

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Стандартизация лекарственных средств

**Учебно-методическое пособие
для студентов 5 курса (Модуль 1, IX семестр)
дневной формы обучения
специальность «Фармация»**

Под редакцией профессора И.А.Мазура

2013

АВТОРЫ:

профессор Мазур И.А., доц. Кучеренко Л.И.
доц. Черковская Л.Г., ст.преп. Кривошей О.В.
доценты: Авраменко Н.А., Власенко А.Ф.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

- Заведующий кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения, профессор *Кныш Е.Г.*;
- Заведующий кафедрой органической и биоорганической химии, профессор *Коваленко С.И.*

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с новым учебным планом в связи с переходом на кредитно-модульную систему организации учебного процесса на 5 курсе и содержит обновленную информацию о стандартизации лекарственных препаратов и обновленный банк тестовых заданий для контроля знаний студентов по изучаемой дисциплине.

Учебно-методическое пособие для студентов 5 курса (Модуль 1, IX семестр) «Стандартизация лекарственных средств» рассмотрено и утверждено:

Цикловой методической комиссией фармацевтического факультета
(протокол № 1 от 09.09.2013 г.),

а также Центральным методическим советом ЗГМУ
(протокол № 1 от 03.10.2013 г.).

Вступление

Цель и задачи дисциплины

Современный уровень развития фармацевтической науки и практики характеризуется увеличением количества новых оригинальных лекарственных средств и внедрением в медицинскую практику большого количества референтных лекарственных средств. Этому способствуют успехи химических, фармацевтических, медико-биологических и других смежных наук, которые обеспечивают последующее развитие фармацевтической отрасли, а также значительное расширение возможностей и увеличение эффективности медикаментозной терапии.

Необходимость государственного контроля производства лекарственных средств диктуется особенностями лекарств, как продукта потребления и невозможностью контроля их качества со стороны самих пациентов.

Задача дисциплины «Стандартизация лекарственных средств»: научить студентов современной методологии создания лекарственных препаратов, ознакомить с правилами государственной регистрации, стандартизации и оценки качества лекарственных средств на основе общих и индивидуальных особенностей субстанций.

Изучение дисциплины предусматривает формирование у студентов понимания основных задач стандартизации в широком аспекте: установление единых требований к качеству сырья, материалов, полуфабрикатов, необходимых для изготовления лекарственного препарата; установление единых правил производства (GMP), единой системы показателей качества конечной продукции, методов и способов ее испытания и контроля; надлежащего уровня надежности продукции на протяжении срока хранения с учетом ее назначения и использования.

Учебный процесс по дисциплине ориентирован на конечную цель - подготовку высококвалифицированного специалиста в отрасли фармацевтической науки и практики, в нем учтены положения ОКХ и ОПП по специальности 7.110201 – «Фармация».

Задачей теоретического курса стандартизации лекарственных средств является формирование у будущего специалиста четкой ориентации в вопросах создания, производства, стандартизации, хранения и реализации фармацевтических препаратов путем углубления теоретической базы знаний современных химических, физико-химических методов исследования качества лекарственных средств.

Задачей практической части стандартизации лекарственных средств является формирование умений и навыков, необходимых для деятельности провизора в плане организации и проведения стандартизации и контроля качества лекарств в соответствии с перспективами их развития и в связи с современными достижениями фундаментальных химических, физико-химических и медико-биологических наук.

Тематический план практических занятий

количество недель - 12

количество часов – 40

№ п/п	Тема занятия	Количество часов
МОДУЛЬ 1. Стандартизация лекарственных средств.		
	Смысловой модуль 1. Структура системы стандартизации фармацевтической продукции. Стандартизация лекарственных средств промышленного и экстенпорального производства в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по контролю качества лекарственных средств и лаборатории ОТК фармацевтического предприятия. Аналитическая нормативная документация на фармацевтическую продукцию.	
1.	Современные методы стандартизации лекарственных средств согласно требований Государственной фармакопеи Украины и другой аналитической нормативной документации.	3,5
2.	Задачи, функции и организация работы контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по контролю качества лекарственных средств.	3,5
3.	Стандартизация лекарственных средств промышленного и экстенпорального производства в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по контролю качества лекарственных средств.	3,5
4.	Стандартизация лекарственных средств, выпускаемых фармацевтической промышленностью. Задачи и функции ОТК фармацевтических предприятий по контролю качества лекарственных средств.	3,5
5.	Итоговое занятие по основным положениям стандартизации лекарственных средств в Украине.	3,5
	Смысловой модуль 2. Особенности стандартизации лекарственных средств промышленного и аптечного производства в зависимости от лекарственной формы.	
6.	Стандартизация лекарственных средств для парентерального применения. Определение микробиологической чистоты и эндотоксинов.	3,5
7.	Стандартизация офтальмологических лекарственных средств: глазных капель, глазных примочек и др.	3,5
8.	Стандартизация твердых лекарственных средств (порошки для наружного применения, оральные порошки, таблетки без оболочки, покрытые оболочкой, «шипучие», растворимые и др., гранулы и капсулы).	3,5

№ п/п	Тема занятия	Количество часов
9.	Стандартизация мягких лекарственных средств для наружного применения: мази, кремы, гели, пасты, припарки, медицинские пластыри, линименты.	3,5
10.	Стандартизация экстрактов и настоек в условиях контрольно-аналитической лаборатории. Их стандартизация при изготовлении фармацевтической промышленностью. Методы определения растворителей.	3,5
11.	Итоговое занятие. Особенности стандартизации лекарственных средств промышленного и аптечного производства в зависимости от лекарственной формы.	1,5
12.	Модульный контроль по стандартизации лекарственных средств.	3,5

Тематический план лекций

количество часов – 10

№ п/п	Тема занятия	Количество часов
1.	Современное состояние и перспективы создания лекарственных средств. Направление поиска новых химических соединений.	2
2.	Система обеспечения качества лекарственных средств в процессе их производства.	2
3.	Стандартизация лекарственных средств. Аналитическая нормативная документация. Концепция ГФУ как конституции качества лекарств.	2
4.	Фармакопейный и фармацевтический анализ. Общие методы стандартизации лекарственных средств. Стандартные образцы, стандартные препараты и эталонные спектры.	2
5.	Стандартизация лекарственных средств в зависимости от формы выпуска.	2

Смысловой модуль 1. Структура системы стандартизации фармацевтической продукции. Стандартизация лекарственных средств промышленного и экстенпорального производства в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по контролю качества лекарственных средств и лаборатории ОТК фармацевтического предприятия. Аналитическая нормативная документация на фармацевтическую продукцию.

Занятие № 1

Тема занятия. Современные методы стандартизации лекарственных средств согласно требований Государственной фармакопеи Украины и другой аналитической нормативной документации.

Учебное время: 3,5 часа.

Учебная цель: Ознакомиться с основными принципами организации государственного контроля качества лекарств, основными категориями стандартов в фармацевтической отрасли. Уметь пользоваться современными химическими и физико-химическими методами стандартизации лекарственных средств, регламентируемых Государственной фармакопеей Украины.

Студент должен знать:

- Основные сведения о стандартизации лекарственных средств в Украине и за рубежом.
- Задачи стандартизации.
- Виды стандартов, применяемых в фармацевтической отрасли.
- Категории нормативно-технической документации и порядок ее оформления.
- Организацию государственного контроля качества и сертификации лекарственных средств.
- Полномочия органов государственного контроля по стандартизации лекарственных средств.
- Общие фармакопейные методы исследования лекарственных средств (определение растворимости, летучих веществ и воды, прозрачности, степени мутности, зольности, радиоактивности и др.)

Студент должен уметь:

- Проводить стандартизацию лекарственных средств при помощи физико-химических и химических методов согласно требований ГФУ.
- Давать правильную оценку полученным результатам.
- Делать вывод о качестве лекарственного средства.

Стандартизация — это процесс установления и применения стандартов. Основной задачей стандартизации в широком понимании является:

- установление единых требований к качеству сырья, материалов, полуфабрикатов, необходимых для приготовления продукции;
- установление единых правил производства;
- установление единой системы показателей качества готовой продукции, методов и средств ее испытания и контроля;
- установление необходимого уровня надежности продукции в течение длительного времени с учетом ее назначения и использования.

Стандарт – нормативный документ, который устанавливает для общего и многократного применения правила, требования, общие принципы или характеристики, касающиеся различных видов деятельности или их результатов с целью достижения оптимальной степени упорядоченности в указанной сфере. Стандарты разрабатываются в установленном порядке на основе консенсуса (общего согласия) и должны быть направлены на улучшение общественного благополучия.

Стандарты бывают:

- международные,
- региональные,
- национальные.

Стандарты по сфере действия подразделяют на следующие категории: государственные стандарты (ГОСТ), отраслевые стандарты (ОСТ), республиканские стандарты (РСТ) и стандарты предприятий (СТП). Требования этих стандартов применимы к стандартизации нормирования лекарств и другой фармацевтической продукции.

Лекарственные средства — продукция, от которой непосредственно зависит здоровье, а часто и жизнь человека. Поэтому стандартизация в этой сфере приобретает особое значение. Однако после принятия Закона Украины «Про стандартизацію», начиная с мая 2001 г., фармацевтический сектор оказался без законов и норм, регулирующих систему стандартизации, поскольку в Законе Украины «Про лікарські засоби» нет статей о стандартизации.

Функции органа по стандартизации фармацевтической продукции, начиная с 1992 г., выполняло МЗ Украины как центральный орган государственной исполнительной власти в этой сфере.

В частности, приказами МЗ Украины была введена в действие Государственная Фармакопея Украины, являющаяся сборником нормативных документов (но не нормативно-правовым актом), в которых устанавливаются современные стандарты качества лекарственных форм, лекарственных средств и их компонентов, а также методы анализа и испытаний. По плану стандартизации МЗ Украины были разработаны и приняты гармонизированные руководства по GMP, GDP и GCP, руководство

по биодоступности и биоэквивалентности. Приказом МЗ Украины от 26.08.2005г. № 426, зарегистрированным в Министерстве юстиции Украины, введен Порядок проведения экспертизы на лекарственные средства, которые подаются на государственную регистрацию (перерегистрацию), включающий структуру регистрационного досье, гармонизированную с европейскими и международными нормами, и т.д.

В Украине отсутствовали собственные стандарты, регламентирующие систему стандартизации фармацевтической продукции, правила разработки нормативных документов, правила и методы принятия и применения международных и региональных стандартов их оформления и т.д. В этих вопросах приходилось руководствоваться положениями национальной стандартизации, то есть соответствующими национальными стандартами (ДСТУ), принятыми Держспоживстандартом.

Согласно декрету КМ Украины № 46-93 от 10.05.1993 г. «Про стандартизацію і сертифікацію» (утратил силу) документы по вопросам стандартизации делят на категории:

ДСТУ – державні стандарти України;

ГСТУ – галузеві стандарти України;

СТП – стандарти підприємств;

ТУУ – технічні умови України и т.д.

Приказом МЗ Украины от 14 сентября 2005 г. № 471 введен в действие первый основополагающий стандарт системы стандартизации фармацевтической продукции СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтическая продукция. Система стандартизации. Основные положения». Цель введения этого стандарта – установить в Украине требования к системе стандартизации фармацевтической продукции и правила ее функционирования.

Этот стандарт предусматривает, что МЗ Украины является органом по стандартизации фармацевтической продукции и формирует систему и службу стандартизации. При этом руководством МЗ Украины и руководством Держспоживстандарта были согласованы обозначения и категории нормативных документов, которые должно было регистрировать МЗ Украины: стандарт МОЗ України (СТ МОЗУ), настанова (руководство) МОЗ України (СТ-Н МОЗУ), класифікатор МОЗ України (СТ-К МОЗУ). К сожалению, до сих пор этот стандарт не опубликован и не работает. Следующий основополагающий стандарт должен будет установить правила разработки нормативных документов МЗ Украины.

Система и правила стандартизации — **вопрос государственной важности, имеющий социальное, экономическое и политическое значение.** Без надлежащей системы стандартизации и правил ее функционирования не могут соблюдаться принципы стандартизации, установленные ВТО. В частности, без открытости и прозрачности процедур разработки и принятия стандартов с учетом всех мнений заинтересованных сторон, не может быть и речи о постоянном повышении

конкурентоспособности отечественных препаратов и адекватных технических барьерах в сфере международной торговли лекарственными средствами, а также участия Украины в международной и региональной стандартизации лекарственных средств.

Функции ГФ в последнее время резко изменились. Если в своем первоначальном виде ГФ была руководством по приготовлению лекарств, то современная Фармакопея стала в основном сборником стандартов на лекарственные средства с четкой ориентацией на нормирование их качества и методов исследования.

В Фармакопее сохранились лишь общие групповые статьи (сборы, порошки, мази, суппозитории, настои, эмульсии и т.д.), в которых излагаются общие требования к лекарственным формам. Нормирование конкретной технологии лекарств переносится в регламенты.

В тех случаях, когда продукция производится другими отраслями и используется одновременно во многих отраслях народного хозяйства, в том числе и в медицине, требования к ней устанавливаются ГОСТами, утвержденными Комитетом стандартов. Если продукция вырабатывается предприятиями других отраслей, но для медицинского назначения, ее качество регламентируется ФС.

Стандартизацию лекарств на международном уровне (с целью установления единообразия в номенклатуре, методах исследования, оценке качества лекарств, дозировке веществ) проводит Всемирная организация здравоохранения Организации объединенных наций (ВОЗ ООН), при участии которой было осуществлено два издания Международной фармакопеи.

С 1969 г. ВОЗ в систему международной торговли лекарств ввела их обязательную сертификацию, согласно которой сам производитель гарантирует качество и соответствие лекарств международным стандартам, что можно обеспечить только соблюдая правила GMP. К этой системе ВОЗ присоединились более 80 стран мира, в том числе США, страны ЕЭС, Юго-Восточной Азии, арабские страны и др.

Международные и европейские стандарты официально признаны Украиной (приказ Госкоммедбиопроба от 19.11.96 № 117). Предусмотрено их поэтапное внедрение в фармацевтическую отрасль при переоснащении предприятий, их реконструкции, проектировании и строительстве новых объектов и т.д. Одновременно с этим предусматривается подготовка квалифицированных специалистов по стандартизации и сертификации фармацевтической продукции, валидация технологических процессов и аудит.

Организация производства лекарств в соответствии с правилами GMP регламентирует такие понятия, как качество и контроль качества готового фармацевтического продукта, а также условия обеспечения этого качества. Положения регламентируют также требования к качеству процесса производства, оборудованию, строениям и помещениям, к персоналу, отделу технического контроля, системе вспомогательных служб.

Государственный контроль качества и сертификации лекарств

Качество — это совокупность свойств лекарственного препарата, касающихся его способности удовлетворять потребности больного.

Качество — это также специфическая эффективность и безопасность, соответствие требованиям спецификаций или ФС, которые обеспечиваются производством лекарств в соответствии с правилами GMP. При этом также учитываются влияние производства лекарства на окружающую среду, здоровье и безопасность работающего персонала, экономичность технологических процессов и другие требования.

Указанные аспекты качества тесно взаимосвязаны и требуют специальной экспертизы на этапах разработки лекарств, их апробации в клинике, организации производства, в процессе производства, хранения, транспортировки, реализации и применения.

Контроль качества является частью обеспечения качества, которое включает методы отбора проб, спецификации, методики анализов, организацию процесса принятия решений относительно сертификации продукции или ее браковки.

Сертификация — это процедура, с помощью которой третья сторона дает письменную гарантию, что продукция, процесс или услуги отвечают требованиям, предъявляемым НТД.

Требования к качеству лекарств, установленные ВОЗ, включают такие основные характеристики:

- эффективность и безопасность применения лекарств;
- соответствие лекарств требованиям нормативных документов-спецификаций (в странах СНГ, в том числе и в Украине, спецификации представляют собой АНД, монографии, ТУ и другие документы, регулирующие состав, методы испытаний, упаковку, маркировку, условия хранения и иные показатели), которые определяют качество конкретного лекарства и регулируют отношения между его производителем и потребителем;
- производство лекарств в соответствии с требованиями региональных или международных стандартов, в частности GMP.

Сертификатом качества лекарства является аналитический паспорт - документ, выдаваемый предприятием-производителем или поставщиком лекарств, содержащий:

- сведения о продукции (название, номер серии, регистрационный номер, номер спецификации, предприятие-производитель и др.);
- результаты испытаний данной серии продукции по всем показателям качества, предусмотренным в АНД;
- вывод о соответствии (несоответствии) качества продукции и срока ее годности. Сертификат подписывается уполномоченным лицом и предназначается для сопровождения серии или части данной серии продукции.

Обеспечение контроля качества является доказательством дееспособности системы качества продукции фирмы, предприятия и организации независимо от ведомственной подчиненности и форм собственности должны производить и реализовывать лекарства, отвечающие всем требованиям НТД.

Государство в лице Государственной службы по контролю качества лекарственных средств Министерства здравоохранения не допускает использования в медицинской практике недостаточно проверенных лекарств как отечественного, так и зарубежного производства.

Чтобы гарантировать качество лекарств, государство должно иметь надежную систему контроля качества продукции на ее соответствие действующим стандартам.

Государственный контроль качества лекарств — это совокупность организационных и правовых мер, направленных на соблюдение субъектами хозяйственной деятельности независимо от форм собственности и подчинения требований законодательства по обеспечению качества лекарств.

Органы государственного контроля в пределах компетенции, установленной законодательством, имеют полномочия:

- *проверять соблюдение требований законодательства по качеству лекарств во время их производства, хранения, транспортировки и реализации субъектами хозяйственной деятельности;*
- *беспрепятственно производить осмотр любых производственных, складских, торговых помещений субъектов хозяйственной деятельности (с учетом установленного режима работы) при наличии решения о проверке;*
- *получать от субъектов хозяйственной деятельности необходимые сведения о соблюдении стандартов, технологических условий, фармакопейных статей и технологических регламентов, а также об обеспечении качества лекарства во время производства, транспортировки, хранения и реализации;*
- *отбирать образцы лекарств для лабораторной проверки их качества;*
- *давать обязательные для выполнения предписания об устранении нарушений стандартов и технических условий, фармакопейных статей и технологических регламентов, а также об устранении нарушений во время производства, хранения, транспортировки и реализации лекарств;*
- *передавать материалы проверок, содержащие признаки преступления, органам дознания или предварительного следствия;*
- *налагать штрафы на субъекты хозяйственной деятельности независимо от форм собственности в случае нарушения ими стандартов и технических условий, фармакопейных статей и технологических регламентов во время производства, хранения, транспортировки и реализации лекарств;*

- составлять протоколы об административных правонарушениях и налагать административные штрафы;
- обращаться в органы, уполномоченные выдавать специальное разрешение (лицензию) на производство, оптовую закупку, оптовую и розничную реализацию лекарств, с предложением об отмене выданных лицензий в случае нарушения субъектами хозяйственной деятельности условий, оговоренных лицензией, а также стандартов и технических условий, фармакопейных статей и технологических регламентов;
- останавливать или запрещать производство лекарств в случае систематического или грубого нарушения стандартов и технических условий, фармакопейных статей и технологических регламентов;
- запрещать реализацию лекарств, качество которых не отвечает установленным требованиям.

Законные требования должностных лиц, осуществляющих государственный контроль качества лекарств, являются обязательными для выполнения.

Должностные лица органов государственного контроля несут ответственность за сокрытие информации о недоброкачественности лекарств, ставшей им известной в результате исполнения служебных обязанностей в соответствии с законодательством.

Контроль качества лекарств осуществляется с помощью официальных документов, предписания которых обязательны для всех учреждений и предприятий, изготавливающих, хранящих, контролирующих и использующих лекарства, независимо от их ведомственной принадлежности и форм собственности.

Порядок государственного контроля качества лекарств, выпускаемых промышленными предприятиями и учреждениями, регламентируются законодательными актами, соответствующими инструкциями и другими нормативными документами.

Выборочному контролю могут подвергаться все серийно выпускаемые как промышленностью, так и аптечной сетью, лекарства при плановых обследованиях, по разовым поручениям Гослекслужбы, по сигналам учреждений здравоохранения, населения и т.п.

Арбитражный контроль проводится для всех лекарственных средств (препаратов) в случае возникновения разногласий по качеству между потребителями и поставщиками. Для этого образцы препаратов направляются в Гослекслужбу в сопровождении акта об отборе средней пробы, протокола анализа и письменного отказа предприятия-изготовителя удовлетворить претензию.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Общие сведения о стандартизации лекарственных средств. Основные задачи стандартизации.
2. Категории стандартов фармацевтической отрасли.
3. Виды нормативно-технической документации, порядок разработки, согласования и утверждения.
4. Стандартизация лекарственных средств на международном уровне.
5. Аспекты качества лекарственных средств.
6. Требования к качеству лекарств, установленные ВОЗ.
7. Основные требования сертификата качества лекарственного средства.
8. Организация государственного контроля качества и сертификации лекарственных средств.
9. Полномочия органов государственного контроля по стандартизации лекарственных средств.
10. Порядок государственного контроля качества лекарств.
11. Общие фармакопейные методы исследования лекарственных средств – определение:
 - растворимости,
 - летучих веществ и воды,
 - прозрачности, степени мутности,
 - температуры плавления,
 - зольности и др.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. тестовый контроль – 15 минут;
 - 2.2. устный опрос – 42 минут.
3. Выполнение практической работы – 65 минут.
4. Проверка и подписывание протоколов – 10 минут.
5. Итоговый контроль уровня знаний – 15 минут.

Практическая работа:

Каждый студент определяет растворимость 5-и лекарственных субстанций из предложенного списка, идентифицирует одно из лекарственных веществ по температуре плавления (ментол, аспирин/фенацетин, резорцин, анестезин/камфора, новокаин), определяет потерю в весе при высушивании (фенацетин, сульгин, ПАСК-Na и др.).

Итоговый контроль уровня знаний проводится на основании полученных результатов определения доброкачественности указанных лекарственных средств.

Виды наглядности: таблицы, образцы лекарственных субстанций.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов, необходимых для стандартизации лекарственных субстанций;
- набор пробирок, мерных колб, пипеток; разновес технический и аналитический; весы ручные; бюреточные установки; электроплитки; цилиндры; фарфоровые чашки;
- сушильный шкаф, прибор для определения температуры плавления.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

1. Общие положения о стандартизации и качестве лекарственных средств.
2. Стандарты отечественной фармацевтической отрасли и их согласованность с современными европейскими нормами.
3. Нормативно-техническая документация, порядок разработки, согласования и утверждения.
4. Основные аспекты качества фармацевтической продукции на стадии разработки, производства, реализации и хранения.
5. Требования к качеству лекарственных средств, установленные ВОЗ.
6. Порядок государственного контроля качества лекарств, выпускаемых промышленными предприятиями и учреждениями.
7. Общие фармакопейные методы стандартизации лекарственных средств.

Тестовые задания

1. Препарат, умышленно и противоправно оформленный этикеткой, которая неправильно указывает на достоверность препарата и/или его производителя, называется:
 - A. Некачественный/субстандартный препарат
 - B. Фальсифицированный/контрафактный препарат
 - C. Незарегистрированный препарат
 - D. Нелегальный препарат
 - E. Нестандартизированный препарат
2. Стандартизированное биологически активное вещество с определенной фармакологической активностью, способное изменять состояние организма и используемое для производства лекарственных препаратов, называется:
 - A. Лекарственное вещество (субстанция, действующее вещество, активный фармацевтический ингредиент)
 - B. Некачественный/субстандартный препарат
 - C. Лекарство
 - D. Фармацевтическое средство
 - E. Нестандартизированный препарат

3. Готовый продукт, представляющий собой лекарственное вещество в определенной лекарственной форме, разрешенное к медицинскому использованию, и применяется для профилактики, лечения, диагностики заболеваний, называется:
- A. Лекарственное вещество
 - B. Активный компонент
 - C. Лекарственный препарат («лекарственное средство», «лекарство»)
 - D. Зарегистрированное лекарственное вещество
 - E. Действующий компонент лекарства
4. Лекарственный препарат с несколькими действующими веществами в составе называется:
- A. Некачественный/субстандартный препарат
 - B. Комбинированный лекарственный препарат
 - C. Лекарственное средство
 - D. Лекарственная форма
 - E. Нестандартизированный препарат
5. Укажите тип названия лекарственного вещества, который утверждается согласно требованиям IUPAC, отражает молекулярное строение, обеспечивает химическую идентификацию лекарственного препарата и является независимым понятием, то есть не является собственностью производителя:
- A. Торговое название лекарственного препарата
 - B. Химическое название лекарственного средства
 - C. Международное незапатентованное название
 - D. Нелегальное название лекарственного препарата
 - E. Нестандартизированное название
6. Уникальная биологическая субстанция, которая оказывает лечебное действие на организм, называется:
- A. Активное действующее вещество (или фармакологически активное вещество)
 - B. Некачественный/субстандартный препарат
 - C. Активная субстанция
 - D. Нелегальное лекарственное средство
 - E. Нестандартизированный препарат
7. Укажите родовое или общее название активного действующего вещества, входящего в состав лекарственного препарата, которое данное активное вещество получает при регистрации и которое не является собственностью производителя, не защищено патентом, используется в национальной и международной справочной литературе:
- A. Химическое название

- В. Торговое название
 - С. Рыночное название
 - Д. Международное незапатентованное название (МНН, или INN)
 - Е. Нелегальное название
8. Укажите тип названия лекарственного препарата, которое определяется фирмой-производителем, патентуется и является собственностью производителя:
- А. Торговое (фирменное, коммерческое) название
 - В. Химическое название
 - С. Зарегистрированное название
 - Д. Международное незапатентованное название
 - Е. Запатентованное название
9. Лекарственный препарат, созданный на основе новой, впервые синтезированной или полученной субстанции, который прошел полный курс доклинических и клинических испытаний и защищен патентом на определенный срок, или лекарственный препарат, созданный на основе уже известной субстанции, но при этом имеет отличительную от ранее известных лекарственных препаратов фармакодинамику или показания к применению, называется:
- А. Препарат-генерик
 - В. Зарегистрированный препарат
 - С. Нелегальный препарат
 - Д. Оригинальный (инновационный) препарат;
 - Е. Нестандартизированный препарат
10. Лекарственный препарат с доказанной фармацевтической, фармакологической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату, выпускаемый после окончания срока патентной защиты последнего, называется:
- А. Качественный препарат
 - В. Оригинальный препарат
 - С. Генеричный препарат (генерик, дженерик)
 - Д. Зарегистрированный препарат
 - Е. Нестандартизированный препарат
11. Лекарственные препараты, имеющие сравнимую биодоступность, изученную в одинаковых условиях, называются:
- А. Биоэквивалентными
 - В. Субстандартными
 - С. Фармацевтически эквивалентными
 - Д. Генеричными
 - Е. Оригинальными

12. Лекарственные препараты, содержащие одинаковые активные компоненты и вспомогательные вещества, в одинаковой лекарственной форме, предназначенные для одинакового способа введения и идентичные по силе действия и концентрации активных компонентов, называются:
- A. Фармацевтически эквивалентными
 - B. Некачественными
 - C. Биоэквивалентными
 - D. Оригинальными
 - E. Генериками
13. Температура плавления является важной физической константой лекарственных средств. В фармакопейном анализе определение температуры плавления позволяет провизору-аналитику определить:
- A. Количество летучих веществ и воды в препарате
 - B. Потерю в весе при высушивании субстанции лекарственного вещества
 - C. Идентичность и степень чистоты лекарственного вещества
 - D. Количественное содержание лекарственного вещества
 - E. Устойчивость лекарственного вещества к воздействию внешних факторов
14. Определение температуры плавления в фармакопейном анализе проводят разными методами в зависимости от физических свойств лекарственных веществ. Укажите метод, который используют для определения температуры плавления твердых веществ, которые легко превращаются в порошок:
- A. Капиллярный
 - B. Перегонки
 - C. С помощью пикнометра
 - D. Потенциометрический
 - E. С помощью ареометра
15. Укажите, каким методом специалист контрольно-аналитической лаборатории определяет температуру плавления кислоты ацетилсалициловой:
- A. Капиллярный метод
 - B. Метод мгновенного плавления
 - C. Открытый капиллярный метод
 - D. Метод каплепадения
 - E. Метод затвердевания

16. Провизор-аналитик контрольно-аналитической лаборатории проводит определение воды в лекарственном средстве, используя йодсернистый реактив. Назовите метод определения.
- A. Термический метод
 - B. Полумикрометод К. Фишера
 - C. Метод дистилляции
 - D. Газоволюметрический метод
 - E. Пикратный метод
17. Провизор-аналитик выполняет анализ субстанции этилморфина гидрохлорида. Для определения примеси воды полумикрометодом он применяет:
- A. Биуретовый реактив
 - B. Метоксифенилуксусной кислоты реактив
 - C. Молибденованадиевый реактив
 - D. Йодсернистый реактив
 - E. Гипофосфита реактив
18. Согласно АНД значение рН раствора димедрола 1% для инъекций должно быть в пределах 5,0-6,5. Для измерения этого показателя химик-аналитик ОТК фармацевтического предприятия должен воспользоваться:
- A. Полярграфом
 - B. Поляриметром
 - C. Рефрактометром
 - D. Потенциометром
 - E. Фотоэлектроколориметром
19. Провизор-аналитик выполняет идентификацию натрия гидрокарбоната. С помощью какого индикатора можно подтвердить наличие слабощелочной реакции среды в растворе натрия гидрокарбоната?
- A. Фенолфталеина
 - B. Крахмала
 - C. Тропеолина 00
 - D. Ферроина
 - E. Нафтолбензеина
20. Водный раствор какого лекарственного средства имеет слабо щелочную реакцию среды?
- A. Натрия хлорида
 - B. Натрия гидрокарбоната
 - C. Калия хлорида
 - D. Натрия бромида
 - E. Калия бромида

Заняття № 2

Тема заняття. Задачі, функції і організація роботи контрольно-аналитическої лабораторії Государственной служби по контролю якості лікарських засобів.

Учебное время: 3,5 часа.

Учебная цель. Ознакомитися з організацією роботи контрольно-аналитическої лабораторії при Государственной службі по лікарським засобам, з общими положеннями, задачами, функціями і нормативною документацією.

План и организационная структура занятия:

Заняття проводиться на базі контрольно-аналитическої лабораторії при Государственной службі по лікарським засобам. Кожен студент знайомиться з нормативною документацією контрольно-аналитическої лабораторії, коротко реферує основні положення в протоколі.

Указом Президента України від 06.04.2011г. № 370 «Питання оптимізації системи центральних органів виконавчої влади» образована Государственная служба України по лікарським засобам шляхом реорганізації Государственной служби України по лікарським засобам і контролю за наркотиками.

Указом Президента України від 08.04.2011г. № 440 було затверджено Положення о Государственной службі України по лікарським засобам.

Приложение

ЗАТВЕРДЖЕНО

Указом Президента України
від 8 квітня 2011 року №440/2011

ПОЛОЖЕННЯ

про Державну службу України з лікарських засобів

1. Державна служба України з лікарських засобів (Держлікслужба України) є центральним органом виконавчої влади, діяльність якого спрямовується і координується Кабінетом Міністрів України через Міністра охорони здоров'я України.

Держлікслужба України входить до системи органів виконавчої влади у галузі охорони здоров'я та утворюється для забезпечення реалізації

державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів (далі – лікарські засоби), медичної техніки і виробів медичного призначення, що перебувають в обігу та/або застосовуються у сфері охорони здоров'я, дозволені до реалізації в аптечних закладах і їх структурних підрозділах (далі – медичні вироби), а також ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами.

2. Держлікслужба України у своїй діяльності керується Конституцією та законами України, актами Президента України та Кабінету Міністрів України, наказами Міністерства охорони здоров'я України, іншими актами законодавства України, а також дорученнями Президента України та Міністра охорони здоров'я України.

3. Основними завданнями Держлікслужби України є:

внесення пропозицій щодо формування державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, медичних виробів, а також ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами;

реалізація державної політики у сфері державного контролю якості та безпеки лікарських засобів і медичних виробів;

ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами.

4. Держлікслужба України відповідно до покладених на неї завдань:

1) узагальнює практику застосування законодавства з питань, що належать до її компетенції, розробляє пропозиції щодо вдосконалення законодавчих актів, актів Президента України, Кабінету Міністрів України та в установленому порядку подає їх Міністру охорони здоров'я України для погодження і внесення їх в установленому порядку на розгляд Кабінету Міністрів України;

2) здійснює державний контроль за дотриманням вимог законодавства щодо: забезпечення якості та безпеки лікарських засобів і медичних виробів, у тому числі тих, які закупаються за кошти державного і місцевих бюджетів, на всіх етапах обігу, зокрема під час їх виробництва, зберігання, транспортування, реалізації суб'єктами господарської діяльності, утилізації та знищення, в тому числі правил здійснення належних практик (виробничої, дистриб'юторської, зберігання, аптечної);

виконання ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі такими засобами незалежно від форми власності та відомчого підпорядкування;

3) здійснює контроль за дотриманням вимог технічних регламентів щодо медичних виробів;

- 4) здійснює державний контроль ввозу на митну територію України лікарських засобів;
- 5) здійснює державний контроль та нагляд за дотриманням вимог стандартів і технічних умов при транспортуванні, зберіганні та використанні лікарських засобів, у тому числі імунобіологічних препаратів та медичних виробів;
- 6) відбирає в установленому порядку зразки лікарських засобів і медичних виробів для перевірки їх якості;
- 7) надає обов'язкові для виконання приписи про усунення порушень стандартів і технічних умов, фармакопейних статей і технологічних регламентів, а також про усунення порушень під час виробництва, зберігання, транспортування та реалізації лікарських засобів;
- 8) приймає в установленому порядку рішення про вилучення з обігу та заборону (зупинення) виробництва, реалізації та застосування лікарських засобів і медичних виробів, що не відповідають вимогам, визначеним нормативно-правовими актами та нормативними документами, а також тих, що ввозяться на територію України та вивозяться з території України з порушенням установленого законодавством порядку;
- 9) складає протоколи про адміністративні правопорушення та розглядає справи про адміністративні правопорушення у випадках, передбачених законом;
- 10) погоджує паспорти аптечних закладів (структурних підрозділів) в установленому законодавством порядку;
- 11) здійснює в установленому порядку галузеву атестацію лабораторій з контролю якості лікарських засобів;
- 12) проводить у встановленому законодавством порядку атестацію провізорів і фармацевтів;
- 13) здійснює державну реєстрацію медичних виробів;
- 14) надає одноразовий дозвіл на ввезення на митну територію України незареєстрованих медичних виробів;
- 15) видає висновок про якість завезеного лікарського засобу;
- 16) розробляє ліцензійні умови та видає суб'єктам господарювання ліцензії на виробництво лікарських засобів, оптову та роздрібну торгівлю лікарськими засобами;
- 17) утворює, ліквідує, реорганізовує підприємства, установи та організації, затверджує їх положення (статути), в установленому порядку призначає на посаду та звільняє з посади їх керівників, формує кадровий резерв на посади керівників підприємств, установ та організацій, що належать до сфери управління Держлікслужби України;

18) виконує у межах повноважень інші функції з управління об'єктами державної власності, що належать до сфери її управління;

19) формує державне замовлення на підготовку фахівців у відповідній сфері;

20) здійснює інші повноваження, визначені законами України та покладені на неї Президентом України.

