

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра фармацевтической химии

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ, КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И
СЕРТИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И
ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ
ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И КОСМЕТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

для студентов 5 курса (Модуль 1, IX семестр)

специальность

«Технология парфюмерно-косметических средств»

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.

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

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с новым учебным планом по фармацевтической и косметической химии для студентов 5 курса и содержит обновленную информацию о стандартизации лекарственных препаратов и парфюмерно-косметических средств.

Учебно-методическое пособие по фармацевтической и косметической химии для студентов 5 курса (Модуль 1, IX семестр) «Стандартизация, контроль качества и сертификация лекарственных и парфюмерно-косметических 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

Задача дисциплины «Фармацевтическая и косметическая химия» - научить студентов современным методам стандартизации, контроля качества и сертификации лекарственных и парфюмерно-косметических средств.

Изучение дисциплины предусматривает формирование у студентов понимания основных задач стандартизации в широком аспекте: установление единых требований к качеству сырья, материалов, полуфабрикатов, необходимых для изготовления лекарственных и парфюмерно-косметических средств; 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.

Методическое пособие составлено в соответствии с новым учебным планом, по единой схеме, содержит информацию о стандартизации лекарственных препаратов и парфюмерно-косметических средств.

Для каждой темы приведены теоретические материалы, цель работы, задания для студентов, вопросы для самоподготовки, необходимый исходный уровень знаний, рекомендации по выполнению практических заданий, даются ссылки на литературу. Для самоподготовки студентов предлагаются ситуационные задачи и тестовые задания. Методическое пособие включает в себя методики исследований, рекомендуемых для стандартизации как лекарственных, так и парфюмерно-косметических средств (определение физико-химических показателей, использование инструментальных методов исследования, применение химических методов контроля).

Тематический план практических занятий

количество недель - 10

количество часов – 40

№ п/п	Тема занятия	Количество часов
1	Стандартизация лекарственных средств. Аналитическая нормативная документация. Фармацевтический анализ. Контроль качества лекарственных средств в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по лекарственным средствам. Стандартизация субстанций.	4
2	Стандартизация пероральных лекарственных средств: таблетки (без оболочки, покрытые оболочкой, «шипучие», растворимые, диспергируемые, кишечнорастворимые, с модифицированным высвобождением, для применения в ротовой полости, диспергируемые в полости рта, оральные лиофилизаты).	4
3	Стандартизация парентеральных лекарственных средств: инъекционные лекарственные средства; внутривенные инфузионные лекарственные средства; концентраты для инъекционных или внутривенных лекарственных средств; порошки для приготовления инъекционных или внутривенных лекарственных средств; гели для инъекций; имплантаты. Глазные лекарственные средства. Определение микробиологической чистоты и эндотоксинов.	4
4	Стандартизация мягких лекарственных средств для наружного применения: кремы, гели, пасты, мази, припарки, медицинские пластыри, линименты.	
5	Стандартизация экстемпоральных лекарственных форм.	4
6	Модульный контроль по стандартизации лекарственных средств (темы 1-5).	4
7	Стандартизация парфюмерно-косметических средств. Система сертификации, стандартизации и контроля качества парфюмерно-косметических средств в Украине. Характеристика ДСТУ, ISO, ТУ, ГОСТ, ОСТ и др. Термины и определения парфюмерно-косметической продукции.	4
8	Общие методы исследования парфюмерно-косметических средств согласно ДСТУ: определение внешнего вида, цвета, запаха, влаги, летучих веществ, рН, пенообразующей способности, стабильности и термостабильности эмульсий.	4
9	Стандартизация парфюмерно-косметических средств согласно ДСТУ: определение глицерина, спирта этилового, йодного числа, натрия хлорида, щелочности, кислотного числа, карбонильного числа.	4
10	Модульный контроль по стандартизации парфюмерно-косметических средств (темы 7-9).	4

Занятие № 1

Тема занятия. Стандартизация лекарственных средств. Аналитическая нормативная документация. Фармацевтический анализ. Контроль качества лекарственных средств в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по лекарственным средствам. Стандартизация субстанций.

Учебное время: 4 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 и лекарственных субстанций, регламентируемых ГФУ.

Студент должен знать:

- Ø основные сведения о стандартизации лекарственных средств в Украине и за рубежом;
- Ø виды стандартов, применяемых в фармацевтической отрасли;
- Ø категории нормативно-технической документации и порядок ее оформления;
- Ø организацию государственного контроля качества и сертификации лекарственных средств;
- Ø полномочия органов государственного контроля по стандартизации лекарственных средств;
- Ø общие фармакопейные методы исследования лекарственных средств (определение растворимости, летучих веществ и воды, прозрачности, степени мутности, зольности, радиоактивности и др.).

Студент должен уметь:

- Ø проводить стандартизацию лекарственных средств при помощи физико-химических и химических методов согласно требований ГФУ;
- Ø давать правильную оценку полученным результатам;
- Ø 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, 6 гармонизированных руководств по качеству. Приказом МЗ Украины от 26.08.2005 г. № 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.



К сожалению, в МЗ Украины 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 системы стандартизации и правил ее функционирования не могут соблюдаться принципы стандартизации, установленные ВТО, в частности, открытость и прозрачность 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 Украина не может участвовать в международной и региональной стандартизации в области 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.

Последние, кроме того, учитывают 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 ВФС, ФС, 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 инспекции контроля 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: ГФ, ФС, ВФС, ОСТ, ТУ и т.п., 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.

Контроль качества парфюмерно-косметической продукции производится в соответствии с Законом Украины «О стандартизации» на основании ГОСТов, ДСТУ, ТУ, ОСТов. Эти документы используются на стадиях разработки, изготовления, хранения, транспортировки, утилизации парфюмерно-косметических средств (ПКС).

Порядок составления, структура, содержание нормативной документации проводится на основании методических рекомендаций Госстандарта Украины «Типовое построение технических условий».

Указанный нормативный документ включает:

1. Технические условия.
2. Требования безопасности и охраны окружающей среды.
3. Правила приема и использования.
4. Методы контроля.
5. Транспортировка и хранение.
6. Указания относительно использования.
7. Гарантия изготовителя.

В разделе «Методы контроля» указываются методы и способы контроля всех параметров, норм, требования и характеристик продукции. В разделе «Технические требования», «Требования к безопасности» должны быть указаны название аппаратуры, класс точности, погрешность измерений, материалы и реагенты, которые используются при контроле, при этом делается ссылка на нормативные документы.

При положительных результатах исследований и результатах санэпидстанции выдается документ «Выводы санитарно-гигиенической экспертизы». Вся НТД проходит экспертизу и утверждается в центре стандартизации с утверждением ТУ. Положительные выводы на рецептуру и ТУ дает возможность на производство и реализацию данного типа продукции.

Заключение на зарубежную продукцию выдается на основании анализа образцов с соответствующей документацией. Сертификат страны-производителя должен быть предоставлен в санэпидслужбу до заключения контракта на поставку. Сертификат должен содержать данные по безопасности продукции, гигиенические показатели, медико-биологические свойства в соответствии с нормами и правилами, действующими в Украине.

Регистрация косметических средств зарубежного производства проводится на основании приказа № 426 «Об утверждении порядка экспертизы».

Показатели безопасности распространяются на все виды лекарственных и парфюмерно-косметических средств. К обязательным показателям безопасности относятся токсико-гигиенические, микробиологические

исследования. Исследования безопасности производятся специальными организациями, службами, аттестованными Комитетом по вопросам гигиенической регламентации МЗ Украины на право проведения токсико-гигиенических, медико-биологических и других исследований безопасности парфюмерно-косметических средств.

Качество готовой продукции на промышленных предприятиях обеспечивается коллективными усилиями всех сотрудников, отделов и лабораторий. Однако ведущая роль в контроле качества промышленной продукции возложена на специализированную службу — отдел технического контроля. Аналогично контроль качества продукции осуществляется на фармацевтических фабриках, а при отсутствии ОТК — контрольно-аналитической лабораторией.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

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. 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. Стандартизация парфюмерно-косметических средств отечественного и зарубежного производства. Нормативно-техническая документация, методические рекомендации Госстандарта Украины «Типовое построение технических условий».
12. Общие фармакопейные методы исследования лекарственных средств – определение:
 - Ø растворимости,
 - Ø потери в массе при высушивании,
 - Ø температуры плавления,
 - Ø температуры кипения,
 - Ø относительной плотности,
 - Ø определение рН (потенциометрически),
 - Ø показателя преломления (индекса рефракции),
 - Ø оптического вращения,
 - Ø прозрачности и степени мутности жидкостей,
 - Ø 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 – 60 минут.
4. Подведение итогов занятия – 10 минут.

Практическая работа

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

Контроль конечного 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. Газовольнометрический метод
 - E. Пикратный метод
17. Провизор-аналитик выполняет анализ субстанции этилморфина гидрохлорида. Для определения примеси воды полумикрометодом он применяет:
- A. Биуретовый реактив
 - B. Метоксифенилуксусной кислоты реактив
 - C. Молибденованадиевый реактив
 - D. *Йодсернистый реактив
 - E. Гипофосфита реактив
18. Согласно АНД значение рН раствора димедрола 1% для инъекций должно быть в пределах 5,0-6,5. Для измерения этого показателя химик-аналитик ОТК фармацевтического предприятия должен воспользоваться:
- A. Полярографом
 - B. Поляриметром
 - C. Рефрактометром
 - D. *Потенциометром
 - E. Фотоэлектроколориметром

- 19.Провизор-аналитик выполняет идентификацию натрия гидрокарбоната. С помощью какого индикатора можно подтвердить наличие слабощелочной реакции среды в растворе натрия гидрокарбоната?
- A. *Фенолфталеина
 - B. Крахмала
 - C. Тропеолина 00
 - D. Ферроина
 - E. Нафтолбензеина
- 20.Водный раствор какого лекарственного средства имеет слабощелочную реакцию среды?
- A. *Натрия гидрокарбоната
 - B. Натрия хлорида
 - C. Калия хлорида
 - D. Натрия бромида
 - E. 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 занятия. Стандартизация пероральных лекарственных средств: таблетки (без оболочки, покрытые оболочкой, «шипучие», растворимые, диспергируемые, кишечнорастворимые, с модифицированным высвобождением, для применения в ротовой полости, диспергируемые в полости рта, оральные лиофилизаты).

Учебное время: 4 часа.

Учебная цель. Овладеть методами стандартизации и контроля качества таблетированных лекарственных средств для перорального применения.

Студент должен знать:

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

Студент должен уметь:

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

Таблетки - твердая лекарственная форма, которая содержит одну дозу одного 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 покрыты оболочкой.

Таблетки для орального применения могут быть **классифицированы** как:

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

ü *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.

ü *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).

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, то есть пересушивание материала, приводит к расслаиванию в момент прессования или же к недостаточной механической прочности.

Распадаемость и растворимость таблеток зависит от многих факторов:

- ü количества и природы связывающих веществ;
- ü количества и природы разрыхляющих веществ, способствующих распадаемости таблеток;
- ü давления прессования;
- ü 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:

- ü сыпучести материала;
- ü фракционного состава;
- ü формы загрузочной воронки и угла ската;
- ü 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. *Фармакотехнологические.*
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 одноклассовой единице находится в пределах 85-115 % от среднего содержания. Данное испытание не распространяется на поливитаминовые 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 одноклассовых 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 степень 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 корзиной 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 (+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 Р, жидкость отфильтровывают через беззольный фильтр и сосуд тщательно ополаскивают водой. Остаток на фильтре несколько раз промывают теплой водой Р (по 10 мл) до отсутствия видимого остатка после выпаривания капли промывной воды на часовом стекле. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0.0001 г.

Если таблетки содержат несгораемые или нерастворимые в теплой воде вещества, то навеску таблеток после сжигания и прокаливания обрабатывают

при нагревании 30 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р, 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 выпуске 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 – 60 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 20 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)). Результаты анализа оформляет в виде протокола.

