раствора натрия гидроксида и кобальта нитрата; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

2. К 0,01 г порошка прибавляют 1–2 мл разведенной кислоты хлороводородной, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение 1 мин; появляется красное окрашивание.

Количественное определение

Пиридоксина гидрохлорид. Около 0,2 г препарата (точная навеска) переносят в коническую колбу и растворяют в 20 мл воды. Прибавляют 2–3 капли раствора бромтимолового синего и титруют 0,01 М раствором натрия гидроксида до первого появления голубой окраски.

1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,002056 г пиридоксина гидрохлорида.

Содержание пиридоксина гидрохлорида в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — навеска порошка, взятая для определения, г;

V — объем раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,01 М раствора натрия гидроксида;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — средняя масса порошка, г.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Лабораторная работа № 3

Анализ производных изоникотиновой кислоты

Изучаемые лекарственные средства:

Изониазид — *Isoniazidum*.

Задание 1. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Раствор изониазида 10% — 100 мл

Solutio Isoniazidi 10% — 100 ml

Нормативная документация: приказ № 751н.

Провести органолептический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Изониазид.

1. К 1 мл препарата прибавляют 4 мл воды и 0,25 мл раствора меди сульфата, образуется осадок голубого цвета; при встряхивании раствор также окрашивается в голубой цвет. При нагревании до 55°C раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета, и выделяются пузырьки газа (гидразин).

2. К 0,1 мл препарата прибавляют 2 мл воды и 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата; появляется осадок серого цвета, а при нагревании на водяной бане на стенках пробирки образуется серебряное зеркало.

Количественное определение

1. *Перманганатометрическое определение.* 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. 3 мл полученного раствора помещают в колбу для титрования, приливают 2 мл воды, 1 мл ки-

слоты серной концентрированной и титруют раствором 0,1 моль/л калия перманганата до устойчивой розовой окраски.

1 мл 0,1 моль/л раствора $KMnO_4$ соответствует 0,003428 г изониазида.

Содержание изониазида в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P \times W}{a \times V_a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V — объем раствора калия перманганата, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора калия перманганата;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

W — объем мерной колбы, взятый для разведения, мл;

V_a — объем аликвоты, взятый для титрования, мл;

P — объем лекарственной формы по прописи, мл.

2. *Йодометрическое определение.* 10 мл раствора, приготовленного в предыдущем опыте, помещают в колбу для титрования вместимостью 200 мл, растворяют в 50 мл воды, прибавляют 1 г гидрокарбоната натрия, 25 мл 0,1 моль/л раствора йода, закрывают пробкой и оставляют на 30 мин при 38–40°C в темном месте. После этого ставят на 10 мин в баню со льдом и затем прибавляют небольшими порциями 10 мл смеси одного объема концентрированной кислоты хлороводородной с двумя объемами воды (кислота хлороводородная разведенная). Титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор — крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,003428 г изониазида.

Содержание изониазида в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{(V_k - V_0) \times K \times T \times P \times W}{a \times V_a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V_k — объем натрия тиосульфата, пошедший на титрование в контрольном опыте, мл;

V_0 — объем натрия тиосульфата, пошедший на титрование в основном опыте, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора тиосульфата натрия;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

W — объем разведения, мл;

V_a — объем аликвоты, взятый для титрования, мл;

P — объем лекарственной формы по прописи, мл.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 2. Оценить качество лекарственной субстанции:

Изониазид — *Isoniazidum*

Нормативная документация: НД 42-11319-00.

Провести органолептический и химический контроль данной лекарственной субстанции.

Органолептический контроль. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Подлинность (качественные реакции)

1. К 0,01–0,05 г лекарственного вещества прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл 95%-ного этанола и кипятят в течение 2–3 мин. После охлаждения прибавляют 2 капли раствора натрия гидроксида и наблюдают эффект реакции (красно-бурое окрашивание, переходящее в красновато-коричневое).

2. 0,02–0,03 г лекарственного вещества растворяют в 0,5 мл воды, прибавляют 2–3 капли раствора меди (II) сульфата, перемешивают и наблюдают эффект реакции. Затем прибавляют 2–3 капли раствора аммония роданида и вновь наблюдают эффект.

3. 0,1 г лекарственного вещества нагревают с 2 мл раствора натрия гидроксида. Наблюдают эффект реакции.

4. 0,05 г лекарственного вещества растворяют в 0,5 мл воды, прибавляют 1–2 капли реактива Драгендорфа и наблюдают эффект реакции.

5. 0,02 г лекарственного вещества растворяют в 1 мл воды и прибавляют 2–3 капли раствора меди (II) сульфата, образуется голубой осадок, при встряхивании раствор окрашивается в голубой цвет. При нагревании раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета и выделяются пузырьки газа.

6. 0,01 г лекарственного вещества растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата; образуется желтоватый осадок, который при нагревании на водяной бане темнеет и на стенках пробирки образуется серебряное зеркало.

Количественное определение

Около 0,25 г изониазида (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора в колбе тем же растворителем до 100 мл. К 20 мл полученного раствора прибавляют 100 мл воды, 20 мл раствора соляной кислоты, 0,2 г бромиды калия и медленно титруют при постоянном перемешивании раствором 0,0167 М раствором бромата калия, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора метилового красного в этаноле, до исчезновения красного окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 моль/л раствора бромата калия соответствует 0,003429 г изониазида, которого в пересчете на сухое вещество должно быть от 99% до 101%.

Содержание изониазида в субстанции X (%) вычисляют по формуле

$$X = \frac{(V_k - V_o) \times K \times T \times W \times 100 \times 100}{a \times V_a \times (100 - B)},$$

где a — навеска субстанции, взятая на анализ, г;

V_k — объем титранта, пошедший на титрование в контрольном опыте, мл;

V_o — объем титранта, пошедший на титрование в основном опыте, мл;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

K — поправочный коэффициент титранта;

B — потеря в массе при высушивании (не более 0,5%);

W — объем мерной колбы, взятой для разведения, мл;

V_a — объем аликвоты, взятой на титрование, мл.

Оформить аналитический паспорт. Сделать заключение о качестве субстанции.

Лабораторная работа № 4

Анализ витаминов гетероциклического ряда (производные пиримидин-тиазола)

Изучаемые лекарственные средства:

Тиамин бромид — *Thiamini bromidum*

Тиамин хлорид — *Thiamini chloridum*

Задание 1. Оценить качество лекарственной формы, применяемой в детской практике:

Тиамин бромид 0,005

Сахар 0,2

Thiamini bromidi 0,005

Sacchari 0,1

Нормативная документация: приказ МЗРФ №751н.

Провести органолептический, физический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Тиамин бромид. К 0,01 г смеси прибавляют 0,5 мл воды, 2–3 капли 10%-ного раствора натрия гидроксида, 2–3 капли 5%-ного раствора гексацианоферрата калия, 0,5 мл хлороформа и взбалтывают. Наблюдается сине-фиолетовое свечение хлороформного слоя в УФ-свете.

Сахар. К 0,01–0,02 г смеси прибавляют 1–2 мл разведенной кислоты хлороводородной, несколько кристаллов резорцина и кипятят 1 мин. Появляется красное окрашивание.

Количественное определение

Тиамин бромид. К 0,5 г порошка (т. н.) прибавляют 3 мл воды очищенной, 2–3 капли фенолфталеина и титруют раствором 0,02 М натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,008704 г тиамин бромида.

Содержание тиамин бромида в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — навеска порошка, взятая для определения, г;

V — объем раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,02 М раствора натрия гидроксида;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — средняя масса порошка, г.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Лабораторная работа № 5

Анализ производных бензилизохинолина

Изучаемые лекарственные средства:

Папаверина гидрохлорид — *Papaverini hydrochloridum*

Дротаверина гидрохлорид — *Drotaverini hydrochloridum*

Задание 1. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Папаверина гидрохлорид 0,02

Анальгин 0,25

Papaverini hydrochloridi 0,02

Analgini 0,25

Нормативная документация: приказ МЗРФ № 751н.

Провести органолептический, физический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Папаверина гидрохлорид. К 0,01 г порошка прибавляют 1–2 капли раствора формальдегида в концентрированной кислоте серной (р. Марки) и слабо нагревают на водяной бане; появляется фиолетовое окрашивание.

Анальгин. 0,03 г порошка растворяют в 1 мл воды. К 4–5 каплям раствора прибавляют 2–3 капли разведенной кислоты хлороводородной и 1–2 капли раствора хлорамина; появляется синее окрашивание.

