

**СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КУРС ФАРМАЦИИ КАФЕДРЫ ФАРМАКОЛОГИИ**

**Методические указания
для студентов VI курса заочной формы обучения
фармацевтического факультета
по выполнению курсовой работы:**

**«КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
ИНДИВИДУАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ»**

Архангельск 2007

УДК

Авторы: канд. фарм. наук Струсовская О.Г.

Рецензенты: доктор мед. наук Буюклинская О.В.

доктор хим. наук, доц. Суханова Г.П.

УТВЕРЖДЕНО

на заседании ЦКМС СГМУ

«__» _____ 2007 г

председатель ЦКМС

А.М. Вязьмин

Методические указания предназначены для консультативно-методической помощи студентам 6 курса заочной формы обучения. Методические указания содержат перечень тем курсовых работ, пример выполнения и оформления курсовой работы, рекомендуемый список литературы.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с учебным планом по фармацевтической химии на 6 курсе заочной формы обучения студенты должны выполнить курсовую работу, темой которой является контроль качества лекарственной формы индивидуального изготовления.

При выполнении курсовой работы студент должен обосновать выбор методик анализа предлагаемой лекарственной формы, показать знания приказов МЗ РФ и документов, регламентирующих порядок выполнения анализа лекарственных форм, изготавливаемых в аптеке, знать технологию лекарственных форм, их стабильность, оформление, условия хранения и применения.

Выполнение курсовой работы предполагает самостоятельное изучение литературы, систематизацию, закрепление и расширение теоретических знаний в области анализа и свойств лекарственных форм, изготавливаемых в условиях аптеки.

Настоящие методические указания ставят своей целью оказать помощь студентам в подготовке и оформлении курсовых работ, выполняемых в рамках требований программы изучения фармацевтической химии.

Целью выполняемой студентом работы является предложения оптимальных методик контроля качества лекарственной формы индивидуального изготовления и обоснование сделанного выбора.

Курсовая работа должна быть оформлена на стандартных листах белой бумаги формата А4. На титульном листе указывают наименование работы, фамилию, имя и отчество студента, курс, номер группы. В конце курсовой работы приводят список использованной литературы. В тексте проставляют номера ссылок на источник литературы.

Северный государственный медицинский университет
фармацевтический факультет

КУРСОВАЯ РАБОТА

на тему:

Выполнил:

студент 6 курса: _____

(Фамилия, имя, отчество)

Домашний адрес: _____

Выполнение работы

Задание 1. Привести в виде рецепта на латинском языке состав лекарственной формы, предложенной для выполнения курсовой работы.

Задание 2. Используя приказы МЗ РФ, показать, каким видам контроля будет подвергаться предложенная лекарственная форма и какие испытания нужно провести, чтобы оценить её качество.

Задание 3. Описать физические свойства входящих в состав лекарственной формы ингредиентов (цвет, запах, агрегатное состояние, растворимость). На основании изучения свойств ингредиентов обосновать физические свойства лекарственной формы.

Задание 4. Описать химические свойства ингредиентов лекарственной формы по данным литературы. Привести химические реакции и физико-химические характеристики (максимум светопоглощения, удельный показатель поглощения, удельное вращение, показатель преломления и др.). Из приведенных в литературе методик идентификации для каждого из ингредиента, выбрать оптимальную для лекарственной формы. Предложить специфические реакции для анализа компонентов лекарственной формы при совместном присутствии. Обосновать выбор реакции исходя из скорости выполнения, доступности реактивов и других параметров.

Задание 5. Описать известные в литературе методы количественного определения входящих ингредиентов. Дать их сравнительную оценку, исходя из точности, скорости выполнения, доступности реактивов, чувствительности реакции и других параметров. Предложить оптимальные методы количественного определения ингредиентов при совместном присутствии.

Задание 6. Написать выбранные методики качественного и количественного анализа ингредиентов лекарственной формы. Привести уравнения реакций, лежащих в основе этих методик. Рассчитать молярную массу эквивалента, титр по определяемому веществу и объем титранта, который пойдет на титрование навески, предложенной в конкретной методике. Привести формулу расчета массы (содержания) ингредиентов.