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:

- ü Набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации таблетированных лекарственных форм согласно АНД.
- ü Набор пробирок, мерных колб, пипеток, разновесы - технический и аналитический, весы, бюретки, нагревательные приборы, водяные бани, фарфоровые чашки, мерные цилиндры, бюксы.
- ü 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:
 - A. Амидная
 - B. *Пиридиновый цикл
 - C. Гидразидная
 - D. Фенольный гидроксил
 - E. Простая эфирная
2. Таблетки фтивазида имеют слабый запах:
 - A. Этанол
 - 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. *Киприодометрии
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
 - B. Фениленовый радикал
 - C. Тиазольное кольцо
 - D. Атом серы
 - E. *Сульфамидную группу
8. Количественное определение норсульфазола в таблетках проводят методом:
- A. Гравиметрии
 - B. Аргентометрии

- C. Цериметрии
- D. Фотоэлектроколориметрии
- E. *Нитритометрии

9. Реакцию идентификации на таблетки бромизовала провизор-аналитик проводит по ощущению запаха аммиака после кипячения навески растертых таблеток с:
- A. Водой
 - B. Уксусной кислотой
 - C. Этиловым спиртом
 - D. Хлорной кислотой
 - E. *Гидроксидами щелочных металлов
10. Количественное определение таблеток бромизовала, согласно МКК, проводят методом:
- A. Ацидиметрии
 - B. Кислотно-основного титрования в неводных средах
 - C. Фотоэлектроколориметрии
 - D. Определения азота после минерализации серной кислотой
 - E. *Аргентометрии по Фольгарду
11. При определении качества таблеток на стирание на фармпредприятиях берут разное количество таблеток в зависимости от массы таблетки. Укажите, сколько таблеток берут для испытания, если масса таблетки больше 0,65 г:
- A. 2
 - B. 100
 - C. 5
 - D. 20
 - E. *10
12. Укажите, сколько таблеток берут для испытания истираемости таблеток, если масса таблетки 0,45 г:
- A. 2
 - B. 100
 - C. 5
 - D. *20
 - E. 10
13. Таблетки не выдерживают испытание на истираемость, если хотя бы в одной из 10 испытуемых 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:

A. На протяжении 1 часа

B. *На протяжении 2 часов

C. На протяжении 3 часов

D. На протяжении 4 часов

E. На протяжении 5 часов

19. Контроль качества изготовленных таблеток на фармацевтическом предприятии включает определение содержания вспомогательных веществ - талька и аэросила. Укажите, каким методом проводят такое определение:
- 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 фтивазид в этих методах анализа. Исходя из уравнений реакций рассчитайте их.

2. Укажите возможные нефармакопейные методы количественного определения фтивазид, 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 фтивазид 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 изониазид 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 алкалометрии, $M.M. (HCl) = 36,46$ 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.

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. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия в 2-х частях: Изд. третье, перераб. и доп. - Пятигорск, 2003. - 714 с.
3. Максютин Н.П. Методы анализа лекарств. К.: «Здоров'я», 1984. - 222 с.
4. Максютин Н.П. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. - К.: «Здоров'я», 1976. - 247 с.
5. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия в 2-х томах. Изд. 2-е переработанное и дополненное. - М.: Медицина, 1976. - 824 с.
6. Безуглый П.А., Болотов В.В., Гриценко И.С. и др.; Под ред. Черных В.П. От субстанции к лекарству. Учеб. пособие – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
7. Фармацевтическая химия: Учебное пособие под редакцией А.П. Арзамасцева.
8. Фармацевтична хімія / За ред. Безуглого П.О. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 236 с.

Занятие № 3

Тема занятия: Стандартизация парентеральных лекарственных средств: инъекционные лекарственные средства; внутривенные инфузионные лекарственные средства; концентраты для инъекционных или внутривенных лекарственных средств; порошки для приготовления инъекционных или внутривенных лекарственных средств; гели для инъекций; имплантаты. Глазные лекарственные средства. Определение микробиологической чистоты и эндотоксинов.

Учебное время: 4 часа.

Учебная цель: Овладеть методами стандартизации лекарственных средств для парентерального применения: инъекционных ЛС, внутривенных инфузионных ЛС, концентратов для инъекционных или внутривенных ЛС, порошков для приготовления инъекционных или внутривенных ЛС, гелей для инъекций, имплантатов. Изучить определение микробиологической чистоты и эндотоксинов.

Студент должен знать:

- Ø определение понятия парентеральные лекарственные средства, их классификацию и требования, предъявляемые к ним согласно ГФУ;
- Ø растворители, вспомогательные вещества, применяемые для изготовления парентеральных ЛС, их роль и назначение;
- Ø значение стабильности, изотоничности, изогидричности и изоионичности парентеральных ЛС;
- Ø особенности стандартизации парентеральных ЛС;
- Ø виды внутриаптечного контроля парентеральных лекарственных средств согласно приказу МЗУ №812 от 17.10.2012 г.
- Ø контроль качества парентеральных лекарственных средств на стадии:
 - 1) подготовительных работ;
 - 2) приготовления раствора;
 - 3) фильтрования, фасовки и укупорки растворов;
 - 4) стерилизации;
 - 5) контроль готовой продукции;
 - 6) при оформлении и отпуске.
- Ø 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:

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

Лекарственные средства для парентерального применения (Parenteralia) 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.

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 этих 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 инфузионные лекарственные средства – это стерильные водные растворы или эмульсии с водой в качестве дисперсионной среды. Они должны быть свободны от пирогенов и изотоничны плазме крови, предназначены для применения в больших объемах, не должны содержать консерванты; должны быть прозрачными и свободными от механических частиц.

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

Концентраты для инъекционных или внутривенных инфузионных 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 инфузионных 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.

Гели для инъекций - это стерильные гели, которые имеют соответствующую вязкость, которая обеспечивает модифицированное высвобождение действующих веществ в месте инъекции.

Имплантаты 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.

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, пригодна и для аэробных бактерий), плотная соево-казеиновая среда (предназначена, в основном, для выращивания аэробных бактерий 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.

Бактериальные эндотоксины

Эндотоксины по пирогенной активности превышают активность большинства других пирогенных веществ и являются наиболее распространенной причиной пирогенных токсичных реакций при загрязнении ими ЛС. Источник эндотоксинов - грамотрицательные микроорганизмы. По химической природе эндотоксины являются липополисахаридами.

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. 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.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Определение понятия парентеральные лекарственные средства и их классификация.
2. Требования ГФУ к парентеральным лекарственным средствам.
3. Требования, предъявляемые к действующим, вспомогательным веществам и растворителям.
4. Требования, предъявляемые к растворам для инъекций, согласно ГФУ. Стабилизация инъекционных растворов.
5. Показатели качества, по которым контролируются растворы для инъекций согласно ГФУ:
 - описание;
 - идентификация;
 - определение прозрачности (п. 2.2.1);
 - определение цветности (п. 2.2.2);
 - определение pH (п. 2.2.3);
 - определение плотности (п. 2.2.5);
 - определение сопутствующих примесей;
 - определение объема, который извлекается (п. 2.9.17);
 - определение однородности содержания (п. 2.9.6);
 - определение механических включений: невидимые частицы, видимые частицы, метод микроскопии (п. 2.9.19-2.9.21);
 - устойчивость суспензии и другие показатели;
 - количественное определение.
6. Особенности маркировки и упаковки инъекционных лекарственных средств.
7. Биологические испытания лекарственных средств.
 - 7.1. Контроль стерильности парентеральных лекарственных средств (п. 2.6.1). Метод мембранной фильтрации, метод прямого посева.
 - 7.2. Испытание на пирогены:
 - по изменению температуры тела у кроликов при введении лекарственных средств (п. 2.6.8);
 - определение бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест) (п. 2.6.14). Охарактеризовать метод гелеобразования, полуколичественный метод гелеобразования, турбидиметрический кинетический метод, кинетический метод с использованием хромогенного пептида, метод конечной точки с использованием хромогенного пептида.
 - 7.3. Испытание на аномальную токсичность (п. 2.6.9).

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 – 60 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 20 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.

Контроль конечного уровня знаний проводится на основании качественного и количественного анализа лекарственного средства и вывода о его доброкачественности.

Виды наглядности: таблицы, набор лекарственных форм для парентеральных введений.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации лекарственных средств для парентерального применения;
- 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. 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.

Тестовые задания

1. К инъекционным способам введения лекарств не относится:
 - A. Внутрикожный
 - B. *Инстилляци
 - C. Внутримышечный
 - D. Спинномозговой
 - E. Внутричерепной
2. В растворах для внутрисполостных 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 рН 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
 - E. 20 минут
7. Для жидких ЛС для парентерального применения в виде вязких жидкостей дополнительно контролируют:
- A. *Вязкость
 - B. Плотность
 - C. Кислотное число
 - D. Сухой остаток
 - E. Удельный показатель поглощения
8. Для жидких ЛС для парентерального применения в виде суспензий дополнительно контролируют:
- A. Сухой остаток
 - B. Общую и сульфатную золу
 - C. *Размер частиц, однородность содержания, устойчивость суспензии
 - D. Степень диспергирования
 - E. Механические включения
9. Апирогенность инъекционных растворов объемом до 100 мл обеспечивается:
- A. Стерилизацией 30 мин при 100°C
 - B. *Стерилизацией 8 мин при 120°C
 - C. Стерилизацией сухим горячим воздухом
 - D. Газовой стерилизацией
 - E. Радиационной стерилизацией
10. Количественное содержание определяемых веществ в жидких ЛС для парентерального применения выражают:
- A. В единицах действия в одной дозе
 - B. *В граммах или миллиграммах в 1 мл препарата
 - C. В граммах
 - D. В миллиграммах
 - E. 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:
- А. Натрия хлорид
 - В. Кальция хлорид
 - С. Магния сульфат
 - Д. *Тиамин гидробромид
 - Е. Калия бромид
13. В качестве растворителя для парентеральных лекарств не используют:
- А. Воду для инъекций
 - В. Изотонический раствор натрия хлорида
 - С. Раствор Рингера
 - Д. *Глицерин
 - Е. Спирт этиловый как составную часть комплексного растворителя
14. При проведении испытаний на стерильность для выращивания анаэробных бактерий используется:
- А. Среда Эндо
 - В. Лактозный бульон
 - С. Соево-казеиновая среда
 - Д. *Жидкая тиогликолевая среда
 - Е. Агар
15. Испытание лекарственных средств на аномальную токсичность проводят на:
- А. *Белых мышах
 - В. Морских свинок
 - С. Кроликах
 - Д. Кошках
 - Е. Собаках
16. Добавление эндотоксинов к ЛАЛ-реактиву (лизат амебоцитов) может привести к:
- А. Изменению окраски
 - В. Выделению газов
 - С. 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:
- A. *Сразу же после их производства (изготовления)
 - B. Не позднее 3-х часов от начала их производства (изготовления)
 - C. В течение часа после их производства (изготовления)
 - D. В течение 10 часов после их производства (изготовления)
 - E. Не позднее суток после их производства (изготовления)
24. Контроль качества парентеральных лекарственных средств после стерилизации проводится по показателям:
- A. Бактериальные эндотоксины
 - B. Пирогены
 - C. Стерильность
 - D. Электропроводность
 - E. *Идентификация, рН, прозрачность, цветность раствора, механические включения, количественное определение действующих веществ
25. Для обеспечения химической стабильности парентеральных растворов с легкоокисляющимися веществами используют вспомогательные вещества: ронгалит, натрия сульфит, кислоту аскорбиновую, натрия метабисульфит, которые относятся к группе:
- A. Консервантов
 - B. Изотонирующих
 - C. Пролонгаторов
 - D. Регуляторов рН
 - E. *Антиоксидантов
26. При приготовлении раствора кислоты аскорбиновой для инъекций использован стабилизатор:
- A. Стабилизатор Вейбеля
 - B. *Натрия сульфит
 - C. 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной
 - D. Кислоту борную
 - E. 0,1 М раствор натрия гидроксида

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:
- A. *3-х суток
 - B. 5-ти суток
 - C. 3 часов
 - D. 12 часов
 - E. 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, внутривенных, 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 антимикробные 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 ($K_{\text{п}} = 0,9900$).
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.

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

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 ($K_{\text{т}} = 0,9900$).

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:

оптическая плотность образца 0,173

оптическая плотность стандартного раствора 0,181

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 глутаминовой по натрию хлориду равен 0,39. Рассчитайте количество натрия хлорида, необходимое для изотонирования 1 л 1 % раствора кислоты глутаминовой.
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.

