

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра фармацевтической химии

Стандартизация лекарственных средств

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

для студентов 5 курса фармацевтического факультета
(Модуль 1, IX семестр)

специальность «Фармация»

Запорожье
2016

АВТОРЫ:

доцент Черковская Л.Г.,
доцент Авраменко Н.А.,
ст. преподаватель Ткаченко Г.И.,
доцент Кривошей О.В.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Зав. кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, профессор Кныш Е.Г.

Заведующий кафедрой органической и биоорганической химии,
профессор Коваленко С.И.

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с новым учебным планом по дисциплине «стандартизация лекарственных средств» для студентов 5 курса фармацевтического факультета и содержит обновленную информацию о стандартизации лекарственных препаратов.

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

Цикловой методической комиссией фармацевтического факультета

(протокол № 8 от 15.04.2016 г.),

а также Центральным методическим советом ЗГМУ

(протокол № 5 от 02.06.2016 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
1.	Современные методы стандартизации лекарственных средств согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины и другой аналитической нормативной документации.	3,5
2.	Задачи, функции и организация работы контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по лекарственным средствам и контролю за наркотиками.	3,5
3.	Стандартизация лекарственных средств промышленного и экстемпорального производства в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по лекарственным средствам.	3,5
4.	Стандартизация лекарственных средств, выпускаемых фармацевтической промышленностью. Задачи и функции ОТК фармацевтических предприятий по контролю качества лекарственных средств.	3,5
5.	Смысловой модуль 1.1. Основные положения стандартизации лекарственных средств в Украине.	3,5
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
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.	Смысловой модуль 1.2. 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

Занятие № 1

Тема занятия. Современные методы стандартизации лекарственных средств согласно требованиям 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) 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).

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 участии 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,
- потери в массе при высушивании,
- температуры плавления,
- температуры кипения,
- относительной плотности,
- определение рН (потенциометрически),
- показателя преломления (индекса рефракции),
- оптического вращения,
- прозрачности и степени мутности жидкостей,
- степени окраски жидкостей.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. Тестовый контроль – 60 минут;
 - 2.2. Устный опрос – 40 минут.
3. Выполнение практической работы и оформление протоколов – 40 минут.
4. Подведение итогов занятия – 7 минут.

Практическая работа:

Для предложенных лекарственных субстанций каждый студент проводит идентификацию по температуре плавления, температуре кипения, определяет растворимость и потерю в массе при высушивании.

Итоговый контроль уровня знаний проводится на основании полученных результатов определения доброкачественности предложенных лекарственных субстанций.

Виды наглядности: таблицы, образцы лекарственных субстанций.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов, необходимых для стандартизации лекарственных субстанций;
- набор пробирок, пипеток, бюксов; разновесы - технический и аналитический, весы, мерные цилиндры, бюретки, капиллярные трубки;
- сушильный шкаф, приборы для определения температуры плавления и кипения, барометр.

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. *Фальсифицированный/контрафактный препарат
 - B. Некачественный/субстандартный 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. *Комбинированный лекарственный препарат
 - B. Некачественный/субстандартный 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
 - B. Торговое название
 - C. Рыночное название
 - D. *Международное незапатентованное название (МНН, или INN)
 - E. Нелегальное название
8. Укажите тип названия лекарственного препарата, которое определяется фирмой-производителем, патентуется и является собственностью производителя:
- A. *Торговое (фирменное, коммерческое) название
 - B. Химическое название

- C. Зарегистрированное название
 - D. Международное незапатентованное название
 - E. 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 фармакологию или показания к применению, называется:
- A. Препарат-генерик
 - B. Зарегистрированный препарат
 - C. Нелегальный препарат
 - D. *Оригинальный (инновационный) препарат;
 - E. Нестандартизированный препарат
10. Лекарственный препарат с доказанной фармацевтической, фармакологической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату, выпускаемый после окончания срока патентной защиты последнего, называется:
- A. Качественный препарат
 - B. Оригинальный препарат
 - C. *Генеричный препарат (генерик, дженерик)
 - D. Зарегистрированный препарат
 - E. Нестандартизированный препарат
11. Лекарственные препараты, имеющие сравнимую биодоступность, изученную в одинаковых условиях, называются:
- A. *Биоэквивалентными
 - B. Субстандартными
 - C. Фармацевтически эквивалентными
 - D. Генеричными
 - E. 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, согласно ГФУ, 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:
- А. Биуретовый реактив
 - В. Метоксифенилуксусной кислоты реактив
 - С. Молибденованадиевый реактив
 - Д. *Йодсернистый реактив
 - Е. 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:
- А. Полярграфом
 - В. Поляриметром
 - С. Рефрактометром
 - Д. *Потенциометром
 - Е. Фотоэлектроколориметром
- 19.Провизор-аналитик выполняет идентификацию натрия гидрокарбоната. С помощью какого индикатора можно подтвердить наличие слабощелочной реакции среды в растворе натрия гидрокарбоната?
- А. *Фенолфталеина
 - В. Крахмала
 - С. Тропеолина 00
 - Д. Ферроина
 - Е. Нафтолбензеина
- 20.Водный раствор какого лекарственного средства имеет слабощелочную реакцию среды?
- А. *Натрия гидрокарбоната
 - В. Натрия хлорида
 - С. Калия хлорида
 - Д. Натрия бромида
 - Е. Калия бромида

Задачи

1. Рассчитайте процентное содержание фурацилина (М.м. 198,14) в субстанции, если из массы навески 0,0986 г приготовили разведение в мерной колбе объемом 500 мл. Для проведения количественного определения методом обратной йодометрии взяли 5 мл приготовленного раствора. На титрование избытка 0,01 М раствора йода израсходовали

- 2,88 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата ($K_p = 0,9700$). Объем титранта в контрольном опыте – 4,85 мл.
2. Рассчитайте, какой объем 0,02 М раствора титранта ($K_p = 1,000$) будет израсходован на титрование папаверина гидрохлорида (М.м. 375,86) в 1 мл 1%-ного раствора алкалиметрическим методом.
 3. Рассчитайте объем 0,1 М раствора нитрита натрия ($K_p = 1,000$), который будет израсходован на титрование 0,2525 г парацетамола (М.м. 151,17), если его процентное содержание в субстанции – 98,6%, а объем титранта в контрольном опыте 0,60 мл.
 4. Рассчитайте количественное содержание кислоты ацетилсалициловой, если на титрование 1,0000 г навески алкалиметрическим методом было израсходовано 1,44 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида ($K_p = 1,005$).
 5. На анализ в ОТК поступила лекарственная форма: таблетки кислоты аскорбиновой 0,05. Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток, необходимую для определения кислоты аскорбиновой (М.м. 176,15) йодатометрическим методом, чтобы на ее титрование было израсходовано 11,37 мл 0,1 М раствора титранта ($K_p = 1,011$). Средняя масса таблетки 0,202г, содержание кислоты аскорбиновой – 0,0495 г.

Литература

1. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: "РІРЕГ", 2001. [Доповнення 1. – 2004; Доповнення 2. – 2008; Доповнення 3. – 2009; Доповнення 4. – 2011].
2. Закон України «Про лікарські засоби» (04.04.1996 №123/96-ВР).
3. Закон України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності».
4. 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».
5. Наказ МОЗ № 443 від 01.11.2001 р. «Про реєстрацію деяких видів лікарських засобів».
6. Наказ МОЗ №441 від 01.11.2001 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, Порядку визначення установ, які проводять доклінічне вивчення лікарських засобів».
7. 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».

8. Наказ МОЗ № 497 від 12.12.01 р. (із змінами) «Про затвердження Порядку заборони (зупинення) та вилучення з обігу лікарських засобів на території України».
9. Наказ МОЗ № 391 від 30.11.2002р. «Про затвердження Порядку проведення сертифікації виробництва лікарських засобів».
10. Наказ МОЗ № 637 від 31.12.2003р. «Про затвердження документів з питань стандартизації та сертифікації виробництва лікарських засобів».
11. Постановление КМУ от 26.05.2005 г. № 376 «Об утверждении Порядка государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств и размеров сбора за их государственную регистрацию (перерегистрацию)».
12. Постанова КМУ № 448 від 12.05.1997 р. «Про державний контроль якості лікарських засобів».
13. Постанова КМУ № 902 від 14.09.2005 р. «Про затвердження Порядку здійснення державного контролю за якістю лікарських засобів, що ввозяться в Україну».

Занятие № 2

Тема заняття. Задачи, функции и организация работы контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по лекарственным средствам и контролю за наркотиками.

Учебное время: 3,5 часа.

Учебная цель. Ознакомится с организацией работы контрольно-аналитической лаборатории при Государственной службе по лекарственным средствам, с общими положениями, задачами, функциями и нормативной документацией.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. Тестовый контроль – 30 минут;
 - 2.2. Картированный контроль – 20 минут;
 - 2.3. Устный опрос – 40 минут.
3. Выполнение практической работы и оформление протокола – 50 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 7 минут.

**Занятие может проводиться на базе контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по лекарственным средствам.*

Практическая работа:

Каждый студент знакомится с нормативной документацией контрольно-аналитической лаборатории, кратко реферировать в протоколе «Положення про Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками».

ЗАТВЕРДЖЕНО
постановою Кабінету Міністрів України
від 12 серпня 2015 р. № 647



ПОЛОЖЕННЯ
про Державну службу України з лікарських засобів та контролю
за наркотиками

1. Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба) є центральним органом виконавчої влади, діяльність якого спрямовується і координується Кабінетом Міністрів України через Міністра охорони здоров'я, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів (далі - лікарські засоби), медичної техніки і виробів медичного призначення (далі - медичні вироби), та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу.

2. Держлікслужба у своїй діяльності керується Конституцією та законами України, указами Президента України та постановами Верховної Ради України, прийнятими відповідно до Конституції та законів України, актами Кабінету Міністрів України, іншими актами законодавства.

3. Основними завданнями Держлікслужби є:

реалізація державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, медичних виробів та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, а також внесення Міністрові охорони здоров'я пропозицій щодо формування державної політики у зазначених сферах;

ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

технічне регулювання у визначених сферах;

здійснення державного регулювання і контролю у сферах обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та протидії їх незаконному обігу.