Задание 7. Согласно приказа МЗ РФ N 305 от 16.10.97 рассчитать предельные отклонения в массе дозы (объема) лекарственной формы и массы содержания отдельных ингредиентов.

Задание 8. Оформить данную лекарственную форму для отпуска больному (приказ МЗ РФ N 328 от 23.08.99г).

Задание 9. Описать условия хранения входящих ингредиентов, процессы, происходящие при их деструкции. Привести сроки (предположительные) и условия хранения лекарственной формы (приказ МЗ РФ N 214 от 16.07.97 г и N 377 от 13.11.96 г).

Задание 10. Описать фармакологические свойства входящих ингредиентов и привести заболевания, при которых назначается предложенная лекарственная форма. Указать применяемые дозы.

Предлагаемая литература

1. Анализ лекарств в условиях аптек / Бушкова М.Н., Вайсман Г.А., Раппорт Н.Я. и др./Под ред.

- М.Н.Бушковой. Киев: Здоровья, 1975 - 407 с.
2. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм / Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Митченко Ф.А. и др. Киев: Здоровья, 1976.-246 с.
 3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч. Ч. 1. Общая фармацевтическая химия. - М.: Высш. шк., 1993. - 432 с.
 4. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч. Ч. 2. Специальная фармацевтическая химия. - Пятигорск: ПГФА, 1996. - 608 с.
 5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия в 2 ч. изд. 3: Учеб. для фармац. ин-тов. - Пятигорск, 2003. - 713 с.
 6. Государственная фармакопея СССР.-X-изд.- М.: Медицина, 1968.-1079 с.
 7. Государственная фармакопея СССР - XI-изд. Вып. I - М.: Медицина, 1987.-334 с.
 8. Государственная фармакопея СССР. XI-изд. Вып. II-М.: Медицина, 1990. -398 с.
 9. Контроль качества лекарственных средств. Справочник/Под ред. Щепина О.П.. - М.: Медицина, 1986. - 368 с.
 10. Кулешова М.И., Гусева Л.П., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках.- М. : Медицина 1989.-288с.
 11. Лабораторные работы по фармацевтической химии /Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В. и др./ Под ред. д.ф.н., проф. Е.Н. Вергейчика, д.ф.н., проф. Е.В. Компанцева изд. 2-е перераб. и доп. Утверждено ВУНМЦ МЗ РФ Пятигорск., 2003.- 342 с.
 - 12.. Лабораторные работы по фармацевтической химии /Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Годяцкий В.Е. и др./ Под ред. В.Г. Беликова - М.: Высш. шк., 1989. - 375 с.
 13. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии.- М.: Химия, 1989.-447 с.
 14. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т 12-е изд., перераб. и исп.-М.: Новая волна, 1996.-Т. I.-736 с., Т. 2. 688с.
 15. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия: Т.1,2 М.: Медицина, 1976.
 16. Методы анализа лекарств/ Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. - Киев: Здоровья, 1984 - 224 с.
 17. Методы идентификации лекарственных препаратов /Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Митченко Ф.А. и др. - Киев: Здоровья. 1978. - 240 с.
 18. Пособие по химическому анализу лекарств в аптеке/Под ред. Кулешовой М.И.- М.: Медицина. 1974. -248с.
 19. Погодина Л.И. /Анализ многокомпонентных лекарственных форм. - Минск: Высш. шк., 1985. - 240 с.
 20. Российская Федерация. М-во здравоохранения «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках». Приказ МЗ РФ N 214 от 16.07.97. - 95с.
 21. Российская Федерация. М-во здравоохранения «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках». Приказ МЗ РФ N 305 от 16.10.97- 14 с.
 22. Российская Федерация. М-во здравоохранения «Единые правила оформления лекарств к отпуску». Приказ МЗ РФ N 120 от 05.09.97. – 20 с.
 23. Российская Федерация. М-во здравоохранения «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических лекарственных средств». Приказ МЗ РФ N 330 от 12.11.97. – 42 с.
 24. Российская Федерация. М-во здравоохранения «О рациональном назначении лекарственных средств, правилах выписывания рецептов на них и порядке отпуска аптечными учреждениями». Приказ МЗ РФ N 328 от 23.08.99. - 38 с.
 25. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии /Аксенова Э.Н., Андрианова С.П., Арзамасцев А.П. и др. / Под ред. А.П. Арзамасцева 2-е изд. перераб. и допол.- М.: Медицина, 1995. - 320 с.