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. Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеках / Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. - М.: «Медицина», 1989. - 288с.
3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия в 2-х частях: Изд. третье, перераб. и доп. - Пятигорск, 2003. - 714 с.
4. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия в 2-х томах. -Изд. 2-е перераб. и доп. - М.: "Медицина", 1976. - 824с.
5. Мелентьева Г.А., Антонова Л.А. Фармацевтическая химия. - М.: Медицина, 1985. - 480с.
6. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам: В 4-х частях. - Рязань, 1981. - 171с.
7. Методы анализа лекарств / Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А., Митченко Ф.А. - К.: Здоров'я, 1984. - 224 с.
8. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / Безуглый П.А., Болотов В.В., Гриценко И.С. и др.; Под ред. Черных В.П. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
9. Практическое руководство по фармацевтической химии / Под ред. Сенова П.Л. — М.: Медицина, 1987.
10. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Архипова А.В., Коваленко Л.И., Кочерова А.Н. и др.: Под ред. Сенова П.Л. - М.: Медицина, 1978. - 360 с.
11. Фармацевтична хімія: Підручник / Туркевич М.М. – 2-ге вид., перероб. і допов. – К.: Вища шк., 1973. – 495 с.
12. Фармацевтична хімія: Підручник / Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. - Вінниця: Нова Книга, 2003 – 464 с.
13. Фармацевтична хімія / Під ред. Безуглого П.О. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 236 с.
14. Фармацевтическая химия: Учеб. пособ. / Под ред. Арзамасцева А.П. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.

Занятие 4

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

Учебное время: 4 часа.

Учебная цель: Овладеть методами стандартизации мягких лекарственных средств.

Студент должен знать:

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

Студент должен уметь:

- Ø проводить идентификацию ингредиентов, входящих в состав мягких ЛС;
- Ø проводить количественное определение лекарственных веществ химическими, физико-химическими и инструментальными методами;
- Ø теоретически обосновывать методы качественного и количественного определения ингредиентов, входящих в состав мягких ЛС;
- Ø проводить необходимые расчеты;
- Ø давать правильную оценку полученным результатам;
- Ø делать вывод о качестве мягких лекарственных средств.

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;
- антимикробные консерванты;
- антиоксиданты;
- солюбилизаторы;
- 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 т.д. 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:

- Ø *Мази* - состоят из однофазной основы, в которой могут быть диспергированы твердые или жидкие вещества.
- Ø *Кремы* - многофазные ЛС, содержащие липофильную и водную фазу.
- Ø *Гели* - состоят из жидкостей, в которых достигнуто гелеобразование при помощи подходящих гелеобразователей.
- Ø *Пасты* - мягкие ЛС для наружного применения, содержащие значительное количество твердых веществ, равномерно распределенных в основе.
- Ø *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.
- Ø *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.
- Ø *Линименты^N* - мягкие ЛС для наружного применения, которые плавятся при температуре тела. К линиментам могут быть отнесены мази, кремы, гели, пасты, которые характеризуются по этому признаку.

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

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

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

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

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

Идентификация. Проводят определение подлинности всех действующих веществ и 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. Определения понятия мягкие лекарственные средства согласно ГФУ.
2. Их классификация:
 - по сродству к воде;
 - способности абсорбировать воду и механизму ее абсорбции;
 - типу дисперсных систем;
 - реологическим свойствам;
 - по 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.
9. Классификация кремов косметических по составу, консистенции, назначению.
10. Состав и характеристика основных компонентов кремов косметических.
11. Методы определения органолептических показателей кремов косметических: внешний вид, цвет, запах, консистенция.
12. Физико-химические свойства крема: консистенция, термостабильность, коллоидная стабильность, температура каплепадения, дисперсность.

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 – 60 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 20 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.

Контроль конечного уровня знаний проводится на основании качественного и количественного анализа лекарственного средства и вывода о его доброкачественности.

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?
 - A. *Имидомочевина (гуанидин)
 - B. Кислота аскорбиновая
 - C. Альфа-токоферол
 - D. Лимонная кислота
 - E. Натрия метабисульфит

2. Согласно требованиям ГФУ, определение герметичности упаковки контейнеров для мазей проводят при температуре около:
 - A. 0 °С
 - B. 100 °С
 - C. *60 °С
 - D. 20 °С
 - E. 40 °С

3. Согласно требованиям ГФУ, определение герметичности контейнера считают удовлетворительным если:
 - A. *Не наблюдалось подтеков в 10 тубах и наблюдались в одной из 30
 - B. Не наблюдалось подтеков в 5 тубах и наблюдались в одной из 10
 - C. Не наблюдалось подтеков в 20 тубах
 - D. Не наблюдалось подтеков в 30 тубах
 - E. Не наблюдалось подтеков в 3 тубах

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 натриевую соль (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 (метилловый 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:
- A. Гравиметрии
 - B. Неводное титрование
 - C. Фотоэлектроколориметрии
 - D. 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 сульфацетамида натриевой соли (сульфацил натрия) в мази сульфациловой, если известно, что его можно провести методом кислотно-основного титрования в присутствии смешанного индикатора (метилоранжевый и метиленовый синий) без отделения основы от ингредиента (I вариант) и отделения ее с помощью эфира (II вариант).
4. Аналитик проводит количественное определение мази сульфациловой методом кислотно-основного титрования. Объясните, почему сульфацетамида натриевой соли (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 алкалиметрии ушло 5мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, $T=0,01381$; $K_{\text{п}}=1,000$. 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; $K_n=1,000$.
7. На титрование дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в мази, содержащей его 0,25 г по прописи, израсходовано 5 мл 0,02 М раствора гидроксида натрия ($T=0,005836$, $K_n=1,000$). 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.

Литература

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия в 2-х частях: Изд. третье, перераб. и доп. - Пятигорск, 2003. - 714 с.
2. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - 672 с.
3. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
4. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: ДП "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. - Доповнення 2. - 2008. - 620 с.
5. Максютин Н.П. Методы анализа лекарств. Киев «Здоров'я», 1984. - 222 с.
6. Максютин Н.П. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. Киев «Здоров'я», 1976. - 247 с.
7. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия в 2-х томах. -Изд. 2-е перераб. и доп. - М.: "Медицина", 1976. - 824с.
8. Наказ МОЗ України №626 від 15.12.04.
9. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / Безуглый П.А., Болотов В.В., Гриценко И.С. и др.; Под ред. Черных В.П. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
10. Практическое руководство по фармацевтической химии / Под ред. Сенова П.Л. - М.: Медицина, 1987.
11. Фармацевтична хімія / Під ред. Безуглого П.О. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 236 с.
12. Фармацевтичний аналіз: Навчальний посібник / Під ред. Безуглого П.О. - Харків: Вид. НФУ «Золоті сторінки», 2001.
13. Фармацевтическая химия: Учеб. пособ. / Под ред. Арзамасцева А.П. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 640с.

Занятие 5

Тема занятия: Стандартизация экстенпоральных лекарственных форм.

Учебное время: 4 часа.

Учебная цель: Научиться разрабатывать методики стандартизации и контроля качества лекарственных форм.

Студент должен знать:

- Ø латинские названия, синонимы, химические названия ингредиентов;
- Ø физико-химические свойства ингредиентов, входящих в прописи ЛФ;
- Ø реакции идентификации лекарственных веществ согласно ГФУ и по функциональным группам;
- Ø различные методы количественного определения ингредиентов;
- Ø основные вопросы, которые решаются при разработке методик анализа лекарственных форм;
- Ø способы отделения активных фармацевтических ингредиентов в лекарственных формах;
- Ø требования к реакциям, применяемым для количественного определения;
- Ø формулы расчета навесок и граммового или % содержания прописанных ингредиентов в лекарственных формах.

Студент должен уметь:

- Ø проводить идентификацию ингредиентов в лекарственных формах;
- Ø проводить количественное определение химическими, физическими и физико-химическими методами;
- Ø проводить необходимые расчеты;
- Ø давать правильную оценку полученным результатам;
- Ø делать вывод о качестве лекарственного средства.

Методики анализа лекарственных веществ и лекарственных форм различны. Они более просты для анализа лекарственных веществ и несколько сложнее для лекарственных препаратов, что объясняется одновременным присутствием нескольких сопутствующих ингредиентов.

При разработке методик анализа лекарственных препаратов нельзя указать общие приемы, в каждом отдельном случае надо подходить применительно к данной конкретной прописи. Тем не менее, ряд ключевых моментов, которые находят разрешение в любой прописи можно выделить.

Основные вопросы в разработке методик анализа:

- ü возможность проведения качественных реакций на одни ингредиенты в присутствии других;
- ü быстрота и простота, которые достигаются тщательным подбором нужной реакции. Такие реакции могут быть убедительны только тогда, когда сопутствующие вещества не могут влиять на основную реакцию.

В основу качественного и количественного анализа неорганических соединений положены реакции, которые базируются на реакциях соответствующих катионов и анионов. Основная масса лекарственных средств по своей природе относится к органическим соединениям. По данным последнего издания справочника Мартина Негвера в мире используется свыше 8000 индивидуальных химических соединений (без учета солей); используемых или использовавшихся в различных странах мира, указатель синонимов этого же справочника содержит 80 000 наименований. Поэтому понятно, что совершенно невозможно узнать всю совокупность методов контроля их качества. Предпочтение должно быть отдано ключевым вопросам. Представляется вполне реальным знание специалистом нескольких десятков функциональных групп, лежащих в основе структуры молекул лекарственных веществ и унифицированных методов их определения. Такой подход позволяет решить не только стоящую перед специалистом задачу выполнения рутинного контроля, но и осуществляя индивидуальный подход, спрогнозировать, предложить, разработать и внедрить методы контроля нового лекарственного вещества, препарата. Такой подход может обеспечить функциональный анализ.

Функциональный анализ - это качественное обнаружение и количественное определение лекарственного вещества по функциональным группам на основе характерных химических реакций.

Для установления концентрации измеряют количество продукта реакции или израсходованного реагента. Функциональный анализ широко сочетается с физическими, физико-химическими методами и инструментальными методами анализа. Это повышает чувствительность и избирательность метода, и позволяет автоматизировать анализ.

Несмотря на то, что на каждую функциональную группу имеется целый ряд определенных реактивов, часто встречаются случаи, когда другие по строению вещества могут тоже давать положительную реакцию с этим же реактивом: например:

- ü Реактив Марки, (содержащий формальдегид в концентрированной серной кислоте) является общеалкалоидным реактивом, дающим окрашивание, и, тем не менее, этот же реактив дает положительную

реакцию с салициловой кислотой, фенолом и многими др. веществами.

Иногда нецелесообразно проведение мурексидной групповой реакции на алкалоиды группы пурина так, как эта реакция характерна для барбитуратов и др. соединений, содержащих пиримидиновый цикл.

Таких примеров можно привести много. Но если в одной и той же прописи встречаются одновременно такие вещества, как в названных примерах, то приходится решать вопрос отделения одного ингредиента от другого.

Поэтому, если необходимо разработать новый метод, следует критически рассмотреть все возможные реакции на данную функциональную группу. При этом надо учитывать 3 фактора: наличие, по крайней мере, одного реактива или продукта реакции, количество которого легко поддается измерению; степень протекания выбранной реакции и наконец, влияние других ингредиентов.

Реакция, в результате которой образуется основание, кислота, окислитель или восстановитель или любой другой поддающийся определению продукт, всегда пригодна для функционального анализа.

В случае необходимости решения вопроса разделения ингредиентов смеси, надо помнить, что она зависит от физических и химических свойств ингредиентов, прибегают, прежде всего, к способности лекарственных веществ растворяться в различных растворителях. При этом используют чаще всего следующие растворители:

1. Вода. Резкое различие в растворимости ингредиентов в воде дает возможность разделить ингредиенты в такой степени, которая позволяет проводить необходимые реакции. Например: фенацетин и салицилат натрия, фенолсалицилат и гексаметилентетрамин и др.
2. Кислоты используют при определении веществ, нерастворимых в воде и растворимых в кислотах. Так, смесь анестезина и магния оксида, фенацетин и кодеин, фенолсалицилат и висмута карбонат и др.
3. Щелочи используют для разделения веществ, не вступающих в реакцию со щелочами и имеющих $-COOH$ - группу : кислота ацетилсалициловая и фенацетин.
4. Органические растворители, такие как хлороформ, эфир и др. используют при разделении смесей натрия салицилата и кислоты ацетилсалициловой, натрия бромида и антипирина.
5. Комбинированное разделение используется в многокомпонентных лекарственных препаратах, когда используют 2 и более растворителя. Например: количественное определение смеси темисал, фенобарбитал и папаверина г/х проводят разделяя ингредиенты. Фенобарбитал из порошка извлекают, промывая эфиром, остаток переносят в делительную

воронку, прибавляют горячей воды, подщелачивают, и основание папаверина извлекают хлороформом, в водном растворе определяют темисал.