4. Держлікслужба 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, нормативно-правових актів міністерств та в установленому порядку подає їх Міністрові охорони здоров'я;

2) розробляє проекти державних цільових програм з питань здійснення контролю якості лікарських засобів і медичних виробів та здійснення контролю у сферах обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, бере участь у забезпеченні виконання таких програм;

3) проводить галузеву атестацію лабораторій із здійснення контролю якості лікарських засобів;

4) проводить атестацію провізорів і фармацевтів;

5) формує та веде Реєстр осіб, відповідальних за введення в обіг медичних виробів, активних медичних виробів, які імплантують, та медичних виробів для діагностики *in vitro*;

6) видає суб'єктам господарювання ліцензії на виробництво лікарських засобів, імпорту таких засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), оптової та роздрібною торгівлю лікарськими засобами;

7) формує і веде ліцензійний реєстр видів господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), оптової та роздрібною торгівлі лікарських засобів та забезпечує передачу відомостей до Єдиного ліцензійного реєстру;

8) відбирає в установленому порядку зразки лікарських засобів і медичних виробів для перевірки їх якості;

9) здійснює державний контроль за дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості та безпеки лікарських засобів і медичних виробів на всіх етапах обігу, у тому числі правил здійснення належних практик (виробничої, дистрибуторської, зберігання, аптечної);

10) здійснює контроль за дотриманням суб'єктами господарювання ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами;

11) здійснює державний ринковий нагляд за дотриманням вимог технічних регламентів щодо медичних виробів;

12) здійснює державний контроль за ввезенням на митну територію України лікарських засобів;

13) складає протоколи про адміністративні правопорушення та розглядає справи про адміністративні правопорушення у передбачених законом випадках;

14) 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;

15) 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, а також тих, що ввозяться на територію

України та вивозяться з території України з порушенням установленого законодавством порядку;

16) видає суб'єктам господарювання ліцензії на провадження господарської діяльності з культивування рослин, включених до таблиці I Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та з розроблення, виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізації (відпуску), ввезення на територію України, вивезення з території України, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, включених до зазначеного Переліку;

17) здійснює контроль за дотриманням суб'єктами господарювання ліцензійних умов провадження господарської діяльності у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

18) приймає в установленому порядку рішення про анулювання ліцензій на провадження господарської діяльності з культивування рослин, включених до таблиці I Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та з розроблення, виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізації (відпуску), ввезення на територію України, вивезення з території України, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, включених до зазначеного Переліку;

19) видає суб'єктам господарювання дозволи на право ввезення (вивезення) та на право транзиту через територію України наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

20) проводить щорічні розрахунки та попередньо визначає потребу України в наркотичних засобах, психотропних речовинах;

21) готує пропозиції щодо визначення квот, у межах яких здійснюється обіг наркотичних засобів, психотропних речовин;

22) здійснює обстеження складських, торговельних та інших приміщень, що перебувають у користуванні юридичної особи та які використовуються у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

23) вживає відповідних заходів до усунення порушень, виявлених під час здійснення контролю у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

24) взаємодіє з правоохоронними органами, громадянами, громадськими та міжнародними організаціями у сфері протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

25) здійснює згідно з міжнародними договорами України взаємодію та обмін інформацією з відповідними міжнародними організаціями з питань здійснення контролю за обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, а саме:

інформує відповідно до міжнародних договорів, згода на обов'язковість яких надана Верховною Радою України, компетентні органи інших держав про вивезення з території України або транзит через територію України наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, а також

повідомляє про виконання таких операцій Міжнародному комітетові з контролю за наркотиками ООН;

готує та в установленому порядку подає Міжнародному комітетові з контролю за наркотиками ООН статистичні звіти про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

26) забезпечує інформування громадськості з питань здійснення контролю за введенням в обіг медичних виробів та обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

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

28) здійснює інші повноваження, визначені законом.

5. Держлікслужба з метою організації своєї діяльності:

1) забезпечує в межах повноважень, передбачених законом, здійснення заходів щодо запобігання корупції і контроль за їх здійсненням в апараті Держлікслужби, 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 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 і підвищення кваліфікації державних службовців та працівників апарату Держлікслужби та її територіальних органів;

3) контролює діяльність територіальних органів Держлікслужби;

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

5) забезпечує у межах повноважень, передбачених законом, реалізацію державної політики щодо державної таємниці, її збереження в апараті Держлікслужби;

6) забезпечує у межах повноважень, передбачених законом, виконання завдань мобілізаційної підготовки та мобілізаційної готовності держави;

7) організовує ведення діловодства та архіву в апараті Держлікслужби відповідно до встановлених правил.

6. Держлікслужба 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, а також підприємств, установ та організацій (за погодженням з їх керівниками);

2) одержувати безоплатно від державних органів та органів місцевого самоврядування, підприємств, установ та організацій незалежно від форми власності, їх посадових осіб, а також громадян та громадських об'єднань

інформацію, документи і матеріали, необхідні для виконання покладених на неї завдань;

3) скликати наради, утворювати комісії та робочі групи;

4) користуватися відповідними інформаційними базами даних державних органів, державною системою урядового зв'язку та іншими технічними засобами.

7. Держлікслужба здійснює свої повноваження безпосередньо та через свої територіальні органи.

8. Держлікслужба під час виконання покладених на неї завдань взаємодіє в установленому порядку з іншими державними органами, допоміжними органами і службами, утвореними Президентом України, тимчасовими консультативними, дорадчими та іншими допоміжними органами, утвореними Кабінетом Міністрів України, органами місцевого самоврядування, громадськими об'єднаннями, громадськими спілками, відповідними органами іноземних держав і міжнародних організацій, профспілками та організаціями роботодавців, а також підприємствами, установами та організаціями.

9. Держлікслужба у межах своїх повноважень, передбачених законом, на основі та на виконання Конституції та законів України, актів Президента України та постанов Верховної Ради України, прийнятих відповідно до Конституції та законів України, актів Кабінету Міністрів України і наказів міністерств видає накази організаційно-розпорядчого характеру, організовує та контролює їх виконання.

10. Держлікслужбу очолює Голова, який призначається на посаду та звільняється з посади Кабінетом Міністрів України за поданням Прем'єр-міністра України, внесеним на підставі пропозицій Міністра охорони здоров'я.

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

11. Голова Держлікслужби:

1) очолює Держлікслужбу, здійснює керівництво її діяльністю, представляє Держлікслужбу у відносинах з іншими органами, підприємствами, установами та організаціями в Україні та за її межами;

2) організовує і контролює виконання в апараті Держлікслужби та її територіальних органах Конституції та законів України, актів Президента України, актів Кабінету Міністрів України, наказів міністерств та доручень Міністра охорони здоров'я з питань, що належать до сфери діяльності Держлікслужби;

3) вносить на розгляд Міністра охорони здоров'я пропозиції щодо забезпечення формування державної політики у відповідній сфері, зокрема розроблені Держлікслужбою проекти законів, актів Президента України та Кабінету Міністрів України, наказів МОЗ, а також визначає позицію щодо проектів, розробниками яких є інші міністерства;

4) подає на затвердження Міністрові охорони здоров'я плани роботи Держлікслужби;

5) звітує перед Міністром охорони здоров'я про виконання планів роботи Держлікслужби та покладених на неї завдань, про усунення порушень і недоліків, виявлених під час проведення перевірок діяльності Держлікслужби, її територіальних органів, а також про притягнення до відповідальності посадових осіб, винних у допущених порушеннях;

6) призначає на посаду та звільняє з посади за погодженням з Міністром охорони здоров'я керівників і заступників керівників самостійних структурних підрозділів апарату Держлікслужби, присвоює їм в установленому порядку ранги державних службовців;

7) призначає на посаду та звільняє з посади у порядку, передбаченому законодавством про державну службу, державних службовців апарату Держлікслужби;

8) приймає на роботу та звільняє з роботи в порядку, передбаченому законодавством про працю, працівників Держлікслужби;

9) вносить Міністрові охорони здоров'я пропозиції щодо утворення в межах граничної чисельності державних службовців і працівників Держлікслужби та коштів, передбачених на її утримання, територіальних органів Держлікслужби, які є юридичними особами публічного права, а також щодо ліквідації, реорганізації Кабінетом Міністрів України таких органів;

10) утворює в межах граничної чисельності державних службовців та працівників Держлікслужби і коштів, передбачених на утримання Держлікслужби, ліквідовує, реорганізовує за погодженням з Кабінетом Міністрів України та Міністром охорони здоров'я територіальні органи Держлікслужби як структурні підрозділи апарату Служби;

11) призначає на посаду за погодженням з Міністром охорони здоров'я та головами відповідних місцевих держадміністрацій та звільняє з посади за погодженням з Міністром керівників територіальних органів Держлікслужби, призначає на посаду та звільняє з посади за погодженням з Міністром охорони здоров'я заступників керівників територіальних органів Держлікслужби;

12) скасовує повністю чи в окремі частині акти територіальних органів Держлікслужби;

13) розподіляє обов'язки між своїми заступниками;

14) забезпечує взаємодію Держлікслужби із структурним підрозділом апарату МОЗ, визначеним Міністром охорони здоров'я;

15) забезпечує додержання встановленого Міністром охорони здоров'я порядку обміну інформацією між МОЗ і Держлікслужбою та своєчасність її подання;

16) скликає та проводить наради з питань, що належать до компетенції Держлікслужби;

17) дає обов'язкові для виконання державними службовцями і працівниками апарату Держлікслужби та її територіальних органів доручення;

18) вирішує в установленому порядку питання щодо заохочення та притягнення до дисциплінарної відповідальності державних службовців та працівників апарату Держлікслужби, керівників територіальних органів Держлікслужби, присвоює їм ранги державних службовців (якщо інше не передбачено законом);

19) утворює, ліквідує, реорганізовує підприємства, установи та організації, затверджує положення (статути) про них, в установленому порядку призначає на посаду та звільняє з посади їх керівників, що належать до сфери управління Держлікслужби;

20) виконує інші функції з управління об'єктами державної власності, що належать до сфери управління Держлікслужби;

21) проводить особистий прийом громадян;

22) інформує та надає у межах своїх повноважень роз'яснення щодо реалізації державної політики;

23) здійснює інші повноваження, визначені законом.

12. Голова Держлікслужби має двох заступників, у тому числі одного першого, які призначаються на посаду та звільняються з посади Кабінетом Міністрів України за поданням Прем'єр-міністра України, внесеним Міністром охорони здоров'я на підставі пропозицій Голови Держлікслужби.