Кроме вышеуказанной литературы рекомендуется использовать: учебники по технологии лекарств, организации и экономике фармации, фармакологии, аналитической химии.

Перечень рекомендуемых лекарственных форм:

Натрия хлорида 12,5 Кальция хлорида 0,75 Воды очищенной до 250,0	2. Натрия бромид Аммония бромид по 2,0 Воды очищенной 200,0
3. Раствора цинка сульфата 0,25% - 10,0 кислоты борной 0,2	4. Фурацилина 0,02 Раствора натрия хлорида 0,9% - 100,0
5. Натрия гидрокарбоната Магния окиси по 0,5	6. Аммония хлорида 0,25 Натрия гидрокарбоната 0,3
7. Кислоты ацетилсалициловой 0,3 Фенобарбитала 0,05	8. Димедрола 0,05 Глюкозы 0,2
9. Анестезина 0,15 Магния окиси 0,25	10. Новокаина 0,10 Анестезина 0,15
11. Гексаметилентетрамина 0,25 Стрептоцида 0,30	12. Дибазола 0,001 Глюкозы 0,2
13. Раствора фурацилина 1:5000 - 10,0 Кислоты борной 0,2	14. Калия иодида 5,0 Натрия гидрокарбоната 2,0 Воды очищенной 200,0
15. Натрия бромид 2,0 Димедрола 0,2 Воды очищенной 100,0	16. Стрептоцида растворимого 1,5 Раствора натрия хлорида 0,9%-100,0
17. Теофиллина 0,25 Димедрола 0,02	18. Новокаина 0,25 Раствора натрия хлорида 0,9% - 100,0
19. Раствора цинка сульфата 0,25% -10,0 Новокаина 0,2	20. Кальция хлорида 0,5 Димедрола 0,06 Воды очищенной 10,0
21. Гексаметилентетрамина Натрия бензоата по 2,0 Воды очищенной 100,0	22. Раствора димедрола 0,5%-10,0 Новокаина 0,05
23. Димедрола 0,01 Кальция лактата 0,1	24. Раствора димедрола 0,5% - 10,0 Кислоты борной 0,2
25. Эуфиллина 0,01 Глюкозы 0,2	26. Пилокарпина гидрохлорида 0,1 Натрия хлорида 0,07 Воды очищенной 10,0
27. Димедрола 0,25 Эуфиллина 0,5 Воды очищенной 100,0	28. Раствора гоматропина гидробромида 0,5% - 150,0 Натрия хлорида 1,2
29. Раствора новокаина 0,25%-50,0 Кальция хлорида 0,12	30. Фенобарбитала 0,05 Кальция глюконата 0,25
31. Калия иодида 2,0 Натрия салицилата 3,0 Воды очищенной 100,0	32. Пиридоксина гидрохлорида 0,05 Кислоты аскорбиновой 0,1 Сахара 0,2
33. Раствора хинина гидрохлорида 0,5% - 10,0 Натрия хлорида 0,09	34. Раствора рибофлавина 0,02% -10,0 Кислоты никотиновой 0,004
35. Раствора левомецетина 0,25% - 10,0 Натрия хлорида 0,09	36. Раствора фурацилина 0,02% - 10,0 Эфедрина гидрохлорида 0,2
37. Раствор левомецетина 0,25% -10,0 Кислоты борной 0,2	38. Папаверина гидрохлорида 0,001 Глюкозы 0,3
39. Раствора рибофлавина 0,01 % - 10,0 Глюкозы 0,2	40. Кислоты глутаминовой 0,3 Кислоты аскорбиновой 0,1
41. Кислоты аскорбиновой 0,1 Кальция глюконата 0,25	42. Раствора рибофлавина 0,02% -100,0 Натрия хлорида 0,09
43. Раствора кальция хлорида 5%- 100,0	44. Раствора глюкозы 5%-200,0