Так как при анализе не всегда возможно количественное определение отдельных ингредиентов без предварительного разделения, то надо знать некоторые общие положения для их разделения.

1. Если смесь содержит вещества, растворимые в органических растворителях, не смешивающихся с водой и вещества, нерастворимые в этих растворителях, то первыми извлекают те вещества, которые растворяются в органическом растворителе. (Так можно разделить органические кислоты и соли оснований с солями орг. кислот, орг. оснований и органических соединений, не образующих солей ни с кислотами, ни со щелочами).
2. Если вещества, растворимые в органических растворителях, находятся в смеси с органическими кислотами, то орг. кислоты предварительно нейтрализуют. Так можно разделить соли органических кислот с органическими основаниями (антипирин, гексаметилентетрамин, кодеин и др.) и веществами, не образующими солей ни с кислотами, ни с основаниями.
3. Если вещества, растворимые в органических растворителях, находятся в смеси с основаниями, то они извлекаются из кислого раствора. Так разделяют основания и соли органических кислот (натрия-барбитал, натрия салицилат и бензоат, антипирин, кодеин, кофеин, гексаметилентетрамин).
4. Вещества, резко отличающиеся растворимостью в воде, разделяются обработкой водой и последующей фильтрацией.
5. Для разделения веществ, которые обладают близкими химическими свойствами и одинаковым отношением к растворителям, прибегают к какому-либо химическому процессу, который позволяет перевести вещество в новое производное, свойства которого позволят провести разделение по выше названным положениям. Например: из водного раствора, содержащего кофеин и следы фенаcetина, хлороформ извлекает кофеин только после кипячения раствора в присутствии кислоты. Фенаcetин переходит в соль фенетидина, нерастворимую в хлороформе (отличие от кофеина).
6. В тех случаях, когда смеси состоят из веществ одной группы, часто приходится проводить определение без разделения ингредиентов. Вещества, входящие в смесь можно определить по различным хими-

ческим свойствам. Так, натрия салицилат и натрия бензоат в сумме определяют методом кислотно-основного титрования, а затем салицилат определяют методом бромометрии и по разности бензоат натрия.

7. При разной основности, входящих в состав смеси ингредиентов их определяют при разных индикаторах. Так, смесь кислоты ацетилсалициловая и фенобарбитал определяется следующим образом: кислоту ацетилсалициловую определяют в присутствии метилового красного и в том же растворе продолжают титрование фенобарбитала по фенолфталеину.

При разработке нового метода анализа или усовершенствовании существующего необходимо решать следующие проблемы:

- сокращение времени проведения реакции;
- обеспечение растворимости ингредиентов;
- выбор доступных растворителей и реактивов.

Реакция, применяемая для количественного определения, должна заканчиваться за более короткий промежуток времени. При необходимости это время можно сократить следующими способами:

1. Повышение концентрации реактивов, реагирующих с функциональной группой, при анализе избыточного реагента, необходимо точно определить его избыток, так как результат вычисляется по разности сравнительно больших величин.
2. Повышение температуры реакции.
3. Применение более активных реагентов.
4. Применение катализаторов.

Если для какой-либо смеси имеется несколько методик анализа, то оптимальной будет та, которая дает возможность проводить анализ без разделения ингредиентов в одной или разных навесках, с применением доступных реактивов, малотоксичных реактивов, быстро и с достаточной точностью.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Определение понятия «лекарственная форма».
2. Классификация лекарственных форм.
3. Для конкретной лекарственной формы разработать:
 - способы идентификации ингредиентов;
 - предложить способы количественного определения с теоретическим обоснованием применяемых методик.

4. Написать формулы расчетов навесок ингредиентов в лекарственных формах при прописывании их в граммах и процентах.
5. Привести формулы расчета граммового и процентного содержания веществ в лекарственных формах.
6. На примере несложной лекарственной формы показать расчет абсолютного и относительного отклонения ингредиентов в анализируемой лекарственной форме.
7. Сделать вывод о качестве стандартизируемой лекарственной формы.

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 – 60 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 20 минут.

Практическая работа:

1. Студенты (в подгруппах по 2-3 человека) разрабатывают методику анализа одной лекарственной формы с теоретическим обоснованием.
2. Студенты апробируют разработанную ими методику.
3. Результаты анализа оформляют в виде протокола.

УИРС

Методика, разработанная и апробированная студентом, представляет собой работу полностью соответствующую требованиям УИРС.

Виды наглядности: таблицы, набор лекарственных форм для стандартизации.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для стандартизации лекарственных форм, вынесенных на занятие;
- 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. Латинские названия, синонимы, формулы строения и химические названия лекарственных веществ, входящих в состав лекарственных форм, вынесенных на данное занятие.
2. Использование физико-химических свойств, особенностей химического строения для обоснования качественного анализа и методов количественного определения.
3. Использование функционального анализа для идентификации и количественного определения ингредиентов, входящих в состав анализируемых лекарственных средств.
4. Контроль на стадии приготовления лекарственных средств.
5. Заключение о качестве лекарственного средства.
6. Контроль при оформлении и отпуске лекарственного средства.

№ 1 Анальгина 0,5
Фенацитина 0,5
Спазмолитина 0,03
Кофеина н/б 0,1
Димедрола 0,02

№ 5 Фенобарбитала 0,05
Темисала 0,05
Бромизовала 0,2
Кофеина н/б 0,2
К-ты глютаминовой 0,4

№ 2 Дибазола 0,02
Папаверина г/х 0,02
Барбамила 0,05
Теofilлина 0,1
Калия хлорида 0,15
Магния оксида 0,15

№ 6 Р-ра глюкозы 5% - 1000 мл
К-ты аскорбиновой 0,5
Натрия хлорида 4,0
Калия хлорида 6,0
Р-ра кальция хлорида 1% - 300 мл

№ 3 Р-ра гексаметилентетрамина 4,0 - 200мл
Натрия бромида 4,0
Калия йодида 4,0
Натрия салицилата 6,0

№ 7 Натрия тетрабората 0,4
Натрия гидрокарбоната 0,4

№ 4 Р-ра рибофлавина 0,2% - 10 мл
Калия йодида 0,05
Кальция хлорида 0,05
Натрия тиосульфата 0,005

Тестовые задания

1. Провизор-аналитик проводит идентификацию калия йодида. 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
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?
 - А. Фенильный радикал
 - В. Диметиламин
 - С. Третичный атом азота
 - Д. Хлористоводородную кислоту
 - Е. *Простую эфирную
3. Количественное определение дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в растворе проводят методом:
 - А. Комплексометрии
 - В. Фотоэлектроколориметрии
 - С. Неводного титрования
 - Д. Йодометрии
 - Е. *Алкалиметрии
4. Учитывая то, что водные растворы рибофлавина имеют желтую окраску, их количественно определяют методом фотоэлектроколориметрии при длине волны 445 нм. При этом определяют:
 - А. рН
 - В. Угол вращения
 - С. Константу диссоциации
 - Д. Интенсивность окраски
 - Е. *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
 - B. Серной
 - C. Фосфорной
 - D. Уксусной
 - E. Щавелевой
9. В качестве титрованного раствора при тиоцианатометрическом определении серебра нитрата провизор-аналитик использует раствор:
- A. Йодмоноклорида
 - B. *Аммония тиоцианата
 - C. Натрия нитрита
 - D. Калия бромата
 - E. Калия перманганата
10. Согласно приказу МЗ Украины № 812 от 17.10.12 г., физический контроль изготовленных в аптеке лекарственных форм заключается в проверке:

- A. *Общей массы или объема лекарственного средства, количества и массы отдельных дозированных единиц (не менее трех доз)
 - B. Цвета, запаха, однородности смешивания, качества укупорки лекарственного средства
 - C. pH раствора
 - D. Отсутствия механических включений
 - E. Наличия действующего вещества
11. Согласно приказу МЗ Украины № 812 от 17.10.12 г., органолептический контроль лекарственных средств является обязательным и 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
12. Укажите индикатор, который применяется при аргентрометрическом определении лекарственных средств по методу Фольгарда:
- A. Натрия эозинат
 - B. *Железо(III)-аммония сульфат (железоаммонийные квасцы)
 - C. Метилоранж
 - D. Фенолфталеин
 - E. Бромфеноловый синий
13. Укажите условия хранения субстанции кальция хлорида в условиях аптеки:
- A. В обычных условиях
 - B. При температуре 0-10 °С
 - C. В банках оранжевого стекла, предохраняя от света
 - D. Предохраняя от поглощения углекислоты
 - E. *Предохраняя от действия влаги в банках, залитых парафином
14. Укажите метод количественного определения йодидов в лекарственном средстве, содержащем также бромиды и хлориды щелочных и щелочноземельных металлов:
- A. Мора
 - B. Фольгарда
 - C. Гей-Люссака

- D. Фаянса
- E. *Кольтофа

15. При определении количественного содержания кислоты аскорбиновой в лекарственной форме провизор-аналитик использовал алкалиметрический метод. Объясните, на каких свойствах основано определение?
- A. *Кислотных
 - B. Амфотерных
 - C. Восстановительных
 - D. Окислительных
 - E. Основных
16. Идентификация глюкозы в растворе проводится нагреванием с медно-тартратным реактивом (реактивом Феллинга). Наблюдается образование осадка кирпично-красного цвета. На какую функциональную группу данная реакция?
- A. Кетонную
 - B. *Альдегидную
 - C. Амидную
 - D. Сложноэфирную
 - E. Карбоксильную
17. Укажите, какой титрованный раствор необходимо использовать при количественном определении раствора кальция хлорида:
- A. Калия бромат
 - B. Натрия гидроксид
 - C. Кислота хлористоводородная
 - D. Калия перманганат
 - E. *Натрия эдетат
18. Согласно приказу МЗ Украины № 812 от 17.10.12 г., срок хранения стерильной посуды, используемой при производстве (изготовлении) нестерильных лекарственных средств, составляет не более:
- A. *3-х суток
 - B. 5-ти суток
 - C. 3 часов
 - D. 12 часов
 - E. 48 часов

19. 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
20. Провизор-аналитик проводит анализ раствора глюкозы физико-химическим методом, измеряя угол вращения раствора. Укажите метод:
- A. Фотоэлектроколориметрия
 - B. УФ-спектрофотометрия
 - C. Рефрактометрия
 - D. Потенциометрия
 - E. *Поляриметрия
21. Согласно приказу МЗ Украины № 812 от 17.10.12 г., контролю при отпуске подвергаются лекарственные средства:
- A. Выборочно
 - B. Каждое 2-ое
 - C. Каждое 10-ое
 - D. Одно в смену
 - E. *Все приготовленные в аптеке
22. Лекарственная субстанция бромизовал по химической классификации относится к классу:
- A. *Ациклических уреидов
 - B. Простых эфиров
 - C. Аминов алифатического ряда
 - D. Ангидридов карбоновых кислот
 - E. Сложных эфиров
23. Укажите название гетероцикла, лежащего в основе структуры лекарственного вещества метилурацила:
- A. Пиридин
 - B. *Пиримидин
 - C. Пиперидин
 - D. Пиразин
 - E. Пиперазин

24. Основной химической структуры рибофлавина является гетероциклическая конденсированная система:
- A. Хинолина
 - B. Хиназолина
 - C. Акридина
 - D. Циклопентанпергидрофенантрена
 - E. *Изоаллоксазина
25. Название лекарственной субстанции «рибофлавин» происходит от латинских слов:
- A. Flos – цветок, recens - свежий
 - B. *Flavus – желтый, gibosum (моносахарид)
 - C. Flavus – желтый, arabinosum (моносахарид)
 - D. Flavus – желтый, rubens – красноватый
 - E. Flavus – желтый, ribes – смородина

Ситуационные задания

1. При качественном анализе лекарственной формы № 1 0,02-0,03 г смеси кипятят с 2-3 мл соляной кислоты в течение 2 минут, ощущается запах сернистого ангидрида, затем формальдегида; после охлаждения к реакционной смеси прибавляют 2-3 капли 10% NaNO_2 , часть этого раствора прибавляют к щелочному раствору β -нафтола; появляется красное окрашивание. Объясните, какие ингредиенты при этом определены и почему их можно определить без разделения смеси.
2. Димедрол в лекарственной форме № 1 качественно определяют без разделения смеси, но в отдельной навеске при прибавлении 1 капли концентрированной H_2SO_4 . Объясните и обоснуйте действия аналитика.
3. Количественное определение спазмолитина в ЛФ проводят в одной навеске, после определения димедрола и отмывания спазмолитина этанолом, упаривания этого извлечения, последующего растворения остатка после упаривания в хлороформе и титрования его 0,02 М. раствором натрия гидроксида при индикаторе фенолфталеине. Дайте теоретическое обоснование этого определения
4. Количественное определение барбамила и дибазола проводят после отделения их от других ингредиентов, используя их растворимость в 3-5 мл этанола. Затем доводят объем охлажденной водой до 20 мл. Этот объем делят на 2 части и в одной части методом аргентометрии определяют дибазол, в другой части методом ацидиметрии определяют барбамил.