5. Держлікслужба України з метою організації своєї діяльності:

1) забезпечує в межах повноважень здійснення заходів щодо запобігання корупції і контроль за їх здійсненням в апараті Держлікслужби України, її територіальних органах, на підприємствах, в установах та організаціях, що належать до сфери її управління;

2) здійснює в установленому порядку добір кадрів в апарат Держлікслужби України та на керівні посади в її територіальних органах, на підприємствах, в установах та організаціях, що належать до сфери її управління, формує в установленому порядку кадровий резерв на відповідні посади, організовує роботу з підготовки, перепідготовки та підвищення кваліфікації державних службовців та працівників апарату Держлікслужби України та її територіальних органів;

3) контролює діяльність територіальних органів Держлікслужби України;

4) організовує планово-фінансову роботу в апараті Держлікслужби України, її територіальних органах, на підприємствах, в установах та організаціях, що належать до сфери її управління, здійснює контроль за використанням фінансових та матеріальних ресурсів;

5) організовує розгляд звернень громадян з питань, пов'язаних з діяльністю Держлікслужби України, її територіальних органів, підприємств, установ та організацій, що належать до сфери її управління;

6) реалізовує у межах своїх повноважень державну політику у сфері охорони державної таємниці та інформації з обмеженим доступом, що є власністю держави, здійснює в установленому порядку контроль за станом охорони та збереження такої інформації в апараті Держлікслужби України, її територіальних органах, на підприємствах, в установах та організаціях, що належать до сфери її управління;

7) забезпечує у межах своїх повноважень виконання завдань мобілізаційної підготовки та мобілізаційної готовності держави;

8) організовує ведення діловодства та архіву в апараті Держлікслужби України відповідно до встановлених правил;

9) розробляє проекти державних цільових програм з питань контролю якості лікарських засобів і медичних виробів, бере участь у забезпеченні виконання таких програм.

6. Держлікслужба України для виконання покладених на неї завдань має право:

- 1) залучати до виконання окремих робіт, участі у вивченні окремих питань учених і фахівців (за їх згодою), працівників центральних та місцевих органів виконавчої влади;
- 2) одержувати інформацію, документи і матеріали від державних органів та органів місцевого самоврядування, підприємств, установ, організацій усіх форм власності та їх посадових осіб;
- 3) скликати наради, створювати комісії та робочі групи;
- 4) користуватися відповідними інформаційними базами даних державних органів, державними, в тому числі урядовими, системами зв'язку і комунікацій, мережами спеціального зв'язку та іншими технічними засобами;
- 5) проводити перевірки з питань, що належать до її компетенції, надає за їх результатами обов'язкові для виконання приписи, розпорядження.

7. Держлікслужба України здійснює свої повноваження безпосередньо та через територіальні органи – державні служби з лікарських засобів в Автономній Республіці Крим, областях, містах Києві та Севастополі.

Начальники державних служб з лікарських засобів в Автономній Республіці Крим, областях, містах Києві та Севастополі є одночасно головними державними інспекторами, а їх заступники – відповідно заступниками головних державних інспекторів з контролю якості лікарських засобів на відповідній території.

8. Держлікслужба України у процесі виконання покладених на неї завдань взаємодіє в установленому порядку з іншими органами виконавчої влади, допоміжними органами і службами, утвореними Президентом України, органами місцевого самоврядування, відповідними органами іноземних держав і міжнародних організацій, профспілками та організаціями роботодавців, а також підприємствами, установами, організаціями.

9. Держлікслужба України у межах своїх повноважень, на основі і на виконання Конституції та законів України, актів і доручень Президента України, актів Кабінету Міністрів України, наказів Міністерства охорони здоров'я України та доручень Міністра охорони здоров'я України видає накази організаційно-розпорядчого характеру, які підписує Голова Держлікслужби.

10. Держлікслужбу України очолює Голова, якого призначає на посаду за поданням Прем'єр-міністра України, внесеним на підставі пропозицій Міністра охорони здоров'я України, та звільняє з посади Президент України.

Голова Держлікслужби України за посадою є Головним державним інспектором України з контролю якості лікарських засобів.

Голова Держлікслужби України:

- 1) очолює Держлікслужбу України, здійснює керівництво її діяльністю;
- 2) забезпечує виконання Держлікслужбою України та її територіальними органами Конституції та законів України, актів та доручень президента України, актів Кабінету Міністрів України, наказів Міністерства охорони здоров'я України та доручень Міністра охорони здоров'я України, скасовує рішення територіальних органів Держлікслужби України;
- 3) вносить на розгляд Міністра охорони здоров'я України пропозиції щодо формування державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, медичних виробів, а також ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, розроблені Держлікслужбою України проекти законів України, актів Президента України та Кабінету Міністрів України, нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України, що належать до її компетенції;
- 4) затверджує за погодженням з Міністром охорони здоров'я України схвалені на засіданні колегії річний план роботи Держлікслужби України, заходи щодо реалізації основних напрямів та пріоритетних цілей її діяльності відповідно до визначених завдань;
- 5) звітує перед Міністром охорони здоров'я України про виконання річного плану роботи Держлікслужби України та покладених на неї завдань, про усунення порушень і недоліків, виявлених під час проведення перевірок діяльності Держлікслужби України, її територіальних органів, а також про притягнення до відповідальності посадових осіб, винних у допущених порушеннях;
- 6) вносить Міністру охорони здоров'я України пропозиції щодо кандидатур на посади своїх заступників;
- 7) затверджує за погодженням з Міністром охорони здоров'я України структуру апарату Держлікслужби України, затверджує положення про структурні підрозділи апарату Держлікслужби України;
- 8) призначає на посади та звільняє з посад за погодженням з Міністром охорони здоров'я України керівників і заступників керівників структурних підрозділів апарату Держлікслужби України, призначає на посади та звільняє з посад інших державних службовців та працівників апарату Держлікслужби України;
- 9) вносить Міністру охорони здоров'я України пропозиції щодо утворення в межах граничної чисельності працівників Держлікслужби України і коштів, передбачених на її утримання, а також щодо ліквідації, реорганізації Кабінетом Міністрів України територіальних органів Держлікслужби України, які є юридичними особами, затверджує положення про них;

- 10) утворює в межах граничної чисельності працівників Держлікслужби України і коштів, передбачених на її утримання, ліквідує, реорганізовує за погодженням з Міністром охорони здоров'я України та Кабінетом Міністрів України територіальні органи Держлікслужби України як структурні підрозділи апарату Держлікслужби України;
- 11) затверджує структуру та граничну чисельність працівників територіальних органів у межах граничної чисельності Держлікслужби України, а також їх штатний розпис і кошторис;
- 12) призначає на посади за погодженням з Міністром охорони здоров'я України та головами відповідних місцевих державних адміністрацій, звільняє за погодженням з Міністром охорони здоров'я України з посад керівників територіальних органів Держлікслужби України, призначає на посади та звільняє з посад за погодженням з Міністром охорони здоров'я України заступників керівників територіальних органів Держлікслужби України;
- 13) затверджує розподіл обов'язків між своїми заступниками;
- 14) забезпечує взаємодію Держлікслужби України із структурним підрозділом Міністерства охорони здоров'я України, визначеним Міністром охорони здоров'я України, відповідальним за взаємодію з Держлікслужбою України;
- 15) забезпечує дотримання встановленого Міністром охорони здоров'я України порядку обміну інформацією між Міністерством охорони здоров'я України і Держлікслужбою України та вчасність її подання;
- 16) проводить особистий прийом громадян;
- 17) скликає та проводить наради з питань, що належать до компетенції Держлікслужби України;
- 18) представляє в установленому порядку Держлікслужбу України у відносинах з іншими державними органами, органами влади Автономної Республіки Крим, органами місцевого самоврядування, підприємствами, установами і організаціями в Україні та за її межами;
- 19) у межах повноважень дає обов'язкові для виконання державними службовцями і працівниками апарату Держлікслужби України та її територіальними органами доручення;
- 20) порушує в установленому порядку перед Міністром охорони здоров'я України питання щодо притягнення до дисциплінарної відповідальності першого заступника та заступника Голови Держлікслужби України, притягає до дисциплінарної відповідальності інших працівників Держлікслужби України, її територіальних органів, підприємств, установ та організацій, які входять до сфери її управління, у разі неналежного виконання ними своїх обов'язків;

21) здійснює інші повноваження відповідно до законів та актів Президента України.

11. Голова Держлікслужби України має двох заступників, у тому числі одного першого.

Першого заступника, заступника Голови Держлікслужби України призначає на посади Президент України за поданням Прем'єр-міністра України, внесеним на підставі пропозицій Голови Держлікслужби України, погоджених із Міністром охорони здоров'я України.

Першого заступника, заступника Голови Держлікслужби України звільняє з посад Президент України.

12. Для погодженого вирішення питань, що належать до компетенції Держлікслужби України, обговорення найважливіших напрямів її діяльності у Держлікслужбі України утворюється колегія у складі Голови Держлікслужби України (голова колегії), першого заступника та заступника Голови Держлікслужби України за посадою, визначених Міністром охорони здоров'я України посадових осіб Міністерства охорони здоров'я України. У разі потреби до складу колегії Держлікслужби України можуть входити керівники структурних підрозділів Держлікслужби України, а також у встановленому порядку інші особи.

Рішення колегії можуть бути реалізовані шляхом видання наказу Держлікслужби України.

Для розгляду наукових рекомендацій та проведення фахових консультацій з основних питань діяльності у Держлікслужбі України можуть утворюватися постійні або тимчасові консультативні, дорадчі та інші допоміжні органи.

Рішення про утворення чи ліквідацію колегії, постійних або тимчасових консультативних, дорадчих та інших допоміжних органів, їх кількісний та персональний склад, положення про них затверджує Голова Держлікслужби України.

13. Граничну чисельність державних службовців та працівників Держлікслужби України затверджує Кабінет Міністрів України.

Структуру апарату Держлікслужби України затверджує Голова Держлікслужби України за погодженням із Міністром охорони здоров'я України.

Штатний розпис, кошторис Держлікслужби України затверджує Голова Держлікслужби України за погодженням із Міністерством фінансів України.

Держлікслужба України є юридичною особою, має печатку із зображенням Державного Герба України та своїм найменуванням, власні бланки, рахунки в органах Державної казначейської служби України.

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Державна служба з лікарських засобів

у _____
АКТ

відбору зразків лікарських засобів для лабораторної перевірки їх якості

_____ "___" _____ р.
(місце відбору зразків - назва та адреса підрозділу, суб'єкта)

Посадовою(ими) особою(ами) Державної служби з лікарських засобів

_____ (прізвище, ім'я, по-батькові)

на підставі рішення _____ (наказ, розпорядження)

начальника інспекції Державної служби з лікарських засобів у _____
від "___" _____ р. № _____ проведено в

_____ (місце суб'єкта господарської діяльності, митниці)

у присутності _____ (посада та прізвище представника від суб'єкта)

відбір зразків лікарських засобів для лабораторної перевірки якості:

№ з/п	Найменування лікарського засобу (ЛЗ) (фірма-виробник, країна)	Номер серії	Від кого надійшли лікарські засоби (назва постачальника, номер та дата документа, кількість ЛЗ)	Кількість відібраних зразків	Вартість	Загальна кількість ЛЗ на день перевірки	Примітка
1	2	3	4	5	6	7	8

Додаток: завірені печаткою та підписом суб'єкта копії сертифікатів якості виробника на лікарські засоби, що відбираються.

Посадова(і) особа(и) Держлікслужби:

_____ (підпис) _____ (прізвище, ім'я, по батькові)

_____ (підпис) _____ (прізвище, ім'я, по батькові)

Представник (и) митниці _____ (підпис) _____ (прізвище, ім'я, по батькові)

Представник (и) суб'єкта господарської діяльності

_____ (підпис) _____ (прізвище, ім'я, по батькові)

Акт складений у _____ прим.

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Державна служба з лікарських засобів

у _____

ТЕРМІНОВЕ ПОВІДОМЛЕННЯ ДО ДЕРЖАВНОЇ СЛУЖБИ МОЗ УКРАЇНИ
про виявлення неякісних, фальсифікованих чи незареєстрованих лікарських засобів

" _____ " _____ 200_ р. № _____

1. Найменування лікарського засобу (ЛЗ) _____,
серія _____ виробник _____
(назва підприємства, фірми, країни)

кількість _____

2. Місце виявлення лікарських засобів _____

(повна назва та адреса суб'єкта господарювання, номер ліцензії, місцезнаходження юридичної особи, місце провадження діяльності,
дата перевірки)

3. Постачальник _____
(повна назва суб'єкта, кількість поставленого лікарського засобу, номер, дата накладної)

4. Встановлено, що зазначені лікарські засоби _____

(незареєстровані, фальсифіковані (за візуальним контролем, лабораторним дослідженням чи інформацією Державної інспекції МОЗ) чи
неякісні)

5. Кількість лікарського засобу, відібраного для контролю _____

6. Аналіз проведено _____
(назва лабораторії, номер, дата сертифіката аналізу)

7. Діюча аналітично-нормативна документація (АНД) та показники, за якими
встановлена невідповідність ЛЗ _____

8. Висновки та вжиті заходи: лікарський засіб _____
(назва)

неякісний _____
(указати показники АНД)

не зареєстрований в Україні, фальсифікований (потрібне підкреслити)

надано Припис суб'єкту господарювання _____
(повна назва, дата надання Припису)

Зупинити/заборонити виробництво, заборонити реалізацію, зберігання,
транспортування, використання (потрібне підкреслити) вищевказаного лікарського
засобу;

Інформація про постачальника надіслана до Держлікслужби в _____ області.

Додатки.

1. Завірена копія сертифіката якості виробника.
2. Завірена копія сертифіката лабораторного аналізу.
3. Акт відбору зразків лікарського засобу для лабораторного аналізу.
4. Копії накладних на одержання лікарських засобів.

Зразки лікарських засобів у кількості _____.

" _____ " _____ р.

Начальник Держлікслужби у _____ області

_____ (підпис)

_____ (прізвище, ім'я та по батькові)

Реєстр лікарських засобів, які надійшли до суб'єкта господарської діяльності

№ з/п	Назва постачальника та номер ліцензії	Номер та дата накладної	Назва лікарського засобу та його лікарська форма, дата реєстрації та номер реєстраційного посвідчення	Назва виробника	Номер серії	Номер і дата сертифіката якості виробника	Кількість одержаних упаковок	Термін придатності лікарського засобу	Результат контролю уповноваженою особою
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

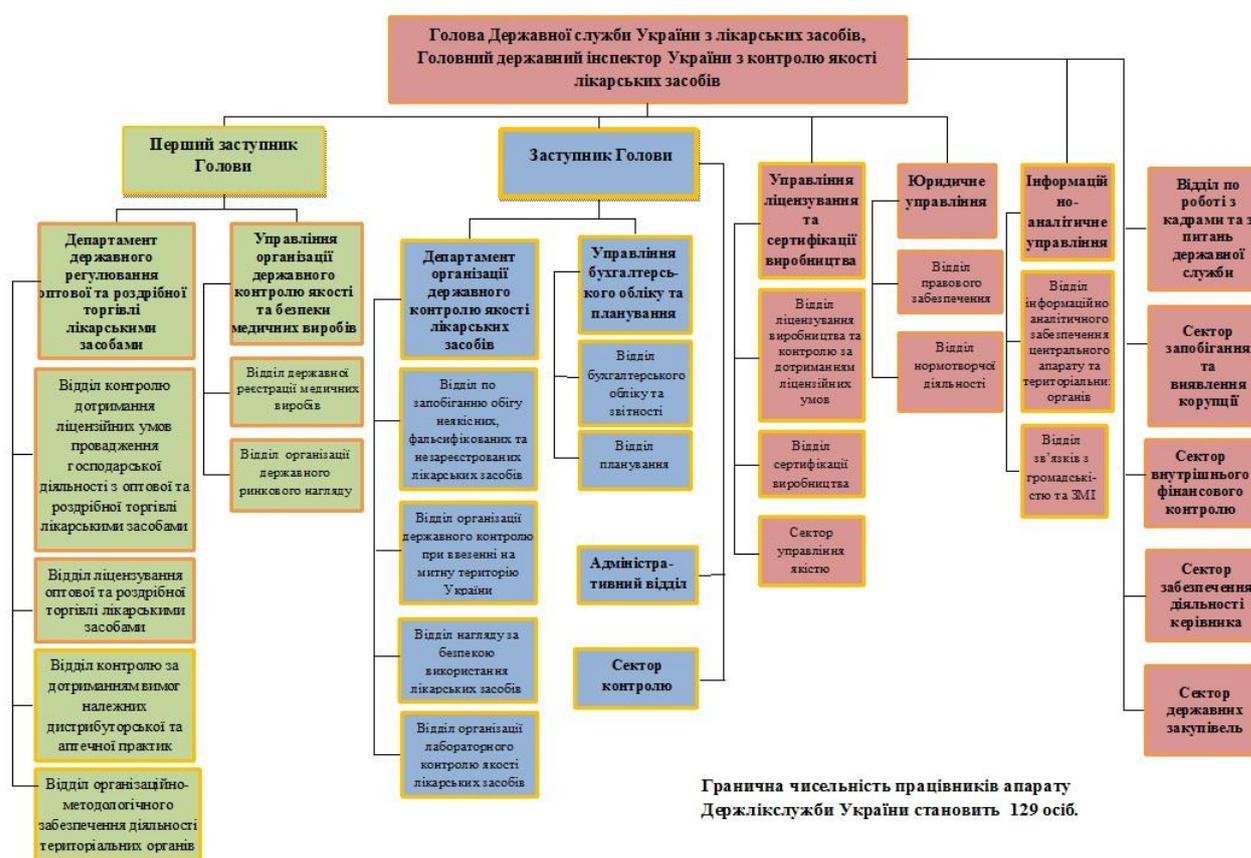


Рис. Органіграма Гослекслужби України (<http://diklz.gov.ua/>)

Тестовые задания

- Провизор-аналитик исследует доброкачественность глицерина в соответствии с требованиями ГФУ. С помощью рефрактометра он измерил:
 - Температуру плавления
 - Показатель преломления
 - Вязкость

- D. Плотность
 - E. Угол вращения
2. Провизору-аналитику необходимо определить показатель преломления метилсалицилата. Какой прибор он должен для этого использовать?
- A. Потенциометр
 - B. Полярограф
 - C. Рефрактометр
 - D. Поляриметр
 - E. Спектрофотометр
3. Провизор-аналитик осуществляет анализ 10% раствора кальция хлорида. Для количественного определения он использует один из физико-химических методов, измеряя показатель преломления с помощью:
- A. УФ-спектрофотометра
 - B. Газового хроматографа
 - C. Потенциометра
 - D. Рефрактометра
 - E. Поляриметра
4. Провизор-аналитик аптеки контролирует состояние рефрактометра. Для его калибровки [юстировки] он использовал воду очищенную. Какое значение показателя преломления должно быть у воды очищенной?
- A. 1,0000
 - B. 1,3220
 - C. 1,3330
 - D. 1,5555
 - E. 1,3550
5. Фармацевтическое предприятие выпускает раствор кордиамина. При проведении контроля качества данного препарата химик-аналитик ЦЗЛ установил его количественное содержание методом рефрактометрии. Для этого аналитик измерил:
- A. Вязкость
 - B. Показатель преломления
 - C. Плотность
 - D. Интенсивность поглощения
 - E. Угол вращения
6. Провизору-аналитику аптеки необходимо сделать заключение о качестве приготовления 3% раствора натрия бромиды. Количественное определение

состава микстуры провизор-аналитик провел рефрактометрическим методом. Рассчитать количество натрия бромида в этом случае можно, определив значение:

- A. Удельного показателя поглощения
- B. Оптической плотности раствора
- C. Показателя преломления
- D. Вязкости раствора
- E. pH раствора

7. Провизор-аналитик исследует доброкачественность глицерина в соответствии с требованиями ГФУ. С помощью рефрактометра он измерил:

- A. Температуру плавления
- B. Вязкость
- C. Плотность
- D. Показатель преломления
- E. Угол вращения

8. Основным условием существования молекулы органического лекарственного средства в форме оптических изомеров является наличие:

- A. Асимметрического атома Карбона [Углерода]
- B. Двойной связи
- C. Тройной связи
- D. Замкнутой π -системы из 6 электронов
- E. Ионной связи

9. Провизор-аналитик выполняет анализ субстанции ментола рацемического согласно ГФУ. Для идентификации и определения чистоты лекарственного средства он измеряет оптическое вращение, которое должно быть:

- A. От -48° до -51°
- B. От $+50^\circ$ до $+56^\circ$
- C. От $+0,2^\circ$ до $-0,2^\circ$
- D. От $+10^\circ$ до $+13^\circ$
- E. От -102° до -105°

10. Провизор-аналитик осуществляет анализ 10% раствора глюкозы. Для количественного определения он использует один из физико-химических методов, измеряя угол вращения раствора, при помощи:

- A. Газового хроматографа

- В. УФ-спектрофотометра
- С. Рефрактометра
- Д. Поляриметра
- Е. Потенциометра

11. При испытании на чистоту субстанции этилморфина гидрохлорида необходимо определить удельное оптическое вращение. Это исследование в фармацевтическом анализе проводят с использованием:

- А. Поляриметра
- В. Спектрофотометра
- С. Фотоэлектроколориметра
- Д. Рефрактометра
- Е. Полярографа

12. В ходе определения удельного вращения раствора лекарственного средства следует использовать:

- А. Рефрактометр
- В. Пикнометр
- С. Ареометр
- Д. Поляриметр
- Е. Колориметр

13. Идентифицировать глюкозу провизор-аналитик может по значению удельного оптического вращения, определив:

- А. Показатель преломления
- В. Оптическую плотность
- С. Угол вращения
- Д. Температуру плавления
- Е. Вязкость

14. Провизор-аналитик анализирует лекарственную форму, содержащую ментол – оптически активное вещество. Укажите, какой показатель измеряют при его поляриметрическом определении?

- А. Показатель преломления
- В. Угол вращения
- С. Оптическую плотность
- Д. Температуру плавления
- Е. Вязкость

15. В лабораторию Государственной службы Украины по лекарственным средствам на анализ поступила субстанция глюкозы. Определяя её доброкачественность, провизор-аналитик воспользовался поляриметром. При этом он измерил:
- A. Показатель преломления
 - B. Оптическую плотность
 - C. Угол вращения
 - D. Температуру плавления
 - E. Электродвижущую силу
16. По АНД удельное оптическое вращение 2%-ного раствора метионина должно быть от $+22,5^\circ$ до $+24,0^\circ$. Для расчета этой величины необходимо измерить:
- A. Угол вращения
 - B. Показатель преломления
 - C. Температуру плавления
 - D. Вязкость
 - E. Оптическую плотность
17. Какая величина используется в фармацевтическом анализе для идентификации лекарственных веществ методом поляриметрии?
- A. Угол вращения
 - B. Показатель преломления
 - C. Удельное оптическое вращение
 - D. Молярный коэффициент поглощения
 - E. Удельный показатель преломления
18. Угол оптического вращения вещества, который определяют при температуре 20°C , в толщине слоя 1 дм и при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3 \text{ нм}$), в пересчете на содержание 1 г вещества в 1 мл раствора называют:
- A. Оптической плотностью
 - B. Показателем преломления
 - C. Относительной плотностью
 - D. Удельным оптическим вращением
 - E. Показателем распределения
19. Большинство аминокислот алифатического ряда относится к оптически активным веществам. Какая из приведенных аминокислот является оптически неактивным веществом?

- A. Глицин
- B. Цистеин
- C. Глутаминовая кислота
- D. Метионин
- E. Гистидин

20. Количественное определение субстанции нитрофураля (фурацилина) проводят спектрофотометрическим методом. Рассчитать его количественное содержание провизор-аналитик может, измерив:

- A. Температуру плавления
- B. Угол вращения
- C. Показатель преломления
- D. Оптическую плотность
- E. pH раствора

21. Количественное определение субстанции рутина проводят спектрофотометрическим методом. Рассчитать его количественное содержание провизор-аналитик сможет, если измерит:

- A. Показатель преломления
- B. Оптическую плотность
- C. pH раствора
- D. Угол вращения
- E. Температуру плавления

22. Количественное содержание гидрокортизона ацетата ГФУ рекомендует определять методом спектрофотометрии. Для этого необходимо измерить:

- A. Показатель преломления
- B. Угол вращения
- C. Температуру плавления
- D. Вязкость
- E. Оптическую плотность

23. Одним из тестов, позволяющих идентифицировать действующее вещество в составе таблеток дихлотиозида по 0,05 г, является обнаружение максимума поглощения при длине волны 275 нм. Для проведения этого теста лаборант ОТК фармацевтического предприятия должен использовать:

- A. УФ-спектрофотометр
- B. Полярограф
- C. Поляриметр

- D. рН-метр
- E. Рефрактометр

24. Лаборант ЦЗЛ фармацевтического предприятия провел согласно АНД идентификацию лекарственной субстанции методом хроматографии в тонком слое сорбента. После проявления хроматографической пластинки, он обнаружил пятно, расстояние от линии старта до центра которого составило 4 см, при этом фронт растворителей прошел расстояние 10 см. Определите значение характеристической величины R_f для данной субстанции:

- A. $R_f = 4 \times 10 = 40$
- B. $R_f = (4/10) = 0,4$
- C. $R_f = (10 + 4)/2 = 7$
- D. $R_f = (10/4) = 2,5$
- E. $R_f = (10 - 4)/10 = 0,6$

25. Химик ОТК фармацевтического предприятия проводит анализ поступившей субстанции нитразепама методом восходящей тонкослойной хроматографии. После нанесения необходимых растворов на хроматографическую пластинку, работник поместил ее в хроматографическую камеру. Когда он должен вынуть пластинку из камеры?

- A. Когда пятно ФСО нитразепама поднимется на 1 см от линии “старта”
- B. Когда на линии “финиша” появится первое пятно
- C. Через 1 час после начала хроматографирования
- D. Когда фронт растворителей дойдет до линии “финиша”
- E. Через 10 минут после начала хроматографирования

26. Специалист лаборатории Государственной службы Украины по лекарственным средствам может идентифицировать лекарственное вещество методом газожидкостной хроматографии по:

- A. Высоте хроматографического пика
- B. Площади хроматографического пика
- C. Параметрам удерживания
- D. Коэффициенту распределения
- E. Отношению ширины пика к его высоте

27. В контрольно-аналитической лаборатории определяется количественное содержание натрия цитрата методом ионообменной хроматографии с

использованием катионита. Какой титрованный раствор необходимо использовать для последующего титрования образующейся лимонной кислоты?

- A. Раствор натрия эдетата
- B. Раствор кислоты соляной
- C. Раствор йода
- D. Раствор калия йодата
- E. Раствор натрия гидроксида

Занятие № 3

Тема занятия. Стандартизация лекарственных средств промышленного и экстемпорального производства в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по контролю качества лекарственных средств.

Учебное время: 3,5 часа.

Учебная цель. Овладеть методами стандартизации лекарственных средств в условиях контрольно-аналитической лаборатории. Ознакомиться с организацией контроля качества лекарств, нормативной документацией.

Студент должен знать:

- Государственную систему контроля качества лекарств в Украине. Задачи, функции Государственной службы Украины по лекарственным средствам.
- Роль контрольно-аналитической лаборатории в государственной системе контроля качества лекарств в Украине.
- Оснащение лаборатории, нормативную документацию, которой руководствуются специалисты лаборатории в своей деятельности.
- Функции контрольно-аналитической лаборатории по проверке работы аптек.
- Рекомендации для проведения лабораторного контроля лекарственных средств: аэрозолей, гранул, капсул, мазей, настоек, суппозиториев, суспензий, таблеток, сиропов.
- Рекомендации по заключению о соответствии требованиям ГФУ, АНД, выводы, оформление соответствующей документации.
- Идентификацию лекарственных средств, направленных в лабораторию, титриметрические и физико-химические методы количественного определения, расчет титра, навесок, процентного, граммowego содержания определяемых веществ.

Студент должен уметь:

- Осуществлять стандартизацию лекарственных веществ в условиях контрольно-аналитической лаборатории;
- Проводить выборочный контроль лекарственных средств отечественного и зарубежного производства;
- Проводить аналитическую экспертизу;
- Оформлять необходимую документацию, используемую в контрольно-аналитической лаборатории.

Государственная система контроля качества лекарств в Украине создана на основе Закона Украины «Про лікарські засоби», который регулирует процессы создания лекарств, производства, контроля качества лекарственных средств. Специальным органом государственного контроля качества лекарственных средств является Государственная служба Украины по лекарственным средствам Министерства здравоохранения Украины, которая включает контрольно-аналитическую лабораторию и лаборатории областей.

Согласно Положению о государственной службе по лекарственным средствам ее главной задачей является проведение в установленном порядке госконтроля качества лекарственных средств, которые производятся отечественными и зарубежными фармацевтическими предприятиями независимо от формы собственности предприятия.

Государственная служба по лекарственным средствам осуществляет:

- контроль соблюдения предприятиями фармакопейных статей, стандартов, технических условий, требований АНД;
- проведение выборочного контроля лекарственных средств отечественного и зарубежного производства;
- организационно-методическое руководство лабораторией;
- проведение аналитической экспертизы;
- участие в подготовке экспертных заключений о целесообразности поставки в Украину зарубежных лекарственных средств;
- участие в подготовке законодательных актов, инструктивно-методических материалов, повышение квалификации.

Гослекслужба имеет право приостанавливать и запрещать выпуск определенных препаратов, проводить аттестацию лабораторий, давать распоряжение о применении штрафных санкций, изымать лекарственные препараты для анализа, давать поручение на проведение анализа.

На первом этапе Гослекслужба осуществляет входной контроль вновь поступивших лекарственных средств, при этом обращается внимание на лекарственные средства:

- с поврежденной потребительской упаковкой;
- при транспортировке и хранении которых допущены нарушения, что может повлиять на их качество;

- в случаях несоответствия требованиям по результатам визуального контроля (маркировка, наличие штрих-кода, голограммы);
- если реализация других серий лекарственных средств была запрещена в установленном порядке органами госконтроля;
- изготовленных предприятиями, которые не отвечают требованиям GMP;
- которые имеют признаки фальсификации.

Кроме описания упаковки, маркировки, идентификации проверяются дополнительные показатели качества, предусмотренные технической документацией для аэрозолей, гранул, капсул, мазей, настоек, суппозиториев, суспензий, таблеток, экстрактов, сиропов, инъекционных растворов, лекарственного растительного сырья.

Обязательной лабораторной проверке подлежат:

- субстанции, которые используются в аптеках для приготовления парентеральных лекарственных средств и лекарств, которые используются в офтальмологии;
- наркотические средства, психотропные вещества и прекурсоры, которые подлежат специальному контролю в соответствии с действующим законодательством;
- лекарственные средства, применяемые для наркоза, в частности ингаляционного (за исключением кислорода и закиси азота);
- рентгеноконтрастные средства, в т.ч. бария сульфат;
- противотуберкулезные препараты, которые содержат рифампицин, изониазид, этамбутол, пиразинамид.

Направление на исследование выдает Гослекслужба. Информация, которая содержится в направлении на анализ сверяется с данными на этикетке исследуемого образца. Все выявленные расхождения должны быть записаны, датированы и заверены подписью. При наличии расхождений следует немедленно отправить образец назад должностному лицу, которое проводило изъятие лекарства.

Необходимо убедиться в наличии спецификации анализа. В большинстве случаев в направлении указаны фармакопейная монография или спецификация производителя. Если такой информации нет, то используется информация, принятая ГФУ. Номер спецификации вносится в аналитический листок и прилагается фотокопия документа. Если таких данных нет, то требования могут быть сформулированы самой лабораторией на основании опубликованной информации.

Исследование. Если специфические исследования, такие как тесты на пирогенность, стерильность, физико-химические тесты будут проводиться другим подразделением или другой лабораторией необходимо оформить направление и передать определенное число образцов. Исследования проводят после завершения регистрационных процедур. Детальные

рекомендации исследования содержатся в монографиях и фармакопейных статьях.

- Если результат положительный и аналитик хорошо владеет методиками, повторные химические и физико-химические исследования как правило не проводят. Также нет необходимости проводить повторные исследования, которые основываются на сопоставлении цвета со стандартными веществами, опалесценцией.
- Анализы на определения чистоты всегда должны повторяться, если они основаны на титриметрии, гравиметрии, колориметрии, ультрафиолетовой спектрофотометрии. Повторные исследования также следует проводить при исследовании рН, оптической активности, показателя преломления, температуры плавления. Результаты исследований записываются в виде среднеарифметического значения.
- Все данные, полученные в каждом исследовании, должны вноситься в аналитический листок, все графические данные, полученные с помощью инструментальных методов анализа следует предоставлять дополнительно.