Кислоты аскорбиновой 1,0	Натрия бромида 4,0
45. Фенобарбитала 0,01 Глюкозы 0,2	46. Раствора глюкозы 5%- 100,0 Кислоты аскорбиновой 1,0
47. Кислоты салициловой 2,0 Кислоты борной 2,0 Спирта этилового 70%-100,0	48. Левомецитина 5,0 Кислоты салициловой 5,0 Спирта этилового 95% - 100,0
49. Калия иодида Иода по 6,0 Спирта этилового 95%-500,0	50. Димедрола 0,5 Кислоты аскорбиновой 1,0 Воды очищенной 100,0

ПРИМЕР ВЫПОЛНЕНИЯ КУРСОВОЙ РАБОТЫ

Дана лекарственная форма следующего состава:

Раствор дикаина 0,5% - 40,0
Натрия хлорида 0,32

1. Rp.: Sol. Dicaini 0,5% - 40,0
Natrii chloridi - 0,32
M.D.S. Глазные капли

2. Согласно приказу МЗ РФ N 214 "О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках" данная лекарственная форма должна обязательно подвергаться письменному, органолептическому контролю, контролю при отпуске, а также полному химическому контролю, т.к. это глазные капли, содержащие в своем составе вещество списка А - дикаин. При наличии в штате аптеки провизора-аналитика определяется также содержание изотонирующего вещества - натрия хлорида.

Письменный контроль заключается в заполнении паспорта письменного контроля (ППК). В верхней части паспорта ставится дата и номер рецепта. С обратной стороны записываются все расчеты до изготовления лекарственной формы. После приготовления лекарственной формы заполняется лицевая сторона паспорта письменного контроля.

Пример заполнения паспорта письменного контроля

Лицевая сторона

Дата	
№ рецепта	
Выдал дикаина 0,036г	
Дата	Подпись
Получил дикаина 0,036г	
Дата	Подпись

Dicaini 0,036
Natrii chloridi 0,324
Aquaе purificatae ad 40,0

Общий объем 40 мл

Приготовил	(подпись)
Проверил	(подпись)

Обратная сторона

Дикаин
 $0,05 \times 4 = 0,2$
 $0,18 \times 0,2 = 0,036$
 Натрия хлорид
 $0,09 \times 4 = 0,36$
 $0,36 - 0,03 = 0,324$

Число 0,18 - изотонический эквивалент дикаина по натрию хлориду.

На оборотной стороне паспорта до изготовления лекарственной формы делают необходимые расчеты.

Лицевая сторона паспорта заполняется по памяти на латинском языке немедленно после изготовления лекарственной формы в соответствии с последовательностью технологических операций.

Заполненный паспорт остается у контролера и хранится 2 месяца.

Органолептический контроль заключается в проверке внешнего вида лекарственной формы, ее цвета, прозрачности, отсутствию механических включений. Органолептический контроль выполняет провизор-технолог (контролер).

Результаты органолептического контроля регистрируются в соответствующем журнале (приложение 2 к приказу МЗ РФ N 214) [20].

Данная лекарственная форма должна быть бесцветной и прозрачной, отсутствие механических включений согласно приказа МЗ РФ N 214 (приложение 8) проверяет сначала провизор-технолог, приготовивший раствор, после фильтрования, а затем провизор-аналитик (контролер).

(Привести методику определения)

Физический контроль заключается в проверке общего объема лекарственной формы. Результаты проверки фиксируют в соответствующем журнале (приложение 2 к приказу МЗ РФ N 214) [20].

Химический контроль заключается в оценке качества изготовления лекарственного средства по показателям «Подлинность» и «Количественное определение» (полный химический контроль) или только по показателю «Подлинность» лекарственных веществ, входящих в его состав [20]. Результаты проверки фиксируют в соответствующем журнале (приложение 2) [20].

Физический и полный химический контроль выполняет провизор-аналитик.