13. Для погодженого вирішення питань, що належать до компетенції Держлікслужби, обговорення основних напрямів її діяльності у Держлікслужбі може утворюватися колегія.

Рішення колегії можуть бути реалізовані шляхом видання наказу Держлікслужби.

Для розгляду наукових рекомендацій та проведення фахових консультацій з основних питань діяльності у Держлікслужбі 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 приймає Голова Держлікслужби. Кількісний та персональний склад колегії, постійних або тимчасових консультативних, дорадчих та інших допоміжних органів, положення про них затверджує Голова Держлікслужби.

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

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

Штатний розпис, кошторис апарату Держлікслужби затверджує Голова Держлікслужби за погодженням з Міністром.

Держлікслужба є юридичною особою публічного права, має печатку із зображенням Державного Герба України та своїм найменуванням, власні бланки, рахунки в органах Казначейства.

Тестовые задания

1. Провизор-аналитик исследует доброкачественность глицерина в соответствии с требованиями ГФУ. С помощью рефрактометра он измерил:
 - А. Температуру плавления
 - В. *Показатель преломления
 - С. Вязкость
 - Д. Плотность
 - Е. Угол вращения
2. Провизору-аналитику необходимо определить показатель преломления метилсалицилата. Какой прибор он должен для этого использовать?
 - А. Потенциометр
 - В. Полярограф
 - С. *Рефрактометр
 - Д. Поляриметр
 - Е. Спектрофотометр
3. Провизор-аналитик аптеки контролирует состояние рефрактометра. Для его калибровки [юстировки] он использовал воду очищенную. Какое значение показателя преломления должно быть у воды очищенной?
 - А. 1,0000
 - В. 1,3220
 - С. *1,3330
 - Д. 1,5555
 - Е. 1,3550
4. Основным условием существования молекулы органического лекарственного средства в форме оптических изомеров является наличие:
 - А. *Асимметрического атома Карбона [Углерода]
 - В. Двойной связи
 - С. Тройной связи
 - Д. Замкнутой π -системы из 6 электронов
 - Е. Ионной связи
5. Провизор-аналитик выполняет анализ субстанции ментола рацемического согласно ГФУ. Для идентификации и определения чистоты лекарственного средства он измеряет оптическое вращение, которое должно быть:
 - А. 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°
6. 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
 - B. УФ-спектрофотометра
 - C. Рефрактометра
 - D. *Поляриметра
 - E. Потенциометра
7. При испытании на чистоту субстанции этилморфина гидрохлорида необходимо определить удельное оптическое вращение. Это исследование в фармацевтическом анализе проводят с использованием:
- A. *Поляриметра
 - B. Спектрофотометра
 - C. Фотоэлектроколориметра
 - D. Рефрактометра
 - E. Полярографа
8. Идентифицировать глюкозу провизор-аналитик может по значению удельного оптического вращения, измерив:
- A. Показатель преломления
 - B. Оптическую плотность
 - C. *Угол вращения
 - D. Температуру плавления
 - E. Вязкость
9. 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

10. 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
11. Угол оптического вращения вещества, который определяют при температуре 20 °С, в толщине слоя 1 дм и при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ 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
12. 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
13. Количественное определение субстанции нитрофурала (фурацилина) проводят спектрофотометрическим методом. Рассчитать его количественное содержание провизор-аналитик может, измерив:
- A. Температуру плавления
 - B. Угол вращения
 - C. Показатель преломления
 - D. *Оптическую плотность (абсорбцию)
 - E. pH раствора
14. Одним из тестов, позволяющих идентифицировать действующее вещество в составе таблеток дихлотиазида по 0,05 г, является обнаружение максимума поглощения при длине волны 275 нм. Для проведения этого

теста лаборант ОТК фармацевтического предприятия должен использовать:

- А. *УФ-спектрофотометр
- В. Полярграф
- С. Поляриметр
- Д. рН-метр
- Е. Рефрактометр

15. 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:

- А. $R_f = 4 \times 10 = 40$
- В. $*R_f = (4/10) = 0,4$
- С. $R_f = (10 + 4)/2 = 7$
- Д. $R_f = (10/4) = 2,5$
- Е. $R_f = (10 - 4)/10 = 0,6$

Занятие № 3

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

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, граммового 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 – 30 минут;
 - 2.2. Картированный контроль – 20 минут;
 - 2.3. Устный опрос – 40 минут.
3. Выполнение практической работы и оформление протокола – 50 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 7 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, весы ручные и аналитические, разновес аналитический, электроплитки;
- рефрактометр, поляриметр, фотоэлектроколориметр, ионообменные колонки.

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. Лаборант контрольно-аналитической лаборатории получил задание приготовить эталоны мутности согласно требованиям ГФУ. Какие вещества он должен использовать для этого в качестве исходных?
А. *Гексаметилентетрамин и гидразина сульфат
В. Кальция сульфат и глицерин

- C. Натрия хлорид и кальция нитрат
 - D. Калия хлорид и бария сульфат
 - E. Фурацилин и кальция хлорид
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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

Ситуационные задания

1. Завод-изготовитель представил образец лекарственного препарата для анализа в условиях контрольно-аналитической лаборатории, при этом спецификация анализа отсутствует. Ваши действия как химика-аналитика?
2. При исследовании лекарственного препарата обнаружены расхождения с нормативной документацией, химик-аналитик проводит исследования повторно. Какой результат вносится в аналитический листок?
3. В каких случаях необходимо проводить повторные исследования лекарственных веществ?
4. Для количественного определения лекарственного вещества методом фотоэлектроколориметрии необходимо наличие стандартного образца, который отсутствует в лаборатории. Как должен поступить химик-аналитик лаборатории?
5. При визуальном осмотре лекарственного образца химик-аналитик обнаружил расхождение в номерах серии образца и сопроводительных документов. Его действия?
6. При получении негативного результата исследования необходимо провести повторное исследование. На что следует обратить внимание перед повторным исследованием?
7. Завод-изготовитель опротестовал результаты ваших исследований, проведенных в лаборатории. Каковы ваши действия?
8. В чем суть метода визуального контроля? Какое заключение можно сделать на основании этого осмотра?

Задачи

1. Лекарственная форма: метенамин с натрия салицилатом в воде. Какой реактив можно использовать для идентификации обоих компонентов одновременно?
2. Как определить при совместном присутствии натрия бензоат и натрия салицилат в одной пробе. Приведите уравнения реакции.
3. 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?
4. 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.

5. 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 AgNO₃, второго компонента методом трилометрии 6 мл 0,05М эдетата натрия. Какой компонент определяется по методу Кольтгофа, а какой комплексонометрически? Написать формулу расчета содержания KBr в смеси.
6. Для определения некоторых солей алкалоидов при титровании рекомендуется добавление спирто-хлороформной смеси (предварительно нейтрализованной по фенолфталеину). Какова роль этой смеси?
7. Дайте обоснование определению подлинности кислоты аскорбиновой и глюкозы при их совместном присутствии на основе окислительно-восстановительных свойств. Напишите схемы реакций.
8. 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:

Û Проводить отбор средней пробы:

- лекарственного сырья, которое поступает на предприятие (входной контроль);
- лекарственных форм в контрольных точках производства;
- готовой продукции, которая выпускается фабрикой.

Û 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;

- ü тестирования серии продукта против спецификации в течение срока годности серии;
- ü 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 – 30 минут;
 - 2.2. Картированный контроль – 20 минут;
 - 2.3. Устный опрос – 40 минут.
3. Выполнение практической работы и оформление протокола – 50 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 7 минут.

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

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 ручные и аналитические, бюретки, 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. Контроль качества изготовленных таблеток на фармацевтическом предприятии включает определение содержания вспомогательных веществ – талька и аэросила. Укажите, каким методом проводят такое определение:
А. Титриметрическим
В. Хроматографическим
С. Спектрофотометрическим
D. *Гравиметрическим
Е. Фотоколориметрическим
2. Согласно ГФУ, для таблеток без оболочки проводят испытание на истираемость, которую выражают потерей в массе, рассчитанной в процентах от исходной массы исследуемых таблеток. При массе одной таблетки меньше 0,65 г для испытания берут:
А. *20 таблеток
В. 10 таблеток
С. 50 таблеток
D. 5 таблеток
Е. 100 таблеток
3. Согласно ГФУ, для таблеток без оболочки проводят испытание на истираемость, то есть повреждение поверхности таблеток под действием механического удара или стирания. При массе одной таблетки более 0,65 г для проведения испытания берут:

- A. *10 таблеток
 - B. 20 таблеток
 - C. 50 таблеток
 - D. 5 таблеток
 - E. 100 таблеток
4. Специалист ОТК фармацевтического предприятия выполняет контроль качества произведенных твердых лекарственных средств. Для какой лекарственной формы ГФУ регламентирует показатель "время полной деформации"?
- A. *Суппозитории
 - B. Капсулы
 - C. Драже
 - D. Таблетки
 - E. Гранулы
5. 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

Ситуационные задания

1. 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?
2. На мазь «Капсикам» поступила претензия от потребителей. Предложите алгоритм действий на фабрике в этом случае.
3. Важную роль в системе качества играет документация. Сформулируйте задачи документирования в свете требований GMP. Для регулирования каких процессов используется система документации?
4. 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?
5. При переходе на GMP перед руководством предприятия возникла необходимость в реорганизации аналитической лаборатории. Укажите, что должно быть учтено в данной ситуации.

6. При переходе на GMP перед руководством предприятия возникла необходимость в создании микробиологической лаборатории. Предложите, чем должна быть обеспечена такая лаборатория.
7. Каким образом должна быть построена система обеспечения качества для достижения максимально высокого уровня качества? Укажите ее основополагающие элементы.
8. На фармацевтической фабрике было решено освоить выпуск нового продукта. Укажите особенности контроля на данном этапе.

Занятие № 5

Тема занятия: Смысловой модуль 1.1. Основные положения стандартизации лекарственных средств в Украине.

Учебное время: 3,5 часа

Учебная цель: контроль и корректировка уровня знаний.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут.
2. Контроль уровня знаний:
 - 2.1. Тестовый контроль – 30 минут;
 - 2.2. Картированный контроль – 20 минут;
 - 2.3. Устный опрос – 60 минут.
3. Проверка оформления протоколов – 30 минут.
4. Подведение итогов занятия – 7 минут.

Виды наглядности: таблицы, образцы документов, необходимая АНД.