Оценка результатов проводится на основании данных, внесенных в аналитический листок, в котором указывается регистрационный номер, перечень результатов и методик, а также вывод о соответствии или несоответствии требованиям спецификации и подписывается аналитиком и руководителем лаборатории. Любые расхождения, подтвержденные повторными исследованиями следует оценивать с учетом результатов повторных тестов и норм внесения в аналитический листок, сделанные выводы следует оговорить с руководителем лаборатории.

Архивные образцы лекарственных препаратов должны храниться в лаборатории (по возможности в оригинальной упаковке) для исследования в тех случаях, когда результат анализа поддается сомнению или опротестован производителем. В связи с этим образцы необходимо отбирать в количестве, достаточном для проведения повторных анализов. Остатки образцов после исследования помещают в оригинальную упаковку, на которой обозначается дата, до которой следует хранить препарат и передают в центральное хранилище.

Реактивы и растворители должны быть высококачественными и периодически подвергаться проверке. Строго соблюдаются правила хранения, проводится учет, составляется реестр. Изготовление в лаборатории проводится в соответствии с фармакопейными статьями. Каждая этикетка реактива содержит необходимую информацию: дата изготовления, концентрация, срок годности, результаты и дата проверки и т.д.

Стандартные вещества должны быть на учете. Регистр должен содержать информацию: №, источник получения, номер сертификата, идентификационный код, возможное использование стандартов (УФ-, ИК-спектроскопия, хроматография, стандарт примеси, температура плавления и др.).

Специальной документацией оговорены требования к инструментам, аппаратуре, посуде, их калибровке, правилам соблюдения техники безопасности.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Контрольно-аналитическая лаборатория и Государственная служба по лекарственным средствам в системе Государственного контроля качеств в Украине.
2. Общие положения, права, задачи и функции контрольно-аналитической лаборатории.
3. Лабораторный контроль качества лекарств при оптовой и розничной торговле.
4. Порядок контроля качества лекарств в лаборатории на всех этапах. Изъятие, регистрация, анализ, заключение, оформление необходимой документации.
5. Перечень лекарственных препаратов, подлежащих обязательному лабораторному контролю.
6. Визуальный контроль качества лекарств на начальном этапе. Рекомендации по осуществлению визуального контроля.
7. Нормативная информация и документация, которой руководствуется контрольно-аналитическая лаборатория.
8. На примере анализа 1-2 лекарственных форм показать методы идентификации, количественного определения лекарств (титриметрические, физико-химические).

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний.
 - 2.1. тестовый контроль – 15 минут.
 - 2.2. устный опрос – 45 минут.
3. Практическая работа – 62 минут.
4. Проверка оформления протоколов – 10 минут.
5. Итоговый контроль уровня знаний – 15 минут

Практическая работа

Каждый студент проводит полный анализ одного лекарственного препарата или лекарственной формы в строгом соответствии с АНД. Составляет необходимые документы для предоставления в Гослекслужбу.

УИРС

На примере анализа предложенной лекарственной формы студент самостоятельно разрабатывает методику качественного и количественного определения, теоретически обосновывает ход и методику исследования.

Итоговый контроль уровня знаний проводится по результатам проведенных исследований, правильности применения и оформления необходимой документации.

Виды наглядности: таблицы, образцы документов, необходимые приказы и распоряжения.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации лекарственных препаратов в условиях лаборатории;
- набор необходимой химической посуды, бюреточные установки, весы ручные, разновес аналитический, электроплитки;
- рефрактометр, поляриметр, ионообменные колонки, фотоэлектроколориметр.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

1. Приказы и распоряжения, регламентирующие работу контрольно-аналитической лаборатории и провизора-аналитика.
2. Требования, предъявляемые к исследованию качества лекарств в условиях контрольно-аналитической лаборатории. Перечень лекарственных препаратов, подлежащих обязательному лабораторному контролю.
3. Особенности анализа в условиях лаборатории субстанций, таблеток, гранул, капсул, мазей и т.д.
4. Использование функционального анализа для проведения контроля качества лекарств в условиях лаборатории. Физико-химические методы исследования.

Тестовые задания

- 1 Изъятие из аптеки лекарственных средств для анализа в лаборатории производится на основании:
 - A. Личной инициативы
 - B. Предъявления удостоверения химика-аналитика
 - C. Наличия приказа Гослекслужбы об изъятии на проведение контроля качества лекарства
 - D. По просьбе руководителя аптеки
 - E. По жалобе пациента
- 2 Для проведения анализа в условиях контрольно-аналитической лаборатории завод-изготовитель должен представить документацию для каждой серии лекарственного препарата:
 - A. Сертификат качества
 - B. Упаковочный лист
 - C. Сопроводительное письмо

- D. Рекламную информацию по применению лекарственного препарата
E. Спецификацию по проведению анализа
- 3 Результаты исследования качества лекарственного средства лаборатория направляет в:
A. Аптеку
B. Аптечный склад
C. Гослекслужбу
D. На завод изготовитель
E. В местные органы здравоохранения
- 4 Укажите, какое количество лекарственного препарата необходимо изъять из аптеки, склада для проведения анализа в условиях лаборатории.
A. Количество, необходимое для проведения – 1 анализа
B. Количество, необходимое для проведения – 2 анализов
C. Количество, необходимое для проведения – 3 анализов
D. Количество, необходимое для проведения – 4 анализов
E. Количество, необходимое для проведения – 5 анализов
- 5 Укажите время, в течение которого лаборатория должна провести исследование лекарственного препарата:
A. В течение 1 часа
B. В течение 1 дня
C. В течение 3-х дней
D. В течение 4-х дней
E. В течение 5-ти дней
- 6 Если по некоторым показателям проверенные образцы не соответствуют требованиям ГФУ и АНД, то проводится дополнительное исследование других образцов полученных из:
A. Других аптек
B. Аналогичного препарата из другой серии
C. Из архива завода-изготовителя
D. От территориальной гослекслужбы
E. Со склада аптечной продукции
- 7 Для распознавания фальсифицированных лекарственных средств предприятие-изготовитель практикует введение флуоресцентных веществ в упаковочный материал. Каким методом химик-аналитик оперативно может установить наличие флуоресцентных веществ в лекарственном препарате:
A. Методом ФЭК
B. Исследованием в УФ свете
C. Потенциометрически

- D. Методом тонкослойной хроматографии
 - E. Методом поляриметрии
- 8 По результатам исследования лаборатория делает заключение о качестве лекарственного препарата в виде выдачи:
- A. Сертификата анализа
 - B. Справки о пригодности лекарства к применению
 - C. Сертификата качества изготовителя
 - D. Заключение об отсутствии примеси
 - E. Заключение о соответствии количественного содержания препарата
- 9 В качестве стандартных образцов для использования в УФ-спектроскопии, хроматографии используются:
- A. Образцы этого же вещества других серий
 - B. Часть образца из изъятой пробы
 - C. Аналогичные вещества, проанализированные ранее в условиях лаборатории
 - D. Стандартные образцы, полученные из центральной лаборатории
 - E. Образец вещества, полученный от завода изготовителя
- 10 Архивные образцы лекарственных веществ используются:
- A. Когда результаты анализа поддаются сомнению
 - B. Для применения в качестве стандартных образцов
 - C. Для реализации в условиях аптеки
 - D. Возвращается на завод изготовитель
 - E. Для повторного анализа при продлении срока годности препарата
- 11 Определение степени чистоты препарата в лаборатории с использованием титриметрии, фотометрии, оптической активности, показателя преломления проводится не менее:
- A. 1 раза
 - B. 2 раз
 - C. 3 раз
 - D. 4 раз
 - E. 5 раз
- 12 Сертификат качества выдается Гослекслужбой на основании информации, которая внесена в:
- A. Аналитический листок
 - B. Направление на анализ
 - C. Сопроводительное письмо
 - D. Технический паспорт завода изготовителя
 - E. Результаты исследования лаборатории завода изготовителя

- 13 Согласно АНД химик-аналитик проводит идентификацию лекарственного препарата физико-химическим методом при указанном значении λ_{\max} , определяя при этом коэффициент экстинкции. Какой метод определения он использует:
- A. Поляриметрия
 - B. Тонкослойная хроматография
 - C. Потенциометрия
 - D. Рефрактометрия
 - E. УФ-спектроскопия
- 14 В контрольно-аналитическую лабораторию поступила лекарственная форма: кальция хлорид, натрия хлорид в растворе. Укажите какой титрованный раствор необходимо использовать для определения кальция хлорида:
- A. Натрия гидроксида
 - B. Натрия эдетата
 - C. Серебра нитрата
 - D. Раствора йода
 - E. Калия перманганата
- 15 В соответствии с Правилами GMP любая важная модификация производственного процесса должны пройти:
- A. Валидацию
 - B. Ревалидацию
 - C. Сертификацию
 - D. Рекламацию
 - E. Поверку
16. Лаборант контрольно-аналитической лаборатории получил задание приготовить эталоны мутности согласно требованиям ГФУ. Какие вещества он должен использовать для этого в качестве исходных?
- A. Гексаметилентетрамин и гидразина сульфат
 - B. Кальция сульфат и глицерин
 - C. Натрия хлорид и кальция нитрат
 - D. Калия хлорид и бария сульфат
 - E. Фурацилин и кальция хлорид
17. На анализ в лабораторию Государственной службы по лекарственным средствам поступил образец воды очищенной из аптеки. С помощью какого реактива можно обнаружить в нем наличие примеси тяжелых металлов?
- A. 2,6-Дихлорфенолиндофенол
 - B. Тиоацетамид
 - C. Натрия нитропруссид

- D. Нингидрин
- E. Аммония нитрат

18. Специалист лаборатории по контролю качества лекарственных средств проводит испытание на содержание примеси тяжелых металлов в субстанции кислоты борной согласно требованиям ГФУ. Исходным стандартным веществом для приготовления эталонного раствора Плюмбума [Свинца] является:

- A. Плюмбум(II) нитрат
- B. Плюмбум(II) оксид
- C. Плюмбум(II) хлорид
- D. Плюмбум(IV) оксид
- E. Плюмбум(II) сульфат

19. В контрольно-аналитическую лабораторию поступила субстанция левоментола. Испытание на чистоту согласно ГФУ предусматривает определение специфической примеси методом спектрофотометрии в видимой части спектра. Назовите эту примесь:

- A. Тимол
- B. Алюминий
- C. Бор
- D. Галогены
- E. Ментон

20. Специалист контрольно-аналитической лаборатории проводит испытание лекарственного вещества на потерю в массе при высушивании. Постоянную массу он должен считать достигнутой, если разница двух последующих взвешиваний после высушивания не превышает:

- A. 0,0005 г
- B. 0,001 г
- C. 0,05 г
- D. 0,01 г
- E. 0,005 г

Ситуационные задания

- Завод-изготовитель представил образец лекарственного препарата для анализа в условиях контрольно-аналитической лаборатории, при этом спецификация анализа отсутствует. Ваши действия как химика-аналитика?
- При исследовании лекарственного препарата обнаружены расхождения с нормативной документацией, химик-аналитик проводит исследования повторно. Какой результат вносится в аналитический листок?

- В каких случаях необходимо проводить повторные исследования лекарственных веществ?
- Для количественного определения лекарственного вещества методом фотоэлектроколориметрии необходимо наличие стандартного образца, который отсутствует в лаборатории. Как должен поступить химик-аналитик лаборатории?
- При визуальном осмотре лекарственного образца химик-аналитик обнаружил расхождение в номерах серии образца и сопроводительных документов. Его действия?
- При получении негативного результата исследования необходимо провести повторное исследование. На что следует обратить внимание перед повторным исследованием?
- Завод-изготовитель опротестовал результаты ваших исследований, проведенных в лаборатории. Каковы ваши действия?
- В чем суть метода визуального контроля? Какое заключение можно сделать на основании этого осмотра?

Задачи

- Лекарственная форма: метенамин с натрия салицилатом в воде. Какой реактив можно использовать для идентификации обоих компонентов одновременно?
- Как определить при совместном присутствии натрия бензоат и натрия салицилат в одной пробе. Приведите уравнения реакции.
- При количественном определении лекарственной формы натрия салицилата с натрия бензоатом в воде на титрование израсходовано 15 мл 0,1М титрованного раствора HCl и 6 мл 0,1М раствора калия бромата. Сколько мл титрованного раствора израсходовано на титрование натрия салицилата и натрия бензоата?
- При определении лекарственной формы аскорбиновая кислота (0,1 г) с глюкозой (0,3 г) для количественного определения израсходовано 12 мл титрованного раствора йода. После добавления раствора щелочи – еще 6 мл раствора йода. Приведите формулу расчета граммowego содержания для аскорбиновой кислоты и глюкозы.
- При количественном определении лекарственной формы KI, KBr, CaCl₂ в воде сумма солей определяется титрованием раствора AgNO₃. На

метод Кольтгофа для одного из компонентов израсходовано 5 мл 0,1М раствора AgNO_3 , второго компонента методом трилонометрии 6 мл 0,05М эдетата натрия. Какой компонент определяется по методу Кольтгофа, а какой комплексонометрически? Написать формулу расчета содержания КВг в смеси.

- Для определения некоторых солей алкалоидов при титровании рекомендуется добавление спирто-хлороформной смеси (предварительно нейтрализованной по фенолфталеину). Какова роль этой смеси?
- Дайте обоснование определению подлинности кислоты аскорбиновой и глюкозы при их совместном присутствии на основе окислительно-восстановительных свойств. Напишите схемы реакций.
- Можно ли обнаружить кислоту аскорбиновую и калия йодид, входящие в состав глазных капель с помощью одного реагента. Ответ аргументируйте.

Занятие № 4

Тема занятия. Стандартизация лекарственных средств, выпускаемых фармацевтической промышленностью. Задачи и функции ОТК фармацевтических предприятий по контролю качества лекарственных средств.

Учебное время: 3,5 часа.

Учебная цель. Изучить организацию службы качества фармацевтической фабрики, документацию, которая регламентирует качество выпускаемой продукции, оснащение рабочего места инженера-химика (провизора-аналитика).

Студент должен знать:

Систему управления качеством при производстве ЛС на предприятиях.

Элементы системы обеспечения и контроля качества лекарственных средств согласно GMP.

Основные требования, предъявляемые Правилами GMP к системе обеспечения и контроля качества.

Валидацию фармацевтического производства согласно GMP.

Порядок проведения самоинспекции на предприятиях.

Ассортимент продукции, выпускаемый фармацевтическими фабриками.

Студент должен уметь:

- Проводить отбор средней пробы:
 - лекарственного сырья, которое поступает на предприятие (входной контроль);
 - лекарственных форм в контрольных точках производства;
 - готовой продукции, которая выпускается фабрикой.
- Проводить полный анализ лекарственных средств при помощи физико-химических и химических методов согласно АНД.

Неотъемлемым элементом системы управления качеством продукции является ее *стандартизация*, т.е. разработка единых норм и предъявляемых к ней требований. Обеспечение конкурентоспособности любого предприятия в условиях рыночной экономики невозможно без постоянного совершенствования его деятельности, направленной на повышение и обеспечение качества выпускаемой продукции. Обеспечение качества является комплексной проблемой, которая должна решаться на уровне всего предприятия и персонала, что соответственно требует системного подхода к ее решению.

На ряде предприятий организована *служба качества*, которая объединяет два отдела: отдел управления качеством и отдел контроля качества. Основной задачей отдела управления качеством является внедрение, поддержание функционирования и постоянное совершенствование системы управления качеством.

Сотрудники *отдела управления (обеспечения) качеством* совместно с сотрудниками других подразделений проводят аудит процессов компании для определения степени выполнения требований системы управления качеством. Оценка эффективности и результативности процессов осуществляется по показателям мониторинга каждого процесса разработанным на предприятии. *Отдел контроля качества* обеспечивает надлежащий контроль качества на всех этапах производства лекарственных средств. Контроль качества осуществляется квалифицированными специалистами, для его проведения используется современное лабораторное оборудование.

Обеспечение качества – часть менеджмента качества, представляющая собой комплексную задачу, ориентированную на создание уверенности в том, что соответствующее требование к качеству будет выполнено и включает все факторы и мероприятия, направленные на достижение заданного уровня качества лекарственных средств.

Основополагающими элементами *системы обеспечения качества*, базирующейся на требованиях Правил производства и контроля качества лекарственных средств (GMP) являются:

1. Выполнение требований Правил (GMP);
2. Разработка и внедрение препаратов с учетом требований надлежащей лабораторной и клинической практик (GLP и GCP);

3. Производственный контроль качества.

Система обеспечения качества *гарантирует*:

1. Лекарственное средство (ЛС) разработано с учетом всех требований Правил производства и контроля качества (GMP) и Правил лабораторных работ (GLP).
2. Все производственные и контрольные операции обеспечены четкой документацией в соответствии с Правилами GMP.
3. Обязанности работников четко определены.
4. Используется только предусмотренное документацией сырье и упаковочные материалы, организован контроль их производства и проверкой перед использованием в производстве.
5. Производится контроль промежуточной продукции и технологического процесса, а также необходимая аттестация (валидация).
6. Производство и контроль готовой продукции выполняется в соответствии с утвержденными инструкциями.
7. ЛС подлежат продаже и поставке только после подтверждения соответствия их качества и выдачи сертификата Уполномоченным лицом.
8. Поддержание уровня качества ЛС при хранении, отгрузке и последующем обращении в течение всего срока годности обеспечивается специальным комплексом мер.
9. Проведение самоинспекции согласно специальной инструкции, выполнение которой повышает эффективность системы обеспечения качества.

Система управления качеством – часть менеджмента качества, ориентированная на выполнение требований к качеству. В связи с этим, при создании системы производства в соответствии с требованиями GMP очень важны процедуры контроля и контролирования. Контроль качества затрагивает не только процессы отбора проб, работы со спецификациями и организации исследований, а также организацию деятельности, создание документации и выпуска методик, которые гарантируют, что при выполнении необходимых исследований можно доказать удовлетворительное качество продукта.

Для получения продукции, удовлетворяющей требованиям по качеству, на предприятиях предусматривается действие *системы контроля качества*, которая может включать в себя подсистемы:

- контроля входящего сырья, вспомогательных и упаковочных материалов;
- контроля ввода в производство нового продукта;
- контроля оборудования;
- контроля производственных процессов;
- контроля полуфабрикатов, нерасфасованной продукции и готового продукта;
- контроля выпуска готового продукта;
- одобрения документов предприятия, касающихся качества выпускаемых продуктов;

- тестирования серии продукта против спецификации в течение срока годности серии;
- расследования претензий потребителей.

Кратко эти системы можно охарактеризовать следующими *функциями*:

1. Система контроля входящего сырья, вспомогательных и упаковочных материалов.
 - 1.1. Инспекция входящих материалов включает идентификацию полученного материала и его тестирование относительно разработанных спецификаций (идентификация и прослеживаемость продукции, а также присвоение внутреннего номера серии при входном контроле).
 - 1.2. В результате инспекции материал либо разрешается для использования (одобряется), либо ему присваивается статус материала, несоответствующего спецификации. В последнем случае начальник ОТК инициирует ряд действий, которые должны привести либо к утилизации материала, либо к его возврату поставщику.
2. Система контроля ввода в производство нового продукта.
 - 2.1. При вводе в производство нового продукта начальник ОТК рассматривает представленную разработчиками документацию совместно с заместителем директора по производству и начальником технологического отдела на предмет соответствия представленной документации:
 - нормативным документам;
 - полноты документов, необходимых для контроля качества выпускаемого продукта согласно разработанных стандартов предприятия (СТП).
3. Система контроля оборудования. Сотрудник отдела обеспечения качества (ООК), назначенный в соответствии с Приказом по предприятию и имеющий данные обязанности в должностной инструкции, возглавляет работы по аттестации и квалификации оборудования (согласование плана, документов по проведению аттестации и квалификации и т. д.).
4. Система контроля производственных процессов.
 - 4.1. Персонал ОТК ответственен за:
 - выполнение проверок в контрольных точках производства данного продукта, в том числе и классифицируемых помещений;
 - составление планов, документов по валидации аналитических методик.
 - 4.2. Персонал ООК ответственен за:
 - составление планов, документов по валидации производственных процессов, оборудования, на основании которых строится Инспекция производственных процессов, составление спецификации контролируемых параметров,
5. Система контроля полуфабрикатов и готового продукта. Инспекция полуфабрикатов и конечных продуктов включает:
 - 5.1. Тестирование продукта относительно его спецификаций в момент выпуска серии данного продукта (отбор средней пробы промежуточного и нерасфасованного продукта, предъявление готового продукта в ОТК).

5.2. Проверка наличия документов, относящихся к серии данного продукта (формирование досье на серию), которые требуются согласно спецификации продукта в т.ч.:

- маршрутные карты;
- результаты инспекции критических материалов;
- результаты инспекции критических условий производства;
- результаты инспекции выполнения критических стандартных процедур и т.д.

В результате инспекции продукт либо одобряется для дальнейшей переработки и использования или для продажи, либо ему присваивается статус материала, несоответствующего спецификации. В последнем случае ОТК инициирует расследование причин, приведших к появлению такого продукта.

6. Система одобрения документов предприятия, касающихся качества выпускаемых продуктов. При составлении или изменении документов предприятия, относящихся к сферам деятельности ОТК (процедуры специального характера) они передаются для утверждения начальнику ОТК.
7. Система тестирования серии продукта против спецификации в течение срока годности серии. Тестирование продукта относительно его спецификаций в течение срока годности серии продукта и в течение года по его истечении (в соответствии с порядком хранения архивных образцов). Для хранения образцов предназначено специальное помещение с климатическими условиями, соответствующими требованиям нормативной документации на продукт.
8. Система расследования претензий потребителей. В результате расследования претензий потребителей:
 - должна быть выяснена причина возникновения претензии, какие корректирующие действия должны быть предприняты, чтобы не допустить подобную претензию в будущем;
 - может быть выяснено, что определенную серию продукта необходимо изъять с рынка.

На предприятиях может быть предусмотрено проведение *самоинспекции*. Порядок проведения самоинспекции утверждается соответствующим стандартом предприятия.

Объекты и процессы, подлежащие проверке:

- санитарно-гигиенические условия и состояние производства;
- помещения, включая помещения для подготовки персонала;
- персонал;
- контроль субстанций: спецификации на сырье и материалы, прием, внешняя проверка сырья, отбор проб, лабораторный контроль;
- хранение сырья, перемещение и отпуск в производство;
- идентификация сырья, материалов, маркировки;
- очистка оборудования (линий), помещений, подготовка и запуск;

- контроль производства и постадийный контроль (контрольные точки производства, отбор проб и лабораторный контроль в процессе производства);
- документальное оформление производственных процессов и контрольных операций;
- переработка, распределение материалов;
- контроль поступления, хранения, использования упаковочных и маркировочных материалов;
- проверка готовой продукции, отбор проб, контроль и разрешение на реализацию;
- контроль за поставками;
- хранение готовой продукции;
- калибровка и поверка средств измерений;
- работа с забракованной продукцией, отзыв продукции, переработка брака;
- рассмотрение рекламаций и жалоб, выявление и пресечение причин выпуска некачественной продукции.

По результатам каждой проверки составляется отчет с отражением в нем результатов самоинспекции и реализации мероприятий, направленных на исправление нарушений, выявленных предыдущими проверками, оценки производства, замечаний, рекомендаций, и заключением комиссии.

Итак, *качество* является ключевым показателем в производстве и оценке деятельности фабрики. Каждый работник предприятия должен быть вовлечен в процесс поддержания функционирования и совершенствования системы качества. Поэтому на предприятиях проводится обучение работников правилам GMP, а также требованиям международных стандартов серии ISO.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Общие положения об отделе технического контроля (ОТК) фармацевтической фабрики.
2. Основные задачи ОТК фармацевтической фабрики по стандартизации выпускаемой продукции.
3. Положение об инженере-химике (провизоре-аналитике) фармацевтической фабрики.
4. Функциональные обязанности инженера-химика (провизора-аналитика) фармацевтической фабрики.
5. Должностные обязанности инженера-химика (провизора-аналитика) фармацевтической фабрики и его взаимодействие с другими должностными лицами.
6. Назначение и использование в производстве фармацевтической фабрики промышленного регламента.
7. Контроль качества продукции, которая выпускается фармацевтическими фабриками на всех стадиях технологического процесса согласно правил GMP.

8. Необходимость и принцип отбора лекарственных средств в контрольных точках производства готовой продукции.
9. Документация, которую ведет инженер-химик (провизор-аналитик) фармацевтической фабрики.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. тестовый контроль – 15 минут;
 - 2.2. устный опрос – 42 минут.
3. Выполнение практической работы – 65 минут.
4. Проверка оформления протоколов – 10 минут.
5. Итоговый контроль уровня знаний – 15 минут.

Практическая работа:

Каждый студент делает отбор средней пробы:

- лекарственного сырья, которое поступает на фабрику;
- лекарственной формы в контрольных точках производства;
- готовой продукции фармацевтической фабрики;

проводит полный анализ отобранных проб согласно действующей АНД. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме.

Итоговый контроль уровня знаний проводится на основании полного анализа отобранных проб и вывода об их доброкачественности на основании полученных результатов.

Виды наглядности: таблицы, образцы лекарственных средств.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации лекарственного сырья и лекарственных форм согласно АНД;
- набор пробирок, мерных колб, пипеток, разновес технический и аналитический, весы, бюреточные установки, электроплитки, цилиндры, фарфоровые чашки;
- рефрактометр, фотоэлектроколориметр.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

- 1 Общие положения о стандартизации и качестве ЛС как интегральных показателей оценки деятельности фармацевтической фабрики.
- 2 Система обеспечения качества ЛС в свете современных требований Правил GMP.
- 3 Структурные подразделения службы качества на предприятиях фармацевтической отрасли.
- 4 Система управления качеством как часть менеджмента качества.

- 5 Система контроля качества и функции ее подсистем.
- 6 Создание современных лабораторий отдела контроля качества как одной из главных составных частей системы обеспечения качества.
- 7 Порядок проведения самоинспекции на фармацевтических фабриках.
- 8 Международные стандарты менеджмента качества (ISO) в обеспечении конкурентоспособности предприятия.
- 9 Сертификация качества лекарственных средств.
- 10 Сертифицированные системы менеджмента качества (СМК).
- 11 Новые направления в развитии менеджмента качества.

Тестовые задания

- 1 Для хранения отбракованных, отозванных или возвращенных материалов, исходного сырья или продукции на фабрике согласно GMP должны быть предусмотрены:
 - A. Изолированные складские зоны
 - B. Зоны контроля качества
 - C. Производственные зоны
 - D. Вспомогательные зоны
 - E. Зоны приемки

- 2 Основой для оценки качества ЛС являются спецификации. Они:
 - A. Подробно описывают требования, которым должны соответствовать используемые или получаемые во время производства продукция или материалы
 - B. Содержат сведения о всем используемом исходном сырье и устанавливают все технологические процессы и операции по упаковке
 - C. Дают указания для выполнения определенных операций, например: очистки, переодевания, контроля окружающей среды, отбора проб, испытаний, эксплуатации оборудования
 - D. Документально подтверждают историю каждой серии продукции, включая ее распространение, и также все другие относящиеся к делу обстоятельства, касающиеся готовой продукции

- 3 Спецификации на готовую продукцию должны включать:
 - A. Наименование продукции, состав, требование к качественному и количественному определению, условия хранения, срок годности
 - B. Данные об ожидаемом выходе готовой продукции
 - C. Данные о месте ведения процесса и основном применяемом оборудовании
 - D. Требования к хранению нерасфасованной продукции
 - E. Технологические инструкции, подробно описывающие каждое действие

- 4 Контроль на линии во время упаковки готовой продукции на фабрике включает проверку:
- A. Общего вида и комплектности упаковок
 - B. Методик получения
 - C. Качественного содержания действующих веществ
 - D. Количественного содержания действующих веществ
 - E. Качественного и количественного содержания действующих веществ
- 5 При возникновении сомнений в отношении качества продукции возможно:
- A. Проведение основательной химической переработки для регенерации лекарственного вещества
 - B. Повторное использование
 - C. Повторный выпуск продукции
 - D. Проведение утилизации продукции
 - E. Изменение условий получения продукции
- 6 Любая документация по контролю качества, относящаяся к протоколу серии, должна сохраняться после истечения срока годности серии:
- A. 1 год
 - B. 3 года
 - C. 5 лет
 - D. 10 лет
 - E. 15 лет
- 7 Система вентиляции и кондиционирования воздуха в лабораториях обеспечивает:
- A. Тщательную очистку воздуха от механических частиц
 - B. Тщательную очистку воздуха от микроорганизмов
 - C. Автоматическое регулирование климатических параметров, поддерживая оптимальную влажность (50 ± 10)% и температуру (20 ± 2)°C
 - D. Высокую аэродинамическую устойчивость, необходимую для поддержания соответствующего давления в "чистых" помещениях
 - E. Соблюдение норм и правил пожарной безопасности
- 8 В "чистых" помещениях вентиляция осуществляется следующим образом:
- A. Приточный воздух подается в верхнюю зону, удаление воздуха осуществляется из нижней зоны
 - B. Приточный воздух подается в нижнюю зону, удаление воздуха осуществляется из верхней зоны
 - C. Приточный воздух подается в верхнюю зону, удаление воздуха осуществляется из средней зоны

- D. Приточный воздух подается в среднюю зону, удаление воздуха осуществляется из нижней зоны
 - E. Приточный воздух подается в нижнюю зону, удаление воздуха осуществляется из нижней зоны
- 9 Система обеспечения качества гарантирует, что:
- A. ЛС разработано с учетом всех требований Правил производства и контроля качества
 - B. Все производственные и контрольные операции обеспечены четкой документацией в соответствии с Правилами GMP
 - C. Производится контроль промежуточной продукции и технологического процесса, а также необходимая аттестация (валидация)
 - D. Производство и контроль готовой продукции выполняется в соответствии с утвержденными инструкциями
 - E. Побочные эффекты у производимых ЛС отсутствуют
- 10 При вводе в производство нового продукта начальник ОТК рассматривает представленную разработчиками документацию на предмет соответствия представленной документации:
- A. Нормативным документам
 - B. Полноты документов, необходимых для контроля качества выпускаемого продукта согласно разработанным стандартам предприятия (СТП)
 - C. Отдельным рекомендациям изобретателя
 - D. АНД, составленными фирмами-поставщиками
 - E. Сертификатам качества
- 11 Ассортимент фармацевтических фабрик не включает:
- A. Отвары
 - B. Мази
 - C. Настойки
 - D. Сборы
 - E. Суппозитории
- 12 Радиоактивные примеси определяют при поступлении на фармацевтическую фабрику:
- A. Лекарственного растительного сырья
 - B. Вспомогательных веществ
 - C. Субстанций
 - D. Мазевых основ
 - E. Растворителей

- 13 В функции ОТК не входит:
- A. Контроль использования рабочего времени
 - B. Контроль входящего сырья, вспомогательных и упаковочных материалов
 - C. Контроль оборудования
 - D. Контроль производственных процессов
 - E. Контроль полуфабрикатов, нерасфасованной продукции и готового продукта.
14. Химик ампульного цеха фармацевтического предприятия проводит анализ произведенного 2,5% раствора кальция хлорида для инъекций. По требованию АНД исследуемый раствор должен быть бесцветным. Для выполнения этого теста следует сравнить исследуемый раствор с:
- A. Спиртом этиловым
 - B. Ацетоном
 - C. Водой для инъекций
 - D. Кислотой хлористоводородной
 - E. Хлороформом
15. Специалист ОТК фармацевтического предприятия выполняет контроль качества произведенных капсул. Что НЕ определяют при оценке качества капсул?
- A. Скорость распада
 - B. Скорость растворения
 - C. Средняя масса
 - D. Однородность дозирования
 - E. Вкус
16. В ОТК фармацевтического предприятия анализируются таблетки покрытые кишечнорастворимыми оболочками. Укажите, на протяжении какого времени они не должны распадаться в кислой среде согласно требований ГФУ:
- A. На протяжении 3 часов
 - B. На протяжении 1 часа
 - C. На протяжении 2 часов
 - D. На протяжении 5 часов
 - E. На протяжении 4 часов
17. Контроль качества изготовленных таблеток на фармацевтическом предприятии включает определение содержания вспомогательных веществ – талька и аэросила. Укажите, каким методом проводят такое определение:
- A. Титриметрическим
 - B. Хроматографическим

- C. Спектрофотометрическим
- D. Гравиметрическим
- E. Фотоколориметрическим

18. Химику-аналитику ОТК фармацевтического предприятия для определения средней массы таблеток глибенкламида одной серии необходимо отобрать:
- A. 20 таблеток
 - B. 10 таблеток
 - C. 50 таблеток
 - D. 5 таблеток
 - E. 30 таблеток
19. Специалист ОТК фармацевтического предприятия выполняет контроль качества произведенных твердых лекарственных средств. Для какой лекарственной формы ГФУ регламентирует показатель "время полной деформации"?
- A. Капсулы
 - B. Суппозитории
 - C. Драже
 - D. Таблетки
 - E. Гранулы
20. Для определения примеси тяжелых металлов (метод А), в соответствии с требованиями ГФУ провизор-аналитик проводит реакцию с реактивом:
- A. Тиоацетамидом
 - B. Натрия сульфидом
 - C. Калия йодидом
 - D. Кислотой сульфосалициловой
 - E. Аммония оксалатом

**Занятие может проводиться на фармацевтической фабрике. В этом случае в протоколе кратко реферировать содержание основных нормативных документов, регламентирующих контроль качества лекарственных средств на фармацевтических предприятиях.*

Ситуационные задания

- В результате инспекции поступившей на фармацевтическую фабрику партии субстанции фторурацила было обнаружено несоответствие по примесям относительно спецификации. Какие действия в таком случае должен предпринять начальник ОТК?
- На мазь «Капсикам» поступила претензия от потребителей. Предложите алгоритм действий на фабрике в этом случае.