Количественное определение

Папаверина гидрохлорид. К 0,15 г порошка прибавляют 1 мл свежепрокипяченной охлажденной воды, 2 мл 96% этанола, нейтрализованного по фенолфталеину, 2–3 капли фенолфталеина и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,007517 г папаверина гидрохлорида.

Содержание папаверина гидрохлорида в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — навеска порошка, взятая для определения, г;

V — объем раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,02 М раствора натрия гидроксида;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — средняя масса порошка, г.

Анальгин. К 0,05 г порошка прибавляют 1–2 мл воды, 5 мл этанола, 1 мл разведенной кислоты хлороводородной и титруют 0,1 М раствором йода до желтого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 0,01667 г анальгина.

Содержание анальгина в лекарственной форме $X(\text{г})$ рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — навеска порошка, взятая для определения, г;

V — объем раствора йода, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора йода;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — средняя масса порошка, г.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 2. Выполнить фармакопейный анализ таблеток «Но-шпа»: оценить внешний вид, среднюю массу таблеток, установить подлинность и провести количественное определение дротаверина гидрохлорида в данной лекарственной форме.

Таблетки дротаверина гидрохлорида (Но-шпа)

Tabulettae Drotaverini hydrochloridi (No-spanum)

Состав:

Дротаверина гидрохлорид 0,04 г

Вспомогательных веществ до получения таблетки средней массой 0,14 г

Нормативная документация: ФСП 42-0054097206.

Провести органолептический, физический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

1. К 0,01 г порошка растертых таблеток прибавляют 3–5 капель концентрированной азотной кислоты и 4–5 капель концентрированной серной кислоты. Появляется желтое окрашивание, переходящее в оранжевое.

2. К 0,01 г порошка растертых таблеток на фарфоровой чашке прибавляют 2–3 капли раствора аммония ванадата в концентрированной серной кислоте и 2–3 капли воды, появляется фиолетовое окрашивание.

Определение средней массы

Определение средней массы таблетки и отклонения от средней массы (по ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм») ГФ РФ XIV издания.

Количественное определение

Алкалиметрическое титрование. Около 0,15 г порошка растертых таблеток (т. н.) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят водой до метки, тщательно перемешивают, добиваясь максимального растворения, фильтруют, отбирают аликвоту 15 мл, переносят в колбу для титрования, добавляют 3 мл хлороформа и титруют раствором натрия гидроксида (0,02 моль/л) до розового окрашивания (индикатор — фенолфталеин).

1 мл 0,02 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 0,008677 г дротаверина гидрохлорида.

Содержание дротаверина в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P \times W}{a \times V_a},$$

где a — навеска порошка, взятая для определения, г;

V — объем раствора гидроксида натрия, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,02 моль/л раствора гидроксида натрия;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

W — объем мерной колбы, взятой для разведения, мл;

V_a — объем фильтрата, мл;

P — средняя масса таблетки, г.

Оформить аналитический паспорт. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Лабораторная работа № 6 Анализ производных пурина

Изучаемые лекарственные средства:

Кофеин — *Coffeinum*

Теofilлин — *Theophyllum*

Теобромин — *Theobrominum*

Эуфиллин — *Euphyllum*

Кофеин натрия бензоат — *Coffeinum-natrii benzoas*

Задание 1. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Раствор кофеин-бензоата натрия 10% — 100 мл

Solutio Coffeini-natrii benzoatis 10% — 100 мл

Нормативная документация: приказ МЗРФ № 751н.

Провести органолептический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Кофеин. 3–4 капли раствора выпаривают в фарфоровой чашке на водяной бане досуха. К остатку прибавляют по 10 капель разведенной кислоты хлороводородной и водорода пероксида и опять выпаривают на водяной бане досуха. По охлаждении к остатку прибавляют 3–5 капель раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

Натрия бензоат. К 3–4 каплям раствора прибавляют 1–2 мл воды и 1–2 капли раствора железа (III) хлорида; образуется розовато-желтый осадок.

Количественное определение

5 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 5 мл полученного раствора прибавляют 2 мл воды, 10 мл эфира, 2 капли метилового оранжевого, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют при взбалтывании 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до сине-фиолетового окрашивания водного слоя.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,02322 г кофеин-бензоата натрия.

Содержание кофеин-бензоата натрия в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$x = \frac{V \times K \times T \times P \times W}{a \times V_a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V — объем раствора кислоты хлороводородной, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора кислоты хлороводородной;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

W — объем мерной колбы, взятой для разведения, мл;

V_a — объем аликвоты, взятой для титрования, мл;

P — объем лекарственной формы по прописи, мл.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 2. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Кофеин-бензоат натрия 0,1

Кислота ацетилсалициловая 0,25

Coffeinui-natrii benzoatis 0,1

Acidi acetylsalicylici 0,25

Нормативная документация: приказ МЗРФ №751н.

Провести органолептический, физический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Кислота ацетилсалициловая. К 0,03 г порошка прибавляют 2–3 капли раствора формальдегида в концентрированной кислоте серной и слабо нагревают; появляется розовое окрашивание.

Бензоат-ион, кислота ацетилсалициловая. К 0,03 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 2–3 капли 3%-ного раствора железа (III) хлорида; образуется розовато-желтый осадок (*бензоат-ион*). Затем этот раствор нагревают до кипения; появляется фиолетовое окрашивание (*кислота ацетилсалициловая*).

Кофеин. 0,5 г порошка помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 1 мл разведенной кислоты хлороводородной, 10 капель водорода пероксида и выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения смачивают осадок 1–2 каплями раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

Количественное определение

Кислота ацетилсалициловая. К 0,05 г порошка прибавляют 2 мл 95%-ного спирта, нейтрализованного по фенолфталеину, 1 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (А, мл).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г кислоты ацетилсалициловой.

Содержание кислоты ацетилсалициловой в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где *a* — навеска порошка, взятая для определения, г;

V — объем раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора натрия гидроксида;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — средняя масса порошка, г.

Натриевая соль кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоат натрия. К оттитрованной жидкости прибавляют 3–4 мл эфира, 1 каплю раствора метилового оранжевого и титруют при взбалтывании 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до розового окрашивания водного слоя (Б, мл).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,02322 г кофеин-бензоата натрия.

Разность между количеством миллилитров 0,1 М раствора кислоты хлороводородной и количеством миллилитров 0,1 М раствора натрия гидроксида ($B - A$, мл) пересчитывают на кофеин-бензоат натрия.

Содержание кофеин-натрия бензоата в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — навеска порошка, взятая для определения, г;

V — объем раствора, пошедший на титрование,

$$V = (B - A) \text{ мл};$$

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора кислоты хлороводородной;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — средняя масса порошка, г.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 3. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Эуфиллин 0,025

Сахар 0,1

Euphillini 0,025

Sacchari 0,1

Нормативная документация: приказ МЗРФ №751н.

Провести органолептический, физический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Эуфиллин.

1. К 0,05 г порошка прибавляют по 3 капли 3%-ного спиртового раствора кобальта нитрата и 3%-ного спиртового раствора аммиака; получается красно-фиолетовое окрашивание.

2. 0,05 г порошка растворяют в 1 мл воды, прибавляют 2–3 капли разведенной кислоты хлороводородной, 3–5 капель водорода пероксида и выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения прибавляют 3–5 капель раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

Сахар.

1. К 0,02 г порошка прибавляют по 1–2 капли воды, раствора натрия гидроксида и кобальта нитрата; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

2. К 0,02 г порошка прибавляют 1–2 мл разведенной кислоты хлороводородной, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение 1 мин; появляется красное окрашивание.

Количественное определение

0,05 г лекарственной формы растворяют в 10 мл воды и титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до оранжево-розовой окраски (индикатор метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0167 г эуфиллина (при содержании этилендиамина в исходной субстанции 18%).

Содержание эуфиллина в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — навеска порошка, взятая для определения, г;

V — объем раствора кислоты хлороводородной, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора кислоты хлороводородной;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — масса лекарственной формы по прописи, г.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 4. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Кофеин-бензоат натрия — 1,0

Coffeinum-natrii benzoatis — 1,0

Натрия бромид — 4,0

Natrii bromidi — 4,0

Раствор кальция хлорида 5% — 200,0

Solutio Calcii chloridi 5% — 200,0

Нормативная документация: приказ МЗРФ № 751н.

Провести органолептический и химический контроль данной лекарственной формы.

Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность (качественные реакции)

Кофеин. В фарфоровую чашку помещают 2 мл лекарственной формы, прибавляют 10 капель кислоты хлороводородной разведенной, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток охлаждают, смачивают 1–2 каплями раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание (мурексидная проба).