Индикатор метилоранж, титрованные растворы используют 0,05 М. Дайте теоретическое обоснование действиям аналитика.

5. Объясните действия аналитика при качественном определении натрия бромида и калия йодида в одной навеске в прописи № 3. Приведите уравнения химических реакций.
6. Обоснуйте определение суммы салицилата и гексаметилентетрамина в смеси № 3, а затем натрия салицилата и гексаметилентетрамина.
7. Обоснуйте количественное определение кальция хлорида в лекарственной форме № 4, учитывая его проведение без разделения ингредиентов. Приведите химизм реакций и необходимые расчеты.

Задачи

1. Рассчитайте массу порошка по прописи № 1, найдите массу анализируемых порошков, определите абсолютное и относительное отклонение.
2. Рассчитайте граммное содержание дибазола в прописи № 1, если на титрование навески порошка 0,15 г ушло 1,5 мл 0,1 М азотнокислого серебра. Сделайте вывод о качестве лекарственной формы.
3. На титрование 15 мл разведения из навески 5 мл 50 мл (разведение) ушло 16 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты (сумма натрия салицилата и гексаметилентетрамина), на титрование салициловой кислоты ушло 9,2 мл 0,1 М натрия гидроксида. Рассчитайте граммное содержание гексаметилентетрамина и натрия салицилата. Сделайте вывод о качестве лекарственной формы.
4. Рассчитайте навеску натрия тиосульфата на 5 мл 0,01 М раствора йода в прописи № 4.
5. Масса порошка по прописи № 7 составляет 1,006 г. Аналитик после проведения качественного определения установил, что масса ингредиентов равна 0,980 г. Найдите отклонения в массе и сделайте вывод о качестве лекарственной формы.

Литература

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия в 2-х частях: Изд. третье, перераб. и доп. - Пятигорск, 2003. - 714 с.
2. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Х.: "РІРЕГ", 2001. - 672 с.

3. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Х.: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
4. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Х.: ДП "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. - Доповнення 2. - 2008. - 620 с.
5. Максютин Н.П. Методы анализа лекарств. Киев «Здоров'я», 1984. - 222 с.
6. Максютин Н.П. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. Киев «Здоров'я», 1976. - 247 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд. - М.: «Новая Волна», 2005. - 1200 с.
8. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия в 2-х томах. -Изд. 2-е перераб. и доп. - М.: "Медицина", 1976. - 824с.
9. Мелентьева Г.А., Антонова Л.А. Фармацевтическая химия. - М.: Медицина, 1985. - 480с.
10. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам: В 4-х частях. - Рязань, 1981.
11. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / Безуглый П.А., Болотов В.В., Гриценко И.С. и др.; Под ред. Черных В.П. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
12. Практическое руководство по фармацевтической химии / Под ред. Сенова П.Л. — М.: Медицина, 1987.
13. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Архипова А.В., Коваленко Л.И., Кочерова А.Н. и др.: Под ред. Сенова П.Л. - М.: Медицина, 1978. - 360 с.
14. Фармацевтична хімія / Під ред. Безуглого П.О. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 236 с.
15. Фармацевтическая химия: Учеб. пособ. / Под ред. Арзамасцева А.П. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 640с.

Занятие 6

Тема занятия. Модульный контроль по стандартизации лекарственных средств (темы 1 – 5).

Учебное время: 4 часа.

Учебная цель: контроль уровня знаний.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут.
2. Контроль уровня знаний:
 - 2.1. Тестовый контроль – 60 минут;
 - 2.2. Картированный контроль – 20 минут;
 - 2.3. Устный опрос – 40 минут.
3. Проверка оформления протоколов – 30 минут.
4. Подведение итогов занятия – 20 минут.

Вопросы для подготовки к модульному контролю

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. 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. Стандартизация парфюмерно-косметических средств отечественного и зарубежного производства. Нормативно-техническая документация, методические рекомендации Госстандарта Украины «Типовое построение технических условий».
12. Общие фармакопейные методы исследования лекарственных средств – определение:
 - Ø растворимости,
 - Ø потери в массе при высушивании,
 - Ø температуры плавления,
 - Ø температуры кипения,

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

13. Контрольно-аналитическая лаборатория и Государственная служба по лекарственным средствам в системе Государственного контроля качества в Украине.
14. Порядок контроля качества лекарств в лаборатории на всех этапах. Изъятие, регистрация, анализ, заключение, оформление необходимой документации.
15. Химические константы и их значение для качественного и количественного анализа лекарственных веществ:
- ü ацетильное число;
 - ü йодное (бромное) число;
 - ü кислотное число;
 - ü число нейтрализации;
 - ü число омыления;
 - ü эфирное число.
16. Для конкретной лекарственной формы разработать:
- ü способы идентификации ингредиентов;
 - ü предложить способы количественного определения с теоретическим обоснованием применяемых методик.
17. Написать формулы расчета 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 содержания ингредиентов в анализируемой лекарственной форме (приказ МЗ Украины № 812 от 17.10.12 г).
20. Определение понятия «Таблетки» и классификация таблеток согласно ГФ Украины. Состав таблеток: действующие и вспомогательные вещества, их роль. Факторы, влияющие на основные показатели качества таблеток: механическую прочность, распадаемость, среднюю массу.
21. Требования, предъявляемые к качеству таблеток и показатели, определяемые при проведении контроля:
- ü определение средней массы и однородности дозированных единиц или однородности массы/однородности содержания;
 - ü определение потери в массе при высушивании, сопутствующих примесей, остаточных количеств органических растворителей;
 - ü испытание таблеток на растворение и распадаемость, степень диспергирования (для диспергируемых таблеток);
 - ü определение средней массы таблеток;

- определение истираемости таблеток;
 - определение талька и аэросила;
 - количественное определение действующих веществ в таблетке;
 - маркировка и хранение таблеток.
22. Определение понятия «Парентеральные лекарственные средства» и их классификация согласно ГФ Украины. Требования ГФУ к парентеральным лекарственным средствам. Стабилизация инъекционных растворов. Требования, предъявляемые к ампульным ЛС.
23. 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.
24. Контроль стерильности парентеральных лекарственных средств. Метод мембранной фильтрации, метод прямого посева.
25. Определение бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест): метод гелеобразования, полуколичественный метод гелеобразования, турбидиметрический кинетический метод, кинетический метод с использованием хромогенного пептида, метод конечной точки с использованием хромогенного пептида.
26. Глазные лекарственные средства и их классификация. Требования, предъявляемые к качеству глазных лекарственных средств и показатели, определяемые при проведении контроля мягких глазных лекарственных средств; глазных вставок; глазных примочек; сухих лекарственных средств, предназначенных для изготовления глазных капель.
27. Определения понятия мягкие лекарственные средства согласно ГФУ. Классификация мягких лекарственных средств: по сродству к воде; по способности абсорбировать воду и механизму ее абсорбции; типу дисперсных систем; реологическим свойствам; по концентрации действующих веществ и вспомогательных веществ.
28. Основные показатели, по которым контролируют качество мягких лекарственных средств:
- описание;
 - идентификация;

- однородность;
 - размер частиц;
 - герметичность упаковки;
 - рН;
 - кислотное число и перекисное число;
 - масса содержимого упаковки;
 - микробиологическая чистота;
 - количественное определение.
29. Определение металлических частиц в глазных мазях. Дополнительные показатели необходимые для контроля качества мазей, применяемых в косметологии.
30. Анализ лекарственных форм.
Количественное определение йодидов в лекарственной форме:
Раствор кальция хлорида 10% - 100 мл
Натрия бромида - 1,0
Калия йодида - 0,3
31. Привести возможные варианты количественного определения мази сульфациловой 3%.
32. Привести формулы расчета навески, граммового и процентного содержания аскорбиновой кислоты в лекарственной форме:
Кислоты аскорбиновой - 0,1
Глюкозы - 0,5
если на титрование кислоты аскорбиновой израсходовано 1,4 мл 0,1 М раствора NaOH. Навеска взятой на титрование лек. формы составила 0,05 г.
33. Какими химическими и физическими методами можно количественно определить глюкозу в лекарственных формах?
Кислоты аскорбиновой - 0,1
Глюкозы - 0,5

Глюкозы - 0,2
Натрия хлорида - 0,054
Воды - до 10 мл

Занятие 7

Тема занятия: Система сертификации, стандартизации и контроля качества парфюмерно-косметических средств в Украине. Характеристика ДСТУ, ISO, ТУ, ГОСТ, ОСТ и др. Термины и определения парфюмерно-косметической продукции.

Учебное время: 4 часа.

Учебная цель. Изучить систему организации стандартизации, сертификации и контроля качества парфюмерно-косметических средств в Украине на основании положений нормативно-технической документации (ДСТУ, ТУ, ГОСТ).

Студент должен знать

1. Определение понятия «сертификация», ее виды.
2. Этапы сертификации системы качества.
3. Этапы проведения проверки системы качества.
4. Порядок обследования производства во время проведения сертификации продукции.

Характеристика ДСТУ, ТУ, ГОСТ, используемых при стандартизации и сертификации парфюмерно-косметических средств

Использование физических, физико-химических и химических методов при стандартизации парфюмерно-косметических средств.

Сертификация систем качества проводится органом по сертификации систем качества, аккредитованным в системе УкрСЕПРО, а в случае их отсутствия – организациями, которым решением Держстандарта поручено выполнение этих функций.

Главным институтом в системе Государственного Комитета Украины по вопросу технического урегулирования и потребительской политики относительно разработки научно-методических и организационных основ сертификации продукции, систем качества является Украинский научно-исследовательский институт стандартизации, сертификации и информатики (УкрНДІССІ).

Сертификация систем качества проводится в соответствии с ДСТУ 3413-96 по заявке производителя продукции, решением органа по сертификации продукции, как это предусмотрено схемой (моделью) сертификации, а также по требованиям независимых организаций, которым государством поручена оценка систем управления качеством поставляемой продукции (Приложение 1).

Сертификация продукции - процедура, с помощью которой третья (независимая) сторона, дает письменную гарантию того, что продукция отвечает требованиям нормативных документов, действующих в Украине.

Работы по сертификации продукции выполняются в соответствии с ДСТУ 3413-96, на основании заявки производителя или продавца. К заявке на сертификацию продукции прилагается нормативно-техническая документация, в соответствии с перечнем (Приложение 2). В процессе сертификации определяется соответствие параметров продукции требованиям безопасности и другим требованиям нормативных документов, действующих в Украине.

Во всех случаях производятся сертификационные испытания продукции, составляют государственные стандарты Украины (список стандартов приведен в литературе).

При сертификации **единичного изделия или партии продукции** сертификат выдается на конкретные заявленные изделия. В этом случае в сертификате указываются заводские номера сертифицированного оборудования.