- Важную роль в системе качества играет документация. Сформулируйте задачи документирования в свете требований GMP. Для регулирования каких процессов используется система документации?
- В результате проведения самоинспекции на фармацевтической фабрике были выявлены грубые случаи нарушения санитарно-гигиенических условий персоналом. Какие шаги должно предпринять руководство предприятия для исправления нарушений?
- При переходе на GMP перед руководством предприятия возникла необходимость в реорганизации аналитической лаборатории. Укажите, что должно быть учтено в данной ситуации.
- При переходе на GMP перед руководством предприятия возникла необходимость в создании микробиологической лаборатории. Предложите, чем должна быть обеспечена такая лаборатория.
- Каким образом должна быть построена система обеспечения качества для достижения максимально высокого уровня качества? Укажите ее основополагающие элементы.
- На фармацевтической фабрике было решено освоить выпуск нового продукта. Укажите особенности контроля на данном этапе.

Занятие № 5

Тема занятия: Итоговое занятие по основным положениям стандартизации лекарственных средств в Украине.

Учебное время: 3,5 часа

Учебная цель: контроль уровня знаний.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы - 5 минут.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. Гестовый контроль знаний - 90 минут;
 - 2.2. Устный опрос - 40 минут.
3. Проверка протоколов - 22 минуты.

Виды наглядности: таблицы, образцы документов, необходимая АНД.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации лекарственных субстанций в условиях лаборатории;
- набор необходимой химической посуды, бюреточные установки, весы, разновес аналитический, электроплитки;
- рефрактометр, поляриметр, ионообменные колонки фотоэлектроколориметр.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

1. Общие сведения о стандартизации лекарственных средств. Основные задачи стандартизации.
2. Категории стандартов в фармацевтической отрасли.
3. Виды нормативно-технической документации, порядок разработки, согласования и утверждения.
4. Основные требования сертификата качества лекарственного средства.
5. Организация государственного контроля качества и сертификации лекарственных средств.
6. Порядок государственного контроля качества лекарств.
7. Общие фармакопейные методы исследования лекарственных средств – определение:
 - 7.1. растворимости,
 - 7.2. летучих веществ и воды,
 - 7.3. прозрачности, степени мутности,
 - 7.4. зольности,
 - 7.5. радиоактивности,
 - 7.6. температуры плавления и др.
8. Общие положения, права, задачи и функции контрольно-аналитической лаборатории Гослекслужбы.
9. Нормативная информация и документация, которой руководствуется контрольно-аналитическая лаборатория Гослекслужбы.
10. Порядок контроля качества лекарств в лаборатории на всех этапах. Изъятие, регистрация, анализ, заключение, оформление необходимой документации.
11. Общее положение об отделе технического контроля (ОТК) фармацевтической фабрики. Основные задачи ОТК фармацевтической фабрики по стандартизации выпускаемой продукции.
12. Контроль качества продукции, которая выпускается фармацевтическими фабриками на всех стадиях технологического процесса согласно правилам GMP.
13. Физические константы, используемые для описания лекарственных средств.
14. Химические константы и их значение для качественного и количественного анализа лекарственных средств.

15. Определение понятия «лекарственная форма».
16. Для конкретной лекарственной формы разработать:
 - 16.1. способы идентификации ингредиентов;
 - 16.2. предложить способы количественного определения с теоретическим обоснованием применяемых методик.
17. Написать формулы расчетов навесок ингредиентов в лекарственных формах при прописывании их в граммах и процентах.
18. Привести формулы расчета граммowego и процентного содержания веществ в лекарственных формах.
19. На примере несложной лекарственной формы показать расчет абсолютного и относительного отклонения ингредиентов в анализируемой лекарственной форме.

Тестовые задания

1. Для определения плотности фармацевтических субстанций следует воспользоваться:
 - A. вискозиметром
 - B. pH-метром
 - C. пикнометром
 - D. поляриметром
 - E. рефрактометром
2. Определение относительной плотности лекарственных средств проводят при температуре 20 °С по отношению к плотности:
 - A. воды, измеренной при 4 °С
 - B. сухого воздуха
 - C. воды, измеренной при 20 °С
 - D. концентрированной серной кислоты
 - E. насыщенного раствора хлорида натрия
3. Согласно ГФУ, при анализе лекарственного вещества следует проверять его растворимость в:
 - A. воде очищенной
 - B. кислотах и щелочах
 - C. неполярных растворителях
 - D. воде очищенной и спирте этиловом
 - E. растворителях, приведенных в соответствующей фармакопейной статье
4. Какой метод следует использовать для определения температуры плавления веществ, имеющих аморфную структуру, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды (жиры, воск, парафин, вазелин, смолы)?

- A. капиллярный метод
 - B. метод мгновенного плавления
 - C. открытый капиллярный метод
 - D. метод каплепадения
 - E. метод полного расплавления
5. Укажите один из критериев фиксирования температуры плавления в открытом капиллярном методе, согласно требованиям ГФУ:
- A. вещество мгновенно начинает вспениваться
 - B. изменяется окраска определяемого вещества
 - C. появляется специфический запах расплавленного вещества
 - D. столбик вещества в капилляре становится прозрачным
 - E. вещество возгоняется
6. Согласно ГФУ, при определении температуры плавления субстанции лекарственного вещества методом мгновенного плавления используется прибор, металлический блок которого имеет:
- A. высокую теплопроводность и не взаимодействует с испытуемым веществом
 - B. низкую теплопроводность и взаимодействует с испытуемым веществом
 - C. шероховатую рабочую поверхность
 - D. низкую теплопроводность и шероховатую рабочую поверхность
 - E. рабочую поверхность, устойчивую к коррозии, и низкую теплопроводность
7. При определении температуры каплепадения лекарственного вещества, согласно требований ГФУ, фиксирование температуры падения первой капли проводится не менее трех раз. Разность показаний термометра при этом не должна превышать:
- A. 1 °C
 - B. 5 °C
 - C. 6 °C
 - D. 3 °C
 - E. 10 °C
8. Важной константой лекарственных средств является температура кипения. Какое условие необходимо соблюдать при ее определении?
- A. температура воздуха 20 °C
 - B. плотность воды 0,99703 г/см³
 - C. нормальное давление 101,3 кПа (760 мм. рт. ст.)
 - D. наличие большого количества серийных растворов
 - E. заданная величина pH

9. Определение температуры кипения при стандартизации лекарственных средств проводят методом перегонки. Какое количество жидкости должно перегнаться при нагревании в течение 1 мин.?

- A. 1 мл
- B. 2-3 мл
- C. 5 мл
- D. 10-15 мл
- E. 25 мл

10. Рефрактометрический метод анализа лекарственных средств основан на:

- A. способности веществ отклонять плоскость поляризации
- B. разной скорости распространения света в различных средах
- C. способности веществ рассеивать световую энергию
- D. наблюдении предельных границ преломления или полного внутреннего отражения луча света при переходе из одной среды в другую
- E. способности веществ поглощать световую энергию

11. В анализе лекарственных средств рефрактометр используется для измерения:

- A. показателя преломления
- B. оптической плотности
- C. угла вращения
- D. экстинкции
- E. температуры плавления

12. Какой формулой пользуются при расчёте концентрации раствора с помощью рефрактометра:

- A. $C = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_d^{20} \cdot l}$
- B. $C = \frac{A}{A_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot b}$
- C. $C = \frac{n - n_0}{F}$
- D. $C = \frac{A \cdot C_0}{A_0}$
- E. $C = \frac{V \cdot K_n \cdot T \cdot 100\%}{a}$

13. Для определения показателя преломления лекарственных средств следует использовать:

- A. полярограф

- В. потенциометр
- С. поляриметр
- Д. спектрофотометр
- Е. рефрактометр

14. В анализе лекарственных средств поляриметр используется для измерения:

- А. оптической плотности
- В. показателя преломления
- С. угла вращения
- Д. удельного вращения
- Е. температуры плавления

15. Какая величина используется для определения подлинности вещества поляриметрическим методом?

- А. удельное оптическое вращение
- В. угол вращения
- С. показатель преломления
- Д. молярный коэффициент поглощения
- Е. удельный показатель преломления

16. Какой формулой пользуются при расчете удельного оптического вращения для жидкостей?

- А. $[\alpha]_d^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C}$
- В. $[\alpha]_d^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho}$
- С. $C = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_d^{20} \cdot l}$
- Д. $C = \frac{n - n_0}{F}$
- Е. $A_{1cm}^{1\%} = \frac{A}{C \cdot b}$

17. Установить удельное оптическое вращение вещества можно с помощью:

- А. полярографа
- В. поляриметра
- С. фотоэлектроколориметра
- Д. рефрактометра
- Е. спектрофотометра

18. Потенциометрический метод анализа лекарственных средств основан на:

- A. способности веществ отклонять плоскость поляризации
- B. наблюдении предельных границ преломления или полного внутреннего отражения луча света при переходе из одной среды в другую
- C. возникновении ЭДС между двумя электродами, составляющими гальванический элемент
- D. способности веществ избирательно поглощать световую энергию
- E. определении точки эквивалентности по резкому изменению потенциала индикаторного электрода

19. В анализе лекарственных средств потенциометр используется для измерения:

- A. оптической плотности
- B. показателя преломления
- C. удельного оптического вращения
- D. pH среды и величины ЭДС
- E. показателя поглощения

20. Для определения водородного показателя растворов лекарственных средств следует воспользоваться:

- A. поляриметром
- B. рефрактометром
- C. потенциометром
- D. полярографом
- E. спектрофотометром

21. Выберите реактив, с помощью которого можно подтвердить наличие фенольного гидроксила в структуре лекарственного вещества:

- A. раствор железа (III) хлорида
- B. раствор калия йодида
- C. раствор 2,4-динитрохлорбензола
- D. раствор гидроксиламина
- E. раствор натрия гидрокарбоната

22. Степень неопределенности органических соединений характеризует:

- A. эфирное число
- B. кислотное число
- C. йодное число
- D. число омыления
- E. число Рейхерта-Мейссля

23. В соответствии с требованиями ГФУ, в качестве титрованного раствора при количественном определении лекарственных

субстанции методом кислотно-основного титрования в неводных средах следует использовать раствор:

- A. кислоты хлористоводородной
- B. натрия гидроксида
- C. калия бромата
- D. кислоты хлорной
- E. натрия нитрита

24. В кислотном составе триглицеридов масла какао преобладают высшие:

- A. предельные кислоты
- B. ароматические кислоты
- C. непредельные кислоты
- D. аминокислоты
- E. оксикислоты

25. При количественном определении глицерина методом его окисления периодатом натрия на один моль исследуемого вещества окислителя расходуется:

- A. 1 моль
- B. 2 моль
- C. 0,5 моль
- D. 1,5 моль
- E. 3 моль

26. При количественном определении сорбита методом его окисления периодатом натрия на один моль исследуемого вещества окислителя расходуется:

- A. 1 моль
- B. 2 моль
- C. 5 моль
- D. 6 моль
- E. 0,5 моль

27. Укажите количество вещества уксусного ангидрида, необходимое для ацетилирования одного моль сорбита:

- A. 3 моль
- B. 6 моль
- C. 1 моль
- D. 2 моль
- E. 0,5 моль

28. Провизор-аналитик проводит идентификацию калия йодида. С помощью какого реактива он подтвердит наличие иона калия:

- A. Натрия гидроксида
- B. Калия перманганата
- C. Железо (III) хлорида
- D. Цинка оксида
- E. Кислоты винной

29. Идентификацию дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в лекарственных формах провизор-аналитик проводит путем выпаривания 2-3 капель раствора досуха и последующим прибавлением 2 капель конц. H_2SO_4 . На какую функциональную группу он проводит реакцию:

- A. Фенильный радикал
- B. Диметиламин
- C. Третичный атом азота
- D. Хлористоводородную кислоту
- E. Простую эфирную

30. Количественное определение дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в растворе проводят методом:

- A. Комплексонометрии
- B. Фотоэлектрометрии
- C. Неводного титрования
- D. Йодометрии
- E. Алкалиметрии

31. Учитывая то, что водные растворы рибофлавина имеют желтую окраску, их количественно определяют методом фотоэлектроколориметрии при длине волны 445 нм. При этом определяют:

- A. pH
- B. Угол вращения
- C. Константу диссоциации
- D. Интенсивность окраски
- E. Оптическую плотность раствора

32. Аналитик определяет ион калия в растворе калия йодида, используя реактив:

- A. Молибдата аммония
- B. Аммиака
- C. Кислоты фосфорной
- D. Гидроксид натрия
- E. Кобальтинитрит натрия

33. Количественное определение калия йодида согласно ГФУ проводится методом:
- A. Аргентометрии
 - B. Нитритометрии
 - C. Броматометрии
 - D. Перманганатометрии
 - E. Йодатометрии
34. Для количественного определения раствора калия йодида методом йодатометрии аналитик использует титрованный раствор:
- A. Гидроксида натрия
 - B. Серебра нитрата
 - C. Нитрита натрия
 - D. Калия бромата
 - E. Калия йодата
35. Хлорид-ион обнаруживают раствором нитрата серебра в кислой среде в присутствии кислоты:
- A. Серной
 - B. Фосфорной
 - C. Уксусной
 - D. Щавелевой
 - E. Азотной
36. В качестве титрованного раствора при тиоцианометрическом титровании серебра нитрата провизор-аналитик использует раствор:
- A. Йодмоноклорида
 - B. Натрия нитрита
 - C. Калия бромата
 - D. Калия перманганата
 - E. Аммония тиоцианата
37. Укажите условия хранения субстанции CaCl_2 в условиях аптеки:
- A. В обычных условиях
 - B. При температуре $0-10^\circ\text{C}$
 - C. В банках оранжевого стекла, предохраняя от света
 - D. Предохраняя от поглощения углекислоты
 - E. Предохраняя от действия влаги в банках, залитых парафином
38. Укажите метод количественного определения йодидов в лекарственном средстве, содержащем также бромиды и хлориды щелочных и щелочноземельных металлов:
- A. Мора
 - B. Фольгарда

- C. Комплексонометрии
- D. Фаянса
- E. Кольтгофа

39. При определении количественного содержания кислоты аскорбиновой в лекарственной форме провизор-аналитик использовал алкалометрический метод. Объясните, на каких свойствах основано определение?

- A. Амфотерных
- B. Восстановительных
- C. Окислительных
- D. Основных
- E. Кислотных

40. При идентификации раствора глюкозы получился осадок кирпично-красного цвета при нагревании с медно-тартратным реактивом (реактивом Феллинга). На какую группу эта реакция?

- A. Кетонную
- B. Альдегидную
- C. Амидную
- D. Сложноэфирную
- E. Карбоксильную

41. Укажите, какой титрованный раствор необходимо использовать при количественном определении раствора кальция хлорида:

- A. Калия бромат
- B. Натрия гидроксид
- C. Кислота хлористоводородная
- D. Калия перманганат
- E. Натрия эдетат

42. Бромизовал является представителем класса:

- A. Простых эфиров
- B. Аминов алифатического ряда
- C. Амидов
- D. Ангидридов
- E. Ациклических уреидов

43. Укажите название гетероцикла, лежащего в основе метилурацила:

- A. Пиридин
- B. Пиперидин
- C. Пиразин
- D. Пиперазин
- E. Пиримидин

Смысловой модуль 2. Особенности стандартизации лекарственных средств промышленного и аптечного производства в зависимости от лекарственной формы.

Занятие № 6

Тема занятия: Стандартизация лекарственных средств для парентерального применения. Определение микробиологической чистоты и эндотоксинов.

Учебное время: 3,5 часа

Учебная цель: Овладеть методами стандартизации лекарственных средств для парентерального применения: инъекционных лекарственных средств, внутривенных инфузий, концентратов для инъекционных и внутривенных инфузионных лекарственных средств, имплантатов. Изучить определение микробиологической чистоты и эндотоксинов.

Студент должен знать:

- определение понятия лекарственные средства, классификацию и требования к парентеральным лекарственным средствам согласно ГФУ;
- растворители, вспомогательные вещества, применяемые для парентеральных лекарственных средств, их роль и назначение;
- значение стабильности парентеральных лекарственных средств, как одного из важнейших требований к этой группе лекарств;
- изотоничность, изогидричность и изоионичность парентеральных лекарственных форм, обосновать эти требования применительно к структуре лекарственного средства;
- виды контроля парентеральных лекарственных средств согласно приказам МЗУ №812 от 17.10.2012 г., №361 от 19.07.2005 г.;
- контроль качества парентеральных лекарственных средств на стадии:
 1. подготовительных работ;
 2. приготовления раствора (стабилизация, изотонирование в случае необходимости);
 3. фильтрования, фасовки и укупорки растворов;
 4. стерилизации;
 5. контроль готовой продукции;
 6. при оформлении и отпуске.
- условия проведения биологических испытаний парентеральных лекарственных средств:
 1. испытание на стерильность;
 2. испытание на пирогенность;
 3. испытание на бактериальные эндотоксины;
 4. испытание на аномальную токсичность.

Студент должен уметь:

- проводить стандартизацию лекарственных средств для парентерального применения при помощи физико-химических и химических методов;
- осуществлять учет и интерпретацию результатов при проведении биологических испытаний.

Лекарственные средства для парентерального применения представляют собой стерильные препараты, предназначенные для введения путем инъекций, инфузий или имплантации в организм человека или животного.

Для изготовления лекарственных средств для парентерального применения используют вспомогательные вещества, например, обеспечивающие изотоничность препаратов относительно жидкостей организма, регулирующие рН, улучшающие растворимость действующих веществ, предотвращающие их разложение, обеспечивающие соответствующие антимикробные свойства препарата. Эти вещества в используемых концентрациях не должны оказывать отрицательное влияние на действие лекарственного средства и не должны вызывать токсичность или нежелательное местное раздражение.

Укупорочные средства должны обеспечивать хорошую изоляцию, предотвращать доступ микроорганизмов и вторых загрязнений. Пластиковые материалы или эластомеры должны быть достаточно плотными и эластичными, чтобы при прохождении иглы выделялось наименьшее количество частиц. Укупорочные средства для многоразовых контейнеров должны быть достаточно эластичными, чтобы обеспечить герметизацию упаковки при удалении иглы.

Инъекционные лекарственные средства – это стерильные растворы эмульсии или суспензии, их готовят путем растворения эмульгирования или суспендирования действующих и вспомогательных веществ в воде для инъекций или в предписанной стерильной неводной жидкости, или в смеси растворителей.

Растворы для инъекций должны быть прозрачными и практически свободными от частиц.

Эмульсии для инъекций не должны обнаруживать признаков расслоения. В суспензиях для инъекций может наблюдаться осадок, который быстро диспергируется при взбалтывании, образуя суспензию. Суспензия должна быть достаточно стабильной для того, чтобы обеспечить необходимую дозу при введении.

Инъекционные растворы испытывают на однородность содержания действующего вещества и пирогены.

Внутривенные лекарственные средства – это стерильные водные растворы или эмульсии с водой в качестве дисперсионной среды; они свободны от пирогенов и изотоничны плазме крови, предназначены для

применения в больших объемах, они не содержат никаких консервантов; они должны быть прозрачными и практически свободными от частиц.

Эмульсии для внутривенных инфузий не должны обнаруживать признаков расслоения и выдерживать испытания на пирогены.

Концентраты для инъекционных или внутривенных лекарственных средств представляют собой стерильные растворы, предназначенные для инъекций или инфузий после разведения. Их разводят до указанного объема соответствующей жидкостью перед применением. Полученный раствор после разведения должен соответствовать требованиям, предъявляемым к инъекционным или инфузионным растворам.

Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных лекарственных средств представляют собой твердые стерильные вещества, помещенные в контейнер. При встряхивании с указанным объемом соответствующей стерильной жидкости они быстро образуют или прозрачный раствор, или однородную суспензию. Они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к внутривенным или инъекционным ЛС.

Имплантанты представляют собой стерильные твердые лекарственные средства, имеющие подходящие для парентеральной имплантации размеры и форму, и высвобождающие действующие вещества в течение длительного периода времени. Они упакованы в индивидуальные стерильные контейнеры.

Парентеральные ЛС контролируют по следующим показателям: описание, идентификация, прозрачность, цветность, рН, сопутствующие примеси, извлекаемый объем, стерильность, пирогены или бактериальные эндотоксины, аномальная токсичность, механические включения, количественное определение.

Для парентеральных ЛС, представляющих собой вязкие жидкости, дополнительно контролируют плотность. Для суспензионных парентеральных ЛС контролируют размер частиц и устойчивость суспензии.

Содержание определяемых веществ в жидких парентеральных ЛС выражают в граммах или миллиграммах на 1 мл препарата. В порошках для приготовления инъекционных ЛС содержание веществ выражают в граммах, миллиграммах или ЕД в одной дозе.

Согласно руководства по надлежащей производственной практике (GMP), при производстве стерильной продукции предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенными веществами. Это во многом зависит от квалификации, обучения и производственной дисциплины работающего персонала. Особенно важное значение имеет обеспечение качества; при этом типе производства необходимо строго следовать тщательно организованным и прошедшим валидацию способам приготовления и методикам. Никакая конечная стадия процесса или испытание готовой продукции не могут рассматриваться в качестве

единственного фактора, удостоверяющего стерильность или другие стороны качества.

Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и/или оборудования, сырья и материалов должны осуществляться через воздушные шлюзы. Чистые зоны должны обслуживаться таким образом, чтобы соответствовать стандарту чистоты, и снабжаться воздухом, который прошел через соответствующие фильтры. Для производства стерильных лекарственных средств, как правило, выделяют 4 класса: А, В, С, D.

Стерильность

Согласно ГФУ испытание на стерильность проводят в асептических условиях, используя, например, ламинар-бокс класса А, который расположен в чистом помещении класса В, или изолятор. Для проведения испытаний используют следующие питательные среды: жидкая тиогликолевая среда (предназначена, в основном, для выращивания анаэробных бактерий), соево-казеиновая среда (предназначена, в основном, для выращивания аэробных бактерий, можно использовать и для грибов).

Испытания проводят, используя *метод мембранной фильтрации* или *метод прямого посева*. Независимо от метода проводят соответствующий контрольный опыт, используя образцы, стерильность которых была доказана ранее. Метод мембранной фильтрации необходимо использовать во всех случаях, когда это позволяет природа лекарственного средства, а именно: для ЛС в виде водных растворов, которые поддаются фильтрации; для ЛС, которые смешиваются или растворяются в водных растворителях или маслах, которые не проявляют антимикробной активности в условиях испытания.

При испытаниях методом мембранной фильтрации используют, если это возможно, все содержимое ампулы, но не более 20 мл. При необходимости объем образца доводят до 100 мл соответствующим стерильным растворителем. Немедленно фильтруют. После отмывания мембранный фильтр переносят в питательную среду или разрезают его, придерживаясь правил асептики, на две равные части, каждую из которых помещают в соответствующую питательную среду.

При испытаниях методом прямого посева используют определенное количество образца. Из каждого контейнера проводят посев на среду для выявления бактерий и для выявления грибов.

ЛС выдерживает испытание на стерильность, если при визуальном осмотре не выявляется рост микроорганизмов. При наличии роста микроорганизмов считают, что ЛС не выдерживает испытание на стерильность, если не доказана недостоверность результатов испытания, вызванная причинами, которые не связаны с испытуемым ЛС.

Пирогены

Испытание на пирогены проводят с целью ограничения опасности лихорадочной реакции пациентов на инъекционное введение лекарств и гарантирования их качества и безопасности. Испытание заключается в

измерении повышения температуры тела кроликов после инъекционного введения ЛС.

Раствор испытуемого образца, нагретый перед инъекцией до $37 \pm 2^\circ\text{C}$, вводят не позднее чем через 30 минут после измерения исходной температуры кролика в краевую вену уха. Термометр (точность $\pm 0,1^\circ\text{C}$) вводят в прямую кишку на глубину 7-9 см. Температуру тела регистрируют каждые 30 минут на протяжении 3 часов после инъекции, определяя у каждого кролика максимальное повышение температуры. Если у каждого из трех кроликов не отмечается максимальное повышение температуры на $0,5^\circ\text{C}$ и более, испытуемый образец выдерживает испытание. Если хотя бы у одного кролика отмечается повышение температуры на $0,5^\circ\text{C}$ и более, испытание продолжают, используя пять других кроликов.

Бактериальные эндотоксины

Эндотоксины, источником которых являются грамотрицательные микроорганизмы, являются наиболее распространенной причиной пирогенных токсичных реакций при загрязнении ними ЛС; их пирогенная активность превышает активность большинства других пирогенных веществ. Эти эндотоксины являются липополисахаридами. Несмотря на то, что существует незначительное число пирогенов другой химической природы, обычно именно отсутствие бактериальных эндотоксинов в ЛС указывает на отсутствие пирогенных компонентов.

При проведении испытания на бактериальные эндотоксины (ЛАЛ-тест) используют лизат амебоцитов мечехвоста *Limulus polyphemus*. Добавление раствора, который содержит эндотоксины, к раствору лизата приводит к появлению мутности, осаждению или гелеобразованию смеси. Скорость реакции зависит от концентрации эндотоксинов, рН и температуры. Для реакции необходимо наличие определенных двухвалентных катионов, ферментной системы, которая обеспечивает образование тромба, и белка, способного образовывать тромб, которые содержатся в лизате. Концентрацию эндотоксинов можно также рассчитать по концентрации красителя, который освобождается в реакции лизиса хромогенного пептида в растворе лизата после активации его эндотоксинами.

Описано такие пять методов:

Метод А - метод гелеобразования: граничное испытание;

Метод В - полуколичественный метод гелеобразования;

Метод С - турбидиметрический метод;

Метод D - кинетический метод с использованием хромогенного пептида;

Метод Е - метод конечной точки с использованием хромогенного пептида.

Если нет других указаний в отдельной статье, используют метод А, который прошел валидацию для данного ЛС. В противном случае используют метод, указанный в отдельной статье.

В качестве конечной точки при проведении испытаний методами А и В используют только гелеобразование. Преимуществом в данном случае является простота решения того, выдержал ли образец ЛС испытание на

основании наличия или отсутствия гелеобразования, видимого невооруженным глазом. Количественные методы (методы С, D, E) были разработаны позже; для их проведения необходимо большее количество оборудования, но их легче автоматизировать для целей регулярных испытаний больших количеств образцов одного и того же ЛС.

Аномальная токсичность

ОБЩЕЕ ИСПЫТАНИЕ

Количество испытуемого лекарственного средства, указанного в отдельной статье, растворенную в 0,5 мл *воды для инъекций Р* или в стерильном растворе 9 г/л натрия хлорида, вводят внутривенно каждой из пяти здоровых мышей массой от 17 г до 22 г. Раствор вводят на протяжении интервала времени от 15 с до 30 с, если нет других указаний в отдельной статье.

Образец выдерживает испытание, если ни одна из мышей не гибнет в пределах 24 ч или на протяжении времени, указанного в отдельной статье. Если более как одно животное гибнет, образец не проходит испытания. В случае гибели одного животного испытания повторяют. Образец выдерживает испытание, если ни одна из животных во второй группе не гибнет в пределах указанного интервала времени.

ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ И ВАКЦИНЫ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Если нет других указаний в отдельной статье, вводят внутривенно одну человеческую дозу, но не больше 1 мл каждой из пяти здоровых мышей массой от 17 г до 22 г. Человеческую дозу отмечают на этикетке испытуемого лечебного средства или в сопроводительном документе. Наблюдают за животными на протяжении семи суток. Образец выдерживает испытание, если ни у одного из животных не оказываются признаки интоксикации. Если более как одно животное гибнет, образец не отвечает требованиям. Если одно из животных выявляет признаки интоксикации или гибнет, испытание повторяют. Образец выдерживает испытание, если ни одно из животных во второй группе не выявляет признаков интоксикации или не гибнет в пределах указанного времени.

Испытание также должны быть проведено на двух здоровых морских свинках массой от 250 г до 350 г. Вводят внутривенно каждому животному одну человеческую дозу испытуемого лечебного средства, но не больше 5 мл. Человеческую дозу отмечают на этикетке лечебного средства или в сопроводительном документе. Наблюдают за животными на протяжении семи суток. Образец выдерживает испытание, если ни одно из животных не выявляет признаков интоксикации. В случае гибели более как одного животного образец не отвечает требованиям. Если одно из животных выявляет признаки интоксикации или гибнет, испытание повторяют. Образец выдерживает испытание, если ни одно из животных во второй группе не выявляет признаков интоксикации и не гибнет на протяжении указанного времени.

Испытание на аномальную токсичность выполняют с целью исключения опасности повышения уровня токсичности лечебного средства, если в его составе при производстве или хранении состоялись изменения, непредвиденные регламентом производства или отдельной статьей.

ОБЩЕЕ ИСПЫТАНИЕ

Испытания проводят на белых мышах, на которых раньше не проводили никаких испытаний и которых удерживают в стандартных условиях на полноценном сбалансированном питании.

Растворимые лечебные средства вводят внутривенно, если нет других указаний в отдельной статье. Лечебные средства в виде суспензий вводят внутричерепно в объеме не больше 1 мл со скоростью 0.1 мл/с.

Образец выдерживает испытание, если на протяжении 24 ч после инъекции или в пределах времени, указанное в отдельной статье, никакая из пятиерых мышей не погибнет и не более чем у одной мыши наблюдаются признаки интоксикации, характер и проявление которых превышают допустимый уровень, указанный в отдельной статье. Если гибнет одна из пятиерых мышей или симптомы нерегламентированной интоксикации оказываются более как в одной из пятиерых мышей, испытания повторяют еще на пяти мышах. Образец выдерживает испытание, если ни одно из животных во второй группе не гибнет.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Требования, предъявляемые к действующим, вспомогательным веществам и растворителям.
2. Требования, предъявляемые к растворам для инъекций, согласно ГФУ. Стабилизация инъекционных растворов.
3. Показатели качества, по которым контролируются растворы для инъекций согласно ГФУ:
 - описание;
 - идентификация;
 - определение прозрачности;
 - определение цветности;
 - определение рН;
 - определение плотности;
 - определение сопутствующих примесей;
 - определение объема, который извлекается;
 - определение однородности содержания;
 - определение механических включений: невидимые частицы, видимые частицы, метод микроскопии;
 - устойчивость суспензии и другие показатели;
 - количественное определение.
4. Особенности маркировки и упаковки инъекционных лекарственных средств

5. Биологические испытания лекарственных средств:
- 5.1. Контроль стерильности парентеральных лекарственных средств.
Метод мембранной фильтрации, метод прямого посева.
- 5.2. Испытание на пирогены:
- по изменению температуры тела у кроликов при введении лекарственных средств;
 - определение бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест).
Охарактеризовать метод гелеобразования, полуколичественный метод гелеобразования, турбидиметрический кинетический метод, кинетический метод с использованием хромогенного пептида, метод конечной точки с использованием хромогенного пептида.
- 5.3. Испытание на аномальную токсичность.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. тестовый контроль – 15 минут;
 - 2.2. устный опрос – 47 минут.
3. Выполнение практической работы – 60 минут.
4. Проверка оформления протоколов – 10 минут.
5. Итоговый контроль уровня знаний – 15 минут.

Практическая работа:

Каждый студент индивидуально проводит анализ одной парентеральной лекарственной формы по АНД или другой НТД с использованием графологической карты анализа лекарственных форм. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме.

УИРС

Каждый студент проводит качественные реакции на ингредиенты, входящие в лекарственную форму по АНД, количественное определение действующих веществ по методике АНД. По указанию преподавателя выполняет количественное определение компонентов двумя методами. Результаты анализа оформляются в виде протокола по общепринятой форме, и делается вывод о качестве лекарственной формы согласно приказа МЗУ №812 от 17.10.2012 г.: «Лекарственная форма приготовлена «удовлетворительно» или «неудовлетворительно»».

Итоговый контроль уровня знаний проводится на основании качественного и количественного анализа лекарственной формы и вывода о ее доброкачественности.

Виды наглядности: таблицы, набор лекарственных форм для парентерального введения.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации лекарственных форм для парентерального применения согласно АНД;
- набор пробирок, мерных колб, пипеток, разновес технический и аналитический, весы, бюреточные установки электроплитки, цилиндры, фарфоровые чашки;
- рефрактометр, фотоэлектроколориметр.

Вопросы для самостоятельной подготовки.

1. Понятие об ампулированных лекарственных формах.
2. Виды ампульного стекла, его состав. Требования, предъявляемые к ампульному стеклу.
3. Требования, которые предъявляются к ампулам: прозрачность, цветность, легкоплавкость, термическая устойчивость, химическая устойчивость, механическая прочность, щелочность, остаточное напряжение, светозащитные свойства. Методы их определения.
4. Методы отбраковки ампульных растворов: визуальный, визуально-оптический, оптический, мембранно-микроскопический.
5. Контроль качества ампульных лекарственных средств для парентерального применения, изготовленных в условиях аптеки.
6. Требования GMP (надлежащей производственной практики) при производстве стерильных лекарственных средств: общие требования (классификация чистых зон), требования к персоналу, помещениям, оборудованию, технологическому процессу.
7. Виды стерилизации согласно требований GMP и ГФУ (термическая стерилизация, влажный жар, сухой жар, стерилизация радиацией, газовая стерилизация, фильтрация). Определение степени надежности стерилизации.
8. Определение эффективности антимикробных консервантов. Критерии оценки.
9. Обеспечение качества при приготовлении ампульных лекарственных средств в асептических условиях.
10. Валидация биологических методов испытания лекарственных средств.