Контроль при отпуске заключается в проверке соответствия упаковки, лекарственного средства физико-химическим свойствам входящих в его состав лекарственных веществ; указанных в рецепте доз возрасту больного; номера квитанции, рецепта и этикетки на склянке; фамилии больного на рецепте, квитанции и этикетке; оформления лекарственного средства действующим требованиям [20, 22]. Контроль при отпуске осуществляет контролер. Он обязан поставить свою подпись на обратной стороне рецепта [20].

3. Физические свойства ингредиентов

Дикаин представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. Он легко растворим в воде (1 г растворяется в объеме от 1 до 10 мл), трудно растворим в хлороформе (1 г в объеме от 30 до 100 мл) и практически нерастворим в эфире. Имеет температуру плавления 147-150° С [5].

Натрия хлорид - это белые кубические кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в 3 г воды, мало растворим в спирте [5].

На основании изучения физических свойств ингредиентов можно предположить, что данная лекарственная форма должна представлять собой прозрачный и бесцветный раствор без запаха.

4. Химические свойства и способы идентификации ингредиентов

Дикаин - это лекарственное вещество, производное *n*-аминобензойной кислоты. Представляет собой *p*-диметиламиноэтиловый эфир *n*-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид.

/привести формулу/

Являясь сложным эфиром, дикаин подвергается щелочному гидролизу. При подкислении продуктов гидролиза выпадает белый осадок *n*-бутиламинобензойной кислоты, который растворяется в избытке хлористоводородной кислоты [4,14].

Из полученного раствора бутиламинобензойной кислоты под действием нитрита натрия будет выпадать осадок *N*-нитрозосоединения.

/привести формулу/

Дикаин имеет в своей структуре третичную алифатическую аминогруппу, поэтому дает реакции с осадительными (общеалкалоидными) реактивами, с фосфорновольфрамовой и фосфорномолибденовой кислотами, с хлоридом ртути (II) и др., под действием гидроксида натрия в осадок выпадает основание [4, 14].

/Привести схему реакции/

В фильтрате после подкисления можно обнаружить хлорид-ион по реакции с раствором серебра нитрата [2, 4, 11, 15].

/Привести схему реакции/

При прибавлении к раствору дикаина растворов аммония тиоцианата или калия йодида выделяется осадок белого цвета.

При перекристаллизации из воды роданида дикаина можно определить его температуру плавления 130-132° С [5].

Дикаин имеет в своей структуре ароматическое ядро, которое может подвергаться нитрованию. В результате реакции развивается желтое окрашивание.

После нагревания с концентрированной азотной кислотой и прибавления к остатку спиртового раствора гидроксида калия, остаток приобретает кроваво-красное окрашивание. Реакция основана на нитровании дикаина и последующем образованием калиевой соли орто-хиноидного соединения [5,15].

/Привести схему реакции/

Дикаин при конденсации с гексаметилентетраминном в присутствии концентрированной серной кислоты дает слабо-фиолетовую флюоресценцию.

В отличие от других препаратов, производных *p*-аминобензойной кислоты, дикаин не дает реакции образования азокрасителя, т.к. представляет собой вторичный ароматический амин [4,14].

Если к раствору дикаина прибавить 1-2 капли раствора перманганата калия или бихромата калия, появляется тошнотворный запах изонитрила [2].

Дикаин имеет характерный спектр поглощения с двумя максимумами при 227 и 310 нм. При этом второй максимум более интенсивный, чем первый (удельный показатель поглощения 229,3 и 722,5) [2,15].

Идентификацию дикаина можно провести, используя хроматографию на бумаге. Применяются системы растворителей [2]:

1. *n*-бутанол - ледяная уксусная кислота - вода (10:2:5),

2. н-бутанол - концентрированная хлористоводородная кислота - вода (50:7,5:13,5).
 Величины R_f в первом случае 0,85, во втором 0,61.

Натрия хлорид - неорганическое вещество, является солью сильного основания и сильной кислоты.

Катион натрия окрашивает бесцветное пламя горелки в желтый цвет [5].

С цинкуранилацетатом в уксуснокислой среде образует зеленовато-желтый кристаллический осадок. [5]

/Привести схему реакции/

Хлорид-ион обнаруживают по реакции с раствором нитрата серебра [5].