При сертификации **продукции, выпускаемой серийно**, сертификация производится с посещением производства комиссией (обследование или аттестация производства, либо сертификация системы качества производства). Для некоторых видов продукции возможно применение модели сертификации с анализом документации, предоставленной заявителем (в т. ч. при постановке продукции на производство) и без проведения обследования производства, но в этом случае необходимо предоставление дополнительной документации, характеризующей систему качества производства (перечень устанавливается отдельно для конкретной продукции).

Сертификация подразделяется на **добровольную** и **обязательную**.

Добровольная сертификация производится по частной инициативе заявителей (производителей, поставщиков, продавцов).

Обязательная сертификация подтверждает только обязательные требования, установленные законом (например, продукция и услуги обязаны проходить сертификацию на безопасность).

Этапы сертификации системы качества

- предварительная (заочная) оценка системы качества;
- окончательная проверка и оценка системы качества;
- оформление результатов проверки;
- технический надзор сертифицированной системы качества.

1. Предварительная (заочная) оценка системы качества

Осуществляется для определения целесообразности проведения продолжения работ по сертификации системы качества и разработки программы проверки.

Параллельно с анализом предоставленных материалов проводится **сбор и анализ дополнительных данных о качестве выпускаемой предприятием продукции**, из независимых источников (данные территориальных центров Держстандарта, товариществ потребителей, отдельных потребителей и т.д.).

Заканчивается проверка составлением письменного вывода «Исходные данные для предварительной оценки системы качества» (см. Приложение 3).

2. Окончательная проверка и оценка системы качества

Проводится согласно разработанному на предыдущем этапе плану, который содержит следующие данные:

- цель и сфера проверки;
- состав комиссии;
- дата и место проведения проверки;
- перечень документов, на соответствие которым проводится проверка;
- перечень проверяемых структурных подразделений;
- названия элементов системы качества;
- распределение обязанностей между членами комиссии;
- источники информации о качестве продукции;
- ориентировочные сроки проведения каждого из основных мероприятий проверки;
- требования о конфиденциальности информации;
- перечень организаций, которым предоставляется отчет о проверке.

Программа и методика проверки разрабатываются с учетом требований ДСТУ 3414. Для выполнения программы проверки, в случае необходимости, разрабатываются следующие формы документов:

- перечни контрольных вопросов;
- формы регистрации наблюдений;
- документирования вспомогательных данных, подтверждающих выводы аудиторов.

3. Этапы проведения проверки системы качества:

- проведение предварительного совещания;
- проведение обследования;
- проведение заключительного совещания;
- подготовка отчета к проверке.

Предварительная оценка. На этом этапе комиссией направляется опросная анкета стандарта и перечень материалов и документов о сертифицируемой продукции, которые необходимо предоставить комиссии вместе с заполненной анкетой.

По результатам предварительной оценки комиссия делает вывод, в котором приводятся результаты анализа данных опросной анкеты.

В случае позитивного вывода комиссия составляет программу обследования производства. Программа должна содержать объекты проверки, включающие элементы системы качества в соответствии с требованиями ДСТУ ИСО 9002.

Вступительное совещание проводится в начале работы комиссии на производстве, в нем принимают участие все члены комиссии, руководство и персонал предприятия. Во время совещания рассматриваются следующие вопросы:

- представление членов комиссии;
- цель задания проверки, программа обследования;

-формы общения членов комиссии с руководством и персоналом; подготовка и предоставление комиссии необходимых документов, материалов, справок и т.д.

Проверка способности производства обеспечивать производство продукции, отвечающей требованиям, проводится путем анализа:

- нормативных документов;
- технической документации (конструкторской, технологической, программной и т.д.);
- рабочей документации (протоколы испытаний);
- отчетов службы контроля качества, планы контроля, рабочие журналы, формы регистрации наблюдений, карты статистического регулирования процессов и пр.);
- соответствия и состояния средств технологического оснащения;
- соответствия и состояния испытательного оборудования, средств контроля и измерительной техники;
- соответствия подготовки персонала.

Все данные, полученные в ходе проверки, должны документироваться.

Заключительное совещание проводится в последний день проверки. До ведома руководства предприятия и работников, привлекаемых для проведения проверки, доводятся: замечания комиссии, выводы комиссии о состоянии производства сертифицируемой продукции, рекомендации комиссии.

4. Оформление результатов проверки

В результате проверки и оценки системы качества возможны следующие основные выводы:

- система полностью отвечает нормативным документам на системы качества;
- система в целом отвечает нормативным документам, однако выявлены некоторые незначительные несоответствия которые могут быть устранены достаточно быстро (в срок до шести месяцев);
- система имеет серьезные несоответствия, которые могут быть устранены только в результате доработки на протяжении продолжительного периода времени.

В случае положительного вывода комиссии, орган по сертификации оформляет сертификат установленного образца.

5. Технический надзор сертифицированной системы качества.

Технадзор за сертифицированными системами качества проводится органом по сертификации на протяжении всего срока действия сертификата.

По результатам технадзора орган по сертификации может **приостановить** действие сертификата в следующих случаях:

- выявление несоответствия системы качества требованиям - стандартов на системы качества;
- наличие обоснованных претензий потребителей данной продукции;
- выявление неправильного использования сертификата;
- выявление нарушений правил или процедур, установленных органом по сертификации.

6. Порядок обследования производства во время проведения сертификации продукции

Необходимость проведения обследования производства определяется органом по сертификации с согласия заявителя во время принятия решения по заявке на сертификацию продукции.

Порядок обследования производства во время проведения сертификации продукции, процессов, услуг в системе УкрСЕПРО устанавливается органом по сертификации продукции с учетом требований этого стандарта и особенностей производства конкретной продукции.

Проверку способности производства обеспечивать производство продукции, отвечающей требованиям, проводят путем анализа:

- нормативных документов;
- методик (процедур) проведения работ, инструкций и т.д.;
- рабочей документации (протоколы испытаний, отчеты службы контроля качества, планы контроля, рабочие журналы, формы);
- регистрации наблюдений, карты статистического регулирования процессов и пр.);
- соответствия и состояния средств технологического оснащения;
- соответствия и состояния испытательного оборудования, средств контроля и измерительной техники;
- соответствия подготовки персонала.

Объектом обязательной сертификации может быть любая парфюмерно-косметическая продукция, идентифицированная должным образом, предназначенная для реализации в Украине, требования к качеству и безопасности которой установлены на территории Украины.

В соответствии с приказом «Государственного комитета Украины по вопросам технического регулирования и потребительской политики» №28 от 01.02.2005 "Об утверждении перечня товаров, и перечня работ и услуг, подлежащих обязательной сертификации" в Украине подлежат обязательной сертификации:

- шампуни;
- средства для окраски волос (краски, оттеночный шампунь), восстановители цвета волос;
- мыла жидкие (средства гигиены);
- средства для укладки волос и завивки.

Объектом добровольной сертификации может быть любая парфюмерно-косметическая продукция:

- парфюмерия (духи, туалетная вода, одеколоны, дезодоранты, в том числе шариковые, и т. д.);
- средства косметические для ухода за кожей лица, тела, рук (крема, молочко, скрабы, лосьоны и т. д.);
- гель для душа, средства для принятия ванн (пена, масло для ванны и пр.); мыло туалетное;
- средства для ухода за волосами (кондиционеры, бальзамы, лосьоны, гели

для укладки, лаки, муссы и т. д.);

-шампуни для волос;

-средства косметические красящие для волос;

-декоративная косметика;

-под макияж (тональный крем, пудра, румяна и пр.);

-для глаз (тушь для ресниц, тени для век, подводки, карандаши и пр.);

-для губ (помада, блеск для губ, карандаш и пр.);

-для маникюра и педикюра (лак для ногтей, жидкость для снятия лака, масло для кутикулы и др.).

Стандартизация и контроль качества парфюмерно-косметических средств проводится в соответствии с НТД на каждый вид конкретной продукции. В качестве стандарта в Украине используются ДСТУ, разработанные Техническим комитетом стандартизации «Продукция парфюмерно-косметической промышленности» по указанию «Держспоживстандарту України» ГОСТ, ТУ и др.

Кроме стандартов, регламентирующих контроль качества конкретных видов парфюмерно-косметической продукции, используются отдельные стандарты, измерения физических, органолептических, химических и физико-химических показателей:

ГОСТ 12988.0-91 Изделия парфюмерно-косметические. Правила приемки, отбор проб, методы органолептических испытаний;

ГОСТ 29188.4-91 Изделия косметические. Методы определения воды и летучих веществ или сухого вещества;

ГОСТ 29188.2-91 Изделия косметические. Метод определения водородного показателя pH;

ГОСТ 29188.3 Изделия косметические. Метод определения стабильности эмульсии и др.

Национальный стандарт Украины (ДСТУ) включает в себя разделы:

Сфера применения – указывается вид продукции, состав и назначение.

Нормативные ссылки – приводятся литературные источники, используемые при разработке методик исследования, технические условия составных компонентов и сырья для получения данного вида продукции, технические требования к реактивам, титрованным растворам, лабораторной посуде и оборудованию для физико-химических методов исследования, правилам охраны природы и техники безопасности, видам упаковочного материала и др.

Термины и определение понятий- в стандартах используются термины и соответствующие им названия согласно ДСТУ 2423, ДСТУ 2472, ДСТУ 2575.

Классификация – проводится в зависимости от назначения, вида продукции, его состава и применения.

Общие технические требования - указываются общие физические свойства, в виде таблицы отмечают органолептические показатели (цвет, внешний вид, запах, иногда вкус), определение физических показателей (показатель преломления, массовая доля воды, термостабильность, коллоидная стабильность и др.) При необходимости приводится таблица

микробиологических показателей со ссылками на разработанные методики определения.

Требования по безопасности – обращается внимание на соблюдение требований стандарта относительно содержания вредных веществ в воздухе производственного помещения, выполнению правил технологического процесса, мер пожарной безопасности, наличие индивидуальных средств защиты, информированности производственного персонала.

Требования к охране окружающей среды – осуществление контроля за выбросами вредных веществ в атмосферу (согласно ДСП 201), соблюдение требований по утилизации промышленных отходов, защиты грунтовых вод от загрязнений и др.

Маркировка, упаковка, транспортирование и хранение – ДСТУ 5010:2008 регламентирует правила и требования по упаковке, маркировке, хранению парфюмерно-косметических средств в зависимости от назначения, состава, консистенции, формы выпуска, физических и химических свойств.

Обозначается минимальный срок годности, используя термины: использовать до... (месяц, год), срок годности... (месяцев, лет).

Методы контроля – приводятся описание методов контроля, или ссылка на известную методику согласно ГОСТ, приводятся формулы расчетов, порядок обработки результатов. В процессе исследования используются физические, физико-химические и химические методы, приведенные в ГФУ и другой АНД. Для контроля многокомпонентных парфюмерно-косметических средств используются видоизмененные методики с применением методов разделения по растворимости, экстракции отдельных компонентов и др.

Гарантия производителя – производитель гарантирует соответствие качества средства этого стандарта при условии соблюдения правил транспортировки и условий хранения. Срок годности устанавливает предприятие-производитель по согласованию с Министерством здравоохранения Украины.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Сертификация парфюмерно-косметической продукции в системе УкрСЕПРО.
2. Этапы проверки системы качества парфюмерно-косметических средств и их производства.
3. Структура ДСТУ и других нормативных документов.
4. Методы исследования, применяемые для стандартизации парфюмерно-косметических 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 – 60 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 20 минут.

Практическая работа

Студент знайомиться з нормативними документами, їх структурою, змістом; основні положення реферує в тетрадь.

Види наглядності: Нормативно-правова документація, ДСТУ, ГОСТ, ТУ.