Тестовые задания

1. К инъекционным способам введения лекарств не относится:
 - A. Внутрикожный
 - B. Инстилляци
 - C. Внутримышечный
 - D. Спинномозговой
 - E. Внутричерепной

2. Некоторые лекарственные вещества обладают повышенной реакционной способностью, и их не рекомендуется вводить в сложную инфузионную систему или смешивать в одном шприце с другими веществами. К таким веществам относится:
- A. Натрия хлорид
 - B. Маннит
 - C. Глюкоза
 - D. Кислота аскорбиновая
 - E. Магния сульфат
3. Укажите правильные условия хранения натрия хлорида (раствор для инъекций в ампулах):
- A. При температуре 4-5°C
 - B. При температуре не выше 5°C
 - C. При комнатной температуре
 - D. В прохладном месте
 - E. В холодильнике, не допуская замораживания
4. В растворах для внутривенных и внутрисердечных инъекций:
- A. Используют в качестве консервантов только аскорбиновую и хлористоводородную кислоту
 - B. Используют в качестве консервантов только натрия гидрокарбонат, натрия гидроксид
 - C. Используют в качестве консерванта только натрия тиосульфат
 - D. Используют в качестве консерванта натрия хлорид
 - E. Не используют консерванты
5. Гидролиз каких веществ можно предотвратить при приготовлении растворов для инъекций путем изменения величины pH раствора:
- A. Солей, образованных слабой кислотой и слабым основанием
 - B. Солей, образованных сильной кислотой и сильным основанием
 - C. Солей, образованных сильным основанием и слабой кислотой
 - D. Карбоновых кислот
 - E. Спиртов и фенолов
6. Суспензии для парентерального применения после встряхивания не должны расслаиваться в течение не менее:
- A. 5 минут
 - B. 10 минут
 - C. 12 минут
 - D. 15 минут
 - E. 20 минут

7. Для жидких ЛС для парентерального применения в виде вязких жидкостей дополнительно контролируют:
- А. Вязкость
 - В. Плотность
 - С. Кислотное число
 - Д. Сухой остаток
 - Е. Удельный показатель поглощения
8. Для жидких ЛС для парентерального применения в виде суспензий дополнительно контролируют:
- А. Сухой остаток
 - В. Общую и сульфатную золу
 - С. Размер частиц, однородность содержания, устойчивость суспензии
 - Д. Степень диспергирования
 - Е. Механические включения
9. Апирогенность инъекционных растворов объемом до 100 мл обеспечивается:
- А. Стерилизацией 30 мин при 100°C
 - В. Стерилизацией 8 мин при 120°C
 - С. Стерилизацией сухим горячим воздухом
 - Д. Газовой стерилизацией
 - Е. Радиационной стерилизацией
10. Количественное содержание определяемых веществ в жидких ЛС для парентерального применения выражают:
- А. В единицах действия в одной дозе
 - В. В граммах или миллиграммах в 1 мл препарата
 - С. В граммах
 - Д. В миллиграммах
 - Е. В миллилитрах
11. При маркировке ЛС для парентерального применения на ампулах не указывают:
- А. Название лекарственного средства
 - В. Концентрацию (активность) лекарственного средства
 - С. Объем (массу)
 - Д. Номер серии
 - Е. Состав растворителя
12. Количество стабилизаторов в инъекционных растворах не должно превышать следующие концентрации:
- А. Хлорбутанол, крезол, фенол - до 0,5%

- В. То же – до 0,6%
- С. Сульфит, бисульфит, метабисульфит калия или натрия - до 0,2%
- Д. То же – до 0,3%
- Е. То же – до 0,6%

13. Укажите, к каким лекарственным веществам предъявляются дополнительные требования при приготовлении из них растворов для инъекций:

- А. Натрия хлорид
- В. Кальция хлорид
- С. Натрия тиосульфат
- Д. Тиамин бромид
- Е. Калия бромид

14. Режим стерилизации достоверно можно контролировать путем:

- А. Использования химических индикаторов
- В. Измерения температуры
- С. Измерения давления
- Д. Измерения времени стерилизации

15. В качестве растворителя для парентеральных лекарств не используют:

- А. Воду для инъекций
- В. Изотонический раствор натрия хлорида
- С. Раствор Рингера
- Д. Глицерин
- Е. Спирт этиловый как составную часть комплексного растворителя

16. При проведении испытаний на стерильность для выращивания анаэробных бактерий используется:

- А. Среда Эндо
- В. Лактозный бульон
- С. Соево-казеиновая среда
- Д. Жидкая тиогликолевая среда
- Е. Агар

17. Испытание лекарственных средств на аномальную токсичность проводят на:

- А. Белых мышах
- В. Морских свинок
- С. Кроликах
- Д. Кошках
- Е. Собаках

18. Добавление эндотоксинов к ЛАЛ-реактиву (лизат амебоцитов) может привести к:
- A. Изменению окраски
 - B. Выделению газов
 - C. Расслоению эмульсии
 - D. Повышению температуры
 - E. Гелеобразованию
19. При определении качества воды для инъекций стерильной не определяют:
- A. Сульфаты
 - B. Остаточные количества органических растворителей
 - C. Механические включения: невидимые частицы
 - D. Стерильность
 - E. Бактериальные эндотоксины
20. Удельную электропроводность воды для инъекций определяют, используя метод:
- A. Зонального электрофореза
 - B. Потенциометрии
 - C. Кондуктометрии
 - D. Флуориметрии
 - E. Термогравиметрии
21. Физический контроль заключается в проверке:
- A. Цвета лекарственной формы
 - B. pH раствора
 - C. Наличия механических включений
 - D. Наличия действующего вещества
 - E. Общего объема или массы отдельных доз
22. Органолептический контроль – обязательный вид контроля, его сущность состоит в проверке:
- A. Общего объема раствора
 - B. Определения содержания ингредиентов
 - C. Определения pH раствора
 - D. Определения массы лекарственного средства
 - E. Определения внешнего вида (упаковки), цвет, запах, однородность смешивания, отсутствия механических включений
23. Парентеральные лекарственные средства до стерилизации контролируют по показателям:
- A. Микробиологическая чистота
 - B. Пирогены

- C. Эндотоксины
- D. Электропроводность
- E. Идентификация, рН, прозрачность, цветность, механические включения, изотонирующие и стабилизирующие вещества

24. Стерилизация парентеральных лекарственных средств проводится через ... часов после их приготовления:

- A. 4-5
- B. 10
- C. 15
- D. 24
- E. Не позже 3-х часов после приготовления

25. Контроль качества парентеральных лекарственных средств после стерилизации проводится по показателям:

- A. Бактериальные эндотоксины
- B. Пирогены
- C. Стерильность
- D. Электропроводность
- E. Идентификация, рН, прозрачность, цветность раствора, механические включения, количественное определение действующих веществ

26. Для обеспечения химической стабильности парентеральных растворов с легкоокисляющимися веществами используют вспомогательные вещества: ронгалит, натрия сульфит, кислоту аскорбиновую, натрия метабисульфит, которые относятся к группе:

- A. Консервантов
- B. Изотонирующих
- C. Пролонгаторов
- D. Регуляторов рН
- E. Антиоксидантов

27. При приготовлении раствора кислоты аскорбиновой для инъекций использован стабилизатор:

- A. Стабилизатор Вейбеля
- B. Натрия сульфит
- C. 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной
- D. Кислоту борную
- E. 0,1 М раствор натрия гидроксида

28. Срок хранения стерильной посуды, используемой при приготовлении лекарственных форм должен быть не более:

- A. 2 часов

- В. 15 часов
- С. 24 часов
- Д. 5-х суток
- Е. 3-х суток

29. Контроль парентеральных лекарственных средств на механические включения проводится обязательной проверкой:

- А. Каждого 10 флакона
- В. Каждого 20 флакона
- С. Каждого 15 флакона
- Д. Каждого 2 -го флакона
- Е. Каждого флакона

30. Контроль на стерильность парентеральных лекарственных средств, офтальмологических и некоторых инъекционных, к которым предъявляются требования стерильности, осуществляется выборочно:

- А. Ежедневно
- В. Раз в неделю
- С. Раз в 10 дней
- Д. Раз в 20 дней
- Е. Ежемесячно

31. На парентеральные лекарственные средства в условиях аптеки наклеивают этикетки цвета:

- А. Розового
- В. Оранжевого
- С. Зеленого
- Д. Желтого
- Е. Синего

Ситуационные задания

- Для парентерального введения приготовлен 0,1% раствор натрия хлорида. Объясните, можно ли этот раствор вводить внутривенно?
- Зная, что бендазола гидрохлорид (дибазол) представляет собой соль, образованную слабым основанием и сильной кислотой, объясните, какой стабилизатор должен быть введен в 1% раствор для инъекций, если в аптеке есть: кислоты серная, хлорная, хлористоводородная и растворы натрия и калия гидроксида.
- При количественном определении раствора натрия цитрата для инъекций методом ионообменной хроматографии аналитик промыл колонку со скоростью вытекания 50 капель в минуту. Укажите на ошибку, допущенную аналитиком, и объясните, каким образом она

повлияла на результат анализа?

- Натрия йодид хранится в аптеке в банках бесцветного стекла, закрытых корковой пробкой. Объясните, какие химические процессы проходят в препарате и можно его ли использовать для приготовления инъекционных растворов?
- Укажите возможные методы количественного определения 10% растворов кальция хлорида для парентерального введения, если в аптеке отсутствует титрованный раствор натрия эдетата. Укажите формулы расчета навесок и процентного содержания.
- Объясните, почему лекарственные средства для внутрисердечных, внутрисердечных, внутривенных и др. инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также в дозе, превышающей 15 мл, не должны содержать консервантов?
- Как устанавливают правильность наполнения ампул, и какие допускаются отклонения от номинального объема?
- Охарактеризуйте особенности анализа стабилизированных лекарственных форм на примере раствора кислоты аскорбиновой 5% для инъекций.

<i>Состав:</i>	<i>Кислоты аскорбиновой</i>	<i>5,0</i>
	<i>Натрия гидрокарбоната</i>	<i>2,385</i>
	<i>Натрия сульфита безводного</i>	<i>0,2</i>
	<i>Воды для инъекций</i>	<i>до 100 мл</i>

Ответ аргументируйте уравнениями реакций, а также приведите формулы расчета количественного содержания.

- Подлинность и количественное содержание ряда лекарственных средств устанавливают с помощью спектрофотометрических методов анализа. Подтвердите конкретными примерами, как выполняют эти испытания.
- Для инъекционных лекарственных средств ГФУ предусматривает испытание на пирогены. В каких случаях испытание на бактериальные эндотоксины может заменить испытание на пирогены? Приведите примеры лекарственных средств, контроль которых на пирогены на кроликах невозможен или ненадежен.
- Для лечения различных воспалительных поражений неинфекционной природы применяется гидрокортизона ацетат (суспензия для инъекций 2,5% 2 мл). Укажите порядок проведения испытания на однородность содержания действующего вещества в указанном препарате согласно требований ГФУ.

- Укажите, в каких случаях и почему при изготовлении инъекционных лекарственных средств не применяют антимикробные консерванты.
- Препарат «Ретаболил» представляет собой масляный раствор для инъекций нандролон деканоата (в ампулах по 1 мл). Каким требованиям должны соответствовать растительные масла, применяемые для изготовления инъекционных ЛС? Охарактеризуйте методы их испытаний.
- На каждом контейнере инъекционных лекарственных средств указывают название ЛС, его концентрацию или активность, объем или массу, номер серии. Какие дополнительные сведения должны содержаться на этикетке?
- Согласно требованиям ВОЗ вакцины должны соответствовать высоким стандартам качества и безопасности. Однако, при их производстве или хранении могут произойти изменения, непредусмотренные регламентом производства или частной статьей. Какое испытание в таких случаях требует проводить ГФУ?
- На стадии разработки было показано, что новое ЛС может оказывать воздействие на температуру тела. Какие методы используются в этом случае для доказательства отсутствия бактериальных эндотоксинов?

Задачи

- Рассчитайте содержание магния сульфата в растворе, если на титрование 10 мл раствора затрачено 22,5 мл 0,05 М раствора натрия эдетата ($K_{\text{п}} = 0,9900$).
- Какую ошибку сделает провизор-аналитик, если при определении натрия хлорида в изотоническом растворе новокаина 0,5% не сделает поправку на содержание новокаина и кислоты хлористоводородной.

<i>Состав:</i>	
<i>Новокаина</i>	<i>0,5 г</i>
<i>Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М</i>	<i>0,4 мл</i>
<i>Натрия хлорида</i>	<i>0,81 г</i>
<i>Воды для инъекций</i>	<i>до 100 мл</i>
- Какой объем 2%-ного раствора новокаина необходимо взять, чтобы на титрование было израсходовано 2 мл 0,1 М ($K_{\text{п}} = 0,9800$) раствора натрия нитрита?

- Как приготовить рабочие стандартные растворы:
 - а) 2 л 0,1М HCl; б) 0,5 л 0,2М NaOH; в) 1 л 0,1М Na₂CO₃; г) 1 л 0,5М H₂SO₄. Привести соответствующие расчеты.
- Какой объем раствора кальция хлорида 10% необходимо взять, чтобы на титрование кальция хлорида потребовалось 5 мл 0,05М раствора натрия эдетата ($K_{\text{п}}= 0,9900$).
- Рассчитайте содержание препаратов в двухкомпонентной лекарственной форме по следующим данным: $n=1,3497$, общее их содержание в растворе равно 7,5%, $F_1=0,00142$, $F_2=0,00160$.
- Рассчитайте количество хлорида натрия, которое необходимо использовать для получения изотонического раствора аскорбиновой кислоты 1% 10 мл, если изотонический эквивалент аскорбиновой кислоты по хлориду натрия равен 0,18.
- Концентрацию ампулированного раствора галоперидола определяли УФ-спектрофотометрически по следующей методике. К 5 мл раствора для инъекций прибавили 15 мл 1М раствора хлористоводородной кислоты. Полученный раствор экстрагировали трижды эфиром, каждый раз промывая эфирные вытяжки 10 мл воды. Водную фазу объединяют и доводят водой до 100 мл. Из полученного раствора отбирают аликвоту 10 мл и разводят ее до 100 мл в мерной колбе. Поглощение полученного раствора при 245 нм составляло 0,873, а значение $E_{1\text{cm}}^{1\%}=346$. Определите концентрацию раствора галоперидола.
- Адреналин в инъекционных формах может быть определен спектрофотометрически после образования комплекса с Fe²⁺. К 20 мл исследуемого раствора адреналина добавляют 0,2 мл раствора FeSO₄ и 2 мл буферного раствора. Фотометрируют полученный раствор в 4 см кювете. Аналогичным образом проводят определение стандартного раствора, содержащего 5,21 мкг/мл адреналина. Были получены следующие результаты:

<i>оптическая плотность образца</i>	<i>0,173</i>
<i>оптическая плотность стандартного раствора</i>	<i>0,181</i>

 Рассчитайте процентное содержание адреналина в растворе.
- Какому значению оптической плотности раствора дигитоксина соответствует величина $E_{1\text{cm}}^{1\%}$, равная 228 при $C=0,002\%$?
- Рассчитайте объем 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, необходимой для стабилизации 600 мл 1% раствора бендазола (дибазола), если ее расход составляет 10 мл на 1 л раствора бендазола.

- Изотонический эквивалент кислоты глютаминовой по натрию хлориду равен 0,39. Рассчитайте количество натрия хлорида, необходимое для изотонирования 1 л 1 % раствора кислоты глютаминовой.
- Рассчитайте количество натрия хлорида, необходимого для изотонирования 500 мл 0,5% раствора прокаина (новокаина), если изотонический эквивалент новокаина равен 0,18.
- Рассчитайте процентное содержание 20% раствора кофеин-бензоата натрия, определяемого методом йодометрии, если на навеску 2 мл ушло 14,4 мл 0,1 М раствора йода, титр которого равен 0,004855 мг/мл. $K_{\text{п}} = 1,000$.
- Рассчитайте процентное содержание кислоты аскорбиновой в препарате, если на титрование навески 0,1050 граммов 0,1 М раствором гидроксида натрия его ушло 4,5 мл ($T = 0,0176$ г/мл).
- Рассчитайте навеску для кислоты аскорбиновой, определяемой методом цериметрии на 10 мл 0,05 М раствора церия сульфата. М.м. кислоты 176,13 ($T = 0,0088$ г/мл).
- Влажность глюкозы, применяемой для приготовления 25% раствора, составляет 7,5%. Аналитик определил содержание глюкозы 20%. Сколько необходимо взять глюкозы с влажностью 7,5% для приготовления 500 мл раствора и сколько ее взял фармацевт?
- При анализе 1% раствора димедрола оказалось, что его содержание равно 0,88%. Найдите отклонение содержания в массе и процентах в соответствии с приказом №812 и сделайте вывод о качестве лекарственной формы.
- При отпуске раствора прокаина гидрохлорида 0,5% - 200 мл для инъекций, его объем оказался 150 мл. Найдите отклонение в массе новокаина, объеме. Сделайте вывод о качестве лекарственной формы и аргументируйте действие провизора.
- В лекарственной форме для инъекций прописано 10 г натрия бромиды. Аналитик определил содержание натрия бромиды 9,5 г. Рассчитайте отклонение в массе и процентах. Сделайте вывод о качестве лекарственной формы.

Занятие №7

Тема занятия: Стандартизация офтальмологических лекарственных средств: глазных капель, глазных примочек и др.

Учебное время: 3,5 часа

Учебная цель: Овладеть методами стандартизации офтальмологических лекарственных средств в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по лекарственным средствам и в условиях аптеки.

Студент должен знать:

- определение понятия офтальмологические (глазные) лекарственные средства согласно фармакопейной статьи ГФУ;
- классификацию офтальмологических лекарственных средств;
- глазные капли: определение, испытания, упаковка;
- глазные примочки: определение, состав, испытания;
- глазные вставки: определение, требования, контроль качества;
- глазные мягкие лекарственные средства: требования, испытания;
- физические и физико-химические методы, применяемые для контроля качества глазных лекарственных средств;
- методы идентификации и количественное определение ингредиентов входящих в состав глазных лекарственных средств;
- контейнеры для офтальмологических лекарственных средств.

Студент должен уметь:

1. Практически проводить определение в глазных каплях:

- прозрачности
- цветности
- рН раствора
- извлекаемый объем
- механические включения
- массу содержимого контейнера.

Практически проводить определение в глазных мазях:

- металлических частиц
- кислотное и перекисное число
- однородность
- размер частиц
- antimicrobial консервантов
- неводных растворителей.

2. Владеть методами химических и физико-химических исследований при определении качества исследуемого образца.

3. Рассчитать титр, навеску и содержание действующего вещества.

4. Делать вывод о доброкачественности лекарственных средств.

Глазные лекарственные средства занимают особое место в арсенале лекарственных препаратов. Это объясняется специфическим механизмом всасывания, распределением лекарственных средств при их введении, а также особенностью взаимодействия этих веществ с жидкостью глаза. Требования, предъявляемые к глазным лекарственным средствам, максимально приближены к требованиям для парентеральных лекарственных средств и должны быть максимально освобождены от механических и микробных загрязнений.

Согласно ГФУ **глазные лекарственные средства** представляют собой стерильные, жидкие, мягкие или твердые лекарственные средства предназначенные для нанесения на глазное яблоко или конъюнктиву или для введения в конъюнктивальный мешок. **Глазные лекарственные средства согласно ГФУ классифицируются** на:

- глазные капли
- глазные примочки
- глазные мягкие лекарственные формы
- глазные вставки
- сухие вещества, предназначенные для приготовления глазных капель.

Глазные капли представляют собой стерильные водные или масляные растворы, или суспензии, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенных для инстилляции в глаз. Глазные капли могут содержать вспомогательные вещества, например, для обеспечения изотоничности, вязкости, создания или стабилизации необходимого значения рН, увеличение растворимости действующих веществ.

Водные лекарственные средства, выпускаемые в многоразовых контейнерах должны содержать подходящие антимикробные консерванты, за исключением тех случаев, когда само лекарственное средство обладает достаточным антимикробным действием.

Если глазные капли не содержат консервантов, то они должны быть упакованы в одноразовые контейнеры.

Глазные капли, представляющие растворы должны быть прозрачными и свободными от частиц.

В качестве стабилизаторов, консервантов, пролонгаторов и других вспомогательных веществ используют: натрия хлорид, натрия сульфат, натрия нитрит, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, натрия дигидрофосфат, кислоту борную, кислоту сорбиновую, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, производные целлюлозы и др. Обычно глазные капли должны быть изотонированы со слезной жидкостью, соответствующей 0,9 % раствора натрия хлорида.

Глазные капли обычно *контролируют* по следующим показателям качества:

- внешний вид (описание);
- размер частиц (для глазных капель в виде суспензии): просматривают частицы под микроскопом снабженным счетометрической сеткой.

Вначале образец просматривают при малом увеличении (x 50) отмечая частицы с максимальным размером более 25 мкм. Затем измеряют частицы при (от x200 до x500) содержащие 10 мкм. Должно быть не более 20 частиц с размером не более 25 мкм и из них не более 2 частиц более 50 мкм. Не допускается наличие частиц с максимальным размером более 90 мкм.

- идентификация (в соответствии с ГФУ и АНД);
- прозрачность;
- цветность;
- рН, за исключение масляных растворов;
- извлекаемый объем;
- стерильность;
- механические включения; видимые частицы;
- количественное определение (определение действующих веществ согласно ГФУ и АНД). Содержание определяемых веществ указывают в граммах, миллиграммах в одном миллилитре или ЕД.
- кислотное число;
- перекисное число (для глазных капель в виде масляных растворов);
- вязкость (для глазных капель, содержащих вещества обеспечивающие вязкость).

Глазные мягкие лекарственные формы *дополнительно контролируют* по следующим показателям качества:

- масса содержимого контейнера (ГФУ, приложение);
- металлические частицы: содержимое тубы (10 шт.) помещают в чашки Петри. Чашки закрывают и нагревают при 85°C в течение 2 часов до полного расплавления, охлаждают, переворачивают вверх дном и рассматривают под микроскопом, снабженным микрометрической сеткой при увеличении (x30). Исследуют дно каждой чашки на наличие металлических частиц. Варьирование интенсивности верхнего источника света позволяет определить частицы металла по их характерному отражению света. Частиц (в 10 тубах) должно быть не более 50. Если требования не соблюдаются, то просматривают 20 туб (не более 150 частиц).
- герметичность контейнера: контейнеры с мазью помещают в сушильный шкаф (90-100°C) на фильтровальную бумагу. В случае брака мазь вытекает из тубы и оставляет след на фильтровальной бумаге.
- кислотное и перекисное число для глазных мазей, содержащих триглицериды жирных кислот.

Кроме стандартных требований к субстанциям, порошки для приготовления глазных капель и примочек должны выдерживать испытания на однородность и размер частиц.

Глазные вставки – стерильные мягкие или твердые лекарственные средства соответствующего размера и формы, предназначенные для вставки

в конъюнктивальный мешок для получения "эффекта очков". Они состоят из матрицы в которую включено действующее вещество или действующее вещество окружено мембраной которая контролирует скорость высвобождения.

Испытания:

- однородность дозированных единиц;
- однородность содержания;
- количественное определение действующих веществ, согласно ГФУ и АНД;
- антимиикробные консерванты;
- неводные растворители.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Глазные лекарственные средства, их классификация.
2. Требования, предъявляемые к качеству глазных лекарственных средств.
3. Показатели, определяемые при проведении контроля:
 - мягких глазных лекарственных средств;
 - глазных вставок;
 - глазных примочек;
 - сухих лекарственных средств, предназначенных для изготовления глазных капель.
4. На примере анализа одной лекарственной формы рассмотреть методику определения показателей, предлагаемых ГФУ или АНД.
5. Химические реакции, лежащие в основе качественного и количественного анализа в предлагаемой лекарственной форме с приведением формул расчета навесок и количества действующих веществ.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут;
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. тестовый контроль – 15 минут;
 - 2.2. устный опрос – 42 минут.
3. Выполнение практической работы – 65 минут.
4. Проверка оформления протоколов – 10 минут.
5. Итоговый контроль уровня знаний – 15 минут.

Практическая работа:

Каждый студент индивидуально проводит анализ одной лекарственной формы по АНД или другой НТД с использованием графологической карты анализа глазных лекарственных форм. Результаты анализа оформляются в виде протокола по общепринятой форме.

УИРС

Каждый студент проводит качественный и количественный анализ по АНД и по указанию преподавателя выполняет количественное определение другим методом или реакции идентификации проводит с другими реактивами. Делает вывод о качестве анализируемой лекарственной формы.

Контроль конечного уровня знаний проводится на основании полного анализа лекарственной формы и вывода о ее доброкачественности.

Виды наглядности: таблицы, набор офтальмологических лекарственных средств (в соответствии со списком), копии фармакопейных статей по определению показателей глазных лекарственных средств.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации офтальмологических лекарственных форм в соответствии с АНД;
- набор пробирок, пипеток, мерных колб, цилиндров, разновес технический и аналитический, весы, бюреточные установки, электроплитки, водяные бани, фарфоровые чашки;
- рефрактометр, фотоэлектроколориметр, потенциометр.

Вопросы для самостоятельной подготовки.

1. Глазные лекарственные средства, классификация, требования по контролю качества.
2. Анализ действующих веществ, консервантов, наполнителей, входящих в состав глазных лекарственных средств.
3. Методы контроля качества глазных лекарственных средств согласно требований ГФУ:
 - 3.1. Определение размера частиц.
 - 3.2. Прозрачности.
 - 3.3. Цветности.
 - 3.4. рН раствора.
 - 3.5. Извлекаемого объема.
 - 3.6. Металлических частиц в глазных мазях.
 - 3.7. Размеры частиц.
 - 3.8. Антимикробные консерванты.

Тестовые задания

1. Согласно ГФУ в глазных мазях, расфасованных в тубах, определяется показатель «металлические частицы». Какой метод при этом используется?
 - А. растворение металла в кислоте и осаждение сульфидом натрия
 - В. растиранием мази между пальцами

- C. растворение в кислоте и титрованием ЭДТА натрия
 - D. метод с использованием магнита
 - E. рассматривается через микроскоп со специальной подсветкой
2. При исследовании глазных капель в виде суспензии определяется размер частиц:
- A. рассматриванием с помощью лупы в рассеянном свете
 - B. рассматриванием частиц под микроскопом с помощью счетометрической сетки
 - C. растиранием между пальцев
 - D. рассматриванием раствора на темном фоне
 - E. рассматриванием частиц под микроскопом после отделения от растворителя
3. Размеры частиц для глазных капель в виде суспензии допускаются в пределах:
- A. макс. 25 мкм, миним. 10 мкм
 - B. макс. 10 мкм, миним. 5 мкм
 - C. макс. 40 мкм, миним. 20 мкм
 - D. макс. 50 мкм, миним. 10 мкм
 - E. макс. 5 мкм, миним. 2 мкм
4. Определение перекисного числа проводится при исследовании:
- A. глазных капель, содержащих триглицериды жирных кислот
 - B. водных глазных капель
 - C. глазных капель в виде суспензии
 - D. глазных вставок
 - E. глазных капель (масляные растворы)
5. Содержание действующих веществ в глазных лекарственных средствах выражается в:
- A. граммах
 - B. процентах
 - C. граммах в одном миллилитре
 - D. миллиграммах в одном миллилитре
 - E. граммах или миллиграммах в одном миллилитре
6. Определение вязкости согласно ГФУ проводится при стандартизации:
- A. глазных капель
 - B. глазных мазей
 - C. глазных капель с растворителем (растительное масло)
 - D. глазных капель в виде суспензии
 - E. глазных капель, содержащих обеспечивающие вязкость вещества

7. Провизор-аналитик проводит идентификацию калия йодида в глазных каплях. С помощью какого реактива он подтвердит наличие иона калия?
- A. Натрия гидроксида
 - B. Калия перманганата
 - C. Железа (III) хлорида
 - D. Цинка оксида
 - E. Кислоты винной
8. Аналитик анализирует капли бензилпенициллина натриевой соли, наличие катиона натрия он подтверждает реакцией с раствором калия пуроантимоната по образованию осадка цвета:
- A. Желтого
 - B. Синего
 - C. Зеленого
 - D. Красного
 - E. Белого
9. Для количественного определения раствора калия йодида методом йодатометрии аналитик использует:
- A. Гидроксид натрия
 - B. Азотнокислое серебро
 - C. Нитрит натрия
 - D. Бромат калия
 - E. Калия йодат
10. В качестве титрованного раствора при тиоцианатометрическом титровании серебра нитрата провизор-аналитик использует раствор:
- A. Йодмоноклорида
 - B. Натрия нитрита
 - C. Калия бромата
 - D. Калия перманганата
 - E. Аммония тиоцианата
11. Количественное содержание мезатона в глазных каплях провизор-аналитик определяет, титруя навеску лекарственной формы 0,1 М раствором гидроксида натрия при индикаторе бромтимоловый синий. Какой метод объемного анализа использовал аналитик?
- A. Цериметрию
 - B. Йодометрию
 - C. Аргентометрию
 - D. Комплексонометрию
 - E. Алкалиметрию

12. На анализ поступил раствор хлорамфеникола (левомицетина) 0,2%, изотонированный натрия хлоридом 0,9%: при прибавлении к навеске глазных капель раствора гидроксида натрия появилось желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. На какую функциональную группу проведена реакция?
- A. Спиртовый гидроксил
 - B. Фенильный радикал
 - C. Вторичный спиртовый гидроксил
 - D. Иминогруппу
 - E. Нитрогруппу
13. Количественное определение 0,2% раствора левомицетина, изотонированного натрием хлоридом, провизор добавил к навеске лекарственной формы концентрированную хлористоводородную кислоту и цинковую пыль. Через определенное время фильтрует, охлаждает, прибавляет калия бромид, метиленовый синий, тропеолин и титрует нитритом натрия. Какой метод использовал аналитик?
- A. Алкалометрию
 - B. Аргентометрию
 - C. Ацидиметрию
 - D. Комплексонометрию
 - E. Нитритометрию
14. Аналитик проводит качественную реакцию на раствор сульфацила натрия (сульфацила натрия) 10% с раствором меди сульфата. На какую группу сульфацила он провел реакцию?
- A. Первичную ароматическую
 - B. Ацетильную
 - C. Остаток сульфоновой кислоты
 - D. Фенильный радикал
 - E. Сульфациламидную
15. Количественное определение кислоты борной в глазных каплях состава: левомицетина 0,025, кислоты борной 2% - 10,0 аналитик определяет методом:
- A. Кислотно-основного титрования в неводной среде
 - B. Комплексонометрии
 - C. Поляриметрии
 - D. Фотоэлектроколориметрии
 - E. Кислотно-основного титрования в присутствии глицерина или маннита
16. Количественное определение сульфацила натрия (сульфацила натрия) в растворе аналитик проводит, используя метод:
- A. Алкалометрии

- В. Комплексометрия
 - С. Аргентометрии
 - Д. Перманганатометрии
 - Е. Ацидиметрии
17. В качестве реакции идентификации на раствор атропина сульфата, изотонированный хлоридом натрия, провизор проводит реакцию, используя:
- А. Кислоту хлористоводородную
 - В. Реактив Драгендорфа
 - С. Реактив Марки
 - Д. Реактив Феллинга
 - Е. Реактив Витали-Морена
18. В офтальмологической практике используется раствор дикаина, изотонированный натрием хлоридом. Содержание дикаина определяют методом:
- А. Цериметрии
 - В. Ацидиметрии
 - С. Колориметрии
 - Д. Комплексометрии
 - Е. Алкалиметрии
19. Для фотоэлектроколориметрического определения содержания пилокарпина используют реакцию:
- А. Образования надхромовых кислот
 - В. Гидроксамовую пробу
 - С. Основание пилокарпина
 - Д. Гидроксамат железа
 - Е. Реагента на лактонное кольцо
20. Количественное определение глазных капель, содержащих пилокарпин, проводят методом:
- А. Неводного титрования
 - В. Гравиметрии
 - С. Фольгарда
 - Д. Комплексометрии
 - Е. Алкалиметрии
21. Качественной реакцией на раствор колларгола является реакция нагревания с концентрированной азотной кислотой до обесцвечивания с последующим добавлением кислоты хлористоводородной, в результате выпадает белый осадок. Какое химическое соединение представляет этот осадок?

- A. Белок
 - B. Азотнокислая соль белка
 - C. Фрагмент биуретовой реакции
 - D. Солянокислая соль аминокислоты
 - E. Хлорид серебра
22. Учитывая то, что водные растворы рибофлавина имеют желтую окраску, их количественно определяют методом фотоэлектроколориметрии при длине волны 445 нм. При этом определяют:
- A. pH
 - B. Угол вращения
 - C. Константу диссоциации
 - D. Интенсивность окраски
 - E. Оптическую плотность раствора
23. Хинина гидрохлорид в глазных каплях идентифицируют добавляя к раствору бромную воду, затем раствор аммиака. Какую реакцию проводит аналитик?
- A. Нейтрализации
 - B. Осаждения
 - C. Обмена
 - D. Комплексообразования
 - E. Таллейохинную
24. Одной из реакций идентификации кислоты аскорбиновой в глазной лекарственной форме является реакция с раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолом. Укажите, на каких свойствах кислоты аскорбиновой основана эта реакция?
- A. Кислотных
 - B. Основных
 - C. Окислительных
 - D. Липофильных
 - E. Восстановительных
25. Количественное содержание этилморфина гидрохлорида в глазных каплях аналитик определяет, титруя навеску раствором серебра нитрата в уксуснокислой среде. Какой метод использовал аналитик?
- A. Титрование в неводных средах
 - B. Кислотно-основное
 - C. Комплексонометрия
 - D. Гравиметрия
 - E. Аргентометрия

Ситуационные задания

- Укажите, как количественно можно определить натрия хлорид в лекарственной форме, состоящей из раствора мезатона и натрия хлорида. Приведите формулу расчета натрия хлорида.
- Напишите уравнения химических реакций, протекающих при идентификации мази ртути желтой, если известно, что основу от действующего вещества отделяют при нагревании мази с кислотой хлористоводородной разведенной; после фильтрации и нейтрализации раствором аммиака – выпадает белый аморфный осадок, растворимый в избытке реактива; от прибавления к аммиачному раствору 2-3 капель выпадает белый осадок.
- Провизор-аналитик идентифицирует кислоту аскорбиновую и глюкозу. Объясните и приведите уравнения реакций, если известно, что аналитик использовал восстановительные свойства обоих ингредиентов.
- Хинина гидрохлорид в 1% глазных каплях, изотонированных натрия хлоридом, провизор определяет методом алкалометрии в спирто-хлороформной смеси в 2 мл глазных капель. Сумму натрия хлорида и хинина гидрохлорида определяет аргентометрически по методу Фаянса в 1 мл капель. Приведите формулу расчета натрия хлорида, если в этих определениях использованы 0,1М растворы серебра нитрата и натрия гидроксида.
- Известно, что глазные капли тиотриазолина содержат, кроме 1% действующего вещества, метилцеллюлозу водорастворимую и натрия хлорид. Объясните назначение каждого вспомогательного ингредиента и его идентификацию.
- Аналитик проводит идентификацию жидкой лекарственной формы, содержащей 0,1 пилокарпина гидрохлорида и 10 мл 0,2% раствора хлорамфеникола (левомицетина). Приведите химизмы реакций на каждый ингредиент лекарственной формы.
- В лекарственной форме: сульфатазол-натрий (норсульфазол-натрий) 1,0, воды для инъекций 10 мл количественное определение норсульфазола натрия проводят ацидиметрически, титруя навеску 0,1М раствором кислоты хлористоводородной при индикаторе метиловом оранжевом. Объясните, почему натриевую соль норсульфазола можно титровать кислотой.