/Привести схему реакции/

Для качественного анализа представленной лекарственной формы можно использовать все описанные выше реакции, т.к. натрия хлорид не мешает определению основания дикаина. Однако наиболее простыми реакциями, не требующими операций по разделению ингредиентов, наличия приборов и растворителей, являются реакции с осадительными реактивами и реакции нитрования.

5. Количественное определение ингредиентов

Дикаин по НД определяют методом нитритометрии. Образуются нитрозосоединения [5].

/Привести схему реакции/

Точку конца титрования устанавливают с помощью внутренних индикаторов (тропеолин 00 или нейтрального красного, потенциометрически, или с помощью внешнего индикатора) [5].

/Привести схему реакции/

Дикаин также можно определить по связанной хлористоводородной кислоте методом нейтрализации. Титрование ведется с индикатором фенолфталеином до розового окрашивания [2,15].

/Привести схему реакции/

Так как **дикаин** имеет характерную полосу поглощения в УФ-области спектра, его можно анализировать спектрофотометрическим методом [2,15].

Как соль хлористоводородной кислоты **дикаин** можно определять аргентометрическим методом а) по Фаянсу с индикатором бромфеноловым синим [15]:

/ Привести схему реакции и индикатор/;

б) По Фольгарду:

/Привести схему реакции и индикатор /;

а также меркуриметрическим методом с индикатором дифенилкарбазидом.

/Привести схему реакции и индикатор /.

Натрия хлорид определяют аргентометрическим методом. Титруют в нейтральной среде, в качестве индикатора используют хромат калия (метод Мора).

/Привести схему реакции и индикатор/

Натрия хлорид можно определить и методом ионообменной хроматографии, в основе которого лежит обратимый обмен между ионами анализируемого раствора и ионогенными группами сорбента.

/Привести схему реакции/

Аргентометрический и меркуриметрический методы анализа дикаина позволяют определить его только в сумме с натрия хлоридом.

Нитритометрический метод требует медленного титрования и охлаждения, поэтому в аптечных условиях проще определить дикаин методом нейтрализации.

Методом ионообменной хроматографии можно определить натрия хлорид тоже только в сумме с дикаином.

В условиях аптеки, если есть в наличии нитрат серебра, лучше использовать аргентометрическое титрование, т.к. метод ионообменной хроматографии длителен, а в меркуриметрии используется ядовитый реактив - ртути нитрат.

6. Методика качественного и количественного анализа ингредиентов лекарственной формы

На основании вышеприведенной сравнительной оценки качественного и количественного анализа дикаина и натрия хлорида предлагается следующая методика анализа лекарственной формы:

Определение подлинности

Дикаин. 1. К 5-7 каплям раствора прибавляют 1-2 мл концентрированной азотной кислоты. Через 5 мин появляется желтое окрашивание.

2. К 2-3 каплям раствора прибавляют 1-2 капли 25% раствора роданида аммония. Образуется белый кристаллический осадок.

Натрия хлорид. 1. Часть раствора на графитовой палочке вносят в бесцветное пламя. Оно окрашивается в желтый цвет.

Количественное определение

Дикаин. К 1 мл раствора прибавляют 2-3 мл хлороформа и титруют 0,02 М раствором натра едкого до розового окрашивания (индикатор - фенолфталеин) (А мл) [15].

/Привести схему реакции/

$$\Theta = Mг \cdot f_{\text{экв}} = 300,83 \text{ (г/моль)}$$

$$T = \frac{M \cdot \Theta}{1000} = \frac{0,02 \cdot 300,83}{1000} = 0,006016 \left(\frac{\text{г}}{\text{мл}} \right)$$

$$V_{\text{теор.}} = a \cdot C / T \cdot P_{\text{общ.}} = 1 \cdot 0,2 / 40 \cdot 0,006016 = 0,83 \text{ (мл)}$$

Содержание дикаина в лекарственной форме рассчитывают по формуле:

$$X = V \cdot K \cdot T \cdot P / a, \text{ где}$$

V – объем 0,02 М раствора натра едкого, мл;

K – поправочный коэффициент к титру титранта;

T-титр титрованного раствора по определяемому веществу, г/мл;

P - объем лекарственной формы в мл;

a - навеска лекарственной формы в мл.