Литература

ГОСТ 29188.0-91. Изделия парфюмерно-косметические – правила приёмки, отбор проб, методы органолептических испытаний

ДСТУ 3411-96. Система сертифікації УкрСЕПРО. Вимоги до органів з сертифікації продукції та порядок їх акредитації

ДСТУ 3413-96. Система сертифікації УкрСЕПРО. Порядок проведення сертифікації продукції

ДСТУ 3414-96. Система сертифікації УкрСЕПРО. Атестація виробництва. Порядок проведення

ДСТУ 3417-96. Система сертифікації УкрСЕПРО. Процедура визнання результатів сертифікації продукції, що імпортується

ДСТУ 3419-96. Система сертифікації УкрСЕПРО. Сертифікація систем якості. Порядок проведення

ДСТУ 3420-96. Система сертифікації УкрСЕПРО. Вимоги до органів з сертифікації систем якості та порядок їх акредитації

ДСТУ 3957-2000. Система сертифікації УкрСЕПРО. Порядок обстеження виробництва під час проведення сертифікації продукції

ДСТУ 2472-94. Продукція парфюмерно косметична. Терміни та визначення

ДСТУ 3410-96. Система сертифікації УкрСЕПРО. Основні положення

ЗАЯВКА

на проведение сертификации системы качества производства в Системе
УкрСЕПРО

1. _____
(название организации-заявителя, поставщика, адрес)

_____ Г. _____ Ул. _____

в лице _____
(ФАМИЛИЯ, ИМЯ, ОТЧЕСТВО, ДОЛЖНОСТЬ РУКОВОДИТЕЛЯ)

просит провести сертификацию системы качества.

2. СВЕДЕНИЯ О СИСТЕМЕ КАЧЕСТВА И О ПРОИЗВОДСТВЕ ПРОДУКЦИИ.

2.1. Год и месяц внедрения системы качества _____ на
(название продукции, тип, вид марка)

код ОКП

--	--	--	--	--	--

 код ТН ВЭД

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

что удовлетворяет требования стандарта _____

_____ (обозначение и название стандарта на систему качества)

2.2. Функционирование системы качества контролируется путем проведения регулярных внутренних проверок. Эффективность системы качества оценивается на основании анализа результатов проверок.

2.3. Общее описание системы качества содержится в таких основных документах:

_____ 2.4. Обозначение и название стандарта (государственное, межгосударственного, международного), на соответствие которому предусмотрен проверить (оценить) систему качества _____

2.5. НАЗВАНИЕ ПРОДУКЦИИ, ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ КОТОРОЙ ПРЕДУСМОТРЕНО ПРОВЕРИТЬ (ОЦЕНИТЬ) СИСТЕМУ КАЧЕСТВА _____

2.6. Обозначение стандарта(тов) или других нормативных документов, в соответствии с которыми выпускается продукция _____

ЗАЯВИТЕЛЬ ОБЯЗУЕТСЯ:

Выполнять все условия, правила, нормы и процедуры проведения сертификации;

Обеспечивать стабильность эффективного функционирования системы качества на период действия сертификата на систему качества

3. Дополнительные сведения: _____

4. Платежные документы, платежные реквизиты

5. Подписи

Занятие 8

Тема занятия. Общие методы исследования, рекомендуемые государственными стандартами Украины для контроля качества парфюмерно-косметических средств: определение внешнего вида, цвета, запаха, влаги, летучих веществ, щелочности, глицерина, спирта этилового, йодного числа, хлоридов, пенообразующей способности, термостабильности и др.

Учебное время: 4 часа.

Учебная цель: Освоить основные физические, химические и физико-химические методы стандартизации и контроля качества лекарственных и парфюмерно-косметических средств.

Студент должен знать:

- Ø теоретическое обоснование физических и химических констант лекарственных и парфюмерно-косметических средств;
- Ø значение физических и химических констант для стандартизации и контроля качества лекарственных и парфюмерно-косметических средств.

Студент должен уметь:

- Ø пользоваться необходимой нормативно-технической документацией в процессе разработки стандартов качества лекарственных и парфюмерно-косметических средств;
- Ø осуществлять отдельные определения, указанные в стандартах качества лекарственных и парфюмерно-косметических средств;
- Ø определять физические показатели лекарственных и парфюмерно-косметических средств (температура плавления, кипения, застывания, индекс рефракции, удельное оптическое вращение, оптическая плотность, коэффициент распределения, водородный показатель, растворимость и др.);
- Ø использовать химические методы исследования лекарств и парфюмерно-косметических средств (титриметрических: кислотно-основное титрование в водных и неводных средах, аргентометрия, йодометрия, йодхлорметрия, нитритометрия, комплексонометрия, цериметрия; определение азота после минерализации серной кислотой и др.).

При описании лекарственных и парфюмерно-косметических средств используют понятие «константа». Константы подразделяются на физические и химические.

К физическим константам относят: молекулярную массу, плотность, температуру плавления, кипения, застывания, каплеобразования, показатель преломления, удельное оптическое вращение, растворимость и др.

Многие физические константы являются важным фактором установления идентичности исследуемых веществ.

Плотность - константа, определяемая для однородного вещества его массой в единице объема. Для характеристик обычно используют *относительную плотность*. Для жидких и твердых веществ обычно определяют плотность при температуре 20°C по отношению к плотности воды, измеренной при 4 °C (d_4^{20}).

Наиболее часто используют приборы для определения плотности - *ареометры* и *пикнометры*.

ГФУ в общей части приводит статью «2.2.5. Относительная плотность»

Температурой плавления вещества называют температуру, при которой его твердая фаза находится в равновесии с его собственным расплавом. Чистые вещества обладают четко выраженной температурой плавления, что может служить критерием их чистоты.

Незначительное загрязнение исследуемого вещества существенно понижает температуру плавления. Для установления идентичности веществ иногда проводят «*пробу смешанного плавления*».

Температуру плавления определяют различными способами. Наиболее простой способ, когда исследуемое вещество помещают в запаянный с одного конца капилляр, прикрепляют к шартику термометра и нагревают, отмечая температуру, при которой последняя твердая часть перейдет в жидкую фазу.

ГФУ в общей части приводит статью «Определение температуры плавления», где описаны: капиллярный метод, открытый капиллярный метод, метод мгновенного плавления и температура каплепадения.

Температура кипения

Температура, при которой жидкая фаза вещества находится в равновесии с паром, называется *температурой кипения*. Она зависит от давления. Обычно значения температур приводятся при 760 мм. рт. ст. (101 325 Па). Обычно за температуру кипения принимают интервал при перегонке веществ.

ГФУ в общей части приводит статьи «2.2.12. Температура кипения» и «2.2.11. Температурные границы перегонки».

Методы приёмки, отбор проб, методы органолептических испытаний (внешний вид, цвет, запах). ГОСТ 29188.0-91, ДСТУ 5009:2008.

Общие технические условия (ДСТУ) для всех парфюмерно-косметических средств предусматривает правила приемки и, отбор проб, методы органолептических испытаний .

Приёмка

Парфюмерно-косметические изделия принимают партиями. За партию принимают количество одноименной продукции, выработанное за одну смену и оформленное одним документом о качестве с указанием: наименование предприятия изготовителя, подчиненности и местонахождения; код изготовителя и его товарный знак (если он есть); наименование продукции, номера, артикула; размера партии (в кг или кубических сантиметрах); номер партии; обозначение нормативного документа на ПК изделие; даты изготовления (месяц, год); срок годности (в месяцах).

Проверке соответствия упаковки и маркировки по нормативным документам подлежат 3% упаковочных единиц, отобранных из разных мест партии, но не менее чем на трёх упаковочных единицах

Если в выборке более 3% изделий не соответствуют нормативным документам по упаковке и маркировке, проводят повторную проверку по удвоенной выборке.

Отбор проб

В зависимости от консистенции органолептические показатели определяют для таких групп парфюмерно-косметических средств:

- жидкой консистенции (жидкости, жидкие эмульсии, суспензии, гели);
- густой консистенции (кремо-, геле-, пасто-, воскоподобные);
- твёрдой консистенции (кристаллические, порошкообразные, компактные).

Для проверки ПК средств по органолептическим и физико-химическим показателям из отобранных упаковочных единиц проводят выборку в соответствии с таблицей 1.

Таблица 1

Минимальный размер выборки для определения органолептических и физико-химических показателей

ПК изделие	Объем партии (количество упаковочных единиц), шт	Минимальный размер выборки, шт
Жидкой консистенции	До 1000 Больше чем 1000	6 5 (из каждой тысячи)
Твёрдой консистенции	До 20000 Больше чем 20000	10 3 (из каждых 5000)
Густой консистенции	До 1000 Больше чем 10000	6 3 (из каждых 5000)

Масса и объем объединенной пробы необходимо определять в нормативной документации на конкретную форму ПК продукции. Посуда для объединённой пробы должна быть стеклянной, чистой, сухой, без постороннего запаха, емкостью большей размера пробы от 5% до 10%.

Отбор проб для проведения микробиологических исследований проводится аналогично, но с некоторыми дополнениями. Пробы для определения микробиологических показателей отбирают до отбора проб для определения органолептических и физико-химических показателей, с соблюдением правил асептики для того чтобы избежать вторичного микробного загрязнения образца. Проба, отобранная от отдельной упаковки является точечной. Точечные пробы объединяют, перемешивают, что составляет объединенную пробу, которая состоит из разных точечных проб.

Усредненную совокупную пробу отбирают из образцов с неповреждённой упаковкой. Перед раскрытием упаковки, место соединения колпачка или крышки со склянкой протирают тампоном, смоченным этиловым спиртом.

Пробу отбирают в отдельном боксе вблизи пламени горелки стерильным пинцетом, помещают в широкогорлую стерильную колбу и закрывают ватно-марлевый пробкой. Первую порцию в количестве 10 % содержания упаковки отбирают в отдельную склянку и выбрасывают.

Методы органолептических исследований

К органолептическим показателям ПК продукции относят: внешний вид, цвет, однородность и запах.

Суть метода заключается в определении структуры и однородности ПК средства в хорошо освещённом помещении и визуальным оцениванием цвета испытуемого изделия в сравнении с стандартом-эталонном.

Проведение испытаний

Внешний вид, запах и прозрачность ПК изделий жидкой консистенции определяют просмотром пробы при дневном освещении или в отражённом свете электрической лампочки после. Для ПК средств, расфасованных в непрозрачные флаконы, пробу в количестве 30-50 мл выливают в прозрачный стакан и просматривают пробу на фоне листа белой бумаги.

Внешний вид, и цвет ПК средств густой консистенции определяют просмотром пробы образца, нанесённую тонким слоем на предметное стекло или лист белой бумаги.

Однородность (отсутствие комков и крупинок) определяют на ощупь лёгким растиранием пробы между пальцами.

Внешний вид и цвет ПК изделий твёрдой консистенции и упакованных в баночки и пеналы и компактных изделий декоративной косметики определяют просмотром изделия на поверхности стекла.

Обработка результатов

ПК средства жидкой консистенции считаются прозрачными, если при визуальном осмотре не обнаружено взвешенных и нерастворимых частиц.

Цвет испытуемого образца должен соответствовать цвету ПК изделия конкретного наименования.

Степень интенсивности цвета ПК изделий характеризуется как неокрашенный, слабо окрашенный, интенсивно окрашенный.

Определение запаха

Сущность метода заключается в органолептической оценке запаха исследуемого ПК образца в сравнении с запахом образца конкретного наименования.

Запах ПК средств жидкой консистенции (кроме шампуней) определяют органолептическим методом с использованием полоски плотной бумаги размером 10x160 мм, смоченной на 30 мм испытуемым веществом.

Определение запаха средств ухода за волосами проводят аналогично при температуре 40-45°C, а для хны и басмы 50-60 °C.

Запах порошкообразных изделий и изделий, имеющих консистенцию эмульсии, геля, желе, пасты, мази определяют органолептическим методом в пробе после определения внешнего вида.

Запах ПК средств густой и твердой консистенции определяют органолептически после нанесения на предметное стекло или на лист бумаги. Запах определяется периодически в течении 15 минут на расстоянии 40-60 мм. Запах испытуемого образца должен соответствовать запаху ПК изделия конкретного наименования.

Метод определения температуры каплепадения. ГОСТ 29188.1-91

Метод распространяется на косметические изделия на жировой и жиро-восковой основе.

Для определения температуры каплепадения используется прибор (см. рисунок).

Подготовка испытуемого продукта

С поверхности образца снимают верхнюю пленку (2-5мм) и в нескольких местах берут пробы от 0,5 до 1,0 г. Пробу помещают в фарфоровую чашку и нагревают до температуры, превышающей температуру каплепадения на 10-15°C.

Чашечку прибора заполняют расплавленным продуктом (избегать образования пузырьков воздуха) и выдерживают в термостате при температуре 20-22°C до застывания продукта и после этого чашку вставляют в гильзу термометра (ртутный шарик при этом погружается в продукт).