Бромид-ион. К 1 капле лекарственной формы прибавляют 10 капель разведенной серной кислоты, 0,5 мл хлороформа, 1–2 капли раствора перманганата калия и встряхивают. Хлороформный слой окрашивается в желтый цвет.

Ион кальция. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 0,5 мл раствора оксалата аммония; выпадает белый осадок.

Бензоат-ион. К 0,5 мл лекарственной формы прибавляют 0,1 мл раствора железа (III) хлорида; образуется розовато-бурый осадок.

Количественное определение

Ацидиметрическое определение кофеин-бензоата натрия. Переносят 2 мл лекарственной формы в склянку с притертой пробкой, прибавляют 4–5 мл эфира, 1 каплю метиленового синего, 2 капли раствора метилового оранжевого и титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до сиреневого окрашивания водного слоя.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0240 г кофеин-бензоата натрия.

Содержание кофеин-бензоата натрия в лекарственной форме X (г) вычисляют по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем лекарственной формы, взятый на анализ, мл;

V — объем титранта, пошедший на титрование, мл;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М р-ра кислоты хлороводородной;
 P — объем лекарственной формы, мл.

Комплексонометрическое определение кальция хлорида. К 1 мл лекарственной формы прибавляют 4–5 мл аммиачного буферного раствора, 2–3 капли раствора кислотного хрома темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания (V_1).

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01095 г кальция хлорида.

Содержание кальция хлорида в лекарственной форме X (г) вычисляют по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем лекарственной формы, взятый на анализ, мл;

V — объем титранта, пошедший на титрование, мл;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

K — поправочный коэффициент 0,05 М р-ра трилона Б;

P — объем лекарственной формы, мл.

Аргентометрическое титрование суммы натрия бромид и кальция хлорида. К 1 мл лекарственной формы после добавления 1–2 капель раствора бромфенолового синего по каплям прибавляют разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания. Затем титруют 0,1 М раствором нитрата серебра до фиолетового окрашивания осадка и раствора (V_2).

1 мл 0,1 М раствора нитрата серебра соответствует 0,01029 г натрия бромид.

Содержание натрия бромид X (г) в лекарственной форме рассчитывают по разности V_1 и V_2 по формуле

$$X = \frac{(V_2 - V_1) \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем лекарственной формы, взятый на анализ, мл;

V_2 — объем 0,1 М раствора нитрата серебра, пошедший на аргентометрическое титрование суммы, мл;

V_1 — объем 0,05 М раствора трилона Б, пошедший на титрование кальция хлорида, мл;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М р-ра нитрата серебра;

P — объем лекарственной формы, мл.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 5. Выполнить фармакопейный анализ таблеток «Эуфиллин»: оценить внешний вид, среднюю массу таблеток, установить подлинность и провести количественное определение этилендиамина в данной лекарственной форме.

Таблетки эуфиллина 0,15 г

Tabulettae Euphillini 0,15 g

Состав:

Эуфиллин 0,15 г

Вспомогательных веществ до получения таблетки массой 0,2 г

Нормативная документация: ФСП 001105–221209.

Провести органолептический, физический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Теофиллин. 0,15 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 8 мл воды в течение 2 мин и фильтруют через бумажный фильтр. 1 мл фильтрата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,2 мл кислоты хлороводородной разведенной, 0,5 мл перекиси водорода и выпаривают на водяной бане досуха. При смачивании остатка 0,1 мл раствора аммиака 10%-ного появляется пурпурно-красное окрашивание (мурексидная проба).

Этилендиамин. К 3 мл того же фильтрата прибавляют 0,2 мл раствора меди сульфата 10%-ного; появляется ярко-фиолетовое окрашивание.

Определение средней массы

Определение средней массы таблетки и отклонения от средней массы (по ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм») ГФ РФ XIV издания.

Описание: таблетки от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Количественное определение

Ацидиметрическое определение этилендиамина. К около 0,1 г (т. н.) порошка растертых таблеток прибавляют 20 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной (индикатор — 0,1 мл раствора метилового оранжевого).

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,003005 г этилендиамина.

Содержание этилендиамина в 1 таблетке X (г) вычисляют по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — навеска порошка растертых таблеток, г;

V — объем титранта, пошедший на титрование, мл;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М р-ра кислоты хлороводородной;

P — средняя масса таблетки, г.

Содержание этилендиамина в таблетке должно быть от 0,0192 до 0,0236 г, считая на среднюю массу таблетки.

Оформить аналитический паспорт и сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Лабораторная работа № 7

Анализ производных изоаллоксазина

Изучаемые лекарственные средства:

Рибофлавин — Riboflavinum.

Задание 1. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Рибофлавин — 0,002

Раствор глюкозы 2% — 10,0 мл

Riboflavini — 0,002

Solutio Glucosi 2% — 10,0 ml

Нормативная документация: приказ МЗРФ № 751н.

Провести органолептический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Глюкоза. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения; образуется кирпично-красный осадок.

Количественное определение

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды очищенной и измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения — вода очищенная.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора, содержащего 2,5 мл 0,004%-ного стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина в лекарственной форме X (г) вычисляют по формуле

$$X = \frac{D_x \times 0,0001 \times P}{D_0 \times a},$$

где D_x — оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца рибофлавина;

0,0001 — содержание рибофлавина в 1 мл раствора стандартного образца, г;

a — аликвота препарата, взятая для анализа, мл;

P — объем лекарственной формы, мл.

Глюкоза. Определяют показатель преломления раствора при 20°C (n).

Содержание глюкозы в лекарственной форме X (г) вычисляют по формуле

$$X = \frac{(n - n_0) \times P \times 1,11}{F \times 100},$$

где n — показатель преломления исследуемого раствора;

n_0 — показатель преломления воды очищенной при 20°C;

F — фактор показателя преломления безводной глюкозы (0,00142);

1,11 — коэффициент пересчета на глюкозу, содержащую 1 молекулу кристаллизационной воды;

P — объем лекарственной формы, мл.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 2. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Рибофлавин — 0,002

Кислота аскорбиновая — 0,05

Раствор калия йодида 3% — 10,0 мл

Riboflavini — 0,002

Acidi ascorbici — 0,05

Solutio Kalii iodidi 3% — 10 ml

Нормативная документация: приказ МЗРФ № 751н.

Провести органолептический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Кислота аскорбиновая. К 4–5 каплям раствора прибавляют 1–2 капли крахмала и 4–5 капель 0,02 М раствора йода; наблюдается обесцвечивание раствора йода, буро-синее окрашивание не появляется.

Калия йодид. К 2–3 каплям раствора прибавляют 2–3 капли разведенной кислоты хлороводородной, 3–5 капель раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Количественное определение

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды очищенной и измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения — вода очищенная.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора, содержащего 2,5 мл 0,004%-ного стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина в лекарственной форме X (г) вычисляют по формуле

$$X = \frac{D_x \times 0,0001 \times P}{D_0 \times a},$$

где D_x — оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца рибофлавина;

0,0001 — содержание рибофлавина в 1 мл раствора стандартного образца, г;

a — аликвота препарата, взятая для анализа, мл;

P — объем лекарственной формы, мл.

Кислота аскорбиновая. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл воды и титруют 0,02 М раствором йода до буро-синего окрашивания (индикатор — крахмал).

1 мл 0,02 М раствора йода соответствует 0,001761 г кислоты аскорбиновой.

Содержание кислоты аскорбиновой в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V — объем раствора йода, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,02 М раствора йода;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — объем лекарственной формы по прописи, мл.

Калия йодид. К 0,5 мл раствора прибавляют 0,5–1 мл воды, 0,5 мл разведенной кислоты уксусной, 2 капли 0,1%-ного раствора натрия эозината и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до ярко-розового окрашивания осадка.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,01660 г калия йодида.

Содержание калия йодида в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V — объем раствора серебра нитрата, пошедший на титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора серебра нитрата;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — объем лекарственной формы по прописи, мл.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

Задание 3. Оценить качество лекарственной формы аптечного изготовления:

Рибофлавина — 0,002

Раствора борной кислоты 2% — 10 мл

Riboflavini — 0,002

Solutio Acidi borici 2% — 10 ml

Нормативная документация: приказ МЗРФ № 751н.

Провести органолептический и химический контроль данной лекарственной формы.

Подлинность (качественные реакции)

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в УФ-свете.

Кислота борная.

1. Выпаривают 5–6 капель раствора на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 1–2 мл 96%-ного этанола и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой.