Задачи

- Рассчитайте количество 0,1М кислоты хлористоводородной, необходимой для титрования 0,5 мл 1% раствора норсульфазола-натрия, если титр норсульфазола-натрия безводного равен 0,02773 г/мл.
- На титрование навески 0,5000 г сульфатаиозол-натрия (норсульфазол-натрия), используемого для приготовления глазных капель, ушло 2 мл 0,1М раствора кислоты хлористоводородной, рассчитайте его процентное содержание, если титр его равен 0,02773 г/мл.
- При количественном определении 30% раствора сульфацетамида натрия (сульфацила-натрия) его содержание оказалось 28,5%. Найдите абсолютное и относительное отклонение ингредиента от прописанного. Сделайте вывод о качестве приготовленного раствора согласно приказа №812.
- На титрование 1 мл раствора дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в спирто-хлороформной смеси при индикаторе фенолфталеине ушло 0,5 мл 0,1М раствора гидроксида натрия. Рассчитайте его граммовое содержание, если капле прописано 10 мл. Сделайте вывод о качестве лекарственной формы.
- В лабораторию поступила лекарственная форма по прописи:
Кислоты аскорбиновой 0,02
Натрия хлорида 0,068
Раствора глюкозы 1% до 10 мл
Провизор-аналитик обнаружил: кислоты аскорбиновой – 0,015; натрия хлорида – 0,050 и глюкозы 0,8%. Найдите отклонения и сделайте вывод о качестве лекарственной формы.
- При количественном определении 3% раствора калия йодида методом аргентометрии и использовании адсорбционного индикатора эозината натрия в уксуснокислой среде найдено содержание KI 2,8%. Титр калия йодида по 0,1М раствору серебра азотнокислого равен 0,0166 г/мл. Рассчитайте отклонение найденного калия йодида от прописанного. Сделайте вывод о качестве приготовленной лекформы.
- В аптеке приготовлены глазные капли 1% раствора атропина сульфата. Укажите срок годности, условия хранения и температурный режим стерилизации.

Занятие №8

Тема занятия: Стандартизация твердых лекарственных средств (порошки для наружного применения, оральные порошки, таблетки без оболочки, покрытые оболочкой, «шипучие», растворимые и др., гранулы и капсулы).

Учебное время: 3,5 часа.

Учебная цель: Овладеть методами стандартизации порошков для наружного применения, оральных порошков, таблетированных лекарственных средств, для перорального применения, таблеток без оболочки, покрытых оболочкой, «шипучих», растворимых, диспергируемых, кишечнорастворимых, с модифицированным высвобождением, для применения в полости рта, диспергируемых в полости рта. Освоить методы стандартизации гранул и капсул.

Студент должен знать:

- определение понятия таблетки (Tabulettae, Compressi) согласно ГФУ;
- классификацию таблеток для приема внутрь и характеристику каждого подкласса;
- факторы, влияющие на основные показатели качества таблеток: механическую прочность, распадаемость и растворимость, среднюю массу;
- влияние вспомогательных веществ и вида грануляции на биодоступность лекарственных веществ из таблеток;
- значение и цель покрытия таблеток оболочками;
- тритурационные таблетки – как перспектива для быстрого изготовления инъекционных растворов, глазных капель и растворов для наружного применения;

Студент должен уметь:

- определять качество порошков и таблеток по различным показателям в соответствии с требованиями АНД:
 - а) органолептическим;
 - б) физическим;
 - в) химическим;
 - г) фармако-технологическим;
 - д) биологическим;
- осуществлять идентификацию действующих и вспомогательных веществ;
- проводить необходимые расчеты для количественного определения, теоретически обосновав метод;
- давать правильную оценку полученным результатам и делать вывод о качестве порошка, таблеток.

Таблетки - твердая лекарственная форма, которая содержит одну дозу одной или более действующих веществ и полученная обычно путем прессования определенного объема частиц или другой подходящей технологией, как экструзия, формование и лиофильная сушка (лиофилизация). Таблетки предназначены для орального применения. Они обычно представляют собой цельные правильные, круглые цилиндры, верхняя и нижняя поверхности которых плоские или выпуклые, края поверхностей могут быть скошенными. На поверхности таблеток могут быть нанесены штрихи, риски для деления, надписи и другие обозначения. Таблетки могут быть покрытыми оболочкой.

Таблетки для орального применения могут быть *классифицированы* как:

- ✓ *Таблетки без оболочки* - это однослойные таблетки, полученные однократным прессованием частиц, или многослойные таблетки, состоящие из концентрических или параллельных слоев, полученные последовательным прессованием частиц различного состава. Используемые вспомогательные вещества специально не предназначены для высвобождения действующего вещества в желудочно-кишечном тракте.
- ✓ *Таблетки, покрытые оболочкой* - это таблетки, покрытые одним или несколькими слоями смеси различных веществ таких, как натуральные или синтетические смолы, камеди, желатин, неактивные и нерастворимые наполнители, сахара, пластификаторы, полиспирты, воски, красители, разрешенные к медицинскому применению, и иногда ароматизаторы и действующие вещества.
- ✓ *Таблетки «шипучие»* - это таблетки без оболочки, основную массу которых составляют кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, быстро реагирующие в присутствии воды с выделением углекислого газа. Эти таблетки предназначены для растворения или диспергирования в воде перед применением.
- ✓ *Таблетки растворимые* - это таблетки без оболочки или таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Эти таблетки перед применением растворяют в воде.
- ✓ *Таблетки диспергируемые* - это таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой. Перед применением их диспергируют в воде до образования гомогенной суспензии.
- ✓ *Таблетки диспергируемые в полости рта* - это таблетки без оболочки, которые помещают в полость рта, где они быстро диспергируются до их проглатывания.
- ✓ *Таблетки кишечнорастворимые* - таблетки с модифицированным высвобождением, которые должны быть устойчивыми в желудочном соке и высвободить действующее вещество или вещества в кишечном соке.
- ✓ *Таблетки с модифицированным высвобождением* - таблетки, покрытые оболочкой, или без оболочки, содержащие специальные вспомогательные

вещества или изготовленные специальными способами, которые отдельно или вместе предназначены для изменения скорости или места высвобождения действующего вещества или веществ.

- ✓ *Таблетки для применения в полости рта* - это обычно таблетки без оболочки. Состав обеспечивает медленное высвобождение и местное действие действующего вещества или веществ или высвобождение и всасывание действующего вещества или веществ в определенных областях рта.
- ✓ *Оральные лиофилизаты* - твердая лекарственная форма, предназначенная или для помещения в ротовую полость, или для диспергирования (или растворения) в воде перед применением.

При производстве таблеток должны быть приняты меры, обеспечивающие необходимую **механическую прочность** и **устойчивость таблеток к раздавливанию и истиранию**. Это подтверждается испытаниями "Стираемость таблеток без оболочки (п. 2.9.7) и "Устойчивость таблеток к раздавливанию" (п. 2.9.8).

Разделение таблеток. Таблетки могут иметь одну или более рисок, которые позволяют делить таблетки на части. Для гарантии получения пациентом назначенной дозы при разработке препарата следует определить возможность нанесения риски или риска с учетом однородности массы разделенных частей. При этом отбирают 30 таблеток и разделяют их вручную по риску. Для испытания из каждой таблетки берут одну часть, а другую отбрасывают. Взвешивают каждую часть отдельно и рассчитывают среднюю массу. Таблетки выдерживают испытание, если не более одной индивидуальной массы выходит за пределы 85-115% от средней массы. Таблетки не выдерживают испытание, если более одной индивидуальной массы выходит за определенные границы или если одна индивидуальная масса выходит за пределы 75-125% от средней массы.

При производстве, упаковке, хранении и реализации таблеток должны быть приняты меры, обеспечивающие необходимую **микробиологическую чистоту** в соответствии с требованиями статьи "Микробиологическая чистота лекарственных средств" (п. 5.1.4).

Факторы, влияющие на основные качества таблеток – механическую прочность, распадаемость и среднюю массу

Механическая прочность таблеток зависит от многих факторов. В случае применения способа прямого прессования прочность таблеток будет зависеть от физико-химических свойств прессуемых веществ.

Прочность таблеток, получаемых методом влажной грануляции, зависит от количества, природы связывающих веществ, от величины давления и от влажности таблетлируемого материала.

Количество склеивающих веществ и оптимальная влажность, как правило, указываются в промышленных регламентах. Давление прессования подбирается для каждого препарата и контролируется путем измерения прочности таблеток и времени их распадаемости. Излишнее давление

прессования часто приводит к расслаиванию таблеток. Кроме того, происходит резкое уменьшение пор, что снижает проникновение жидкости в таблетку, увеличивает время ее распадаемости.

Влагосодержание выше оптимального приводит к прилипанию таблеточной массы к пресс-инструменту. Недостаточное содержание влаги, т.е. пересушивание материала, приводит к расслаиванию в момент прессования или же к недостаточной механической прочности.

Распадаемость и растворимость таблеток зависит от многих факторов:

- количества и природы связывающих веществ;
- количества и природы разрыхляющих веществ, способствующих распадаемости таблеток;
- давления прессования;
- физико-химических свойств веществ, входящих в состав таблетки – прежде всего, от способности их к смачиваемости, набуханию и растворимости.

Средняя масса таблеток также зависит от ряда составляющих:

- сыпучести материала;
- фракционного состава;
- формы загрузочной воронки и угла ската;
- скорости вращения матричного стола, т.е. от скорости прессования.

Контроль качества таблеток

Одно из основных условий промышленного производства таблеток – соответствие готовой продукции требованиям действующей нормативно-технической документации. Качество выпускаемых таблеток определяется различными показателями, подразделяющимися на группы:

1. Органолептические.
2. Физические.
3. Химические.
4. Фармако-технологические.
5. Биологические.

Таблетки обычно контролируют по таким показателям качества: описание, идентификация, средняя масса и однородность дозированных единиц или однородность массы/однородность содержания, истираемость, устойчивость к раздавливанию, распадаемость, растворимость, тальк и аэросил, потеря в массе при высушивании или вода, сопутствующие примеси, остаточные количества органических растворителей (при их использовании в технологии), микробиологическая чистота, количественное определение.

Оценка внешнего вида таблеток. Просматривают 20 таблеток и делают заключение о дефектах поверхности или их отсутствии. Определяют с помощью штангенциркуля размеры таблетки (диаметр, высота), а также цвет

и разделительную риску. На таблетках не должно быть следующих дефектов размера, цвета, покрытия, шрифта надписи, разделительной риски:

- выступы (поверхность в выступах, прилипших частиц порошка);
- углубление (лунки, выкрошенные части таблеток);
- грязь или пыль на таблетках;
- мраморность (неравномерный цвет, локальное, местное изменение цвета);
- сколы (отслоение или сколы таблетки, уменьшение толщины);
- слипание (слипание двух таблеток вместе или их соединение разрушенными поверхностями);
- крошение;
- деформация (нарушение округлости формы);
- царапины (нанесение риски — царапины по поверхности таблеток);
- дефект покрытия (поверхность покрытия неравномерна, различной толщины, смещена по отношению к ядру).

Таблетки должны иметь круглую или иную форму с плоскими или двояковыпуклыми поверхностями, цельными краями, поверхность должна быть гладкой и однородной, цвет — равномерным, если в частных статьях нет других указаний.

Однородность содержания (2.9.6). Таблетки с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от массы таблетки должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства (тест А), если нет других указаний в частной статье. Используя подходящую аналитическую методику, определяют содержание действующего вещества в каждой из 10 дозированных единиц лекарственного средства, отобранных по статистически обоснованной схеме. Препарат выдерживает испытание, если содержание в каждой его однодозовой единице находится в пределах 85 - 115 % от среднего содержания. Данное испытание не распространяется на поливитаминные препараты и препараты, содержащие микроэлементы.

Однородность массы (2.9.5.) Таблетки без оболочки, и, если нет других указаний в частной статье, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. 20 Единиц дозированного лекарственного средства или содержимое каждого из 20 контейнеров, в случае однодозовых препаратов в индивидуальных контейнерах, отбирают по статистически обоснованной схеме, взвешивают каждую в отдельности и рассчитывают среднюю массу. Лекарственное средство считают выдержавшим испытание, если не более двух индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую значение, указанное в Табл. 2.9.5.-1. Испытание на однородность массы не требуется, если испытание однородности содержания предусмотрено для всех действующих веществ.

Растворение. Испытание может быть проведено для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ, например, одним из методов, описанных в общей статье «Тест «Растворение» для твердых дозированных форм» (2.9.3).

Под степенью растворения твердой дозированной формы понимают количество действующего вещества, в процентах от содержания, указанного в разделе «Состав», которое в условиях, описанных в частной статье, должно перейти в раствор. Выбор используемого прибора зависит от физико-химических характеристик твердой дозированной формы. Наиболее распространенными являются приборы с корзинкой и лопастью. Проточный прибор обычно целесообразно применять в том случае, когда действующие вещества исследуемого препарата плохо растворимы в воде и водных средах растворения.

Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание "Распадаемость" не обязательно.

Средняя масса таблетки. Отклонение средней массы таблетки от массы, указанной в разделе «Состав», не должно превышать $\pm 5\%$, если нет других указаний в частной статье. Определение средней массы таблетки проводят, как указано в статье «Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства» (п. 2.9.5).

Тальк, аэросил. Около 1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток обрабатывают в сосуде 200 мл теплой воды *P*, жидкость отфильтровывают через беззольный фильтр и сосуд тщательно ополаскивают водой. Остаток на фильтре несколько раз промывают теплой водой *P* (по 10 мл) до отсутствия видимого остатка после выпаривания капли промывной воды на часовом стекле. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0.0001 г.

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

Определение аэросила проводят по этой же методике.

Количественное определение. Для количественного определения берут навеску порошка растертых таблеток (не менее 20 штук).

Для таблеток, покрытых оболочкой, допускается проводить испытания из определенного количества таблеток (не менее 5), указанного в частной статье.

Содержание определяемых веществ выражают в граммах, миллиграммах или единицах действия (ЕД) на одну таблетку, если нет других указаний в частной статье.

Содержание действующего вещества в таблетке

Отклонения в содержании действующих веществ должны составлять при дозировке менее 1 мг ($\pm 15\%$), от 1 мг до 10 мг ($\pm 10\%$), от 10 мг до 100 мг ($\pm 7.5\%$) и выше 100 мг ($\pm 5\%$) от содержания, указанного в разделе «Состав», если нет других указаний в частной статье.

Распадаемость (п. 2.9.1)

1. *Таблетки без оболочки.* В качестве жидкой среды используют воду Р. В каждую стеклянную трубку помещают диск. Прибор включают на 15 мин и исследуют состояние таблеток. Испытание считают выдержанным, если распались все шесть таблеток.

2. *Таблетки, покрытые оболочкой.* В качестве жидкой среды используют воду Р. В каждую стеклянную трубку помещают диск. Прибор включают на 60 мин и исследуют состояние таблеток. Если не распалась хотя бы одна из шести таблеток, испытание повторяют на следующих шести таблетках, заменив воду Р в сосуде на 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Испытание считают выдержанным, если все шесть таблеток распались в кислой среде.

3. *Таблетки «шипучие».* Одну таблетку помещают в стакан, содержащий 200 мл воды Р при температуре от 15 °С до 25 °С; выделяются многочисленные пузырьки газа. Таблетка считается распавшейся, если после прекращения выделения газа вокруг таблетки или ее фрагментов она или растворилась, или диспергировалась в воде без агломератов частиц. Повторяют процедуру на пяти других таблетках. Испытание считают выдержанным, если каждая из шести таблеток распалась вышеуказанным способом в течение 5 мин.

4. *Таблетки растворимые.* Растворимые таблетки должны распадаться в течение 3 мин, используя в качестве среды воду Р с температурой от 15 °С до 25 °С.

5. *Таблетки диспергируемые.* Диспергируемые таблетки должны распадаться в течение 3 мин, используя в качестве среды воду Р с температурой от 15 °С до 25 °С.

6. *Таблетки кишечнорастворимые.* В качестве среды растворения используют 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Прибор включают на 2 ч без дисков и исследуют состояние таблеток. Время устойчивости обычно составляет от 2 до 3 ч, но не менее 1 ч. Ни одна из таблеток не должна обнаруживать признаков распада (не считая фрагментов покрытия) и иметь трещин, через которые возможен выход содержимого. Кислоту заменяют фосфатным буферным раствором рН 6,8 Р и в каждую стеклянную трубку вносят диск. Прибор включают на 60 мин и исследуют состояние таблеток. Испытание считают выдержанным, если распались все шесть таблеток.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Определение понятия «Таблетки» и их классификация согласно ГФУ.
2. Требования, предъявляемые к качеству таблеток.
3. Определение средней массы и однородности дозированных единиц или однородности массы/однородности содержания.
4. Определение потери в массе при высушивании или воды, сопутствующих примесей, остаточных количеств органических растворителей.
5. Испытание таблеток на растворение и распадаемость, степень диспергирования (для диспергируемых таблеток).
6. Определение средней массы таблеток.
7. Определение истираемости таблеток.
8. Определение талька и аэросила.
9. Количественное определение действующих веществ в таблетке.
10. Маркировка и хранение таблеток.
11. Контроль при отпуске таблетированных лекарственных средств.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут;
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. Тестовый контроль – 15 минут;
 - 2.2. Устный опрос – 42 минут.
3. Выполнение практической работы – 65 минут.
4. Проверка оформления протоколов – 10 минут.
5. Итоговый контроль уровня знаний – 15 минут.

Практическая работа:

Каждый студент индивидуально проводит анализ таблеток (*норсульфазол, сульфадиметоксин, сульфатиридазин, бромизовал, метионин, кофеин-бензоат натрия, метиландростендиол, викасол*) по АНД или другой НТД с использованием графологической карты анализа таблетированных лекарственных форм. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме.

УИРС

Каждый студент проводит качественные реакции на ингредиенты, входящие в состав таблетированного лекарственного средства, их количественное определение по АНД (по указанию преподавателя, - проводит двумя методами). Результаты анализа оформляет в виде протокола и делает вывод о качестве лекарственного средства.

Итоговый контроль уровня знаний проводится на основании результатов качественного и количественного анализа таблетированного лекарственного средства и вывода о доброкачественности.

Виды наглядности: таблицы, набор таблетированных лекарственных средств.

Реактивы и оборудование:

- Набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации таблетированных лекарственных форм согласно АНД.
- Набор пробирок, мерных колб, пипеток, разновес технический и аналитический, весы, бюреточные установки, электроплитки, водяные бани, фарфоровые чашки, цилиндры.
- Рефрактометр, фотоэлектроколориметр.

Вопросы для самостоятельной подготовки

1. Положительные качества и недостатки таблеток как лекарственной формы.
2. Состав таблеток: действующие и вспомогательные вещества.
3. Роль вспомогательных веществ в составе таблеток.
4. Факторы, влияющие на основные качества таблеток: механическую прочность, распадаемость и среднюю массу.
5. Влияние вспомогательных веществ и вида грануляции на биодоступность лекарственных веществ из таблеток.

Тестовые задания

1. При идентификации таблеток фтивазида Фармакопея рекомендует проводить реакцию с 2,4-динитрохлорбензолом после кипячения в 3-х мл 95% спирта, охлаждения и прибавления раствора гидроксида натрия. Укажите структурный фрагмент, на который проводится реакция:
 - А. Амидная группа
 - В. Гидразидная группа
 - С. Фенольный гидроксил
 - Д. Простая эфирная связь
 - Е. Пиридиновый цикл
2. Таблетки фтивазида имеют слабый запах:
 - А. Этанол
 - В. Фенола
 - С. Гидразина
 - Д. Пиридина
 - Е. Ванилина

3. Таблетки фитина количественно определяют методом:
- A. Кислотно-основного титрования
 - B. Аргентометрии
 - C. Комплексонометрия
 - D. Фотоэлектроколориметрии
 - E. Йодометрии
4. Одной из реакций идентификации на таблетки изониазида является реакция образования «серебряного зеркала». Укажите функциональную группу, на которую проводят эту реакцию:
- A. Пиридиновый цикл
 - B. Третичный атом азота
 - C. Аминогруппа
 - D. Имидная группа
 - E. Гидразидная группа
5. Количественное определение таблеток изониазида, согласно ГФУ, проводят методом неводного титрования. Укажите другой возможный метод количественного определения изониазида:
- A. Кислотно-основного титрования
 - B. Аргентометрии
 - C. Комплексонометрии
 - D. Фотоэлектроколориметрии
 - E. Йодометрии в слабощелочной среде
6. Одной из качественных реакций на таблетки сульфата изониазида (норсульфазола) является реакция образования азокрасителя при взаимодействии соли диазония со щелочным раствором β-нафтола. Укажите цвет азокрасителя:
- A. Белый
 - B. Зеленый
 - C. Синий
 - D. Желтый
 - E. Вишнево-красный
7. Укажите, на какую функциональную группу проводится реакция таблеток норсульфазола при их идентификации с сульфатом меди (II):
- A. Первичную ароматическую аминогруппу
 - B. Фениленовый радикал
 - C. Тиазольное кольцо
 - D. Атом серы
 - E. Сульфамидную группу

8. Количественное определение сульфатиазола (норсульфазола) в таблетках проводят методом:
- A. Кислотно-основного титрования
 - B. Аргентометрии
 - C. Цериметрии
 - D. Фотоэлектроколориметрии
 - E. Нитритометрии
9. Реакцию идентификации на таблеток бромизовала провизор-аналитик проводит по ощущению запаха аммиака после кипячения навески растертых таблеток с:
- A. Водой
 - B. Уксусной кислотой
 - C. Этиловым спиртом
 - D. Хлорной кислотой
 - E. Гидроксидами щелочных металлов
10. Количественное определение таблеток бромизовала проводят, согласно АНД, методом:
- A. Ацидиметрии
 - B. Кислотно-основного титрования в неводных средах
 - C. Фотоэлектроколориметрии
 - D. Кьельдаля
 - E. Аргентометрии по Фольгарду
11. При определении качества таблеток на стирание на фармпредприятиях берут разное количество таблеток в зависимости от массы таблетки. Укажите, сколько таблеток берут для испытания, если масса таблетки больше 0,65 г:
- A. 2
 - B. 100
 - C. 5
 - D. 20
 - E. 10
12. Укажите, сколько таблеток берут для испытания истираемости таблеток, если масса таблетки 0,45:
- A. 8
 - B. 15
 - C. 25
 - D. 30
 - E. 20

13. Таблетки не выдерживают испытания на истираемость, если хотя бы в одной из испытуемых таблеток наблюдается появление трещин и откалывание. Для испытаний берут таблеток:
- A. 5
 - B. 25
 - C. 50
 - D. 100
 - E. 20
14. Допустимые отклонения в содержании действующего вещества в таблетке при дозировании меньше 1 мг:
- A. $\pm 50\%$
 - B. $\pm 25\%$
 - C. $\pm 15\%$
 - D. $\pm 10\%$
 - E. $\pm 7,5\%$
15. Допустимые отклонения в содержании действующего вещества в таблетке при дозировании от 1 до 10 мг:
- A. $\pm 50\%$
 - B. $\pm 25\%$
 - C. $\pm 15\%$
 - D. $\pm 10\%$
 - E. $\pm 7,5\%$
16. Допустимые отклонения в содержании действующего вещества в таблетке при дозировании от 10 до 100 мг:
- A. $\pm 50\%$
 - B. $\pm 25\%$
 - C. $\pm 15\%$
 - D. $\pm 10\%$
 - E. $\pm 7,5\%$
17. Допустимые отклонения в содержании действующего вещества в таблетке при дозировании свыше 100 мг:
- A. $\pm 5\%$
 - B. $\pm 25\%$
 - C. $\pm 15\%$
 - D. $\pm 10\%$
 - E. $\pm 7,5\%$
18. В ОТК фармацевтического предприятия анализируются таблетки покрытые кишечнорастворимыми оболочками. Укажите, на протяжении какого времени они не должны распадаться в кислой

среде согласно требований ГФУ:

- A. На протяжении 1 часа
- B. На протяжении 2 часов
- C. На протяжении 3 часов
- D. На протяжении 4 часов
- E. На протяжении 5 часов

19. Контроль качества изготовленных таблеток на фармацевтическом предприятии включает определение содержания вспомогательных веществ - талька и аэросила. Укажите, каким методом проводят такое определение:

- A. Титриметрическим
- B. Хроматографическим
- C. Спектрофотометрическим
- D. Фотоколориметрическим
- E. Гравиметрическим

20. Химику-аналитику ОТК фармацевтического предприятия для определения средней массы таблеток глибенкламида необходимо отобрать:

- A. 5 таблеток
- B. 10 таблеток
- C. 20 таблеток
- D. 30 таблеток
- E. 50 таблеток

Ситуационные задания

- Зная, что при прибавлении к спиртовому раствору фтивазида раствора гидроксида натрия его окраска усиливается, становится более интенсивной. Прибавление кислоты хлористоводородной вначале ослабляет окраску, а затем ее усиливает. Объясните, с какими свойствами фтивазида связано это явление. Приведите уравнение соответствующих реакций.
- АНД рекомендует фтивазид определять методом неводного титрования, используя в качестве титранта кислоту хлорную и индикатор кристаллический фиолетовый. У провизора-аналитика не оказалось кислоты хлорной, поэтому он провел количественное определение методом йодатометрии. Исходя из уравнений реакций рассчитайте их.
- Укажите возможные нефармакопейные методы количественного определения фтивазида, исходя из структурной формулы его и наличия

нескольких функциональных групп. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

- Укажите возможные методы количественного определения таблеток кальция глюконата 0,5 при отсутствии в аптеке титрованного раствора натрия эдетата. Приведите формулы расчета навесок и граммowego содержания.
- В аптеку обратился больной с рецептом на таблетки «Антиструмин» №30. Эти таблетки содержат калия йодид в дозе 0,001 г и выпускаются во флаконах оранжевого стекла по 50 и 100 таблеток. Как должен поступить провизор при отпуске таблеток больному, если в аптеке отсутствуют флаконы оранжевого цвета?
- Согласно АНД, таблетки фитина количественно определяют методом куприйодометрии. В лаборатории отсутствует меди сульфат. Объясните, может ли аналитик провести определение фитина методом трилонометрии, учитывая, что молекула фитина содержит ионы магния и кальция?
- Чем можно объяснить, что АНД не приводит ни структурную, ни рациональную формулу фитина. Как в данном случае рассчитывают титр?
- При получении товара со склада в аптеке оказались без этикеток 2 штанглаза, содержащие в соответствии фактуре таблетки норсульфазола и фталазола 0,5. Какую реакцию идентификации должен провести аналитик, чтобы установить подлинность норсульфазола и фталазола?

Задачи

- Рассчитайте навеску для количественного определения таблеток фтивазида 0,5 г методом неводного титрования 0,1М хлорной кислотой, если титр его равен 0,02893 г/мл. Навеску рассчитать на 10 мл титрованного раствора.
- Рассчитайте титр для 0,1М раствора азотнокислого серебра, применяемого для титрования таблеток натрия хлорида.
- При количественном определении таблеток изониазида 0,3 г последнего найдено 0,25 г. Рассчитайте отклонение содержания действующего вещества в дозированной лекарственной форме. Сделайте вывод о качестве согласно требованиям ГФУ.

- При определении средней массы таблеток бромизовала 0,3 согласно ГФУ было установлено, что средняя масса таблеток бромизовала составляет 0,29 г. Найдите отклонение в массе и сделайте вывод о качестве согласно ГФУ.
- Анализируя таблетки фталазола 0,5 г аналитик для количественного определения взял навеску растертых таблеток в количестве 0,4010 г. Для титрования использовал 0,1 М раствор гидроксида натрия, $K_p=1,000$. Рассчитайте, сколько мл раствора натрия гидроксида ушло на титрование навески и граммовое содержание фталазола. Средняя масса таблетки равна 0,495 г.
- Таблетки норсульфазола количественно определяют согласно АНД методом нитритометрии. Рассчитайте граммовое содержание норсульфазола в таблетке, если на титрование навески массой 0,2502 ушло 9,5 мл 0,1М раствора натрия нитрита. Титр норсульфазола равен 0,02553 г/мл, средняя масса таблетки 0,45 г.
- Рассчитайте титр для раствора 1 М кислоты хлористоводородной, определяемой методом алкалометрии. М.м. (HCl) = 36,46 г/моль.
- Рассчитайте навеску для количественного определения таблеток метионина 0,25 на 10 мл 0,1 М раствора йода. Титр йода равен 0,007461 г/мл. Средний вес таблетки 0,2513 г.
- Рассчитайте грамм-эквивалент гексаметилентетрамина (таб. 0,5 г), определяемого методом кислотно-основного обратного титрования, если его титр равен 0,003505 г/мл. В качестве титрованного раствора используют согласно АНД кислоту серную 0,05 М.
- Рассчитайте граммовое содержание таблеток гексаметилентетрамина 0,25, определяемых методом кислотно-основного прямого титрования, если на навеску 0,28 г растертых таблеток ушло 1,9 мл 1М раствора хлористоводородной кислоты. Средняя масса таблетки 0,26 г, титр 0,14 г/мл.

Занятие № 9

Тема занятия: Стандартизация мягких лекарственных средств для наружного применения: мази, кремы, гели, пасты, припарки, медицинские пластыри, линименты.

Учебное время: 3,5 часа

Учебная цель: Овладеть методами стандартизации мягких ЛС.

Студент должен знать:

- определение понятия мягких ЛС согласно ГФУ;
- классификацию мягких ЛС и характеристику каждого подкласса в соответствии с ГФУ;
- основы для мазей, их классификацию и требования к ним;
- требования, предъявляемые к мягким ЛС;
- основные методы отделения ингредиентов от основы;
- основные показатели, по которым контролируют качество мягких лекарственных средств.

Студент должен уметь:

- проводить идентификацию ингредиентов, входящих в лекарственную форму;
- количественно определять лекарственные вещества химическими, физико-химическими и инструментальными методами;
- теоретически обосновать метод качественного и количественного определения ингредиентов в случае их разделения;
- проводить необходимые расчеты;
- давать правильную оценку полученным результатам;
- делать вывод о качестве лекарственного средства.

Мягкие лекарственные средства для местного применения предназначены для нанесения на кожу, раны и определенные слизистые оболочки для местного терапевтического смягчающего или защитного действия либо для проникновения лекарственных веществ через кожу или слизистые оболочки. По внешнему виду они должны быть однородными, кроме тех случаев, когда неоднородность является характерной особенностью препарата.

Мягкие лекарственные средства и основы могут представлять собой одно-, двух- или многофазные системы и состоять из природных и/или синтетических веществ.

Вспомогательные вещества, входящие в состав мягких лекарственных средств, по функциональному назначению можно классифицировать как:

- мягкие основы-носители;
- вещества, повышающие температуру плавления и вязкость;

- гидрофобные растворители;
- вода и гидрофильные растворители;
- эмульгаторы типа масло/вода (м/в);
- эмульгаторы типа вода/масло (в/м);
- гелеобразователи;
- антимиикробные консерванты;
- антиоксиданты;
- солюбилизаторы;
- отдушки;
- вещества для создания или стабилизации определенного значения рН;
- красители, корригенты вкуса и др.

Некоторые вспомогательные вещества, кроме того, могут служить в качестве смягчающих и увлажняющих добавок, пенетраторов, смачивателей и др. Вспомогательные вещества одновременно могут выполнять несколько вышеперечисленных функций, например, гелеобразователи, эмульгаторы и вещества, повышающие температуру плавления и вязкость основ, являются также стабилизаторами дисперсных систем. Некоторые вспомогательные вещества представляют собой смеси разных веществ: ланолин водный, эмульгирующий воск (эмульгатор № 1), неионогенный эмульсионный воск, сплав вазелина со спиртами шерстного воска и др.

Мягкие лекарственные средства для наружного применения могут быть **классифицированы** как:

- *Мази* - состоят из однофазной основы, в которой могут быть диспергированы твердые или жидкие вещества.
- *Кремы* - многофазные ЛС, содержащие липофильную и водную фазу.
- *Гели* - состоят из жидкостей, в которых достигнуто гелеобразование при помощи подходящих гелеобразователей.
- *Пасты* - мягкие ЛС для наружного применения, содержащие значительное количество твердых веществ, равномерно распределенных в основе.
- *Припарки* - состоят из гидрофильной удерживающей тепло основы, в которой диспергированы твердые или жидкие действующие вещества. Ими обычно густо смазывают подходящую повязку и подогревают перед аппликацией на кожу.
- *Медицинские пластыри* - эластичные ЛС, содержащие одно или более действующих веществ. Они разработаны для удержания действующих веществ в тесном контакте с кожей, так чтобы эти вещества могли действовать как защитные или кератолитические средства.
- *Линименты*^N - мягкие ЛС для наружного применения, которые плавятся при температуре тела. К линиментам могут быть отнесены мази, кремы, гели, пасты, которые характеризуются по этому признаку.

Мягкие лекарственные средства контролируют по следующим показателям качества: описание, идентификация, однородность, масса содержимого упаковки, микробиологическая чистота, количественное определение.

При необходимости дополнительно контролируют размер частиц, рН, кислотное и перекисное числа, характерные свойства основы, сопутствующие примеси, герметичность упаковки.