Суммарное титрование дикаина и натрия хлорида

К 2 мл раствора прибавляют 1-2 капли бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания, титруют 0,1 М раствором нитрата серебра до фиолетового окрашивания (Б мл) [14].

/Привести схему реакции/

Количество 0,1 М раствора серебра нитрата в мл, израсходованное на титрование натрия хлорида, вычисляют по разности, учитывая, что концентрация раствора серебра нитрата выше концентрации раствора едкого натра в 5 раз, а навеска лекарственной

формы, взятая при алкалиметрическом титровании дикаина в 2 раза меньше.

$$V = B - 2A/5$$

Для натрия хлорида

$$Э = Mг = 58,44 \text{ (г/моль)}$$

$$T = 58,44 \cdot 0,1/1000 = 0,005844 \text{ (г/мл)}$$

$$V_{\text{теор.}} = 1 \cdot 0,32/40 \cdot 0,005844 = 1,37 \text{ (мл)}$$

Исходя из расчета по дикаину, количество серебра нитрата, пошедшего на титрование дикаина равно $0,83:5=0,17$ мл, т.е. на титрование суммы должно расходоваться:

$$1,37 + 0,17 = 1,54 \text{ (мл)}$$

Содержание натрия хлорида рассчитывают по формуле:

$$X = (V_{\text{AgNO}_3} \cdot K_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}}) \cdot T \cdot P / a$$

7. **Расчеты допустимых отклонений** производят в соответствии с «Инструкцией по оценке качества лекарств»: «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках», утвержденной приказом МЗ РФ N 305 от 16.10.97.

Отклонения, допустимые в объеме данной лекарственной формы (табл. 2.5.) составляют $\pm 4\%$, т.е. 1,6 мл и объем может находиться в пределах от 38,4 мл до 41,6 мл.

Отклонения в массе дикаина составляют $\pm 10\%$, т.е. 0,020 г.

Масса дикаина должна находиться в пределах от 0,180 г до 0,220 г.

Отклонения в массе натрия хлорида составляют $\pm 8\%$, т.е. 0,026 г.

Масса натрия хлорида должна находиться в пределах от 0,204 до 0,346 г.

8. Больному глазные капли **отпускаются** во флаконах по 5 и 10 мл, укупориваются резиновыми пробками, обкатанными металлическими колпачками. На флакон наклеивается этикетка «Глазные капли», на которой указывается N рецепта, N аптеки, фамилия больного, способ применения, срок годности и цена. Так как в состав лекарственной формы входит вещество списка А (дикаин), то вместо рецепта больному отдается сигнатура, в которой ставится буква "А" и номер анализа, подписи приготовившего и проверившего, название лекарственного вещества (дикаин) подчеркивается красным карандашом (в соответствии с приказом МЗ РФ N328 от 23.08.99г "О рациональном назначении лекарственных средств, правилах выписывания рецептов на них и порядке отпуска аптечными учреждениями").

Этикетка для глазных капель должна иметь розовый сигнальный цвет и иметь предупредительные подписи: "Хранить в прохладном, защищенном от света месте", "Беречь от детей", "Обращаться с осторожностью".

9. Дикаин хранят по списку А в хорошо укупоренной таре. При несоблюдении условий происходит постепенный гидролиз, особенно в водных растворах.

/Привести схему реакции/

Для стабилизации растворов дикаина применяют хлористоводородную кислоту [18].

Натрия хлорид также хранят в хорошо укупоренной таре в сухом месте.

Срок хранения данной лекарственной формы 30 дней при температуре 3-5° С (в холодильнике) [18].

10. Дикаин – сильное местноанестезирующее средство превосходящее по активности новокаин и кокаин, но более токсичное [4,14].

Данная лекарственная форма применяется в офтальмологической практике при удалении инородных тел и различных оперативных вмешательствах. Доза 2-3 капли. Через 1-2 мин развивается сильная анестезия.

Применение дикаина противопоказано детям до 10 лет и при общем тяжелом состоянии больных.