2. К 2–3 каплям раствора прибавляют 1–2 капли раствора фенолфталеина и 4–5 капель 0,1 М раствора натрия гидроксида. Появляется ярко-розовое окрашивание, исчезающее после добавления 1–2 мл глицерина или 40–50%-ного раствора глюкозы.

Количественное определение

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют 9,5 мл воды очищенной и измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения — вода очищенная.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора, содержащего 2,5 мл 0,004%-ного стандартного раствора рибофлавина (0,0001 г) и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина в лекарственной форме X (г) вычисляют по формуле

$$X = \frac{D_x \times 0,0001 \times P}{D_0 \times a},$$

где D_x — оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца рибофлавина;

0,0001 — содержание рибофлавина в 1 мл раствора стандартного образца, г;

a — аликвота препарата, взятая для анализа, мл;

P — объем лекарственной формы, мл.

Кислота борная. К 0,5 мл раствора прибавляют 2 мл свежeproкипяченной охлажденной воды, 5–6 мл глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до оранжевого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,006183 г борной кислоты.

Содержание кислоты борной в лекарственной форме X (г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где a — объем препарата, взятый для определения, мл;

V — объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, пошедший на

титрование, мл;

K — поправочный коэффициент 0,1 М раствора натрия гидроксида;

T — титр по определяемому веществу, г/мл;

P — объем лекарственной формы по прописи, мл.

Оформить протокол анализа. Сделать заключение о качестве лекарственной формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч. : учебное пособие / В. Г. Беликов — 2-е изд. — М. МЕДпресс-информ, 2008. — 616 с.
2. Глущенко Н. Н. Фармацевтическая химия / Н. Н. Глущенко, Т. В. Плетенева, В. А. Попков. — М. : Академия, 2004. — 384 с.
3. Государственная Фармакопея РФ XIII изд. — URL : <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-departamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey> (дата обращения 15.03.2021).
4. Плетнева Т. В. Контроль качества лекарственных средств: / учебник / Т. В. Плетнева, Е. В. Успенская; под ред. Т. В. Плетневой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 544 с.
5. Лабораторный практикум по контролю качества лекарственных средств: учебно-методическое пособие для студентов СПО фармацевтических факультетов вузов / Воронежский государственный университет; сост.: А. И. Сливкин, О. В. Тринеева, А. С. Чистякова, Е. Е. Логвинова. — Воронеж : Изд-во Воронеж ун-та, 2014. — 62 с.
6. Лабораторные работы по фармацевтической химии: практическое руководство: 060108 / Воронеж. гос. ун-т; сост.: Т. А. Брежнева, Е. Ф. Сафонова. — Воронеж : Изд-во Воронеж ун-та, 2004. — 30 с.
7. Максютин Н. Т. Методы анализа лекарств / Н. Т. Максютин, Ф. Е. Коган. — Киев: Здоровье, 1984. — 382 с.
8. Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия / Г. А. Мелентьева, Л. А. Антонова — М.: Медицина, 1993. — 576 с.
9. Рекомендации к проведению производственной практики по внутриаптечному контролю качества : учебно-методическое пособие : [для студ. 4 к. очной формы обуч. сред. проф. образования фармацевт. фак. специальности 060301 «Фармация»] / Воронеж. гос. ун-т; [сост.: А. И. Сливкин, А. С. Чистякова, Е. Е. Логвинова, О. В. Тринеева]. — Воронеж : Изд-во Воронеж ун-та, 2014. — 30 с.
10. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / под ред. акад. РАМН А. П. Арзамасцева — М. : Медицина, 2001.
11. Сливкин А. И. Фармакопейный анализ / А. И. Сливкин. — Воронеж : Изд-во Воронеж ун-та, 1997. — 305 с.
12. Сливкин А. И. Функциональный анализ органических лекарственных веществ : учебное пособие для студ., обуч. по специальности 060108 «Фармация» / А. И. Сливкин, Н. П. Садчикова; под ред. А. П. Арзамасцева. — Воронеж : Изд-во Воронеж ун-та, 2007. — 426 с.

13. Тестовые задания и ситуационные задачи по контролю качества лекарственных средств : учебно-методическое пособие для вузов : [для студ. 3 и 4 к. сред. проф. образования фармацевт. фак. 060301 «Фармация»] / Воронеж. гос. ун-т; сост. : О. В. Тринеева, А. И. Сливкин. — Воронеж : Изд-во Воронеж ун-та, 2014. — 113 с.
14. Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 640 с.
15. Государственная фармакопея РФ: в 4 т. — 14 изд. — Москва, 2018. — 7019 с. — URL : <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения 15.04.2021).
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 октября 2015 г. № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
17. Сливкин А. И. Контроль качества экстермпоральных лекарственных форм : учебное пособие / А. И. Сливкин, Н. П. Садчикова. — Воронеж : Изд-во Воронеж ун-та, 2003. — 264 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Образец оформления лабораторной работы

1. Дата, № лабораторной работы.
2. Тема лабораторной работы.

Для экстенпоральных ЛФ

1. Название ЛФ (на русском и латинском языках).
2. Состав (для многокомпонентных ЛФ).
3. Подлинность (качественные реакции).
4. Описание методики выполнения качественной реакции.
5. Уравнение химической реакции.
6. Количественное определение: описание полной методики и уравнение химической реакции.
7. Предварительные расчеты:
Расчет ожидаемого объема титранта:

$$V = \frac{a \times x}{K \times T \times P}, \text{ мл.}$$

Расчет допустимых интервалов отклонений (по приказу МЗРФ № 305).

8. Полученные результаты.

Расчет содержания действующего вещества:

$$V = \frac{V \times K \times T \times P}{a}, \text{ г (\%)}.$$

**Протокол результатов анализа ЛФ состава
(состав ЛФ на латинском языке)**

№ анализа:

НД:

Показатель качества	Требуемый результат по НД	Полученный результат	Вывод о соответствии
Подлинность	<i>ЛВ + основные и вспомогательные реактивы и их количества = аналитический эффект</i>	<i>Аналитический эффект</i>	Соответствует/ Не соответствует
Средняя масса (объем), отклонения от средней массы (объема)	<i>Интервал, допустимый по НД</i>	<i>Полученный результат</i>	Соответствует/ Не соответствует
Количественное определение	<i>Интервал содержания ЛВ, допустимый по НД</i>	<i>Полученный результат</i>	Соответствует/ Не соответствует

9. Заключение: поступившая на анализ ЛФ (название) соответствует/не соответствует (по каким показателям) требованиям НД.

10. Дата анализа.

11. Анализ провел.

Для субстанций

1. Наименование субстанции (на русском и латинском языках).

2. Описание.

3. Подлинность (качественные реакции).

4. Описание методики выполнения качественной реакции.

5. Уравнение химической реакции.

6. Растворимость.

7. Испытание на чистоту и допустимые пределы примесей:

а) хлориды (методика);

б) сульфаты (методика);

в).....

8. Количественное определение: описание полной методики и уравнение химической реакции.

9. Предварительные расчеты.

Расчет ожидаемого объема титранта:

$$V = \frac{a \times x}{K \times T \times P}, \text{ мл.}$$

10. Полученные результаты.

Расчет содержания действующего вещества:

$$X = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}, \%,$$

**Протокол результатов анализа субстанции:
(наименование на латинском языке)**

№ анализа:

НД:

Показатель качества	Требуемый результат по НД	Полученный результат	Вывод о соответствии
Описание	Полученный результат	Соответствует/ Не соответствует
Подлинность	ЛВ + основные и вспомогательные реактивы и их количества = = аналитический эффект	Полученный результат (аналитический эффект)	Соответствует/ Не соответствует
Испытания на чистоту	А) Б)	Полученный результат	Соответствует/ Не соответствует
Количественное определение	Не менее%	Полученный результат	Соответствует/ Не соответствует

11. Заключение: поступившая на анализ субстанция (название) соответствует/не соответствует (по каким показателям) требованиям ГФ РФ XIV.

12. Дата анализа.

13. Анализ провел.

Для ЛФ заводского производства

1. Наименование ЛФ (на русском и латинском языках) с указанием дозировки.

2. Состав ЛФ (действующие и вспомогательные вещества).

3. Описание:

4. Подлинность (качественные реакции).

5. Описание методики выполнения качественной реакции.

6. Уравнение химической реакции.

7. Определение средней массы таблетки и отклонения от средней массы (по ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм»).

8. Определение наполняемости ампул (номинальный объем) (ОФС.1.4.2.0003.15 «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

9. Количественное определение: описание полной методики и уравнение химической реакции.