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:
 - ü растворимости,
 - ü потери в массе при высушивании,

- ü температуры плавления,
 - ü температуры кипения,
 - ü относительной плотности,
 - ü определение рН (потенциометрически),
 - ü показателя преломления (индекса рефракции),
 - ü оптического вращения,
 - ü прозрачности и степени мутности жидкостей,
 - ü степени окраски жидкостей.
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

- В. рН-метром
 - С. *Пикнометром
 - Д. Поляриметром
 - Е. Рефрактометром
2. Определение относительной плотности лекарственных средств проводят при температуре 20 °С по отношению к плотности:
- А. *Воды, измеренной при 4 °С
 - В. Сухого воздуха
 - С. Воды, измеренной при 20 °С
 - Д. Концентрированной серной кислоты
 - Е. Насыщенного раствора хлорида натрия
3. Согласно ГФУ, при анализе лекарственной субстанции следует проверять его растворимость в:
- А. Воде очищенной
 - В. Кислотах и щелочах
 - С. Неполярных растворителях
 - Д. Воде очищенной и спирте этиловом
 - Е. *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)?
- А. Капиллярный метод
 - В. Метод мгновенного плавления
 - С. *Открытый капиллярный метод
 - Д. Метод каплепадения
 - Е. Метод полного расплавления
5. Согласно ГФУ, при определении температуры плавления субстанции лекарственного вещества методом мгновенного плавления используется прибор, металлический блок которого имеет:
- А. *Высокую теплопроводность и не взаимодействует с испытуемым веществом
 - В. Низкую теплопроводность и взаимодействует с испытуемым веществом
 - С. Шероховатую рабочую поверхность
 - Д. Низкую теплопроводность и шероховатую рабочую поверхность
 - Е. Рабочую поверхность, устойчивую к коррозии, и низкую теплопроводность

6. Важной константой лекарственных средств является температура кипения. Какое условие необходимо соблюдать при ее определении?

А. Температура воздуха 20 °С

В. Плотность воды 0,99703 г/см³

С. *Нормальное давление 101,3 кПа (760 мм. рт. ст.)

Д. Наличие большого количества серийных растворов

Е. Заданная величина рН

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

А. $C = \frac{a \cdot 100}{[a]_d^{20} \cdot l}$

В. * $C = \frac{n - n_0}{F}$

С. $C = \frac{A}{A_{1cm}^{1\%} \cdot b}$

Д. $C = \frac{A \cdot C_0}{A_0}$

Е. $C = \frac{V \cdot K_n \cdot T \cdot 100\%}{a}$

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

А. $[a]_D^{20} = \frac{a \cdot 100}{l \cdot C}$

В. * $[a]_D^{20} = \frac{a}{l \cdot r_{20}}$

С. $C = \frac{a \cdot 100}{[a]_D^{20} \cdot l}$

Д. $C = \frac{n - n_0}{F}$

Е. $A_{1cm}^{1\%} = \frac{A}{C \cdot b}$

9. Потенциометрический метод анализа лекарственных средств основан на:

А. Способности веществ отклонять плоскость поляризации

В. Наблюдении предельных границ преломления или полного внутреннего отражения луча света при переходе из одной среды в другую

С. Возникновении ЭДС между двумя электродами, составляющими гальванический элемент

Д. Способности веществ избирательно поглощать световую энергию

Е. *Определении точки эквивалентности по резкому изменению потенциала индикаторного электрода

10. В анализе лекарственных средств потенциометр используется для измерения:
- А. Оптической плотности
 - В. Показателя преломления
 - С. Удельного оптического вращения
 - Д. *рН среды и величины ЭДС
 - Е. Показателя поглощения
11. Для определения водородного показателя растворов лекарственных средств следует воспользоваться:
- А. Поляриметром
 - В. Рефрактометром
 - С. *Потенциометром
 - Д. Полярографом
 - Е. Спектрофотометром
12. Степень неопределенности органических соединений характеризует:
- А. Эфирное число
 - В. Кислотное число
 - С. *Йодное число
 - Д. Число омыления
 - Е. Число Рейхерта-Мейссля
13. При количественном определении глицерина методом его окисления периодатом натрия на один моль исследуемого вещества окислителя расходуется:
- А. 1 моль
 - В. *2 моля
 - С. 0,5 моль
 - Д. 1,5 моля
 - Е. 3 моля
14. При количественном определении сорбита методом его окисления периодатом натрия на один моль исследуемого вещества окислителя расходуется:
- А. 1 моль
 - В. 2 моля
 - С. *5 моль
 - Д. 6 молей
 - Е. 0,5 моль
15. Укажите количество вещества уксусного ангидрида, необходимое для ацетилирования одного моля сорбита:
- А. 3 моля
 - В. *6 молей

- C. 1 моль
- D. 2 моля
- E. 0,5 моль

16. 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

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.;
- контроль качества парентеральных лекарственных средств на стадии:
 1. подготовительных работ;
 2. приготовления раствора (стабилизация, изотонирование в случае необходимости);
 3. фильтрации, 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 ими 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, pH 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, Е) 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 должно 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 внутривенно 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 пяти 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 пяти мышей или симптомы нерегламентированной интоксикации оказываются более как в одной из пяти 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 pH;
 - 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 – 30 минут;
 - 2.2. Картированный контроль – 20 минут;
 - 2.3. Устный опрос – 30 минут.
3. Выполнение практической работы и оформление протоколов – 60 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 7 минут.

Практическая работа:

Каждый студент индивидуально проводит анализ одного парентерального лекарственного средства по АНД с использованием графологической карты анализа лекарственных средств. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме.

УИРС

Каждый студент, согласно МКК, проводит идентификацию ингредиентов лекарственной формы и количественное определение двумя методами и сравнивает полученные данные. Результаты анализа оформляются в виде протокола по общепринятой форме и делается вывод о качестве лекарственной формы согласно приказу МЗУ №812 от 17.10.2012 г.

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:

- Ў набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации лекарственных средств для парентерального применения;
- Ў Набор пробирок, мерных колб, пипеток, разновесы - технический и аналитический, весы, бюретки, нагревательные приборы, водяные бани, фарфоровые чашки, мерные цилиндры, бюксы.
- Ў 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. *Инстилляции
 - C. Внутримышечный
 - D. Спинномозговой
 - E. Внутричерепной
2. В растворах для внутривполостных 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
3. Гидролиз какого вещества можно предотвратить при приготовлении растворов для инъекций путем изменения величины pH раствора:
- A. Магния сульфат
 - B. Кальция хлорид
 - C. Натрия хлорид
 - D. *Новокаин
 - E. Фенацетин
4. Для стабилизации растворов кофеин-бензоата натрия используют раствор:
- A. *Натрия гидроксида
 - B. Кислоты хлористоводородной
 - C. Натрия хлорида
 - D. Натрия сульфита
 - E. Натрия эдетата
5. Для стабилизации растворов кислоты аскорбиновой используют:
- A. *Натрия гидрокарбонат и натрия сульфит
 - B. Кислоту хлористоводородную
 - C. Натрия хлорид
 - D. Натрия сульфит
 - E. Натрия эдетат
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

- Е. 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. Укажите, к какому лекарственному веществу предъявляются дополнительные требования на прозрачность и бесцветность при приготовлении раствора для инъекций:
- A. Натрия хлорид
 - B. Кальция хлорид
 - C. Магния сульфат
 - D. *Тиамин гидрохлорид
 - E. Калия бромид
13. В качестве растворителя для парентеральных лекарств не используют:
- A. Воду для инъекций
 - B. Изотонический раствор натрия хлорида
 - C. Раствор Рингера
 - D. *Глицерин
 - E. Спирт этиловый как составную часть комплексного растворителя
14. При проведении испытаний на стерильность для выращивания анаэробных бактерий используется:
- A. Среда Эндо
 - B. Лактозный бульон
 - C. Соево-казеиновая среда
 - D. *Жидкая тиогликолевая среда
 - E. Агар
15. Испытание лекарственных средств на аномальную токсичность проводят на:
- A. *Белых мышах
 - B. Морских свинок
 - C. Кроликах
 - D. Кошках
 - E. Собаках
16. Добавление эндотоксинов к ЛАЛ-реактиву (лизат амебоцитов) может привести к:
- A. Изменению окраски
 - B. Выделению газов
 - C. Расслоению эмульсии
 - D. Повышению температуры
 - E. *Гелеобразованию
17. 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

18. Удельную электропроводность воды для инъекций определяют, используя метод:

- A. Зонального электрофореза
- B. Потенциометрии
- C. *Кондуктометрии
- D. Флуориметрии
- E. Термогравиметрии

19. 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

20. 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 (укупорка), цвет, запах, однородность смешивания, отсутствия механических включений

21. Парентеральные лекарственные средства до стерилизации контролируют по показателям:

- A. Микробиологическая чистота
- B. Пирогены
- C. Эндотоксины
- D. Электропроводность
- E. *Идентификация, pH, прозрачность, цветность, механические включения, изотонирующие и стабилизирующие вещества

22. Согласно приказу МЗ Украины № 812 от 17.10.12 г., стерилизация парентеральных лекарственных средств должна проводиться:

- A. *Не позднее 3-х часов от начала их производства (изготовления)
- B. Сразу же после их производства (изготовления)
- C. В течение часа после их производства (изготовления)
- D. В течение 10 часов после их производства (изготовления)
- E. Не позже суток после их производства (изготовления)

23. Согласно приказа МЗ Украины № 812 от 17.10.12 г., стерилизация растворов глюкозы должна проводиться:
- А. *Сразу же после их производства (изготовления)
 - В. Не позднее 3-х часов от начала их производства (изготовления)
 - С. В течение часа после их производства (изготовления)
 - Д. В течение 10 часов после их производства (изготовления)
 - Е. Не позднее суток после их производства (изготовления)
24. Контроль качества парентеральных лекарственных средств после стерилизации проводится по показателям:
- А. Бактериальные эндотоксины
 - В. Пирогены
 - С. Стерильность
 - Д. Электропроводность
 - Е. *Идентификация, рН, прозрачность, цветность раствора, механические включения, количественное определение действующих веществ
25. Для обеспечения химической стабильности парентеральных растворов с легкоокисляющимися веществами используют вспомогательные вещества: ронгалит, натрия сульфит, кислоту аскорбиновую, натрия метабисульфит, которые относятся к группе:
- А. Консервантов
 - В. Изотонирующих
 - С. Пролонгаторов
 - Д. Регуляторов рН
 - Е. *Антиоксидантов
26. При приготовлении раствора кислоты аскорбиновой для инъекций использован стабилизатор:
- А. Стабилизатор Вейбеля
 - В. *Натрия сульфит
 - С. 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной
 - Д. Кислоту борную
 - Е. 0,1 М раствор натрия гидроксида
27. Согласно приказу МЗ Украины № 812 от 17.10.12 г., срок хранения стерильной посуды, используемой при производстве (изготовлении) нестерильных лекарственных средств, составляет не более:
- А. *3-х суток
 - В. 5-ти суток
 - С. 3 часов
 - Д. 12 часов
 - Е. 48 часов