Стерильные мягкие лекарственные средства должны выдерживать испытание на стерильность (2.6.1).

В описании методик испытания качества мягких лекарственных средств необходимо указывать методики отбора анализируемой пробы.

Описание. Контролируют внешний вид и характерные органолептические свойства. Мягкие лекарственные средства не должны иметь прогорклого запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегация частиц, коалесценция, коагуляция, расслоение), если нет других указаний в частной статье.

Идентификация. Проводят определение подлинности всех действующих веществ и антимицробных консервантов, входящих в состав препарата.

При необходимости определяют подлинность вспомогательных веществ.

Однородность. Мягкие лекарственные средства должны быть однородными. Берут четыре пробы препарата по 20-30 мг каждая, помещают по две пробы на предметное стекло, накрывают вторым предметным стеклом и плотно прижимают до образования пятен диаметром около 2 см.

При рассмотрении полученных проб невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаз) во всех четырех пробах не должно обнаруживаться видимых частиц, посторонних включений и, если нет других указаний в частной статье, признаков физической нестабильности: агрегации и коалесценции частиц, коагуляции.

Если одна из проб не выдерживает испытание, то определение проводят дополнительно еще на восьми пробах. При этом восемь дополнительных проб должны выдерживать испытание.

При необходимости однородность определяют по количественному содержанию компонентов при специальном отборе проб, позволяющем контролировать равномерность их распределения.

Размер частиц. В мягких лекарственных средствах, содержащих компоненты в виде твердой или жидкой дисперсной фазы, контролируют размер частиц, если от него зависят биодоступность, терапевтическая эффективность и безвредность или данный показатель регламентируется назначением препарата.

Требования, предъявляемые к размеру частиц, методики определения и критерии оценки приводят в частной статье. Размер частиц в мягких лекарственных средствах определяют методом микроскопии.

Герметичность упаковки. Отбирают 10 туб с препаратом и тщательно вытирают их наружные поверхности фильтровальной бумагой. Тубы помещают в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживают в термостате при температуре $(60 \pm 3) ^\circ\text{C}$ в течение 8 ч.

На фильтровальной бумаге не должно быть подтеков препарата ни из одной тубы. Если подтеки наблюдаются только из одной тубы, то испытание проводят дополнительно еще с 20 тубами. Если подтеки наблюдаются более чем из одной тубы, результаты испытания считают неудовлетворительными.

Результаты испытания считают удовлетворительными, если не наблюдается подтеков из первых 10 туб или наблюдались подтеки только для одной из 30 туб.

pH (2.2.3). В зависимости от типа основы и состава препарата определяют pH водной вытяжки, водного раствора или самого лекарственного средства. Требования, предъявляемые к pH, и методики определения приводят в частной статье.

Кислотное число (2.5.1) и Перекисное число (2.5.5). Контролируют при необходимости в мягких лекарственных средствах, в состав которых входят вещества, способные к гидролизу и окислению. Регламентируемые требования и методики определения приводят в частной статье.

Количественное определение. Проводят количественное определение всех действующих веществ. Допустимое отклонение содержания действующих веществ при их дозировке менее 10 % должны составлять $\pm 10\%$, при дозировке 10 % и более – $\pm 5\%$ от содержания, указанного в разделе «Состав», если нет других указаний в частной статье.

Количественное содержание определяемых веществ выражают в граммах, миллиграммах или единицах действия (ЕД) на 1 г препарата, если нет других указаний в частной статье. Для консервантов регламентируют и контролируют верхний и нижний пределы содержания. Для других вспомогательных веществ, способных отрицательно влиять на физиологические функции, контролируют и регламентируют верхний предел содержания. Если вспомогательное вещество влияет на биодоступность действующего вещества, то регламентируют верхний и нижний пределы содержания и проводят его количественное определение.

При проведении качественного и количественного анализа лекарственных веществ, входящих в состав мазей, сначала проводят разделение на действующие вещества и основу. Это отделение проводят при помощи селективных растворителей, извлекающих либо основу, либо действующее вещество. При извлечении действующих веществ из мазей часто используются химические свойства этих веществ. Например, ртути оксид извлекается раствором кислоты хлористоводородной, субстанции, содержащие первичную ароматическую аминогруппу, переводят в водорастворимую соль с помощью кислоты и т.п. Количественное определение лекарственных веществ, входящих в состав мазей, можно проводить также и без отделения их от основы.

Основные вопросы, которые необходимо разработать:

1. Определение понятия «мягкие лекарственные средства» согласно ГФУ.
2. Классификация мягких ЛС по:
 - сродству к воде;
 - способности абсорбировать воду и механизму ее абсорбции;
 - типу дисперсных систем;
 - реологическим свойствам;
 - концентрации действующих веществ и вспомогательных веществ.
3. Требования, предъявляемые к мазям.
4. Основные показатели, по которым контролируют качество мягких лекарственных средств.
5. Дополнительные показатели необходимые для контроля качества мазей.
6. Определение однородности мазей.
7. Определение герметичности упаковки.
8. Методы стандартизации и контроля качества мягких лекарственных средств.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут;
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. тестовый контроль – 15 минут;
 - 2.2. устный опрос – 47 минут.
3. Выполнение практической работы – 60 минут.
4. Проверка оформления протоколов – 10 минут.
5. Итоговый контроль уровня знаний – 15 минут.

Практическая работа:

Каждый студент проводит анализ одного лекарственного средства согласно АНД с использованием графологической карты анализа мазей. Результаты анализа оформляются в виде протокола по общепринятой форме. Лекарственные средства: мазь цинковая, мазь анестезиновая 2%, мазь борная 5%, мазь сульфациловая, мазь стрептоцидовая 5%, мазь ртути окиси желтой.

УИРС

Каждый студент проводит качественные реакции на ингредиенты, входящие в лекарственную форму по основной АНД, а также по указанию преподавателя выполняет качественную реакцию или количественное определение по другой методике. В конце делает вывод о качестве лекарственного средства

Итоговый контроль уровня знаний проводится на основании полного анализа лекарственной формы и вывода о ее доброкачественности на основании химического и др. видов анализа.

Виды наглядности: таблицы, набор мягких лекарственных форм.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации мазей;
- набор пробирок, делительных воронок, мерных колб, конических колб для титрования, пипеток, бюреток, разновес технический и аналитический, весы ручные, электроплитки, цилиндры, фарфоровые чашки;
- рефрактометр, фотоэлектроколориметр, рН–метр.

Вопросы для самостоятельной подготовки

1. Действующие вещества, используемые для приготовления мазей.
2. Вспомогательные вещества, которые применяют при изготовлении мазей и их классификация.
3. Основы, применяемые для приготовления мазей, их классификация и требования предъявляемые к ним.
4. Основные методы разделения действующих веществ и основы.
5. Контроль мягких лекарственных средств при отпуске.
6. Предупредительные этикетки, используемые для мягких ЛС, согласно приказу № 812 от 17.10.2012г.

Тестовые задания

1. Допустимое отклонение содержания действующих веществ в мази при их дозировке менее 10% должны составлять в %:
A. ± 20
B. ± 15
C. ± 10
D. ± 5
E. ± 1
2. Допустимое отклонение содержания действующих веществ в мази при их дозировке 10% и более должны составлять в %:
A. ± 20
B. ± 15
C. ± 10
D. ± 5
E. ± 1
3. Содержание консервантов в мазях контролируют:
A. Верхний предел
B. Нижний предел
C. Верхний и нижний предел

- D. Только идентифицируют
E. Не контролируют
4. Какой из перечисленных эмульгаторов мази относится к типу масло/вода?
A. Твины
B. Высшие жирные спирты
C. Холестерин
D. Глицерилмоноолеат
E. Глицерилмоностеарат
5. Какой из перечисленных эмульгаторов мази относится к типу вода/масло?
A. Твины
B. Соли высших жирных кислот
C. Холестерин
D. Эмульгирующий воск (эмульгатор №1)
E. Оксигетилированное касторовое масло
6. Какое из перечисленных веществ не относится к антиоксидантам?
A. Имидомочевина (гуанидин)
B. Кислота аскорбиновая
C. Альфа-токоферол
D. Лимонная кислота
E. Натрия метабисульфит
7. Определение герметичности упаковки контейнеров для мазей проводят при температуре около:
A. 0 °C
B. 100 °C
C. 60 °C
D. 20 °C
E. 40 °C
8. Определение герметичности контейнера считают удовлетворительным если:
A. Не наблюдалось подтеков в 10 тубах и наблюдались в одной из 30
B. Не наблюдалось подтеков в 5 тубах и наблюдались в одной из 10
C. Не наблюдалось подтеков в 20 тубах
D. Не наблюдалось подтеков в 30 тубах
E. Не наблюдалось подтеков в 3 тубах
9. Провизор-аналитик анализирует мазь анестезиновую 2%. Укажите с помощью какого реактива, после отделения основы мази, аналитик проведет реакцию идентификации бензокаина (анестезина), подтвердив наличие в нем первичной ароматической группы:

- A. Натрия гидроксида
 - B. Калия йодида
 - C. Натрия эдетата
 - D. Железа (III) хлорида
 - E. Натрия нитрита с последующим добавлением щелочного раствора β – нафтола
10. Количественное определение мази анестезиновой аналитик после извлечения его из мази титрует 0,1 М раствором натрия нитрита. Назовите метод количественного определения:
- A. Алкалемитрия
 - B. Фотоэлектроколориметрия
 - C. Ацидиметрия
 - D. Флуориметрия
 - E. Нитритометрия
11. Реакцию подлинности на кислоту борную в 1% или 2% мази аналитик проводит без разделения кислоты и основы, прибавив в фарфоровую чашечку с мазью 95% спирта и поджигая его. Раствор горит пламенем с зеленой каймой. Укажите какое соединение дает зеленую кайму:
- A. Основа мази
 - B. Этанол
 - C. Диэтиловый эфир
 - D. Ацетальдегид
 - E. Борно-этиловый эфир
12. При количественном определении борной кислоты после выделения её из мази используют многоатомные спирты. Какова роль этих спиртов при определении концентрации кислоты борной?
- A. Повышение растворимости кислоты
 - B. Предотвращение образования при титровании тетраборной кислоты
 - C. Способствует диссоциации борной кислоты
 - D. Для предупреждения гидролиза солей метаборной кислоты
 - E. Для образования сильной одноосновной кислоты
13. Аналитик проводит реакцию идентификации мази, содержащей сульфацетамида натриевую соль (сульфацил растворимый) с раствором меди сульфата 10%. Укажите структурный фрагмент, на который проводится эта реакция:
- A. Ацетильная группа
 - B. Первичная ароматическая аминогруппа
 - C. Ароматическое ядро
 - D. Двойная связь
 - E. Сульфацетамидная группа

14. Количественное определение сульфацила натрия (сульфацил натрия) в мази определяют без разделения, используя смешанный индикатор (метиловый оранжевый и метиленовый синий). Укажите метод титрования:
- A. Алкалометрия
 - B. Комплексометрия
 - C. Аргентометрия
 - D. Цериметрия
 - E. Ацидиметрия
15. Количественное определение 2% мази салициловой кислоты проводят после обработки навески спиртом при нагревании на водяной бане, прибавив индикатор фенолфталеин, титруют раствором гидроксида натрия. Укажите метод количественного определения:
- A. Неводное титрование
 - B. Рефрактометрия
 - C. Потенциометрия
 - D. Ацидиметрия
 - E. Алкалометрия
16. Реакцию подлинности на этакридина лактат в мази проводят после отделения основы от этакридина лактата, прибавив по несколько капель кислоты хлористоводородной, затем 1% раствора нитрита натрия. Появляется вишнево-красное окрашивание. Укажите структурный фрагмент, с которым связана эта реакция:
- A. Этоксигруппа
 - B. Пиридиновый цикл
 - C. Бензольное кольцо
 - D. Аминогруппа в 9 положении акридина
 - E. Аминогруппа в 6 положении акридина
17. Молекула этакридина лактата содержит две первичные ароматические аминогруппы в 6 и 9 положениях молекулы акридина. Чем можно объяснить образование соли диазония по аминогруппе в положении 6?
- A. Наличием молочной кислоты
 - B. Присутствием этоксигруппы
 - C. Растворимостью этакридина в воде
 - D. Наличием второго ароматического кольца
 - E. Большей электронной плотностью в 6-м положении
18. Для идентификации цинка оксида в 10% мази навеску ее растворяют в хлористоводородной кислоте, потом прибавляют раствор аммиака; при этом образуется белый аморфный осадок, растворимый в избытке

реактива, если к этому раствору прибавить несколько капель другого реактива, выпадает белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте, нерастворимый в уксусной кислоте. Укажите реактив, который прибавляют к аммиачному раствору:

- A. Натрия хлорид
- B. Натрия ацетат
- C. Гексацианоферрат (III) калия
- D. Кальция хлорид
- E. Сульфид натрия

19. Дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол) в мази после отделения его от основы определяют выпаривая спиртовое извлечение досуха, охлаждения и прибавления 1-2 капель концентрированной серной кислоты. На какой структурный фрагмент эта реакция?

- A. Фенильный радикал
- B. Диметиламиногруппу
- C. Диметиламиноэтильную
- D. Кислоту хлористоводородную
- E. На простую эфирную группу

20. Количественное определение сульфаниламида (стрептоцида) определяют методом нитритометрии, используя внутренний индикатор:

- A. Фенолфталеин
- B. Метилловый оранжевый
- C. Метилловый синий
- D. Йодкрахмальную бумагу
- E. Смесь тропеолина 00 и раствора метиленового синего

21. Ксероформ идентифицируют после извлечения его из мази и прибавления к кислому извлечению раствор реактива, который образует коричнево-черное окрашивание. Укажите реактив:

- A. Нитрат серебра
- B. Натрия эдетат
- C. Натрия ацетат
- D. Цинка сульфат
- E. Натрия сульфид

22. Количественное определение ксероформа проводят используя метод:

- A. Гравиметрии
- B. Неводного титрования
- C. Фотоэлектроколориметрии
- D. Кислотно-основного титрования
- E. Комплексонометрии

Ситуационные задания

- При анализе мази ртутной желтой для подтверждения подлинности ртути, аналитик проводит отделение ее от основы, используя кислоту хлористоводородную при нагревании. Отделив основу от действующего вещества и получив кислое извлечение, дальше можно пойти двумя путями: прибавить раствор калия йодида или нейтрализовать извлечение раствором аммиака. Приведите уравнения реакции для обоих случаев.
- Количественное определение мази ртутной желтой можно проводить косвенным методом кислотно-основного титрования и методом комплексонометрии. Приведите уравнения реакций.
- Реакцию подлинности на цинка окись проводят после отделения ее от основы при нагревании с хлористоводородной кислотой и последующим прибавлением раствора аммиака, дающего белый аморфный осадок, растворимый в избытке реактива. Далее он должен прибавить реактив, который образует белый осадок, не растворимый в уксусной кислоте, но растворимый в хлористоводородной кислоте. Укажите реактив и приведите уравнения реакций.
- При количественном определении резорцина в лекарственной форме методом броматометрии, при котором протекает бромирование ароматического кольца, избыток бромата калия определяют йодометрически, в присутствии хлороформа. Объясните необходимость применения хлороформа и почему при количественном определении лекарственных форм, содержащих фенол, хлороформ не прибавляется?
- Укажите действие аналитика при проведении количественного определения сульфациламида натриевой соли (сульфацил натрия) в мази сульфациловой, если известно, что его можно провести методом кислотно-основного титрования в присутствии смешанного индикатора (метилоранжевый и метиленовый синий) без отделения основы от ингредиента (I вариант) и отделения ее с помощью эфира (II вариант).
- Аналитик проводит количественное определение мази сульфациловой методом кислотно-основного титрования. Объясните, почему сульфациламида натриевой соли (сульфацил натрия) можно определить методом ацидиметрии, приведите схему уравнения реакции.
- Приведите уравнения реакций, протекающих при количественном определении резорцина в мази методом броматометрии, зная, что в данном случае протекает реакция электрофильного замещения.

- Приведите уравнения реакции, если известно, что кислоту салициловую в мази можно определить методом кислотного титрования и методом броматометрии.

Задачи

- Рассчитайте титр и навеску кислоты салициловой при количественном определении ее методом кислотного титрования и методом броматометрии, исходя из уравнений реакций.
- На титрование точной навески мази кислоты салициловой методом алкалиметрии ушло 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, $T=0,01381$; $K_{\text{п}}=1,000$. Рассчитайте навеску, которую использовали при титровании.
- Проведя количественное определение мази этакридина лактата 1%, аналитик установил содержание последнего 0,6%. Найдите абсолютное и относительное отклонение действующего вещества. Укажите норму отклонения и сделайте вывод о качестве лекарственной формы.
- Рассчитайте количество 0,1 М кислоты хлористоводородной, необходимой для титрования навески мази сульфациловой 3% массой 0,1000 г. Титр сульфацила натрия равен 0,2542 г/мл; $K_{\text{п}}=1,000$.
- Провизор отпускает мазь ртутную желтую 2%. Объясните как лекарственная форма должна быть оформлена к отпуску и какой контроль проводится при отпуске согласно приказу МЗУ № 812 от 17.10.2012 г.
- Рассчитайте содержание ртути окиси желтой в 2% мази, если на титрование навески массой 0,5 г ушло 0,93 мл 0,1М раствора кислоты хлористоводородной, титр ртути окиси желтой равен 0,01083 г/мл; $K_{\text{п}}=1,000$.
- На титрование дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в мази, содержащей его 0,25 г по прописи, израсходовано 5 мл 0,02 М раствора гидроксида натрия ($T=0,005836$, $K_{\text{п}}=1,000$). Рассчитайте содержание димедрола и сделайте вывод о качестве лекарственного средства.
- Рассчитайте титр для сульфаниламида (стрептоцида), определяемого методом нитритометрии. Используют 0,1М раствор нитрита натрия. Молекулярная масса сульфаниламида (стрептоцида) 172,21.

Занятие № 10

Тема занятия. Стандартизация экстрактов и настоек в условиях контрольно-аналитической лаборатории. Их стандартизация при изготовлении фармацевтической промышленностью. Методы определения растворителей.

Учебное время: 3,5 часа.

Учебная цель. Овладеть методами стандартизации экстрактов и настоек в условиях контрольно-аналитической лаборатории. Стандартизация их при изготовлении фармацевтической промышленностью.

Студент должен знать:

- определение понятий экстракты и настойки;
- виды экстрактов и настоек, отличительные особенности;
- контроль качества настоек и экстрактов на стадиях производства;
- методы идентификации настоек и экстрактов, общие приемы и методы анализа;
- методы определения крепости спирта в настойках и экстрактах (фармакопейные и нефармакопейные), расчет концентрации спирта;
- определение тяжелых металлов, остаточного количества органических растворителей, остаточного количества пестицидов, требования по микробиологической чистоте;
- показатели определения чистоты: относительная плотность, содержание метанола и пропан-2-ола, определение сухого остатка;
- показатели, определяемые для сухих и густых экстрактов, жидких экстрактов и настоек;
- выражение концентрации действующих веществ в экстрактах и настойках;
- методы качественного и количественного определения действующих веществ в настойках и экстрактах;
- маркировка экстрактов и настоек.

Студент должен уметь:

- проводить определение качества настоек и экстрактов в условиях контрольно-аналитической лаборатории;
- определять крепость спирта в настойках.

Согласно ГФУ, **экстракты** – это лекарственные средства жидкой (жидкие экстракты, настойки), мягкой (густые экстракты) или твердой (сухие экстракты) консистенции, полученные из лекарственного растительного сырья или животного материала, которые обычно высушены.

Учитывая тот факт, что экстракты и настойки представляют собой извлечения из растительного и животного сырья с использованием спирта или других растворителей и их производство осуществляется в основном

одними и теми же методами, «Научно-экспертный фармакопейный центр» предлагает проект одной новой статьи «Экстракты» взамен действующих статей по ГФУ «Настойки» и «Экстракты».

Обобщенное определение «Экстракты» включает в себя все виды извлечений, при этом проводится четкое разграничение по консистенции:

- жидкие, густые (мягкие);
- твердые (сухие).

Жидкие экстракты и настойки отличаются соотношением взятых для экстракции сырья и экстрагентов (настойки) или соотношением сырья и готового продукта (экстракты).

В жидких экстрактах одна часть по массе эквивалентна одной части высушенного лекарственного сырья. Настойки – одна часть сырья и пять частей экстрагента или одна часть сырья и десять частей экстрагента (для сильнодействующего сырья).

Кроме различий по консистенции экстракты подразделяются на:

- стандартизированные, стандартизация которых проводится в пределах терапевтической активности
- количественно определенные (дискретные), стандартизация которых проводится в определенных пределах.

Технология производства экстрактов и содержащиеся в ней инструкции в первую очередь адресованы производителю. Используемые в производстве сырье и материалы должны выдерживать требования соответствующих статей фармакопеи.

Экстракты могут быть рассмотрены как субстанции для приготовления других готовых лекарственных средств, и к ним выставляются все требования, специфичные для лекарственных средств. Определяют:

- а) свойства;
- б) подлинность;
- в) испытания на чистоту;
- г) количественное определение.

В разделах ГФУ «Идентификация» и «Количественное определение» предполагается возможность использования любого подходящего метода, позволяющего объективно оценить качество исследуемого препарата. В статьях описываются реакции, индивидуальные для каждого вида экстракта или настойки.

Испытания для жидких экстрактов и настоек, как правило, проводят по следующим показателям:

- относительная плотность;
- содержание этанола;
- наличие метанола и 2-пропанола;
- сухой остаток.

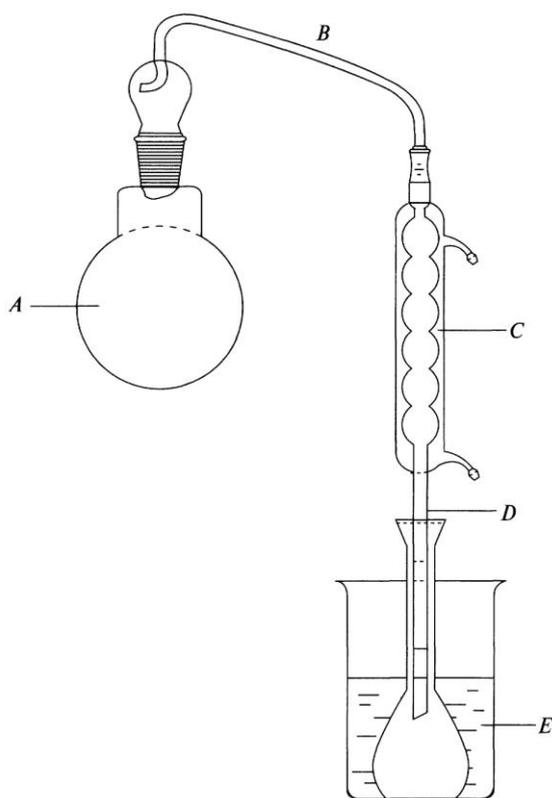
Конкретно в каждой статье не приводятся методики их определения, а дается ссылка на общие статьи. Наличие примесей метанола и 2-пропанола проводится методом ГЖХ. Для густых и сухих экстрактов определение

чистоты проводится на основании определения сухого остатка и растворителя. В сухих экстрактах дополнительно проводится определения содержания воды методом отгона или потери в массе при высушивании, в ходе которого определяется не только количество воды, но и все вещества, которые испаряются при нагревании (100-105°C).

Методика определения тяжелых металлов приводится в каждой статье, а определение спирта по фармакопейной статье.

Содержание этанола в жидких лекарственных средствах выражают по количеству объемов этанола в 100 объемах жидкости (процентное содержание этанола по объему) или в г в 100 г жидкости (процентное содержание этанола по массе). Для определения содержания этанола в лекарственных средствах, которые содержат вещества: эфирные масла, хлороформ, камфару, легкие кислоты или основания, свободный йод дополнительно обрабатываются насыщенным раствором натрия хлорида и петролейным эфиром. После отделения эфирного слоя собирают водно-спиртовой раствор для исследования.

Пикнометрический метод определения этанола



Собирают прибор для перегонки жидкости (колба (A), переходник (B), вертикальный холодильник (C), соединительная трубка (D), приемник со смесью льда и воды (E), нагревательный прибор). Колбу емкостью 250 мл помещают навеску настойки. Если настойка содержит менее 20 % этанола – 75 мл настойки; от 20 до 50 % этанола – 50 мл настойки; от 50 % процентов и более – 25 мл настойки.

Для равномерного кипения в колбу помещают несколько капилляров, кусочки пемзы, если образуется пена – добавляют кислоты (фосфорную, серную).

Перегоняют в мерную колбу емкостью 50 мл (около 48 мл). Устанавливают температуру отгона (20 ± 0,1) °С и доводят водой до 50 мл. Отгон

должен быть прозрачным или слегка мутным.

Плотность отгона определяют пикнометром и по алкоголеметрическим таблицам находят соответствующее содержание этанола в процентах по

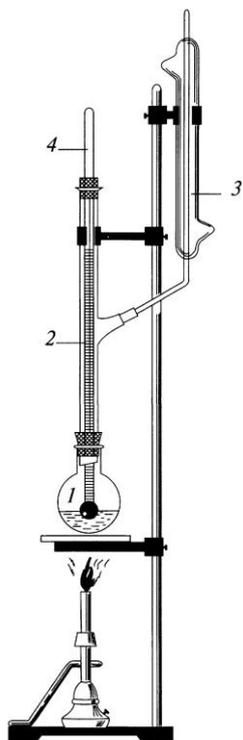
объему:

$$x = \frac{50 \cdot a}{b},$$

где 50 - объем отгона, мл; *a* - содержание этанола, % по объему; *b* - навеска, мл.

Определение содержания этанола по температуре кипения

Собирают прибор (см. рис.), состоящий из колбы (1), трубки (2), холодильника (3), термометра (4).



40 мл настойки помещают в круглодонную колбу и для равномерного кипения добавляют кусочки пемзы или капилляры. Термометр опускают в жидкость таким образом, чтобы 2-3 мм ртутного шарика выступало над уровнем жидкости. Нагревают на сетке с помощью электроплитки или газовой горелки. Через 5 минут после начала кипения, когда температура становится постоянной снимают показания термометра. Полученный результат пересчитывают на нормальное атмосферное давление (760 мм рт. ст.). Если показания барометра ниже нормального, то поправки прибавляют, а если выше – поправки отнимают (на каждый 1 мм рт. ст. вносится поправка 0,04 °С).

Содержание этанола в настойке определяется с помощью специальной таблицы «Определение содержания этанола в водно-спиртовых растворах по температуре кипения при давлении 760 мм рт. ст. (1011 гПа).

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Понятие настойки и экстракты согласно ГФУ и дополнения к статье «Экстракты».
2. Требования ГФУ к настойкам и экстрактам. Показатели, определяемые при анализе настоек и экстрактов.
3. Идентификация настоек и экстрактов (согласно прилагаемого списка).
4. Определение чистоты для жидких экстрактов и настоек. Показатели.
5. Определение крепости спирта (фармакопейные и нефармакопейные методы). Расчеты концентрации спирта.
6. Определение примесей метанола, 2-пропанола (изопропанола). Сухой остаток, относительная плотность. Методы определения, расчеты. Определение примесей тяжелых металлов.
7. Методы количественного определения экстрактов и настоек.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. тестовый контроль – 15 минут;
 - 2.2. устный опрос – 47 минут.
3. Выполнение практической работы – 60 минут.
4. Проверка оформления протоколов – 10 минут.
5. Итоговый контроль уровня знаний – 15 минут.

Практическая работа:

1. Каждый студент проводит анализ одной настойки или экстракта согласно требований ГФУ или АНД.
2. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме.

УИРС

Каждый студент проводит определение одного экстракта или настойки. Кроме реакций идентификации и количественного определения, предусмотренных АНД, предлагает свои методы анализа или исследования с теоретическим обоснованием и приведением химизмов реакции.

Итоговый контроль уровня знаний проводится на основании результатов качественного и количественного анализа настойки или экстракта и вывода о её доброкачественности.

Виды наглядности: таблицы, набор настоек и экстрактов.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для анализа настоек и экстрактов;
- набор пробирок, мерных колб, пипеток, разновес технический и аналитический, весы ручные, бюреточные установки, электроплитки, цилиндры, фарфоровые чашки, бюксы, пикнометры, ареометры, муфельная печь, сушильный шкаф, прибор для перегонки жидкости, прибор для определения температуры кипения;
- рефрактометр, фотоэлектроколориметр, спектрофотометр.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

1. Латинские названия настоек и экстрактов, действующие вещества, формулы строения.
2. Качественные реакции на действующие вещества настоек и экстрактов. Химизм реакции. Расчет содержания действующих веществ химическими и физико-химическими методами.
3. Методика определения крепости спирта в настойках. Расчеты концентраций.
4. Методы определения примесей метанола, 2-пропанола, сухого остатка, тяжелых металлов, воды, относительной плотности.
5. Методы количественного определения экстрактов и настоек.
6. Требования, предъявляемые к лекарственному сырью, для изготовления экстрактов и настоек.
7. Понятие о матричных настойках для гомеопатических лекарственных средств.

Тестовые задания

1. При определении крепости спирта в настойках согласно ГФУ не используют метод:
 - А. Пикнометрический
 - В. По увеличению хлороформного слоя
 - С. Гидрометрический
 - Д. По плотности отгона
 - Е. По температуре кипения
2. Согласно требованиям ГФУ необязательными при стандартизации настоек являются определения:
 - А. Крепости спирта
 - В. Наличие воды в экстрагенте
 - С. Реакции подлинности
 - Д. Микробиологическая загрязненность
 - Е. Количественное содержание действующих веществ
3. При расчетах рефрактометрического определения крепости спирта в настойках не используются данные:
 - А. Плотность воды
 - В. Плотность настойки
 - С. Показатель преломления настойки
 - Д. Показатель преломления воды
 - Е. Плотность спирто-водного отгона
4. Какую навеску настойки необходимо взять для определения крепости спирта по методу отгона (предполагаемая крепость настойки составляет 50°):
 - А. 25 мл
 - В. 40 мл
 - С. 50 мл
 - Д. 60 мл
 - Е. 75 мл
5. Крепость спирта согласно ГФУ определяют по плотности отгона. Расчет производится по формуле $X = \frac{50 \cdot a}{b}$, где *a*:
 - А. Навеска настойки
 - В. Количество отгона
 - С. Крепость спирта, определяемая по температуре кипения
 - Д. Содержание спирта в отгоне в процентах по объему
 - Е. Температура кипения настойки

6. Расчет относительной плотности настойки или жидкого экстракта проводится на основании соотношения массы:
- A. Настойки к воде
 - B. Настойки к абсолютному спирту
 - C. Настойки к спирто-водной смеси
 - D. Воды к настойке
 - E. Спирто-водной смеси к воде
7. Стандартизированные экстракты и настойки – это лекарственные средства, у которых:
- A. Проведено определение биологической активности
 - B. Проведено определение действующих веществ химическим методом
 - C. Проведено исследование на отсутствие примесей согласно ГФУ
 - D. Проведены реакции подлинности
 - E. Проведены исследования реакций подлинности, чистоты, количественного определения
8. Определение сухого остатка в экстрактах согласно ГФУ проводится:
- A. Высушиванием на водяной бане
 - B. Высушиванием в сушильном шкафу
 - C. Сжиганием в муфельной печи
 - D. Методом обезвоживания в эксикаторе
 - E. Методом отгонки растворителя
9. Дополнительные исследования экстрактов и настоек предполагают определение пестицидов в лекарственном сырье:
- A. Метод фотометрии
 - B. Метод спектрофотометрии
 - C. Метод тонкослойной хроматографии
 - D. Метод потенциометрии
 - E. Метод газожидкостной хроматографии
10. Согласно требованиям ГФУ при определении чистоты сухих экстрактов рекомендуется определять показатель – потеря в массе при высушивании, которым определяется:
- A. Количество эфирных масел
 - B. Количество остаточного спирта
 - C. Количество воды
 - D. Количество воды и летучих веществ
 - E. Летучие веществ
11. ГФУ предусматривает определение примесей тяжелых металлов в:
- A. Настойках
 - B. Жидких экстрактах

- C. Густых экстрактах
 - D. Сухих экстрактах
 - E. Матричных настойках
12. Для идентификации атропина в настойке красавки используются реакции:
- A. Витали-Морена
 - B. Талейохинная проба
 - C. Реакция Легалья
 - D. Мурексидная проба
 - E. С реактивом Марки
13. В контрольно-аналитической лаборатории исследуется субстанция алкалоидов. Положительные реакции на ксантины дают алкалоиды группы:
- A. Тропана
 - B. Изохинолина
 - C. Пурина
 - D. Имидазола
 - E. Хинина
14. Для обнаружения какого фрагмента молекулы действующего вещества в настойках, содержащих сердечные гликозиды группы карденолидов, проводят реакцию с раствором натрия нитропруссид в щелочной среде:
- A. Циклопентанопергидрофенантрен
 - B. Этильная группа
 - C. Спиртовый гидроксил
 - D. Пятичленный лактонный цикл
 - E. Сахаристая часть
15. Выберите реактив, с помощью которого можно определить наличие фенольного гидроксила в структуре исследуемого объекта:
- A. Раствора железа (III) хлорида
 - B. Раствор калия йодида
 - C. Раствор 2,4-динитрохлорбензола
 - D. Раствор гидроксиламина
 - E. Раствор натрия гидрокарбоната
16. Количественное определение каких солей алкалоидов в настойках и экстрактах провизор-аналитик не может определять прямым кислотно-основным титрованием:
- A. Соли сильных кислот и сильных оснований
 - B. Соли слабых кислот и сильных оснований
 - C. Соли слабых оснований и сильных кислот
 - D. Соли слабых кислот и слабых оснований
 - E. Двухзамещенные соли трехосновных кислот

Ситуационные задания

- Согласно требованиям ГФУ в настойках и экстрактах определяется примеси метанола и 2-пропанола. Объясните происхождение этих примесей и методы их определения.
- Исследуемая проба настойки содержит незначительный осадок. Ваши действия и рекомендации.
- Как можно использовать перегнанные и редуцируемые растворители в производстве настоек и экстрактов?
- Как можно получить настойку растительного сырья из готовых экстрактов?
- Экстракт исследован в условиях контрольно-аналитической лаборатории и выдержал все физико-химические тесты. Можно ли по данным этих исследований отнести его к стандартизированным экстрактам?
- Предусмотрено ли в АНД или ГФУ при получении жидких экстрактов и настоек использование antimicrobial консервантов?
- При исследовании настоек и жидких экстрактов согласно требованиям ГФУ определяется показатель относительная плотность. О чем свидетельствует величина показателя?
- Согласно требований АНД и ГФУ при исследовании некоторых экстрактов выставляются определенные строгие требования по микробиологической чистоте. Обоснуйте эти требования.
- При проведении реакций подлинности экстракта красавки согласно ГФУ предлагается навеску обрабатывают раствором аммиака, извлекают хлороформом и затем подкисляют. С какой целью проводится эта операция?
- При определении крепости спирта по температуре кипения используют специальную таблицу зависимости температуры кипения от крепости спирта при 760 мм.рт.ст. Как вводится поправка на изменение атмосферного давления?
- При исследовании настойки на промежуточной стадии производства в условиях фармацевтического предприятия было найдено, что

содержание действующих веществ и сухого остатка превышают допустимые нормы. Ваши предложения и рекомендации.