10. Предварительные расчеты:

Расчет ожидаемого объема титранта.

$$V = \frac{a \times x}{K \times T \times P}, \text{ мл}$$

11. Требования ФС к количественному содержанию действующего вещества.

12. Полученные результаты:

Расчет содержания действующего вещества по формуле в зависимости от метода анализа.

13. Упаковка.

14. Маркировка.

Аналитический паспорт №__

Наименование ЛФ:

Изготовитель:

№ серии:

Срок годности:

ФС:

Показатель качества	Требуемый результат по НД	Полученный результат	Вывод о соответствии
Описание	<i>Полученный результат</i>	Соответствует/ Не соответствует
Подлинность	<i>ЛВ + основные и вспомогательные реактивы и их количества = аналитический эффект</i>	<i>Аналитический эффект</i>	Соответствует/ Не соответствует
Определение сред. массы или номинального объема	От.....до..... Не менеемл	<i>Полученный результат</i>	Соответствует/ Не соответствует
Количественное определение	От.....до.....	<i>Полученный результат</i>	Соответствует/ Не соответствует
Упаковка	ФС.....	<i>Полученный результат</i>	Соответствует/ Не соответствует
Маркировка	ФС.....	<i>Полученный результат</i>	Соответствует/ Не соответствует

15. Заключение: поступившая на анализ ЛФ (название) соответствует/не соответствует (по каким показателям) требованиям НД ФС

16. Дата анализа.

17. Анализ провел.

Приложение 2

Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных форм (в том числе гомеопатических) в аптеках (утв. приказом Минздрава России от 26 октября 2015 г. № 751н)

Таблица № 1

Допустимые отклонения в массе отдельных доз (в том числе при фасовке) порошков

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	± 15
Свыше 0,1 до 0,3	± 10
Свыше 0,3 до 1	± 5
Свыше 1 до 10	± 3
Свыше 10 до 100	± 3
Свыше 100 до 250	± 2
Свыше 250	$\pm 0,3$

Примечание:

1. Отклонения допускаются, в том числе при фасовке порошковыми дозаторами.

2. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков (в том числе при фасовке), определяются на прописанную дозу одного порошка. Отклонения, допустимые в общей массе гомеопатических тритураций, определяются на прописанную массу тритурации.

Таблица № 1.1

Допустимые отклонения в массе отдельных доз (в том числе при фасовке) гранул

Прописанная масса, г	Отклонения, %
Свыше 1 до 10	± 4
Свыше 10 до 100	± 3

Таблица № 2

Допустимые отклонения в массе навески отдельных лекарственных средств в порошках и суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания)

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	± 20
Свыше 0,02 до 0,05	± 15
Свыше 0,05 до 0,2	± 10
Свыше 0,2 до 0,3	± 8

Продолжение табл. № 2

Прописанная масса, г	Отклонения, %
Свыше 0,3 до 0,5	± 6
Свыше 0,5 до 1	± 5
Свыше 1 до 2	± 4
Свыше 2 до 5	± 3
Свыше 5 до 10	± 2
Свыше 10	± 1

Примечание:

1. Среднюю массу определяют взвешиванием (с точностью до 0,01 г) не менее 10 суппозиториев. При изготовлении менее 10 шт. взвешивают все суппозитории.

2. Отклонения в массе суппозиториев от средней массы определяют взвешиванием каждого суппозитория с минимальной выборкой 5 шт.

3. Допустимые отклонения от средней массы не должны превышать 5%.

4. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных средств в суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания), определяются на дозу каждого лекарственного средства, входящего в эти лекарственные формы.

Таблица № 3

**Допустимые отклонения в общем объеме жидких
лекарственных форм при изготовлении
массо-объемным методом**

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
До 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 50	± 4
Свыше 50 до 150	± 3
Свыше 150 до 200	± 2
Свыше 200	± 1

Таблица № 4

Допустимые отклонения в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах при изготовлении массо-объемным методом

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,02	± 20
Свыше 0,02 до 0,1	± 15
Свыше 0,1 до 0,2	± 10
Свыше 0,2 до 0,5	± 8
Свыше 0,5 до 0,8	± 7
Свыше 0,8 до 1	± 6
Свыше 1 до 2	± 5
Свыше 2 до 5	± 4
Свыше 5	± 3

Таблица № 5

Допустимые отклонения в общей массе жидких лекарственных форм при изготовлении методом по массе*

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 50	± 5
Свыше 50 до 150	± 3
Свыше 150 до 200	± 2
Свыше 200	± 1

Таблица № 6

Допустимые отклонения в общей массе жидких лекарственных форм при изготовлении методом по массе*

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	± 20
Свыше 0,1 до 0,2	± 15
Свыше 0,2 до 0,3	± 12
Свыше 0,3 до 0,5	± 10
Свыше 0,5 до 0,8	± 8
Свыше 0,8 до 1	± 7
Свыше 1 до 2	± 6
Свыше 2 до 10	± 5
Свыше 10	± 3

**Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении способом по массе или массо-объемным способом, а также в мазях, определяются не на концентрацию в процентах, а на массу навески каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы.*

Например, при изготовлении 10 мл 2%-ного раствора пилокарпина гидрохлорида берут массу навески 0,2г, для которой допускается отклонение ± 10 . При анализе достаточно установить, что было взято не менее 0,18 г и не более 0,22 г пилокарпина гидрохлорида.

Таблица № 7

Допустимые отклонения в общей массе мазей

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 5	± 15
Свыше 5 до 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 30	± 7
Свыше 30 до 50	± 5
Свыше 50 до 100	± 3
Свыше 100	± 2

Таблица № 7.1

**Допустимые отклонения в общей массе
гомеопатических мазей в тубах**

Прописанная масса, г	Отклонения, %
Свыше 50 до 100	± 4

Таблица № 8

**Допустимые отклонения в концентрации
концентрированных растворов**

Содержание лекарственного средства (%)	Отклонения (от обозначенного %)
До 20%	Не более $\pm 2\%$
Свыше 20%	Не более $\pm 1\%$

Таблица № 9

Допустимые погрешности при измерении величины *pH*

Метод измерения	Максимальная погрешность в единицах <i>pH</i> при измерении	
	с интервалом <i>pH</i> 1–2	с интервалом <i>pH</i> 0,3–0,7
Потенциометрический	0,6	0,05
Индикаторной бумагой	1	0,3

Примечание: измерения *pH* проводят в сравнении с водой очищенной или водой для инъекций.

Приложение 3

Выдержка из приказа

Минздрава России

от 26 октября 2015 г. № 751н

VII. Контроль качества лекарственных препаратов

116. Контроль качества изготавливаемых и изготовленных лекарственных препаратов осуществляется посредством:

- 1) приемочного контроля;
- 2) письменного контроля;
- 3) опросного контроля;
- 4) органолептического контроля;
- 5) физического контроля;
- 6) химического контроля;
- 7) контроля при отпуске лекарственных препаратов.

Все изготовленные лекарственные препараты подлежат обязательному письменному, органолептическому контролю при отпуске.

117. Результаты органолептического, физического и химического контроля изготовленных лекарственных препаратов, в том числе в виде внутриаптечной заготовки и фасовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового регистрируются в журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств.

В данном журнале указываются следующие сведения:

- а) дата осуществления контроля и номер по порядку;
- б) номер рецепта, требования, наименование медицинской организации, выдавшей их (при наличии);
- в) номер серии лекарственного средства промышленного производства;
- г) состав лекарственного средства: определяемое вещество или ион (указывается при физическом или химическом контроле лекарственных форм, изготовленных по рецептам);
- д) результаты физического, органолептического, качественного контроля (каждый по шкале: положительный или отрицательный), химического контроля (качественное и количественное определение);

е) ФИО лица, изготовившего, расфасовавшего лекарственный препарат;

ж) подпись лица, проверившего изготовленный лекарственный препарат;

з) заключение по результатам письменного контроля: удовлетворительно или неудовлетворительно.

Журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя аптечной организации (индивидуального предпринимателя) и печатью (при наличии печати).

Приемочный контроль

118. Приемочный контроль организуется с целью предупреждения поступления в аптечную организацию, к индивидуальному предпринимателю недоброкачественных лекарственных средств, используемых для изготовления лекарственных препаратов, а также некачественных упаковочных материалов.

Все поступающие лекарственные средства (независимо от источника их поступления) подвергаются приемочному контролю.

119. Приемочный контроль заключается в проверке поступающих лекарственных средств на соответствие требованиям по показателям: «Описание», «Упаковка», «Маркировка», а также в проверке правильности оформления сопроводительных документов, включая документы, подтверждающие качество лекарственных средств.