28. Согласно приказу МЗ Украины № 812 от 17.10.12 г., срок хранения стерильной посуды, используемой при производстве (изготовлении) и фасовке лекарственных средств в асептических условиях, должен быть не более:
- A. *24 часов
 - B. 12 часов
 - C. 3 часов
 - D. 5-ти суток
 - E. 2-х суток
29. Согласно приказу МЗ Украины № 812 от 17.10.12 г., контроль парентеральных лекарственных средств на механические включения проводится обязательной проверкой:
- A. *Каждого флакона
 - B. Выборочно, каждый 2-й флакон
 - C. Выборочно, каждый 5-й флакон
 - D. Выборочно, каждый 10-й флакон
 - E. Не проводится вообще
30. На парентеральные лекарственные средства в условиях аптеки наклеивают этикетки цвета:
- A. *Синего
 - B. Розового
 - C. Оранжевого
 - D. Зеленого
 - E. Желтого

Ситуационные задания

1. Для парентерального введения приготовлен 0,1% раствор натрия хлорида. Объясните, можно ли этот раствор вводить внутривенно?
2. 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.
3. При количественном определении раствора натрия цитрата для инъекций методом ионообменной хроматографии аналитик промывал колонку со скоростью вытекания 50 капель в минуту. Укажите на ошибку, допущенную аналитиком, и объясните, каким образом она повлияла на результат анализа?
4. Натрия йодид хранится в аптеке в банках бесцветного стекла, закрытых

корковой пробкой. Объясните, какие химические процессы проходят в препарате и можно ли его использовать для приготовления инъекционных растворов?

5. 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.
6. Объясните, почему лекарственные средства для внутрисердечных, внутриглазных и других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также в дозе, превышающей 15 мл, не должны содержать консерванты?
7. Как устанавливают правильность наполнения ампул, и какие допускаются отклонения от номинального объема?
8. 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.

9. Идентификацию и количественное содержание ряда лекарственных средств проводят с помощью спектрофотометрических методов анализа. Подтвердите конкретными примерами, как выполняют эти испытания.
10. 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.
11. 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.

12. Укажите, в каких случаях и почему при изготовлении инъекционных лекарственных средств не применяют antimicrobial консерванты.
13. Препарат «Ретаболил» представляет собой масляный раствор для инъекций нандролона деканоата (в ампулах по 1 мл). Каким требованиям должны соответствовать растительные масла, применяемые для изготовления инъекционных ЛС? Охарактеризуйте методы их испытаний.
14. 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?
15. 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?
16. 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

1. Рассчитайте содержание магния сульфата в растворе, если на титрование 10 мл раствора затрачено 22,5 мл 0,05 М раствора натрия эдетата ($K_{\text{т}} = 0,9900$).
2. 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.

Состав:

<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>
3. Какой объем 2%-ного раствора новокаина необходимо взять, чтобы на титрование было израсходовано 2 мл 0,1 М ($K_{\text{т}} = 0,9800$) раствора натрия нитрита?
4. Как приготовить рабочие стандартные растворы:

а) 2 л 0,1 М НСl; б) 0,5 л 0,2 М NaOH; в) 1 л 0,1 М Na₂CO₃; г) 1 л 0,5 М H₂SO₄. Привести соответствующие расчеты.

5. Какой объем раствора кальция хлорида 10 % необходимо взять, чтобы на титрование кальция хлорида потребовалось 5 мл 0,05 М раствора натрия эдетата ($K_{\text{п}} = 0,9900$).

6. Рассчитайте содержание препаратов в двухкомпонентной лекарственной форме по следующим данным: $n = 1,3497$, общее их содержание в растворе равно 7,5 %, $F_1 = 0,00142$, $F_2 = 0,00160$.

7. Рассчитайте количество натрия хлорида, которое необходимо использовать для получения изотонического раствора аскорбиновой кислоты 1% 10 мл, если изотонический эквивалент аскорбиновой кислоты по натрия хлориду равен 0,18.

8. Концентрацию ампулированного раствора галоперидола определяли УФ-спектрофотометрически по следующей методике. К 5 мл раствора для инъекций прибавили 15 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной. Полученный раствор экстрагировали трижды эфиром, каждый раз промывая эфирные вытяжки 10 мл воды. Водную фазу объединили и довели водой до 100 мл. Из полученного раствора взяли аликвоту 10 мл и развели ее до 100 мл в мерной колбе. Оптическая плотность полученного раствора при 245 нм составила 0,873, а значение $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 346$. Определите концентрацию раствора галоперидола.

9. 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.

10. Какому значению оптической плотности раствора дигитоксина соответствует величина $E_{1\text{cm}}^{1\%}$, равная 228 при $C = 0,002\%$?

11. 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.
12. Изотонический эквивалент кислоты глютаминовой по натрию хлориду равен 0,39. Рассчитайте количество натрия хлорида, необходимое для изотонирования 1 л 1 % раствора кислоты глютаминовой.
13. Рассчитайте количество натрия хлорида, необходимого для изотонирования 500 мл 0,5 % раствора прокаина гидрохлорида (новокаина), если изотонический эквивалент новокаина равен 0,18.
14. Рассчитайте процентное содержание 20 % раствора кофеин-бензоата натрия, определяемого методом йодометрии, если на навеску 2 мл израсходовано 14,4 мл 0,1 М раствора йода ($K_p = 1,000$). Титр равен 0,004855 мг/мл.
15. Рассчитайте процентное содержание кислоты аскорбиновой в препарате, если на титрование навески 0,1050 г израсходовано 4,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. Титр равен 0,0176 г/мл.
16. Рассчитайте навеску кислоты аскорбиновой, определяемой методом цериметрии, на 10 мл 0,05 М раствора церия сульфата. М.м. кислоты аскорбиновой 176,13 г. Титр равен 0,0088 г/мл.
17. Влажность глюкозы, используемой 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?
18. При анализе 1% раствора димедрола оказалось, что его содержание равно 0,88%. Найдите отклонение содержания в массе и в процентах в соответствии с приказом №812 и сделайте вывод о качестве лекарственной формы.
19. 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.
20. В лекарственной форме для инъекций прописано 10 г натрия бромида. Аналитик определил содержание натрия бромида 9,5 г. Рассчитайте отклонение в массе и в 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
- антимикробных 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 инстилляций 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 антимиикробные консерванты, за исключением тех случаев, когда само лекарственное средство обладает достаточным антимиикробным 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;
- antimicrobial 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 – 30 минут;
 - 2.2. Картированный контроль – 20 минут;
 - 2.3. Устный опрос – 40 минут.
3. Выполнение практической работы и оформление протоколов – 50 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 7 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, согласно МКК, проводит идентификацию ингредиентов лекарственной формы и количественное определение двумя методами и сравнивает полученные данные. Результаты анализа оформляются в виде протокола по общепринятой форме и делается вывод о качестве лекарственной формы согласно приказу МЗУ №812 от 17.10.2012 г.

Итоговый контроль уровня знаний проводится на основании качественного и количественного 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;
- Набор пробирок, мерных колб, пипеток, разновесы - технический и аналитический, весы, бюретки, нагревательные приборы, водяные бани, фарфоровые чашки, мерные цилиндры, бюксы.
- Рефрактометр, фотоэлектроколориметр.

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
 - С. Растворение в кислоте и титрованием ЭДТА натрия
 - Д. Метод с использованием магнита
 - Е. *Рассматривается через микроскоп со специальной подсветкой
2. Определение перекисного числа проводится при исследовании:
- А. Глазных капель в виде эмульсии
 - В. Глазных капель (водные растворы)
 - С. Глазных капель в виде суспензии
 - Д. Глазных вставок
 - Е. *Глазных капель (масляные растворы)
3. Провизор-аналитик проводит идентификацию калия йодида в глазных каплях. С помощью какого реактива он подтвердит наличие иона калия?
- А. Натрия гидроксида
 - В. Калия перманганата
 - С. Железа (III) хлорида
 - Д. Цинка оксида
 - Е. *Кислоты винной
4. Аналитик анализирует капли бензилпенициллина натриевой соли, наличие катиона натрия он подтверждает реакцией с раствором калия пирометантата по образованию осадка цвета:
- А. *Белого
 - В. Желтого
 - С. Синего
 - Д. Зеленого
 - Е. Красного
5. 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?
- А. Спиртовый гидроксил
 - В. Фенильный радикал
 - С. Вторичный спиртовый гидроксил
 - Д. Иминогруппу
 - Е. *Нитрогруппу
6. Для количественного определения 0,2% раствора левомицетина, изотонированного натрием хлоридом, провизор-аналитик добавил к навеске лекарственной формы конц. хлористоводородную кислоту и цинковую пыль. К охлажденному фильтрату, прибавил калия бромид, метиленовый синий,

- тропеолин 00 и оттитровал раствором натрия нитрита. Какой метод использовал аналитик?
- A. Алкалиметрию
 - B. Аргентометрию
 - C. Ацидиметрию
 - D. Комплексонометрию
 - E. *Нитритометрию
7. Аналитик проводит качественную реакцию на раствор сульфацетамида натрия (сульфацила-натрия) 10% с раствором меди сульфата. Какую функциональную группу открывает данная реакция?
- A. Первичную ароматическую
 - B. Ацетильную
 - C. Остаток сульфоновой кислоты
 - D. Фениленовый радикал
 - E. *Сульфацетамидную
8. Количественное определение кислоты борной в глазных каплях состава: левомецетина 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
9. Количественное определение сульфацетамида натрия (сульфацила-натрия) в растворе аналитик проводит, используя метод:
- A. *Ацидиметрии
 - B. Комплексонометрии
 - C. Аргентометрии
 - D. Перманганатометрии
 - E. Алкалиметрии
10. Для идентификации атропина сульфата в глазных каплях, изотонированных натрия хлоридом, провизор-аналитик проводит реакцию:
- A. С кислотой хлористоводородной
 - B. С реактивом Драгендорфа
 - C. С реактивом Марки
 - D. С реактивом Феллинга
 - E. *Витали-Морена