- Сущность метода выделения и очистки действующих веществ из экстрактов и настоек в условиях лаборатории.
- Как можно использовать настойку, в которой содержание сухого остатка и действующих веществ ниже нормы, рекомендуемой ГФУ?
- Как с помощью рефрактометра можно определить крепость спирта в настойках?
- Как можно быстро определить плотность настойки, не прибегая к помощи пикнометра?

Задачи

- При количественном определении экстракта красавки к навеске 2 мл после предварительной обработки раствором аммиака и хлороформом прибавили 10 мл 0,02М раствора HCl. На титрование избытка HCl израсходовано 3,2 мл 0,02М раствора NaOH. Рассчитайте процентное содержание гиосциамина в исследуемом объекте, если 1 мл 0,02М раствора HCl соответствует 0,005788 г гиосциамина.
- Содержание спирта в спирто-водном отгоне настойки валерианы составляет 44,2%. Рассчитайте крепость спирта в настойке, если объем настойки, взятой для отгона, составляет 25 мл.
- Масса сухого экстракта с выпарительной чашкой составляет 20,41 г, масса пустой выпарительной чашки – 20,10 г. Определите % влаги, если после высушивания масса чашки с сырьем составляет 20,36 г.
- При определении крепости спирта в настойках методом рефрактометрии было найдено, что плотность настойки 0,7300 г, показатель преломления 1,3425. Рассчитайте концентрацию спирта в настойке.
- При определении тяжелых металлов в настойках и экстрактах согласно ГФУ проводятся операции: упаривание, сжигание, обработка раствором ацетата аммония. Объясните необходимость проведения этих операций.
- Рассчитайте % сухого остатка, если при упаривании и высушивании 5 мл настойки остаток составляет 0,1124 г.

- Рассчитайте % содержания алкалоидов в настойке чилибухи (бруцин и стрихнин). Навеска 5 мл настойки + 10 мл 0,1М HCl. На титрование избытка HCl израсходовано 3 мл 0,1М NaOH (T= 0,0364 г/мл).
- Как по плотности спирто-водной смеси можно определить концентрацию спирта?
- Для определения крепости спирта в настойках используется величина плотности отгона. Определите плотность отгона, если масса спирто-водного раствора с пикнометром емкостью 10 мл составляет 18,3400 г; масса пикнометра с водой – 18,9880 г; масса пустого пикнометра – 9,8800 г.
- На основании полученных результатов (п. 9) рассчитайте крепость спирта в настойке полыни (согласно прописи крепость спирта должна быть 70°)

Занятие № 11

Тема занятия. Итоговое занятие. Особенности стандартизации лекарственных средств промышленного и аптечного производства в зависимости от лекарственной формы.

Учебное время: 1,5 часа.

Учебная цель. Контроль уровня знаний студентов.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 5 минут.
2. Тестовый контроль – 50 минут.
3. Проверка оформления протоколов – 12 минут.

Примеры тестовых заданий

1. Индометацин принадлежит к нестероидным противовоспалительным средствам. Основой его структуры является конденсированная гетероциклическая система. Из каких циклов она состоит?
 - A. Бензольного и тиазольного
 - B. Пиррольного и бензольного
 - C. Бензольного и пиридинового
 - D. Двух остатков 4-оксикумарина
 - E. Пиримидинового, имидазольного

2. В лаборатории по контролю качества лекарственных средств проверяют доброкачественность индометацина. Его химическое название следующее:
- A. [1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндол-3-ил]уксусная кислота
 - B. Этиловый эстер ди-(4-окси-кумаринил-3)-уксусной кислоты
 - C. 5-Нитро-8-гидроксихинолин
 - D. 4-Хлор-2-(фурфуриламино)-5-сульфамоилбензойная кислота
 - E. 1,2-Дифенил-4-бутилпиразолид-индион-3,5
3. На анализ получена субстанция хлорпромазина гидрохлорида. Укажите, какой конденсированный гетероцикл лежит в основе его химической структуры:
- A. Пурин
 - B. Акридин
 - C. Фенотиазин
 - D. Индол
 - E. Бензотиазин
4. Дифенгидрамина гидрохлорид используют в медицинской практике как антигистаминное средство. Препарат относится к классу:
- A. Карбоновых кислот
 - B. Спиртов
 - C. Альдегидов
 - D. Эстеров (сложных эфиров)
 - E. Этеров (простых эфиров)
5. Химическое название (1*R*)-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-(метиламино)-этанол гидроген (2*R*,3*R*)-дигидроксибутандиоат отвечает субстанции лекарственного вещества:
- A. Адреналина тартрата
 - B. Левомецетина
 - C. Кислоты аскорбиновой
 - D. Норадреналина тартрата
 - E. Индометацина
6. Для идентификации диазепама согласно ГФУ провизор-аналитик использует следующую реакцию: 80 мг субстанции помещают в фарфоровый тигель, добавляют 0,3г натрия карбоната безводного Р и нагревают на открытом пламени в течение 10 мин. После охлаждения полученный остаток растворяют в 5мл кислоты азотной разведенной Р и фильтруют. К 1 мл фильтрата добавляют 1 мл воды Р, раствор дает реакцию на:

- A. Хлориды
 - B. Сульфаты
 - C. Карбонаты
 - D. Бромиды
 - E. Нитраты
7. В субстанции Кальция глюконата определяют примесь сахарозы и восстанавливающих сахаров с помощью:
- A. Калия тетраодомеркурата щелочного
 - B. Аммиачного раствора аргентум нитрата
 - C. Медно-тарtratного реактива
 - D. Раствора *n*-розанилина
 - E. Тиоацетамидного реактива
8. Конденсацией *o*-фенилендиамина с фенилуксусной кислотой получают:
- A. Дибазол
 - B. Неодикумарин
 - C. Нитрофурал
 - D. Натрия диклофенак
 - E. Фенилбутазон
9. Для идентификации резорцина провизор-аналитик сплавляет одинаковые количества резорцина и калия гидрофталата. После получения оранжево-желтого сплава, его охлаждения и добавления к нему раствора натрия гидроксида и воды наблюдается образование:
- A. Красной флуоресценции
 - B. Зеленой флуоресценции
 - C. Коричневого окрашивания
 - D. Осадка белого цвета
 - E. Осадка зеленого цвета
10. Специфическое действие гликозидов на сердечную мышцу обусловлено наличием в их молекулах:
- A. Пяти- или шестичленного лактонного цикла, гидроксильной группы в положении 14, метильной или альдегидной группы в положении 10
 - B. Пяти- или шестичленного лактонного кольца в положении 17 стероидного цикла
 - C. Гидроксильной группы в положении 14 стероидной системы
 - D. Метильной группы в положении 10 стероидной системы
 - E. Альдегидной группы в положении 10 стероидной системы

11. Для определения свободного хлора в кислоте хлористоводородной концентрированной используют:
- A. Раствор бария хлорида
 - B. Раствор калия йодида в присутствии крахмала
 - C. Раствор натрия нитрита и бета-нафтола
 - D. Раствор калия перманганата
 - E. Раствор феррум(III) хлорида
12. В контрольно-аналитическую лабораторию на анализ поступила субстанция фуросемида. Количественное определение фуросемида согласно ГФУ провизор-аналитик осуществляет методом:
- A. Алкалометрии в водном растворе
 - B. Ацидиметрии в ацетоновом растворе
 - C. Алкалометрии в диметилформамидном растворе
 - D. Ацидиметрии в растворе кислоты уксусной ледяной
 - E. Нейтрализации в водной среде
13. Для количественного определения тримекаина (2-(диэтиламино)-N-(2,4,6-триметилфенил)ацетамида гидрохлорида) - местного анестетика - используют:
- A. Ацидиметрию в неводной среде
 - B. Цериметрию
 - C. Перманганатометрию
 - D. Броматометрию
 - E. Йодометрию
14. Для идентификации салициламида - нестероидного противовоспалительного препарата из группы салицилатов - используют реагент:
- A. Феррум(III) хлорид
 - B. Этанол 96%
 - C. Аргентум нитрат
 - D. Натрий тиосульфат
 - E. Аммоний хлорид
15. Количественное определение атропина сульфата согласно ГФУ необходимо проводить методом:
- A. Алкалометрии в водной среде
 - B. Аргентометрии
 - C. Меркуриметрии
 - D. Ацидиметрии в неводной среде
 - E. Комплексонометрии

16. Количественное определение субстанции рибофлавина согласно ГФУ проводят методом:
- А. Рефрактометрии
 - В. Тонкослойной хроматографии
 - С. Спектрофотометрии
 - Д. Газожидкостной хроматографии
 - Е. Ацидиметрии в водной среде
17. Реакция диазотирования с последующим азосочетанием является общей для веществ, которые содержат первичную ароматическую аминогруппу. Какое из приведенных лекарственных средств этой реакции не дает:
- А. Барбитал
 - В. Бензокаин
 - С. Прокаина гидрохлорид
 - Д. Прокаинамида гидрохлорид
 - Е. Стрептоцид
18. Структурной основой стероидных гормонов является скелет углеводорода - циклопентанпергидрофенантрена. Назовите гормон, который имеет стероидное строение.
- А. Адреналин
 - В. Тироксин
 - С. Эстрон
 - Д. Синэстрол
 - Е. Окситоцин
19. Для количественного определения субстанции сульфаметоксазола, лекарственного средства из группы сульфаниламидов, согласно ГФУ провизор-аналитик использует метод:
- А. Алкалометрии
 - В. Нитритометрии
 - С. Аргентометрии
 - Д. Комплексонометрии
 - Е. Броматометрии
20. К лекарственным средствам из группы алкалоидов, производных пирролизидина, принадлежит:
- А. Пилокарпина гидрохлорид
 - В. Атропина сульфат
 - С. Стрихнина нитрат

- D. Платифиллина гадротартрат
- E. Папаверина гидрохлорид

21. Салол (фениловый эстер салициловой кислоты) - синтетическое антибактериальное средство, которое используется при заболеваниях кишечника. Для его идентификации используют реагент:

- A. Феррум(III) хлорид
- B. Этанол 96%
- C. Аргентум нитрат
- D. Кислоту хлоридную
- E. Аммоний хлорид

22. Основным методом количественного определения кортикостероидов является:

- A. Спектрофотометрия
- B. Потенциометрия
- C. Цериметрия
- D. Аргентометрия
- E. Ацидиметрия

23. В контрольно-аналитической лаборатории проводят анализ субстанции тиамина гидрохлорида согласно требований ГФУ. Навеску субстанции титруют 0,1 моль/л раствором:

- A. Натрия гидроксида
- B. Калия перманганата
- C. Аммония тиоцианата
- D. Натрия эдетата
- E. Калия бромата

24. Провизор-аналитик к субстанции лекарственного вещества добавил растворы ализарина и цирконила нитрата, при этом наблюдается красная окраска, переходящая в желтую. Укажите анализируемое лекарственное средство:

- A. Натрия фторид
- B. Натрия хлорид
- C. Натрия йодид
- D. Натрия тиосульфат
- E. Натрия бромид

- 25.Провизор-аналитик проводит идентификацию фталилсульфатиазола (фталазола). В соответствии с требованиями ГФУ субстанцию нагревают с резорцином в присутствии кислоты серной; при последующем прибавлении раствора натрия гидроксида и воды образуется:
- A. Красно-фиолетовое окрашивание
 - B. Интенсивная зеленая флуоресценция
 - C. Интенсивное синее окрашивание
 - D. Объемный осадок желтого цвета
 - E. Белый осадок
- 26.По требованию ГФУ субстанцию йода идентифицируют по реакции с раствором крахмала. В результате взаимодействия появляется такая окраска:
- A. Желтая
 - B. Сине-зеленая
 - C. Синяя
 - D. Красная
 - E. Коричневая
- 27.На наличие какой аналитико-функциональной группы в молекуле глюкозы указывает кирпично-красный осадок при взаимодействии раствора субстанции с медно-тарtratным реактивом:
- A. Амидная
 - B. Кето-группа
 - C. Эстерная
 - D. Карбоксильная
 - E. Альдегидная
- 28.На анализ получено вещество, имеющее химическое название 5-нитро-8-гидроксихинолин. Какому лекарственному веществу соответствует это название?
- A. Нитроксолин
 - B. Нитразепам
 - C. Хиноцид
 - D. Нитрофурантоин
 - E. Хингамин
- 29.Для идентификации натрия цитрата проводят реакцию с раствором кальция хлорида. При этом наблюдают:
- A. Образование белого осадка только при кипячении

- В. Образование осадка синего цвета
 - С. Образование синей окраски, быстро исчезающей
 - Д. Образование белого осадка
 - Е. Появление интенсивной зеленой флюоресценции
30. Для идентификации субстанции лекарственного средства провизор-аналитик проводит реакцию с медно-тарtratным реактивом (реактивом Фелинга). На наличие какой из приведенных функциональных групп указывает видимый аналитический эффект?
- А. Карбоксильная
 - В. Простая эфирная
 - С. Альфа-кетольная
 - Д. Амидная
 - Е. Сложноэфирная
31. Провизор-аналитик для идентификации лекарственного средства использовал реакцию с калия хлоридом, в результате которой образовался белый кристаллический осадок. Укажите, какое лекарственное средство идентифицировал аналитик:
- А. Кофеина моногидрат
 - В. Атропина сульфат
 - С. Пилокарпина гидрохлорид
 - Д. Платифиллина гидротартрат
 - Е. Скополамина гидробромид
32. Для идентификации камфоры рацемической провизору-аналитику согласно АНД следует провести реакцию образования кетоксима с последующим определением его температуры плавления. При этом аналитик должен использовать следующий реактив:
- А. Гидроксиламина гидрохлорид
 - В. Бензальдегид
 - С. Железа(III) хлорид
 - Д. 2,4-Динитрофенилгидразин
 - Е. Уксусный ангидрид
33. Провизор-аналитик проводит количественное определение бромкамфоры модифицированным (косвенным) методом Фольгарда. При этом стандартным раствором серебра нитрата титруется эквивалентное

количество бромид-иона, которое образуется после кипячения спиртового раствора препарата:

- A. С калия перманганатом в кислой среде
- B. С цинковой пылью в щелочной среде
- C. С серебра нитратом в кислой среде
- D. С натрия эдетатом в нейтральной среде
- E. С эфирно-хлороформной смесью (1 : 1)

34. Провизор-аналитик в ходе анализа субстанции ампициллина натриевой соли провел её сплавление с натрия гидроксидом, после чего прибавил раствор натрия нитропруссид. Появление красно-фиолетового окрашивания подтверждает наличие в структуре данного лекарственного средства:

- A. Алифатической аминогруппы
- B. β -Лактамного цикла
- C. Органически связанной серы
- D. Катионов натрия
- E. Ароматической нитрогруппы

35. На фармацевтическое предприятие для производства линиментов поступила субстанция, представляющая собой рацемическую смесь *D*(-)- и *L*(+)-*трео*-изомеров 1-*n*-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиола-1,3. Укажите название данной лекарственной субстанции:

- A. Синтомицин
- B. Вибрамицин
- C. Эритромицин
- D. Гентамицина сульфат
- E. Рифампицин

36. Провизор-аналитик идентифицировал кислоту сульфокамфорную по образованию желто-оранжевого осадка при взаимодействии с раствором 2,4-динитрофенилгидразина. Данная реакция подтверждает наличие в структуре кислоты сульфокамфорной:

- A. Кетогруппы
- B. Сульфогруппы
- C. Сульфат-ионов
- D. Аминогруппы
- E. Карбоксильной группы

37. Количественное определение адреналина тартрата методом ацидиметрии в неводной среде возможно за счет основных свойств данного лекарственного средства. Основные свойства адреналина тартрата обусловлены наличием в его структуре:
- A. Карбоксильной группы
 - B. Первичной ароматической аминогруппы
 - C. Вторичной алифатической аминогруппы
 - D. Связанной винной кислоты
 - E. Фенольных гидроксильных групп
38. Для определения ковалентно связанного йода в структуре гормонов щитовидной железы (левотироксина и лиотиронина натриевые соли, тиреоидин) провизору-аналитику следует внести на медной проволоке несколько крупинок препарата в бесцветное пламя горелки, которое должно окраситься в зеленый цвет. Укажите, как называется данный метод экспресс-анализа:
- A. Гидроксамовая проба
 - B. Лигниновая проба
 - C. Реакция Келлера-Килиани
 - D. Проба Бейльштейна
 - E. Реакция Легалля
39. Общим методом идентификации лекарственных средств из группы гормонов щитовидной железы (левотироксина и лиотиронина натриевые соли) является реакция на α -аминокислоты. При этом провизору-аналитику следует использовать в качестве реактива:
- A. Бромную воду
 - B. Нингидрин
 - C. Гидроксиламин солянокислый
 - D. Натрия эдетат
 - E. Глиоксальгидроксианил
40. Провизор-аналитик идентифицирует неодикумарин по характерной температуре плавления диацетата, образующегося при действии уксусного ангидрида. Указанная реакция обусловлена наличием в структуре неодикумарина:
- A. Енольных гидроксильных групп
 - B. Кетогруппы
 - C. Остатка этилового спирта
 - D. Остатка уксусной кислоты
 - E. Сложноэфирной группы

Занятие № 12

Тема занятия. Модульный контроль по стандартизации лекарственных средств.

Учебное время: 3,5 часа.

Учебная цель. Контроль уровня знаний студентов.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 5 минут.
2. Тестовый контроль – 90 минут.
3. Проверка уровня практических навыков – 40 минут.
4. Устный опрос и проверка оформления протоколов – 22 минуты.

Тестовый контроль знаний проводится на основе тестовых заданий, рекомендованных для подготовки к сдаче экзамена «Крок 2. Фармація», которые приведены в пособии ««ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» для подготовки студентов V курса фармацевтического факультета к лицензионному экзамену «Крок 2. Фармація»».

Для сдачи практических навыков

студент должен знать:

1. Порядок проведения контроля качества лекарственных средств во время оптовой и розничной реализации.
2. Порядок проведения входного контроля качества лекарственных средств на аптечном складе и в аптеке.

студент должен уметь:

1. Анализировать лекарственные формы экстенпорального изготовления в аптеке.
2. Выполнять анализ таблетированных лекарственных форм соответственно с требованиями ГФУ и АНД.
3. Выполнять анализ лекарственных средств для парентерального применения.
4. Выполнять анализ лекарственных средств в виде капсул.
5. Выполнять анализ мягких лекарственных средств для местного применения.
6. Осуществлять испытание на предельное содержание примесей хлоридов, сульфатов, солей аммония, кальция и др.
7. Проводить идентификацию неорганических соединений по катионам и анионам.
8. Проводить идентификацию органических соединений по функциональным группам.

9. Уметь определять степень окраски, прозрачность и степень мутности жидкостей.
10. Проводить определение азота после минерализации серной кислотой.
11. Уметь определить температуру плавления, температуру затвердевания, температурные пределы перегонки, относительную плотность.
12. Проводить количественное определение спирта в препаратах.
13. Проводить определение вязкости жидкостей.
14. Проводить определение количественного содержания лекарственных средств титриметрическими методами анализа.
15. Проводить качественный и количественный анализ лекарственных средств физическими и физико-химическими методами с использованием рефрактометра, фотоэлектроколориметра, потенциометра.
16. Осуществлять приготовление титрованных растворов, реактивов, эталонов.
17. Проводить качественный и количественный анализ экстенпоральных лекарственных средств: концентрированных растворов и полуфабрикатов; инъекционных лекарственных форм; офтальмологических лекарств; жидких и твердых лекарственных форм, экстрактов, настоек.
18. Владеть всеми видами внутриаптечного контроля качества лекарственных форм (письменный, опросный, органолептический, физический, качественный и количественный химический) и оформлять результаты проведенного контроля в соответствующей документации.
19. Проводить расчеты, связанные с применением предусмотренных методов.

Вопросы к модульному контролю по стандартизации лекарственных средств

1. Общие сведения о стандартизации лекарственных средств. Основные задачи стандартизации.
2. Категории стандартов в фармацевтической отрасли.
3. Виды нормативно-технической документации, порядок разработки, согласования и утверждения.
4. Основные требования сертификата качества лекарственного средства.
5. Организация государственного контроля качества и сертификации лекарственных средств.
6. Порядок государственного контроля качества лекарств.
7. Общие фармакопейные методы исследования лекарственных средств – определение:
 - 7.1. растворимости,
 - 7.2. летучих веществ и воды,

- 7.3. прозрачности, степени мутности,
- 7.4. зольности,
- 7.5. радиоактивности,
- 7.6. температуры плавления и др.
8. Контрольно-аналитическая лаборатория и госслужба контроля качества лекарственных средств в системе Государственного контроля качества в Украине.
9. Лабораторный контроль качества лекарств при оптовой и розничной торговле.
10. Порядок контроля качества лекарств в лаборатории на всех этапах. Изъятие, регистрация, анализ, заключение, оформление необходимой документации.
11. Общие положения об отделе технического контроля (ОТК) фармацевтической фабрики. Основные задачи ОТК фармацевтической фабрики по стандартизации выпускаемой продукции.
12. Контроль качества продукции, которая выпускается фармацевтическими фабриками на всех стадиях технологического процесса согласно правилам GMP.
13. Физические константы, используемые для описания лекарственных средств.
14. Химические константы и их значение для качественного и количественного анализа лекарственных средств.
15. Определение понятия «лекарственная форма».
16. Для конкретной лекарственной формы разработать:
 - 16.1. способы идентификации ингредиентов;
 - 16.2. предложить способы количественного определения с теоретическим обоснованием применяемых методик.
17. Написать формулы расчетов навесок ингредиентов в лекарственных формах при прописывании их в граммах и процентах.
18. Привести формулы расчета граммowego и процентного содержания веществ в лекарственных формах.
19. На примере несложной лекарственной формы показать расчет абсолютного и относительного отклонения ингредиентов в анализируемой лекарственной форме.
20. Определение понятия «Таблетки», их классификация.
21. Состав таблеток: действующие и вспомогательные вещества
22. Роль вспомогательных веществ в составе таблеток
23. Факторы, влияющие на основные качества таблеток: механическую прочность, распадаемость и среднюю массу.
24. Определение средней массы и однородности дозированных единиц или однородности массы/однородности содержания.
25. Определение потери в массе при высушивании или воды, сопутствующих примесей, остаточных количеств органических растворителей.

26. Испытание таблеток на растворение и распадаемость, степень диспергирования (для диспергируемых таблеток).
27. Определение средней массы таблеток.
28. Определение истираемости таблеток.
29. Определение талька и аэросила в таблетках.
30. Требования ГФУ к парентеральным лекарственным средствам.
31. Требования, предъявляемые к растворам для инъекций, согласно ГФУ. Стабилизация инъекционных растворов.
32. Показатели качества, по которым контролируются растворы для инъекций согласно ГФУ: описание; идентификация; определение прозрачности; определение цветности; определение рН; определение плотности; определение сопутствующих примесей; определение объема, который извлекается; определение однородности содержания; определение механических включений: невидимые частицы, видимые частицы, метод микроскопии; устойчивость суспензии и другие показатели; количественное определение.
33. Методы отбраковки ампульных растворов: визуальный, визуально-оптический, оптический, мембранно-микроскопический.
34. Биологические испытания лекарственных средств.
35. Контроль стерильности парентеральных лекарственных средств. Метод мембранной фильтрации, метод прямого посева.
36. Испытание на пирогены:
 - 36.1. по изменению температуры тела у кроликов при введении лекарственных средств;
 - 36.2. определение бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест). Охарактеризовать метод гелеобразования, полуколичественный метод гелеобразования, турбидиметрический кинетический метод, кинетический метод с использованием хромогенного пептида, метод конечной точки с использованием хромогенного пептида.
37. Глазные лекарственные средства и их классификация.
38. Требования, предъявляемые к качеству глазных лекарственных средств.
39. Показатели, определяемые при проведении контроля:
 - 39.1. мягких глазных лекарственных средств;
 - 39.2. глазных вставок;
 - 39.3. глазных примочек;
 - 39.4. сухих лекарственных средств, предназначенных для изготовления глазных капель.
40. Определения понятия «мягкие лекарственные средства» согласно ГФУ.
41. Классификация мягких лекарственных средств:
 - 41.1. по средству к воде;
 - 41.2. по способности абсорбировать воду и механизму ее абсорбции;
 - 41.3. по типу дисперсных систем;
 - 41.4. по реологическим свойствам;

- 41.5. по концентрации действующих веществ и вспомогательных веществ.
42. Основные показатели, по которым контролируют качество мягких лекарственных средств.
43. Определение однородности мазей.
44. Определение герметичности упаковки.
45. Понятие настойки и экстракты согласно ГФУ.
46. Требования ГФУ к настойкам и экстрактам. Показатели, определяемые при анализе настоек и экстрактов.
47. Определение чистоты для жидких экстрактов и настоек.
48. Определение крепости спирта (фармакопейные и нефармакопейные методы). Расчеты концентрации спирта.
49. Определение примесей метанола, 2-пропанола, сухого остатка, относительной плотности. Методы определения, расчеты. Определение примесей тяжелых металлов.
50. Методы количественного определения экстрактов и настоек.

Литература

1. The Fourth Edition of *The International Pharmacopoeia* comprising Volumes 1 and 2, published in 2006; the First Supplement, published in 2008; the Second Supplement, published in 2011
2. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: "РИРЕГ", 2001. [Доповнення 1. – 2004; Доповнення 2. – 2008; Доповнення 3. – 2009, Доповнення 4. – 2011].
3. Государственная Фармакопея СССР. 10-е изд. - М.: Медицина, 1968.- 1080 с.
4. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. – 336 с.
5. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. – 400 с.
6. The European Pharmacopoeia of the 7th edition
7. The British Pharmacopoeia, 2009
8. The British Pharmacopoeia, 2012
9. The United States Pharmacopoeia 30 - National Formulary 25 (USP 30-NF 25), 2007
10. The United States Pharmacopoeia 35 - National Formulary 30 (USP 35-NF 30), 2012
11. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия: Учеб. пособ. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.
12. Арзамасцев А.П. Фармакопейный анализ. - М.: Медицина, 1976.
13. Архипова А.В., Коваленко Л.И., Кочерова А.Н. и др. Руководство к практическим занятиям по фармацевтической химии / Под ред. Сенова П.Л. – М.: Медицина, 1978. – 360 с.
14. Безуглый П.А., Болотов В.В., Гриценко И.С. и др. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие. - Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
15. Безуглый П.О. Фармацевтична хімія: Навч. посібник. – 2-е вид., перероблене і доповнене. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 552 с.
16. Безуглый П.О. Фармацевтичний аналіз. – Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2001. – 240 с.
17. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч: Учебн. пособие – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 624 с.
18. Георгиевский В.П., Конев Ф.А. Технология и стандартизация лекарств: Сборник научных трудов - Т. 1,2 - Харьков: РИРЕГ. - 2000.
19. Закон Украины „Про лікарські засоби” (04.04.1996 №123/96-ВР).
20. Закон Украины «Про ліцензування певних видів господарської діяльності».

21. Інструкція «Порядок проведення аналізу лікарських засобів в лабораторіях, підпорядкованих (акредитованих) Державній інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України (затверджена наказом Державної інспекції від 08.09.1998р., №01-Л).
22. Інструкція про порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі (наказ МОЗ України №436 від 30.10.2001р.)
23. Коваленко С.І., Васюк С.О., Портна О.О. Комплексиметрія у фармацевтичному аналізі: Навч. посібник для студ. вищ. мед. закл. IV рівня акредитації. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2008. - 184 с.
24. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеках. - М.: Медицина, 1989. – 288 с.
25. Кунце У., Шведт Г. Основы качественного и количественного анализа: Пер. с нем. - М.: Мир, 1997. - 424 с.
26. Максютин Н.П., Каган Ф.Е. и др. Методы анализа лекарств. - К.: Здоров'я, 1984. - 224 с.
27. Максютин Н.П. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. – К.: Здоров'я, 1976.
28. Мелентьева Г.А., Антонова Л.А. Фармацевтическая химия. - М.: Медицина, 1985. – 480 с.
29. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам: В 4-х частях. - Рязань, 1981. - 171 с.
30. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия в 2-х томах. -Изд. 2-е перераб. и допол. - М.: Медицина, 1976. – 824 с.
31. Наказ МОЗ № 391 від 30.11.2002р. «Про затвердження Порядку проведення сертифікації виробництва лікарських засобів».
32. Наказ МОЗ № 443 від 01.11.2001 р. «Про реєстрацію деяких видів лікарських засобів».
33. Наказ МОЗ № 497 від 12.12.01 р. (із змінами) «Про затвердження Порядку заборони (зупинення) та вилучення з обігу лікарських засобів на території України».
34. Наказ МОЗ № 637 від 31.12.2003р. «Про затвердження документів з питань стандартизації та сертифікації виробництва лікарських засобів».
35. Наказ МОЗ №441 від 01.11.2001 "Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, Порядку визначення установ, які проводять доклінічне вивчення лікарських засобів".
36. Наказ МОЗ №8 від 15.01.2003 р. «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів».

37. Наказ МОЗ від № 426 від 26.08.2005 р. (із змінами) «Про затвердження порядку експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення».
38. Наказ МОЗ України №812 від 17.10.2012. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках»
39. Петренко В.В., Стрілець Л.М., Васюк С.О., Дерюгіна Л.І., Дочинець Д.І. Кількісний аналіз. Титриметричні методи аналізу: Навч. посібник. - Запоріжжя, 2006. - 215 с.
40. Порядок відбору зразків лікарських засобів для державного контролю їх якості (затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 26.04.2003р., №610).
41. Постанова КМУ № 448 від 12.05.1997 р. «Про державний контроль якості лікарських засобів».
42. Постанова КМУ № 902 від 14.09.2005 р. «Про затвердження Порядку здійснення державного контролю за якістю лікарських засобів, що ввозяться в Україну».
43. Постанова КМУ від 20.12.2008 № 1121 "Положення про Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів".
44. Постановление КМУ от 26.05.2005 г. № 376 «Об утверждении Порядка государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств и размеров сбора за их государственную регистрацию (перерегистрацию)».
45. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии./Под ред. Арзамасцева А.П. - М.: Медицина, 1987. – 303 с.
46. Сенов П.Л. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. – М.: Медицина, 1978. – 360 с.
47. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія. – Підручник. – 2-е видання, перероблене і доповнене. – К.: Вища шк., 1973. – 496 с.
48. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підруч. для студ. вищ. навч. закл. / За заг. ред. В.П. Черних. – 2-ге вид., випр. і доп. – Х: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2008. – 752 с.: іл.

СОДЕРЖАНИЕ

Тема занятия	стр.
Вступление	3
Тематические планы практических и лекционных занятий	4
МОДУЛЬ 1. Стандартизация лекарственных средств.	
Смысловой модуль 1. Структура системы стандартизации фармацевтической продукции. Стандартизация лекарственных средств промышленного и экстенпорального производства в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по контролю качества лекарственных средств и лаборатории ОТК фармацевтического предприятия. Аналитическая нормативная документация на фармацевтическую продукцию.	
Занятие 1. Современные методы стандартизации лекарственных средств согласно требований Государственной фармакопеи Украины и другой аналитической нормативной документации.	6
Занятие 2. Задачи, функции и организация работы контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по контролю качества лекарственных средств.	19
Занятие 3. Стандартизация лекарственных средств промышленного и экстенпорального производства в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по контролю качества лекарственных средств.	36
Занятие 4. Стандартизация лекарственных средств, выпускаемых фармацевтической промышленностью. Задачи и функции ОТК фармацевтических предприятий по контролю качества лекарственных средств.	47
Занятие 5. Итоговое занятие по основным положениям стандартизации лекарственных средств в Украине.	59
Смысловой модуль 2. Особенности стандартизации лекарственных средств промышленного и аптечного производства в зависимости от лекарственной формы.	
Занятие 6. Стандартизация лекарственных средств для парентерального применения. Определение микробиологической чистоты и эндотоксинов.	70
Занятие 7. Стандартизация офтальмологических лекарственных средств: глазных капель, глазных примочек и др.	89
Занятие 8. Стандартизация твердых лекарственных средств (порошки для наружного применения, оральные порошки, таблетки без оболочки, покрытые оболочкой, «шипучие», растворимые и др., гранулы и капсулы).	101
Занятие 9. Стандартизация мягких лекарственных средств для наружного применения: мази, кремы, гели, пасты, припарки, медицинские пластыри, линименты.	116
Занятие 10. Стандартизация экстрактов и настоек в условиях контрольно-аналитической лаборатории. Их стандартизация при изготовлении фармацевтической промышленностью. Методы определения растворителей.	128
Занятие 11. Итоговое занятие. Особенности стандартизации лекарственных средств промышленного и аптечного производства в зависимости от лекарственной формы.	138
Занятие 12. Модульный контроль по стандартизации лекарственных средств.	148
Литература	153