В контроль по показателю «Описание» включается проверка внешнего вида, агрегатного состояния, цвета, запаха лекарственного средства. В случае возникновения сомнений в качестве лекарственных средств образцы направляются в аккредитованную испытательную лабораторию (центр) для проведения дополнительных испытаний. Такие лекарственные средства с обозначением «Забрановано при приемочном контроле» хранятся в карантинной зоне помещения хранения изолировано от других лекарственных средств.

При проверке по показателю «Упаковка» особое внимание обращается на ее целостность и соответствие физико-химическим свойствам лекарственных средств.

При контроле по показателю «Маркировка» проверяются соответствие маркировки первичной, вторичной упаковки лекарственного средства требованиям документа в области контроля качества, наличие листовки-вкладыша на русском языке в упаковке (или отдельно в пачке на все количество готовых лекарственных препаратов).

Письменный контроль

120. При изготовлении лекарственных препаратов, в том числе по рецептам и требованиям, а также в виде внутриаптечной заготовки, заполняется паспорт письменного контроля, в котором указываются:

- а) дата изготовления лекарственного препарата;
- б) номер рецепта или требования;
- в) наименование медицинской организации, название отделения (при наличии); номер серии, количество в серии — для лекарственных препаратов в виде внутриаптечной заготовки;
- г) наименования взятых лекарственных средств и их количества, степень взятых гомеопатических разведений или гомеопатических субстанций, число доз, подписи лица, изготовившего, расфасовавшего и проверившего лекарственную форму.

Паспорт письменного контроля заполняется сразу после изготовления лекарственного препарата с указанием лекарственных средств на латинском языке в соответствии с последовательностью технологических операций.

Паспорта письменного контроля хранятся в течение двух месяцев со дня изготовления лекарственных препаратов.

При изготовлении порошков, суппозиторий указываются общая масса, количество и масса отдельных доз.

Общая суппозиторная масса, концентрация и объем (или масса) изотонирующего вещества, добавленного в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий, должны быть указаны не только в паспортах письменного контроля, но и на оборотной стороне рецепта на лекарственный препарат.

В случае использования концентрированных растворов в паспорте письменного контроля указываются их состав, концентрация и взятый объем.

121. Все расчеты для изготовления лекарственного препарата производятся до изготовления лекарственного препарата и записываются в паспорте письменного контроля.

Если в состав лекарственного препарата входят наркотические средства, психотропные, ядовитые и сильнодействующие вещества, а также другие лекарственные средства, подлежащие предметно-количественному учету, их количество указывается на оборотной стороне рецепта.

122. В случае, если лекарственные препараты изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицом, паспорт письменного контроля заполняется в процессе изготовления лекарственного препарата.

123. Изготовленные лекарственные препараты, рецепты и требования, по которым изготовлены лекарственные препараты, заполненные паспорта письменного контроля передаются на проверку провизору, выполняющему контрольные функции при изготовлении и отпуске лекарственных препаратов.

Контроль заключается в проверке соответствия записей в паспорте письменного контроля назначениям в рецепте или требованиях, правильности произведенных расчетов.

Если провизором-аналитиком проведен полный химический контроль качества изготовленного лекарственного препарата, то на паспорте письменного контроля проставляется номер химического анализа и подпись провизора-аналитика.

Опросный контроль

124. Опросный контроль осуществляются выборочно и проводится после изготовления фармацевтом (провизором) не более пяти лекарственных форм.

При проведении опросного контроля провизором, осуществляющим контрольную функцию, называется первое входящее в состав лекарственного препарата лекарственное средство, а в лекарственных препаратах сложного состава указывается также его количество, после чего фармацевтом (провизором) указываются все иные используемые лекарственные средства и их количества. При использовании концентрированных растворов фармацевтов (провизором) указывается также их состав и концентрация.

Органолептический контроль

125. Органолептический контроль является обязательным видом контроля и заключается в проверке лекарственного препарата по внешнему виду, запаху, однородности смешивания, отсутствию механических включений в жидких лекарственных формах. На вкус проверяются выборочно лекарственные формы, предназначенные для детей.

Однородность порошков, тритураций гомеопатических, масел, сиропов, мазей, суппозиториям проверяется выборочно у каждого фармацевта (провизора) в течение рабочего дня с учетом всех видов изготовленных лекарственных форм.

Результаты органолептического контроля регистрируются в журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам на лекарственные препараты, требованиям медицинских организаций и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств.

Физический контроль

126. Физический контроль заключается в проверке общей массы или объема лекарственного препарата, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в лекарственный препарат, количества гранул в одном грамме гомеопатических гранул, распадаемости гомеопатических гранул.

В рамках физического контроля проверяется также качество укупорки изготовленного лекарственного препарата.

Лекарственные препараты, изготовленные по рецептам, требованиям, подлежат физическому контролю выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов изготовленных лекарственных форм, но не менее 3% от их количества за день.

Лекарственные препараты, изготовленные в виде внутриаптечной заготовки, подлежат физическому контролю в количестве не менее трех упаковок каждой серии (в том числе фасовка промышленной продукции и гомеопатических лекарственных средств). Физический контроль обязательно осуществляется в отношении лекарственных препаратов, предназначенных для применения у детей в возрасте до 1 года, содержащих наркотические средства, психотропные и сильнодействующие вещества, лекарственных препаратов, требующих стерилизации, суппозиториям,

инъекционных гомеопатических растворов, настоек гомеопатических матричных.

127. Обязательному контролю количества гранул в одном грамме подлежат гранулы сахарные как вспомогательное вещество при поступлении в аптечную организацию, к индивидуальному предпринимателю.

Взвешивается 1 г гранул с точностью до 0,01 г и подсчитывается количество гранул. Проводится не менее двух определений.

Гранулы гомеопатические, изготовленные в виде внутриаптечной заготовки, подвергаются контролю распадаемости выборочно, но не менее 10% от общего числа изготовленных за месяц серий.

10 гранул помещаются в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляется 50 мл воды очищенной, имеющей температуру 37°C. Колба медленно покачивается 1–2 раза в секунду. Проводится не менее трех определений. Гранулы должны распадаться в течение не более 5 мин.

128. Результаты физического контроля фиксируются в журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств.

Химический контроль

129. Химический контроль заключается в оценке качества изготовления лекарственных препаратов по показателям:

качественный анализ: подлинность лекарственных средств;

количественный анализ: количественное определение лекарственных средств.

Для проведения химического контроля оборудуется специальное рабочее место, оснащенное необходимым оборудованием, приборами и реактивами, обеспеченное документами в области контроля качества и справочной литературой.

Результаты качественного анализа регистрируются в журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств, а также в журнале регистрации результатов контроля лекарственных средств на подлинность.

130. Качественному анализу в обязательном порядке подвергаются:

а) очищенная вода и вода для инъекций ежедневно из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу — на каждом рабочем месте на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Вода, предназначенная для изготовления стерильных растворов, должна быть также проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида;

б) все лекарственные средства и концентрированные растворы (в том числе настойки гомеопатические матричные, тритурации гомеопатические первого десятичного разведения, растворы гомеопатические первого десятичного разведения), поступающие из помещений для хранения в помещениях для изготовления лекарственных препаратов;

в) лекарственные средства, поступившие в аптечную организацию, к индивидуальному предпринимателю в случае возникновения сомнения в их качестве;

г) концентрированные растворы, жидкие лекарственные средства в бюреточной установке и в штангласах с пипетками, находящиеся в помещении изготовления лекарственных препаратов, при их заполнении;

д) расфасованные лекарственные средства промышленного производства;

е) гомеопатические лекарственные препараты в виде внутри-аптечной заготовки. Качество лекарственного препарата оценивают по вспомогательным веществам.

Вода очищенная и вода для инъекций должны ежеквартально подвергаться полному качественному и количественному анализу.

131. При проведении химического контроля очищенной воды и воды для инъекций в журнале регистрации результатов контроля воды очищенной, воды для инъекций в обязательном порядке указываются:

- а) дата получения (отгонки) воды;
- б) дата контроля воды;
- в) номер проведенного химического анализа;
- г) номер баллона или бюретки, из которых взята на анализ вода;
- д) результаты контроля на отсутствие примесей;
- е) показатели pH среды;

ж) заключение о результатах анализа воды (удовлетворяет/не удовлетворяет);

з) подпись лица, проводившего анализ.

Журнал регистрации результатов контроля воды очищенной, воды для инъекций должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя учреждения и печатью вышестоящей организации.

132. Качественному анализу должны подвергаться выборочно лекарственные препараты различных лекарственных форм, изготовленные фармацевтом (провизором) в течение рабочего дня, но не менее 10% от общего количества изготовленных каждым фармацевтом лекарственных препаратов, кроме гомеопатических.