11. В офтальмологической практике используется раствор дикаина, изотонированный натрием хлоридом. Содержание дикаина определяют методом:
- A. Цериметрии
 - B. Ацидиметрии
 - C. Колориметрии
 - D. Комплексонометрии
 - E. *Алкалиметрии
12. Для фотоэлектроколориметрического определения содержания пилокарпина гидрохлорида используют реакцию:
- A. Образования надхромовых кислот
 - B. Гидроксамовую пробу
 - C. Основание пилокарпина
 - D. Гидроксамат железа
 - E. *Легала на лактонное кольцо
13. Количественное определение глазных капель, содержащих пилокарпина гидрохлорид, проводят методом:
- A. Неводного титрования
 - B. Гравиметрии
 - C. Фольгарда
 - D. Комплексонометрии
 - E. *Алкалиметрии
14. 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. *Серебра хлорид
15. Учитывая то, что водные растворы рибофлавина имеют желтое окрашивание, их количественно определяют методом фотоэлектроколориметрии при длине волны 445 нм. При этом определяют:
- A. pH
 - B. Угол вращения
 - C. Константу диссоциации
 - D. Интенсивность окрашивания
 - E. *Оптическую плотность раствора

16. 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
17. 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
18. 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

1. Укажите, как количественно можно определить натрия хлорид в лекарственной форме, состоящей из раствора мезатона и натрия хлорида. Приведите формулу расчета натрия хлорида.
2. 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.
3. Провизор-аналитик идентифицирует кислоту аскорбиновую и глюкозу. Объясните и приведите уравнения реакций, если известно, что аналитик использовал восстановительные свойства обоих ингредиентов.

4. 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.
5. Известно, что глазные капли тиотриазолина содержат, кроме 1% действующего вещества, метилцеллюлозу водорастворимую и натрия хлорид. Объясните назначение каждого вспомогательного ингредиента и его идентификацию.
6. Аналитик проводит идентификацию жидкой лекарственной формы, содержащей 0,1 пилокарпина гидрохлорида и 10 мл 0,2% раствора хлорамфеникола (левомецетина). Приведите химизмы реакций на каждый ингредиент лекарственной формы.
7. В лекарственной форме: сульфатиазол-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

1. 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.
2. На титрование навески 0,5000 г сульфатиазол-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.
3. При количественном определении 30% раствора сульфацила 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.
4. 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 капель прописано 10 мл. Сделайте вывод о качестве лекарственной формы.
5. 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.

6. При количественном определении 3% раствора калия йодида методом аргентометрии и использовании адсорбционного индикатора эозината натрия в уксуснокислой среде найдено содержание КI 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.
7. 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.

- Û *Таблетки растворимые* - это таблетки без оболочки или таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Эти таблетки перед применением растворяют в воде.
- Û *Таблетки диспергируемые* - это таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой. Перед применением их диспергируют в воде до образования гомогенной суспензии.
- Û *Таблетки диспергируемые в полости рта* - это таблетки без оболочки, которые помещают в полость рта, где они быстро диспергируются до их проглатывания.
- Û *Таблетки кишечнорастворимые* - таблетки с модифицированным высвобождением, которые должны быть устойчивыми в желудочном соке и высвободить действующее вещество или вещества в кишечном соке.
- Û *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.
- Û *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.
- Û *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 негорюемые 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 – 30 минут;
 - 2.2. Картированный контроль – 20 минут;
 - 2.3. Устный опрос – 40 минут.
3. Выполнение практической работы и оформление протокола – 50 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 7 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 и их количественное определение (согласно ГФУ и МКК (по указанию преподавателя)).

Контроль конечного 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:

- Û Набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации таблетированных лекарственных форм согласно АНД.
- Û Набор пробирок, мерных колб, пипеток, разновесы - технический и аналитический, весы, бюретки, нагревательные приборы, водяные бани, фарфоровые чашки, мерные цилиндры, бюксы.
- Û 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 рекомендуется проводить реакцию с 2,4-динитрохлорбензолом после кипячения в 95% спирте, охлаждения и прибавления раствора гидроксида натрия. Укажите структурный фрагмент, на который проводится реакция:
 - А. Амидная
 - В. *Пиридиновый цикл
 - С. Гидразидная
 - Д. Фенольный гидроксил
 - Е. Простая эфирная

2. Таблетки фтивазида имеют слабый запах:
- A. Этанола
 - B. Фенола
 - C. Гидразина
 - D. Пиридина
 - E. *Ванилина
3. Таблетки фитина количественно определяют методом:
- A. Кислотно-основного титрования
 - B. Аргентометрии
 - C. Комплексонометрии
 - D. Фотоэлектроколориметрии
 - E. *Киприйодометрии
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 норсульфазола является реакция образования азокрасителя при взаимодействии соли диазония с 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

- В. Фениленовый радикал
 - С. Тиазольное кольцо
 - Д. Атом серы
 - Е. *Сульфамидную группу
8. Количественное определение норсульфазола в таблетках проводят методом:
- А. Гравиметрии
 - В. Аргентометрии
 - С. Цериметрии
 - Д. Фотоэлектроколориметрии
 - Е. *Нитритометрии
9. Реакцию идентификации на таблетки бромизовала провизор-аналитик проводит по ощущению запаха аммиака после кипячения навески растертых таблеток с:
- А. Водой
 - В. Уксусной кислотой
 - С. Этиловым спиртом
 - Д. Хлорной кислотой
 - Е. *Гидроксидами щелочных металлов
10. Количественное определение таблеток бромизовала, согласно МКК, проводят методом:
- А. Ацидиметрии
 - В. Кислотно-основного титрования в неводных средах
 - С. Фотоэлектроколориметрии
 - Д. Определения азота после минерализации серной кислотой
 - Е. *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:
- А. 2
 - В. 100
 - С. 5
 - Д. 20
 - Е. *10
12. Укажите, сколько таблеток берут для испытания истираемости таблеток, если масса таблетки 0,45 г:
- А. 2
 - В. 100

- C. 5
- D. *20
- E. 10

13. Таблетки не выдерживают испытание на истираемость, если хотя бы в одной из 10 испытываемых таблеток наблюдается появление трещин и откалывание. Для испытания берут дополнительно:
- A. 5 таблеток
 - B. 25 таблеток
 - C. 50 таблеток
 - D. 100 таблеток
 - E. *20 таблеток
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 мг 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 мг 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:
- А. На протяжении 1 часа
 - В. *На протяжении 2 часов
 - С. На протяжении 3 часов
 - Д. На протяжении 4 часов
 - Е. 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:
- А. Титриметрическим
 - В. Хроматографическим
 - С. Спектрофотометрическим
 - Д. Фотоколориметрическим
 - Е. *Гравиметрическим

Ситуационные задания

1. 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. Одинаковы ли эквиваленты фтивазида в этих методах анализа. Исходя из уравнений реакций рассчитайте их.

2. Укажите возможные нефармакопейные методы количественного определения фтивазида, исходя из его структурной формулы и наличия нескольких функциональных групп. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

3. 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.

4. Согласно АНД, таблетки фитина количественно определяют методом куприйодометрии. В лаборатории отсутствует меди сульфат. Объясните, может ли аналитик провести определение фитина методом комплексонометрии, учитывая, что молекула фитина содержит ионы магния и кальция?

5. Чем можно объяснить, что АНД не приводит ни структурную, ни рациональную формулу фитина. Как в данном случае рассчитывают титр?

6. При получении товара со склада в аптеке оказались без этикеток 2 штанглаза, содержащие в соответствии с фактурой таблетки норсульфазола и фталазола 0,5. Какую реакцию идентификации должен провести аналитик, чтобы идентифицировать норсульфазол и фталазол?

Задачи

1. 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.

2. Рассчитайте титр для 0,1 М раствора аргентума нитрата, применяемого для титрования таблеток натрия хлорида.

3. 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.

4. 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.

5. 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 натрия гидроксида, $K_p = 1,000$. Рассчитайте, сколько мл раствора натрия гидроксида ушло на титрование навески и граммовое содержание фталазола. Средняя масса таблетки равна 0,495 г.

6. Таблетки норсульфазола количественно определяют согласно АНД методом нитритометрии. Рассчитайте граммовое содержание норсульфазола в таблетке, если на титрование навески массой 0,2502 г израсходовано 9,5 мл 0,1 М раствора натрия нитрита. Титр норсульфазола равен 0,02553 г/мл, средняя масса таблетки 0,45 г.

7. Рассчитайте титр для раствора 1 М кислоты хлористоводородной, определяемой методом алкалиметрии, $M.м. (HCl) = 36,46$ г/моль.

8. 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.

9. Рассчитайте граммовое содержание таблеток гексаметилентетрамина 0,25, определяемое методом кислотно-основного прямого титрования, если на навеску 0,28 г растертых таблеток израсходовано 1,9 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной. 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;
- солубилизаторы;
- отдушки;
- вещества для создания или стабилизации определенного значения pH;
- 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, pH, 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 антимикробных 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 – 30 минут;
 - 2.2. Картированный контроль – 20 минут;
 - 2.3. Устный опрос – 40 минут.
3. Выполнение практической работы и оформление протоколов – 50 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 7 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 средств.

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. Какое из перечисленных веществ не относится к антиоксидантам?
А. *Имидомочевина (гуанидин)
В. Кислота аскорбиновая
С. Альфа-токоферол
D. Лимонная кислота
E. Натрия метабисульфит
2. Согласно требованиям ГФУ, определение герметичности упаковки контейнеров для мазей проводят при температуре около:
А. 0 °С
В. 100 °С
С. *60 °С
D. 20 °С
E. 40 °С
3. Согласно требованиям ГФУ, определение герметичности контейнера считают удовлетворительным если:
А. *Не наблюдалось подтеков в 10 тубах и наблюдались в одной из 30
В. Не наблюдалось подтеков в 5 тубах и наблюдались в одной из 10
С. Не наблюдалось подтеков в 20 тубах

- D. Не наблюдалось подтеков в 30 тубах
E. Не наблюдалось подтеков в 3 тубах
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. Аналитик проводит реакцию идентификации мази, содержащей сульфацил натрия с раствором сульфацил натрия (сульфацил растворимый) с раствором

меди сульфата. Укажите структурный фрагмент, на который проводится эта реакция:

- A. Ацетильная группа
- B. Первичная ароматическая аминогруппа
- C. Ароматическое ядро
- D. Двойная связь
- E. *Сульфацетамидная группа

9. Количественное определение сульфацетамида натриевой соли (сульфацил натрия) в мази определяют без разделения, используя смешанный индикатор (метиловый оранжевый и метиленовый синий). Укажите метод титрования:

- A. Алкалиметрия
- B. Трилонометрия
- C. Аргентометрия
- D. Цериметрия
- E. *Ацидиметрия

10. 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. *Алкалиметрия

11. Реакцию подлинности на этакридина лактат в мази проводят после отделения основы от этакридина лактата, прибавив по несколько капель кислоты хлористоводородной, затем 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

12. Структура этакридина лактата содержит две первичные ароматические аминогруппы в 6 и 9 положениях. Чем можно объяснить образование соли диазония по аминогруппе только в положении 6?

- A. Наличием молочной кислоты
- B. Присутствием этоксигруппы

- C. Растворимостью этакридина в воде
D. Наличием второго ароматического кольца
E. *Влиянием гетероатома Нитрогена акридина на аминогруппу в 9-м положении
13. 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 и 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
14. Для определения дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в мази, его извлекают спиртом, выпаривают спиртовое извлечение досуха, охлаждают и прибавляют 1-2 капли концентрированной серной кислоты. На какой структурный фрагмент проводится данная реакция?
- A. Фенильный радикал
B. Диметиламиногруппа
C. Диметиламиноэтильная группа
D. Кислота хлористоводородная
E. *Простая эфирная группа
15. Количественное определение стрептоцида определяют методом нитритометрии, используя внутренний индикатор:
- A. Фенолфталеин
B. Метилоранжевый
C. Метилоранжевый
D. Йодкрахмальную бумагу
E. *Смесь тропеолина 00 и раствора метиленового синего
16. Ксероформ идентифицируют после извлечения его из мази и прибавления к кислому извлечению реактива, который образует коричнево-черное окрашивание. Укажите реактив:
- A. Нитрат серебра
B. Натрия эдетат
C. Натрия ацетат
D. Цинка сульфат
E. *Натрия сульфид

17. Количественное определение ксероформа проводят, используя метод:
- А. Гравиметрии
 - В. Неводное титрование
 - С. Фотоэлектроколориметрии
 - Д. Кислотно-основное титрование
 - Е. *Комплексонометрии

Ситуационные задания

1. Количественное определение мази ртутной желтой можно проводить косвенным методом кислотно-основного титрования и методом комплексонометрии. Приведите уравнения реакций.
2. 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, который не растворяется в уксусной кислоте, растворим в хлористоводородной. Укажите реактив и приведите уравнения реакций.
3. Укажите действие аналитика при проведении количественного определения сульфацила натрия (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).
4. Аналитик проводит количественное определение мази сульфациловой методом кислотно-основного титрования. Объясните, почему сульфацила натрия (сульфацил натрия) можно определить методом ацидиметрии, приведите схему уравнения реакции.
5. Приведите уравнения реакции, если известно что кислоту салициловую в мази можно определить методом кислотно-основного титрования и методом броматометрии.

Задачи

1. Рассчитайте титр и навеску кислоты салициловой при количественном определении ее методом кислотно-основного титрования и методом броматометрии, исходя из уравнений реакций.
2. На титрование точной навески мази кислоты салициловой методом алкалометрии ушло 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, $T=0,01381$; $K_n=1,000$. Рассчитайте навеску, которую использовали при титровании.
3. 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.
4. 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; $K_{\text{п}}=1,000$.
 5. 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.
 6. 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; $K_{\text{п}}=1,000$.
 7. 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.
 8. Рассчитайте титр для стрептоцида, определяемого методом нитритометрии. Используют 0,1М раствор нитрита натрия. Молекулярная масса 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:

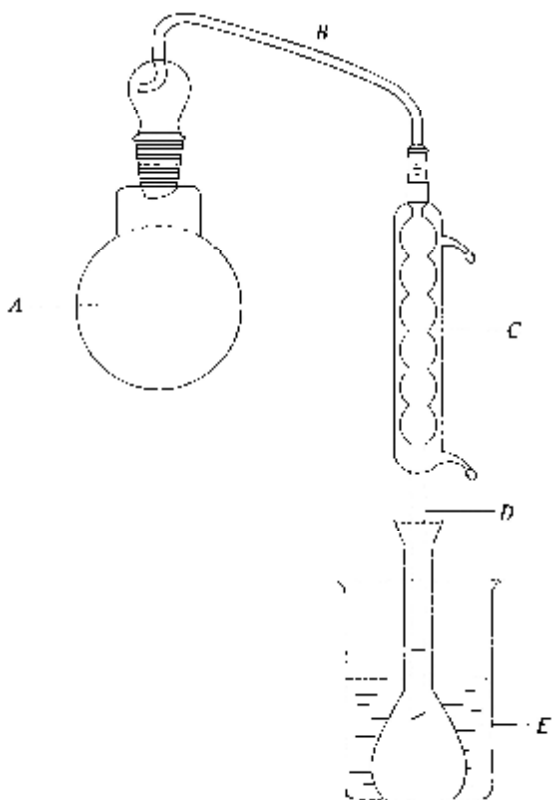
- относительная плотность;
- содержание этанола;
- наличие метанола и 2-пропанола;
- сухой остаток.

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 ($20 \pm 0,1$) °C и доводят водой до 50 мл. Отгон

должен быть прозрачным или слегка мутным.

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

объему:

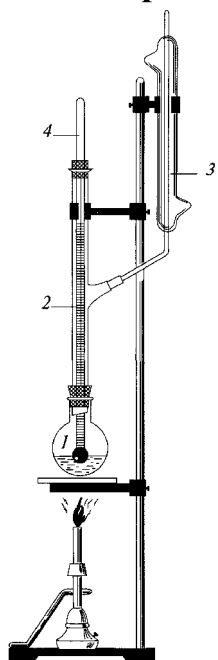
$$x = \frac{50 \cdot a}{b}$$

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 °C).



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.
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 – 30 минут;
 - 2.2. Картированный контроль – 20 минут;
 - 2.3. Устный опрос – 40 минут.
3. Выполнение практической работы и оформление протоколов – 50 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 7 минут.

Практическая работа:

Каждый студент проводит анализ одной настойки или экстракта согласно требований ГФУ или АНД. 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 уравнений 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. Какой из методов определения содержания этанола в настойках не приведен в ГФУ?
А. Пикнометрический
В. *По увеличению хлороформного слоя
С. Гидрометрический
D. Метод газовой хроматографии
Е. По температуре кипения
2. Непосредственное (без разбавления водой) определение концентрации этанола в спирто-водных растворах методом рефрактометрии возможно при концентрации в них спирта до:
А. *50 – 55 %
В. 75 - 90 %
С. 90 – 95 %
D. 95 %
Е. 70 %

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. Согласно ГФУ, для пикнометрического определения крепости спирта берут навеску настойки (предполагаемая крепость настойки – 40 % об/об):
- А. 25 мл
 - В. 40 мл
 - С. *50 мл
 - Д. 60 мл
 - Е. 75 мл
5. Согласно ГФУ, при пикнометрическом определении спирта в настойке с содержанием в ней этанола меньше 20 % об/об, для перегонки берут навеску настойки:
- А. 25 мл
 - В. 40 мл
 - С. 50 мл
 - Д. 60 мл
 - Е. *75 мл
6. Согласно ГФУ (пикнометрический метод), при каком содержании этанола в настойке для проведения перегонки не требуется разбавлять навеску препарата водой?
- А. *Меньше 20 % об/об
 - В. От 20 до 50 % об/об
 - С. Больше 50 % об/об
 - Д. 96 % об/об
 - Е. Все разбавляются водой (1:1)
7. Согласно ГФУ, содержание этанола в препарате определяют пикнометрическим методом и рассчитывают по формуле $X = \frac{50 \cdot a}{b}$, где **a**:
- А. Навеска настойки
 - В. Объем отгона
 - С. Крепость спирта, определяемая по температуре кипения
 - Д. *Содержание спирта в отгоне в процентах по объему
 - Е. Температура кипения настойки

8. 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
9. Определение сухого остатка в экстрактах согласно ГФУ проводится:
- A. Высушиванием на песчаной бане
 - B. *Выпариванием на водяной бане и последующим высушиванием в сушильном шкафу
 - C. Сжиганием в муфельной печи
 - D. Методом обезвоживания в эксикаторе над безводным кальция хлоридом
 - E. Методом отгонки растворителя
10. Для идентификации алкалоидов в настойке красавки можно провести реакцию:
- A. *Витали-Морена
 - B. Галлейохинную
 - C. Легалья
 - D. Образования мурексида
 - E. Келлера-Килиани
11. Для обнаружения какого фрагмента молекулы действующего вещества в настойках, содержащих сердечные гликозиды группы карденолидов, проводят реакцию с раствором натрия нитропруссид в щелочной среде (реакция Легалья)?
- A. Циклопентанопергидрофенантрен
 - B. Этильная группа
 - C. Спиртовый гидроксил
 - D. *Пятичленный лактонный цикл
 - E. Сахаристая часть
12. 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

1. Согласно требованиям ГФУ в настойках и экстрактах определяется примеси метанола и 2-пропанола. Объясните происхождение этих примесей и методы их определения.
2. Исследуемая проба настойки содержит незначительный осадок. Ваши действия и рекомендации.
3. Как можно использовать перегнанные и редуцируемые растворители в производстве настоек и экстрактов?
4. Как можно получить настойку растительного сырья из готовых экстрактов?
5. Экстракт исследован в условиях контрольно-аналитической лаборатории и выдержал все физико-химические тесты. Можно ли по данным этих исследований отнести его к стандартизированным экстрактам?
6. Предусмотрено ли в АНД или ГФУ при получении жидких экстрактов и настоек использование антимикробных консервантов?
7. При исследовании настоек и жидких экстрактов согласно требованиям ГФУ определяется показатель относительная плотность. О чем свидетельствует величина показателя?
8. Согласно требований АНД и ГФУ при исследовании некоторых экстрактов выставляются определенные строгие требования по микробиологической чистоте. Обоснуйте эти требования.
9. При проведении реакций подлинности экстракта красавки согласно ГФУ предлагается навеску обрабатывают раствором аммиака, извлекают хлороформом и затем подкисляют. С какой целью проводится эта операция?
10. 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?
11. 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.
12. Сущность метода выделения и очистки действующих веществ из экстрактов и настоек в условиях лаборатории.
13. Как можно использовать настойку, в которой содержание сухого остатка и действующих веществ ниже нормы, рекомендуемой ГФУ?
14. Как с помощью рефрактометра можно определить крепость спирта в настойках?
15. Как можно быстро определить плотность настойки, не прибегая к помощи пикнометра?