Гомеопатические лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки изготавливают под наблюдением провизора-аналитика или провизора-технолога. В тритurations гомеопатических и гомеопатических гранулах качество лекарственного препарата дополнительно оценивают по вспомогательным веществам.

133. При проведении химического контроля подлинности лекарственных средств в бюреточной установке, штангласах и штангласах с пипетками в журнале регистрации результатов контроля лекарственных средств на подлинность в обязательном порядке указываются следующие сведения:

- а) дата заполнения бюреточной установки, штангласа;
- б) порядковый номер химического анализа;
- в) наименование лекарственного средства;
- г) номер серии или номер анализа лекарственного средства производителя лекарственных средств;
- д) номер заполняемого штангласа;
- е) определяемое вещество (ион);
- ж) результаты контроля по шкале «плюс» или «минус»;
- з) подписи лиц, заполнивших и проверивших заполнение.

Журнал результатов контроля лекарственных средств на подлинность должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя аптечной организации (индивидуального предпринимателя) и печатью (при наличии печати).

134. Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются в обязательном порядке:

- а) все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение значения pH , изотонирующих и стабили-

зирующих веществ. Растворы для инъекций и инфузий после стерилизации проверяются по значению pH , подлинности и количественному содержанию действующих веществ; стабилизаторы после стерилизации проверяются лишь в случае, предусмотренном документом в области контроля качества.

б) стерильные растворы для наружного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения и иные стерильные растворы);

в) глазные капли и мази, содержащие наркотические средства, психотропные, сильнодействующие вещества. При анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации;

г) все лекарственные формы, предназначенные для лечения новорожденных детей и детей до 1 года;

д) растворы атропина сульфата и кислоты хлористоводородной (для внутреннего применения), растворы серебра нитрата;

е) все концентрированные растворы, тритурации, кроме гомеопатических тритураций;

ж) лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки каждой серии, кроме гомеопатических лекарственных препаратов;

з) стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций и инфузий, буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель;

и) концентрация спирта этилового при разведении, а также в случае возникновения сомнений в качестве спирта этилового при его поступлении в аптечную организацию, к индивидуальному предпринимателю;

к) инъекционные гомеопатические растворы;

л) лекарственные формы, изготовленные по рецептам и требованиям, в количестве не менее трех лекарственных форм при работе в одну смену с учетом различных видов лекарственных форм. Особое внимание должно обращаться на лекарственные формы для детей, применяемые в офтальмологической практике, содержащие наркотические и ядовитые средства, растворы для лечебных клизм.

Требования к контролю качества стерильных растворов

135. Изготовление и контроль качества стерильных растворов осуществляются в соответствии с настоящими Правилами, требова-

ниями Государственной фармакопеи XIV издания или иного документа в области контроля качества.

136. Микробиологический контроль растворов, за исключением растворов индивидуального изготовления, на стерильность и испытание на пирогенность или бактериальные эндотоксины растворов для инъекций и инфузий проводится в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XIV издания или иного документа в области контроля качества.

137. До и после стерилизации стерильных растворов выполняется их контроль на механические включения. Контроль растворов на отсутствие механических включений осуществляется провизором-технологом с соблюдением условий и техники контроля.

Контроль при отпуске лекарственных препаратов

140. Контролю при отпуске лекарственных препаратов подвергаются все изготовленные лекарственные препараты, в рамках которого проверяется соответствие:

а) упаковки лекарственного препарата физико-химическим свойствам, входящих в него лекарственных средств;

б) указанных в рецепте или требовании доз наркотических средств, психотропных, сильнодействующих веществ возрасту пациента;

в) реквизитов рецепта, требования сведениям, указанным на упаковке изготовленного лекарственного препарата;

г) маркировки лекарственного препарата указанным требованиям.

При выявлении одного из указанных несоответствий изготовленный препарат не подлежит отпуску.

Приложение 4

ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» ГФ РФ XIV изд.

Данное испытание относится к дозированным лекарственным формам (таблеткам, капсулам, суппозиториям и др.) и однодозовым лекарственным формам в индивидуальных упаковках (гранулам, порошкам, лиофилизатам и др.). Испытание не применяют в случае, если проводят испытание на однородность дозирования.

Данное испытание относится к дозированным лекарственным формам (таблеткам, капсулам, суппозиториям и др.) и однодозовым лекарственным формам в индивидуальных упаковках (гранулам, порошкам, лиофилизатам и др.). Испытание не применяют в случае, если проводят испытание на однородность дозирования.

Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, данное испытание не проводят для поливитаминных лекарственных препаратов и для лекарственных препаратов, содержащих микроэлементы.

Испытания проводят на 20 единицах дозированной лекарственной формы или содержанием 20 индивидуальных упаковок однодозовых лекарственных форм, отобранных случайным образом.

Методика. Определяют среднюю массу взвешиванием 20 единиц дозированной лекарственной формы или содержимого 20 индивидуальных упаковок однодозовых лекарственных форм: взвешивают каждую единицу в отдельности с точностью до 0,001 г, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, рассчитывают среднюю массу.

Для капсул и твердых лекарственных форм в однодозовых упаковках массу содержимого определяют, как описано ниже.

Капсулы. Взвешивают невскрытую капсулу. Вскрывают капсулу и удаляют как можно полнее ее содержимое. Оболочку мягких капсул промывают растворителем, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации, и оставляют на воздухе до удаления запаха растворителя. Взвешивают оболочку. Массу содержимого каждой капсулы рассчитывают как разность между взвешиваниями. Повторяют определение на 19 оставшихся капсулах.

Твердые лекарственные формы (порошки, гранулы, лиофилизаты) в однодозовых упаковках. При необходимости уда-

ляют бумажную этикетку с поверхности индивидуальной упаковки. Промывают и высушивают внешнюю поверхность упаковки. Вскрывают упаковку и тотчас взвешивают. Осторожным постукиванием освобождают упаковку от содержимого как можно полнее, при необходимости ополаскивают ее водой, затем спиртом 96% и сушат при температуре от 100 до 105°C в течение 1 ч или, если материал упаковки не позволяет использовать нагревание при этой температуре, сушат при более низкой температуре до постоянной массы. Охлаждают в эксикаторе и взвешивают. По разности взвешиваний рассчитывают массу содержимого упаковки. Повторяют определение на 19 оставшихся индивидуальных упаковках.

Требование. Лекарственную форму считают выдержавшей испытание, если не более 2 индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение, указанное в таблице. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в 2 раза превышающую значение, указанное в таблице.

Таблица

Допустимые отклонения от средней массы дозированных лекарственных форм

Дозированная лекарственная форма	Средняя масса, мг	Допустимое отклонение, %
Таблетки без оболочки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой	80 мг и менее	10
	Более 80 мг, но менее 250 мг	7,5
	250 мг и более	5
Таблетки с оболочкой, полученной методом дражжирования	Для всех случаев	15
Капсулы и гранулы без покрытия, порошки для приема внутрь и наружного применения	Менее 300 мг	10
	300 мг и более	7,5

Продолжение табл.

Дозированная лекарственная форма	Средняя масса, мг	Допустимое отклонение, %
Твердые лекарственные формы для приготовления лекарственных форм для парентерального применения	Более 40 мг	10
	40 мг и менее*	—
Суппозитории	Для всех случаев	5

**Лекарственная форма подлежит испытанию на однородность дозирования и не подлежит испытанию на однородность массы.*

Приложение 5

ОФС.1.4.2.0003.15 «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения» ГФ РФ XIV изд.

Лекарственные формы для парентерального применения могут быть однодозовыми (ампулы, картриджи или заполненные шприцы) или многодозовыми, содержащими несколько доз препарата. Объем лекарственной формы в упаковке должен быть достаточным, чтобы обеспечить введение номинального объема, указанного на этикетке.

Соответствие лекарственных форм для парентерального применения требованиям по извлекаемому объему достигается заполнением упаковок с небольшим избытком от номинального объема (таблица).

Таблица

Объем заполнения инъекционных растворов в однодозовых упаковках

Номинальный объем, мл	Объем заполнения, мл	
	Невязкие растворы	Вязкие растворы
0,5	0,6	0,62
1,0	1,10	1,15
2,0	2,15	2,25
5,0	5,30	5,50
10,0	10,50	10,70
20,0	20,60	20,90
30,0	30,80	31,20
50,0	51,00	51,50
Более 50	На 2% более номинального	На 3% более номинального

Суспензии и эмульсии перед извлечением из упаковки и перед определением плотности встряхивают. Масляные и вязкие лекарственные формы при необходимости можно подогревать в соответствии с указаниями на этикетке. Их следует тщательно встряхивать перед извлечением содержимого. Перед измерением объема содержимое охлаждают до 20–25°C.

Однодозовые лекарственные формы

Отбирают 5 упаковок, если номинальный объем менее 10 мл, или 3 упаковки, если номинальный объем составляет 10 мл и более. Извлекают все содержимое каждой отобранной упаковки, используя сухой шприц, вместимость которого не более чем в 3 раза превышает измеряемый объем, снабженный подходящей иглой длиной не менее 2,5 см. Из шприца и иглы удаляют пузырьки воздуха и помещают содержимое, не выдавливая содержимое из иглы, в сухой мерный цилиндр, калиброванный на заполнение. Вместимость мерного цилиндра должна быть такой, чтобы измеряемый объем занимал не менее 40% от номинального объема цилиндра. Альтернативно объем содержимого в миллилитрах может быть рассчитан как отношение массы содержимого в граммах к плотности.

Для упаковок с номинальным объемом 2 мл и менее содержимое нескольких упаковок может быть объединено, чтобы получить объем, подходящий для измерения, при условии, что для каждой упаковки используется отдельный сухой шприц. Содержимое упаковок с номинальным объемом 50 мл или более может быть определено непосредственным выливанием в мерный цилиндр или сухой предварительно взвешенный бюкс.

Объем содержимого упаковки должен быть не менее номинального, если упаковки исследуются индивидуально. Для упаковок с номинальным объемом 2 мл и менее измеренный объем должен быть не менее суммы номинальных объемов исследованных упаковок.

Многодозовые лекарственные формы

Для многодозовых лекарственных форм для парентерального применения в упаковках, на которых указано количество доз определенного объема, выбирают одну упаковку и поступают, как указано для однодозовых лекарственных форм, используя то же количество отдельных шприцев, что и количество указанных доз.

Измеренный объем должен быть таким, чтобы объем, извлекаемый из каждого шприца, обеспечивал дозу не менее заявленной.

Картриджи и заполненные шприцы

Отбирают 5 упаковок. При необходимости снабжают упаковку аксессуарами, необходимыми для использования (игла, поршень, шприц) и извлекают все содержимое каждой отобранной упаковки, не выдавливая содержимое из иглы, в сухой предварительно

взвешенный бюкс, медленно и постоянно нажимая на поршень. Взвешивают бюкс и рассчитывают объем в миллилитрах как отношение массы в граммах к плотности.

Объем, полученный для каждой исследованной упаковки, должен быть не менее номинального.

Инфузионные растворы

Отбирают одну упаковку. Переносят содержимое в сухой мерный цилиндр, калиброванный на заполнение, вместимость которого должна быть такой, чтобы лекарственная форма занимала не менее 40% от номинального объема цилиндра. Измеряют объем. Объем должен быть не менее номинального.

Приложение 6

Продолжительность хранения лекарственных форм, изготовленных в аптеках.

Приложение № 15 к Правилам изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2015 г. № 751н.

Сроки годности лекарственных препаратов, не вошедших в таблицы № 1, № 2, № 3, № 4 и № 5:

- 1) для глазных капель — не более 2 суток;
- 2) для настоев, отваров, слизей — не более 2 суток;
- 3) для инъекционных растворов и инфузий — не более 2 суток;
- 4) для эмульсий, суспензий — не более 3 суток;
- 5) для остальных лекарственных форм — не более 10 суток.

Приложение 7

Расчетные формулы, применяемые в титриметрии

Содержание ЛВ в % в субстанции или ЛФ в случае прямого титрования:

$$X = \frac{V \times K \times T \times 100}{a}.$$

Содержание ЛВ в % в субстанции или ЛФ в случае прямого титрования с контрольным опытом:

$$X = \frac{(V_k - V_o) \times K \times T \times 100}{a}.$$

Содержание ЛВ в % в субстанции или ЛФ в случае обратного титрования:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \times K \times T \times 100}{a}.$$

Содержание ЛВ в % в субстанции или ЛФ в случае использования разведения:

$$X = \frac{V \times K \times T \times W \times 100}{a \times V_a}.$$

Содержание ЛВ в % в субстанции или ЛФ в случае прямого титрования с учетом влажности:

$$X = \frac{V \times K \times T \times 100 \times 100}{a \times (100 - B)}.$$

Содержание ЛВ в граммах в ЛФ:

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где P — масса или объем ЛФ (г или мл); соответственно равняется в случае анализа:

- 1) порошка — средней массе одного порошка по прописи, г;
- 2) растворов — объему жидкой ЛФ по прописи, мл;
- 3) растворов для инъекций — 1 мл инъекционного раствора, независимо от номинального объема ампулы;
- 4) суппозиторийев — средней массе суппозитория, г;
- 5) мазей — прописанному в одной упаковке (туба, стеклянная баночка и т. д.) количеству мази, г;
- 6) гранул — на 100 г массы гранул (массовая доля, %);
- 7) каплей глазных — номинальному объему флакона, мл;

8) таблеток — средней массе одной таблетки (найденной взвешиванием на аналитических весах 20 таблеток и делением полученной массы на 20) или массе одной таблетки (в зависимости от указаний ФС, ФСП), г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Техника безопасности в лаборатории практикума по контролю качества	5
Меры предосторожности при работе в лаборатории и оказание первой медицинской помощи	8
Проведение лабораторной работы	10
Раздел 1. Контроль качества лекарственных средств, производных пятичленных гетероциклов	11
Лабораторная работа № 1. Контроль качества лекарственных средств, производных нитрофурана	11
Лабораторная работа № 2. Анализ производных пиразола	15
Лабораторная работа № 3. Анализ производных имидазола и бензимидазола	21
Раздел 2. Контроль качества лекарственных средств, производных шестичленных гетероциклов	24
Лабораторная работа № 1. Анализ производных никотиновой кислоты	24
Лабораторная работа № 2. Анализ производных оксиметилпиридина	25
Лабораторная работа №3. Анализ производных изоникотиновой кислоты	28
Лабораторная работа № 4. Анализ витаминов гетероциклического ряда (производные пиримидин-тиазола)	31
Лабораторная работа № 5. Анализ производных бензилизохинолина	33
Лабораторная работа № 6. Анализ производных пурина	35
Лабораторная работа № 7. Анализ производных изоаллоксазина	43
Литература	49
Приложения	51
Приложение 1	51
Приложение 2	56
Приложение 3	60
Приложение 4	70
Приложение 5	73
Приложение 6	76
Приложение 7	77

*Ольга Валерьевна ТРИНЕЕВА,
Алексей Иванович СЛИВКИН*

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ
ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ**

Учебное пособие

Редакция
медицинской литературы
Ответственный редактор *В. В. Яески*
Подготовка макета *О. Е. Гайнутдинова*
Корректор *О. В. Федорова*
Выпускающий *Е. А. Романова*

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»
lan@lanbook.ru; www.lanbook.com
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 1, лит. А
Тел./факс: (812) 336-25-09, 412-92-72
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

ГДЕ КУПИТЬ

ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИЙ:

*Для того, чтобы заказать необходимые Вам книги, достаточно обратиться
в любую из торговых компаний Издательского Дома «ЛАНЬ»:*

по России и зарубежью
«ЛАНЬ-ТРЕЙД». 196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 1, лит. А
тел.: (812) 412-85-78, 412-14-45, 412-85-82; тел./факс: (812) 412-54-93
e-mail: trade@lanbook.ru; ICQ: 446-869-967

www.lanbook.com
пункт меню «Где купить»
раздел «Прайс-листы, каталоги»

в Москве и в Московской области
«ЛАНЬ-ПРЕСС». 109387, Москва, ул. Летняя, д. 6
тел.: (499) 722-72-30, (495) 647-40-77; e-mail: lanpress@lanbook.ru

в Краснодаре и в Краснодарском крае
«ЛАНЬ-ЮГ». 350901, Краснодар, ул. Жлобы, д. 1/1
тел.: (861) 274-10-35; e-mail: lankrd98@mail.ru

ДЛЯ РОЗНИЧНЫХ ПОКУПАТЕЛЕЙ:

интернет-магазин
Издательство «Лань»: <http://www.lanbook.com>
магазин электронных книг
Global F5: <http://globalf5.com/>

Подписано в печать 29.07.21.
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 84×108^{1/32}.
Печать офсетная/цифровая. Усл. п. л. 4,20. Тираж 30 экз.

Заказ № 943-21.

Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленного оригинал-макета
в АО «Т8 Издательские Технологии».
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.