Задачи

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. При определении тяжелых металлов в настойках и экстрактах согласно ГФУ проводятся операции: упаривание, сжигание, обработка раствором ацетата аммония. Объясните необходимость проведения этих операций.
6. Рассчитайте % сухого остатка, если при упаривании и высушивании 5 мл настойки остаток составляет 0,1124 г.
7. 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 ($T = 0,03640$ г/мл).
8. Как по плотности спирто-водной смеси можно определить концентрацию спирта?
9. 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.
10. На основании полученных результатов (п. 9) рассчитайте крепость спирта в настойке полыни (согласно прописи крепость спирта должна быть 70°).

Занятие № 11

Тема занятия. Смысловой модуль 1.2. Особенности стандартизации лекарственных средств промышленного и аптечного производства в зависимости от лекарственной формы.

Учебное время: 1,5 часа.

Учебная цель. Контроль и корректировка уровня знаний студентов.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут.
2. Тестовый контроль – 30 минут.
3. Проверка оформления протоколов – 22 минуты.

Примеры тестовых заданий

1. Провизор-аналитик проводит идентификацию калия йодида. 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
2. Для идентификации дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в жидких лекарственных формах провизор-аналитик выпаривает 2-3 капли раствора досуха и прибавляет к сухому остатку 2 капли H_2SO_4 (конц.). На какую функциональную группу он проводит реакцию?
 - A. Фенильный радикал
 - B. Диметиламин
 - C. Третичный атом азота
 - D. Хлористоводородную кислоту
 - E. *Простую эфирную
3. Количественное определение дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в растворе проводят методом:
 - A. Комплексонометрии
 - B. Фотоэлектроколориметрии
 - C. Неводного титрования

- D. Йодометрии
E. *Алкалиметрии
4. 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
5. Аналитик определяет ион калия в растворе калия йодида, используя реактив:
- A. Аммония молибдата
B. Аммиака
C. Кислоты фосфорной
D. Натрия гидроксид
E. *Натрия кобальтинитрит
6. Количественное определение калия йодида согласно ГФУ проводится методом:
- A. Аргентометрии
B. Нитритометрии
C. Броматометрии
D. Перманганатометрии
E. *Йодатометрии
7. Для количественного определения раствора калия йодида методом йодатометрии аналитик использует титрованный раствор:
- A. Натрия гидроксида
B. Серебра нитрата
C. *Калия йодата
D. Натрия нитрита
E. Калия бромата
8. Хлорид-ион обнаруживают раствором серебра нитрата в кислой среде в присутствии кислоты:
- A. *Азотной

- В. Серной
 - С. Фосфорной
 - Д. Уксусной
 - Е. Щавелевой
9. В качестве титрованного раствора при тиоцианатометрическом определении серебра нитрата провизор-аналитик использует раствор:
- А. Йодмоноклорида
 - В. *Аммония тиоцианата
 - С. Натрия нитрита
 - Д. Калия бромата
 - Е. Калия перманганата
10. Согласно приказу МЗ Украины № 812 от 17.10.12 г., физический контроль изготовленных в аптеке лекарственных форм заключается в проверке:
- А. *Общей массы или объема лекарственного средства, количества и массы отдельных дозированных единиц (не менее трех доз)
 - В. Цвета, запаха, однородности смешивания, качества укупорки лекарственного средства
 - С. рН раствора
 - Д. Отсутствия механических включений
 - Е. Наличия действующего вещества

Занятие № 12

Тема занятия. Модульный контроль по стандартизации лекарственных средств.

Учебное время: 3,5 часа.

Учебная цель. Контроль и корректировка 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, приведенных в пособии „ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ: Сборник тестовых заданий для подготовки студентов V курса к лицензионному экзамену «Крок 2. Фармация»”.

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:
 - растворимости,
 - потери в массе при высушивании,
 - температуры плавления,
 - температуры кипения,
 - относительной плотности,
 - определение pH (потенциометрически),
 - показателя преломления (индекса рефракции),
 - оптического вращения,
 - прозрачности и степени мутности жидкостей,
 - степени окраски жидкостей.
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. The European Pharmacopoeia of the 7th edition
5. The British Pharmacopoeia, 2009
6. The British Pharmacopoeia, 2012
7. The United States Pharmacopoeia 30 - National Formulary 25 (USP 30-NF 25), 2007
8. The United States Pharmacopoeia 35 - National Formulary 30 (USP 35-NF 30), 2012
9. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия: Учеб. пособ. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.
10. Арзамасцев А.П. Фармакопейный анализ. - М.: Медицина, 1976.
11. 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.
12. Безуглий П.О. Фармацевтична хімія: Навч. посібник. – 2-е вид., перероблене і доповнене. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 552 с.
13. Безуглий П.О. Фармацевтичний аналіз. – Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2001. – 240 с.
14. Безуглый П.А., Болотов В.В., Гриценко И.С. и др. Под ред. В.П. Черных. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие. - Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
15. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч: Учебн. пособие – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 624 с.
16. Георгиевский В.П., Конев Ф.А. Технология и стандартизация лекарств: Сборник научных трудов - Т. 1,2 - Харьков: РИРЕГ. - 2000.
17. Закон Украины „Про лікарські засоби” (04.04.1996 №123/96-ВР).
18. Закон Украины «Про ліцензування певних видів господарської діяльності».
19. Інструкція про порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі (наказ МОЗ України №436 від 30.10.2001р.)
20. 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.

21. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеках. - М.: Медицина, 1989. – 288 с.
22. Кунце У., Шведт Г. Основы качественного и количественного анализа: Пер. с нем. - М.: Мир, 1997. - 424 с.
23. Максютин Н.П., Каган Ф.Е. и др. Методы анализа лекарств. - К.: Здоров'я, 1984. - 224 с.
24. Максютин Н.П. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. – К.: Здоров'я, 1976.
25. Мелентьева Г.А., Антонова Л.А. Фармацевтическая химия. - М.: Медицина, 1985. – 480 с.
26. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам: В 4-х частях. - Рязань, 1981. - 171 с.
27. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия в 2-х томах. - Изд. 2-е перераб. и допол. - М.: Медицина, 1976. – 824 с.
28. Наказ МОЗ № 391 від 30.11.2002р. «Про затвердження Порядку проведення сертифікації виробництва лікарських засобів».
29. Наказ МОЗ № 443 від 01.11.2001 р. «Про реєстрацію деяких видів лікарських засобів».
30. Наказ МОЗ № 497 від 12.12.01 р. (із змінами) «Про затвердження Порядку заборони (зупинення) та вилучення з обігу лікарських засобів на території України».
31. Наказ МОЗ № 637 від 31.12.2003 р. «Про затвердження документів з питань стандартизації та сертифікації виробництва лікарських засобів».
32. Наказ МОЗ №441 від 01.11.2001 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, Порядку визначення установ, які проводять доклінічне вивчення лікарських засобів».
33. 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».
34. 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».
35. Наказ МОЗ України №812 від 17.10.2012. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках»
36. 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.

37. Порядок відбору зразків лікарських засобів для державного контролю їх якості (затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 26.04.2003р., №610).
38. Постанова КМУ № 448 від 12.05.1997 р. «Про державний контроль якості лікарських засобів».
39. Постанова КМУ № 902 від 14.09.2005 р. «Про затвердження Порядку здійснення державного контролю за якістю лікарських засобів, що ввозяться в Україну».
40. Постанова КМУ від 20.12.2008 № 1121 "Положення про Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів".
41. Постановление КМУ от 26.05.2005 г. № 376 «Об утверждении Порядка государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств и размеров сбора за их государственную регистрацию (перерегистрацию)».
42. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии./Под ред. Арзамасцева А.П. - М.: Медицина, 1987. – 303 с.
43. Сенюк П.Л. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. – М.: Медицина, 1978. – 360 с.
44. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків: Підручник для фарм. вузів і факультетів. – Х.: РВП «Оригінал», 1995. – 600 с.
45. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія. – Підручник. – 2-е видання, перероблене і доповнене. – К.: Вища шк., 1973. – 496 с.
46. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія. Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2003 – 464 с.
47. Харкевич Д.А. Фармакологія: Учебник. – 9-е изд., перераб., доп. и испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 736 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
	Тематический план практических занятий	4
	Тематический план лекций	5
1.	Современные методы стандартизации лекарственных средств согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины и другой аналитической нормативной документации.	6
2.	Задачи, функции и организация работы контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по лекарственным средствам и контролю за наркотиками.	20
3.	Стандартизация лекарственных средств промышленного и экстенпорального производства в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по лекарственным средствам.	31
4.	Стандартизация лекарственных средств, выпускаемых фармацевтической промышленностью. Задачи и функции ОТК фармацевтических предприятий по контролю качества лекарственных средств.	39
5.	Смысловой модуль 1.1. Основные положения стандартизации лекарственных средств в Украине.	48
6.	Стандартизация лекарственных средств для парентерального применения. Определение микробиологической чистоты и эндотоксинов.	53
7.	Стандартизация офтальмологических лекарственных средств: глазных капель, глазных примочек и др.	72
8.	Стандартизация твердых лекарственных средств (порошки для наружного применения, оральные порошки, таблетки без оболочки, покрытые оболочкой, «шипучие», растворимые и др., гранулы и капсулы).	82
9.	Стандартизация мягких лекарственных средств для наружного применения: мази, кремы, гели, пасты, припарки, медицинские пластыри, линименты.	96
10.	Стандартизация экстрактов и настоек в условиях контрольно-аналитической лаборатории. Их стандартизация при изготовлении фармацевтической промышленностью. Методы определения растворителей.	106
11.	Смысловой модуль 1.2. Особенности стандартизации лекарственных средств промышленного и аптечного производства в зависимости от лекарственной формы.	116
12.	Модульный контроль по стандартизации лекарственных средств.	118
	Литература	123