Термометр с чашечкой, заполненной продуктом, устанавливают при помощи пробки во внутренней пробирке в термостат в вертикальном положении так, чтобы нижний край чашечки находился на расстоянии 2,5 см от дна пробирки.

Проведение испытания

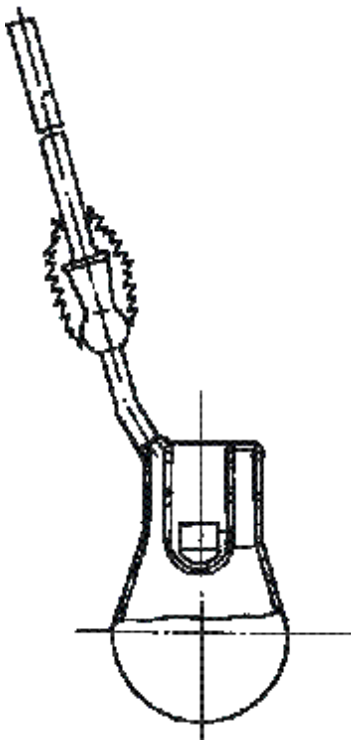
Прибор нагревают на электроплитке, регулируя так, чтобы температура повышалась не более чем на 1°C в минуту. Отмечают температуру при которой падает первая капля. Проводят не менее двух испытаний и вычисляют среднее арифметическое двух параллельных определений. Интервал суммарной погрешности измерения должен находиться в пределах 1°C.

Методы определения стабильности эмульсий, определение термостабильности. ГОСТ 29188.3.

Определение коллоидной стабильности

Метод определения коллоидной стабильности основан на разделении эмульсии на жировую и водную фазы при центрифугировании.

Две пробирки заполняют на 60-70% объема исследуемой жидкостью и взвешивают. Разность в массе пробирок с эмульсией не должна превышать 0,2г. Пробирки помещают в водяную баню или термостат и выдерживают 20 минут



при температуре 42-45°C, густые эмульсии, при температуре 22-25°C. Пробирки вынимают, насухо вытирают их с внешней стороны и устанавливают в гнёзда центрифуги.

Центрифугирование проводят в течение 5 минут при частоте вращения 100 в 1 секунду.

Пробирки вынимают и определяют стабильность эмульсии визуально или под микроскопом. Если только в одной пробирке наблюдают расслоение эмульсии, то повторяют испытание с новыми порциями эмульсии.

При определении стабильности жидких эмульсий, если не наблюдают четкого расслоения, содержимое пробирки осторожно выливают на лист белой плотной бумаги и отмечают наличие или отсутствие расслоения эмульсии.

Эмульсию считают стабильной, если после центрифугирования в пробирках наблюдают выделение не более 1 капли водной фазы или слоя масляной фазы не более 0,5 см.

Определения термостабильности (ГОСТ 29188.3)

Метод определения термостабильности эмульсии основан на разделении эмульсии на жировую и водную фазы при повышенной температуре.

Три пробирки заполняют более чем на половину эмульсией, следя за тем, чтобы не оставалось пузырьков воздуха закрывают пробками и помещают в термостат с температурой 40-42°C.

При определении термостабильности эмульсии типа вода-масло содержимое пробирок после 1 часа термостатирования осторожно перемешивают стеклянной палочкой для удаления воздуха. Эмульсии выдерживают в термостате 24 часа и затем определяют стабильность.

Определение водородного показателя, рН (ГОСТ 29188.2-91)

Потенциометрический метод определения водородного показателя рН основан на измерении разности потенциалов между двумя электродами (измерительным и сравнения), погруженными в исследуемую пробу.

Водородный показатель является количественной характеристикой кислотности среды. Он равен отрицательному десятичному логарифму концентрации свободных ионов Гидрогена (H^+) в растворе.

Это важнейшая характеристика кислотно-основных свойств: водных и спиртоводных растворов, применяемых в производстве парфюмерно-косметических средств.

При стандартизации парфюмерно-косметических средств находят применение два метода определения водородного показателя (рН): *индикаторный метод и потенциометрический.*

Индикаторный метод определения используется, когда необходимо быстро экспресс методом определить рН исследуемого раствора. Данный метод основан на применении кислотно-основных индикаторов. Наиболее часто используют индикатор метилоранж. При подкислении до рН=3,1, его водный раствор меняет цвет от желтого до оранжевого, в кислой среде раствор становится красным.

Для приблизительной оценки рН растворов (с точностью до единицы рН) применяют универсальный индикатор – смесь кислотно-основных

индикаторов, позволяющих определить значение рН от 1 до 10. Эту универсальную смесь наносят на бумагу, высушивают ее, смачивают исследуемым раствором и сравнивают полученную окраску с прилагаемой колориметрической шкалой рН.

При исследовании окрашенных и мутных парфюмерно-косметических средств определение рН проводят с использованием рН метра (потенциометра).

В косметических изделиях, имеющих жидкую консистенцию рН измеряют непосредственно в исследуемой жидкости.

В ПК средствах, имеющих густую консистенцию (крем типа масло-вода, зубные пасты, ополаскиватели, бальзамы и другие) рН измеряют в водном растворе с массовой долей продукта от 1 до 20%. Концентрацию раствора указывают в нормативно-технической документации на соответствующее изделие.

В ПК средствах таких как эмульсии типа вода-масло, измерение проводят в водной вытяжке: 10,0г помещают в стакан добавляют 90 мл воды, нагревают при перемешивании до полного разрушения эмульсии (выделение масляного слоя), охлаждают до комнатной температуры, отделяют водный слой и измеряют в нем рН.

Настройку прибора проводят по буферному раствору, значение рН которого лежит в диапазоне проводимых измерений.

За окончательный результат испытания принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных определений.

Допускаемое отклонение не должно превышать 0,1 единицы рН.

Метод определения воды и летучих веществ или сухого остатка (ГОСТ 29188.4)

Метод определения воды и летучих веществ или сухого вещества основан на высушивании пробы.

Для проведения испытания предварительно речной песок промывают водой, заливают раствором соляной кислоты на 24 часа. Затем песок промывают водой до нейтральной реакции по метиловому оранжевому и высушивают на воздухе. Высушенный песок просеивают через проволочное сито и прокалывают в муфельной печи при 500 °С в течение 5 часов.

Метод определения: в стаканчик для взвешивания со стеклянной палочкой и песком помещают навеску анализируемого продукта, взвешивают. Стаканчик с продуктом после тщательного перемешивания содержимого помещают в сушильный шкаф и высушивают при температуре 103-105 °С до постоянного веса.

Массовую долю воды и летучих веществ в процентах вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{m_2 - m_3}{m_2 - m_1},$$

Массовую долю сухого вещества в процентах вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{m_3 - m_1}{m_2 - m_1} \cdot 100,$$

где m_1 – масса стаканчика с песком и стеклянной палочкой, г;

m_2 – масса стаканчика с песком, стеклянной палочкой и продуктом до высушивания;

m_3 – масса стаканчика с песком, стеклянной палочкой и продуктом после высушивания.

За результат исследования принимают среднее арифметическое двух параллельных определений, допускаемое расхождение между которыми не должно превышать 1,0% - для продуктов с массовой долей воды и летучих веществ или сухого вещества более 50%; 0,5 % - для продуктов с массовой долей воды и летучих веществ или сухого вещества от 10 до 50%; 0,2% - для продуктов с массовой долей воды и летучих веществ или сухого вещества не менее 10%.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Физические константы, используемые для описания лекарственных веществ, косметических ингредиентов и парфюмерно-косметических средств.

2. Химические константы и их значение для качественного и количественного анализа лекарственных веществ и парфюмерно-косметических средств.

3. Особенности испытания парфюмерно-косметических средств согласно требованиям ГОСТ.

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 – 60 минут.

4. Итоговый контроль уровня знаний – 20 минут.

Практическая работа

Каждый студент на занятии проводит определение двух и более определений физико-химических показателей косметического средства по указанию преподавателя.

Контроль конечного уровня знаний проводится на основании результатов анализа и выводов о соответствии аналитической нормативной документации.

Виды наглядности: таблицы, ГОСТы, ГФУ, набор парфюмерно-косметических средств и косметических ингредиентов.

Реактивы и оборудование:

– набор реактивов, образцы косметических средств и лекарственных субстанций;

– рефрактометр, поляриметр, пикнометры, весы и разновесы.

Вопросы для самостоятельной подготовки

1. Методы определения физико-химических констант – плотности, температуры плавления, кипения и застывания, каплеобразования и каплепадения, показателя преломления, удельного оптического вращения, растворимости, водородного показателя, определение воды и летучих веществ.
2. Методы приемки, отбор проб, методы органолептических испытаний (внешний вид, цвет, запах) парфюмерно-косметических средств согласно ГОСТ 29188.0-91, ДСТУ 5009:2008.
3. Методы определения стабильности эмульсий, определение термостабильности согласно ГОСТ 29188.3.

Тестовые задания

1. Для определения плотности лекарственных и парфюмерно-косметических средств следует воспользоваться:
 - А. Вискозиметром
 - В. рН-метром
 - С. *Пикнометром
 - Д. Поляриметром
 - Е. Рефрактометром
2. Определение относительной плотности лекарственных и парфюмерно-косметических 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 натрия хлорида
3. Согласно ГФУ, при анализе лекарственного вещества следует проверять его растворимость в:
 - А. Воды очищенной
 - В. Кислотах и щелочах
 - С. Неполярных растворителях
 - Д. Воды очищенной и спирте этиловом
 - Е. *Растворителях, приведенных в соответствующей фармакопейной статье
4. В фармацевтическом анализе определение температуры плавления используется для установления:
 - А. Количества летучих веществ и воды в субстанции
 - В. Потери в массе при высушивании субстанции

- С. *Идентификации и степени чистоты субстанции
D. Количественного содержания действующего вещества
E. Устойчивости субстанции к внешним воздействиям
5. Укажите метод определения температуры плавления твердого лекарственного вещества, легко превращаемого в порошок:
A. Пикнометрический
B. *Капиллярный
C. Рефрактометрический
D. Потенциометрический
E. Турбидиметрический
6. Какой метод следует использовать для определения температуры плавления веществ, имеющих аморфную структуру, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды (жиры, воск, парафин, вазелин, смолы)?
A. Капиллярный метод
B. Метод мгновенного плавления
C. *Открытый капиллярный метод
D. Метод каплепадения
E. Метод полного расплавления
7. Укажите один из критериев фиксирования температуры плавления в открытом капиллярном методе, согласно требованиям ГФУ:
A. Вещество мгновенно начинает вспениваться
B. Изменяется окраска определяемого вещества
C. Появляется специфический запах расплавленного вещества
D. *Столбик вещества в капилляре начинает подниматься капиллярной трубкой или становится прозрачным
E. Вещество возгоняется
8. Согласно ГФУ, при определении температуры плавления субстанции лекарственного вещества методом мгновенного плавления используется прибор, металлический блок которого имеет:
A. *Высокую теплопроводность и не взаимодействует с испытуемым веществом
B. Низкую теплопроводность и взаимодействует с испытуемым веществом
C. Шероховатую рабочую поверхность
D. Низкую теплопроводность и шероховатую рабочую поверхность
E. Рабочую поверхность, устойчивую к коррозии, и низкую теплопроводность
9. При определении температуры каплепадения лекарственного вещества, согласно требований ГФУ, фиксирование температуры падения первой

- капли проводится не менее трех раз. Разность показаний термометра при этом не должна превышать:
- A. 1 °С
 - B. 5 °С
 - C. 6 °С
 - D. *3 °С
 - E. 10 °С
10. Важной константой лекарственных и парфюмерно-косметических средств является температура кипения. Какое условие необходимо соблюдать при ее определении?
- A. Температура воздуха 20 °С
 - B. Плотность воды 0,99703 г/см³
 - C. *Нормальное давление 101,3 кПа (760 мм. рт. ст.)
 - D. Наличие большого количества серийных растворов
 - E. Заданная величина рН
11. Определение температуры кипения при стандартизации лекарственных и парфюмерно-косметических средств проводят методом перегонки. Какое количество жидкости должно перегнаться при нагревании в течение 1 мин?
- A. 1 мл
 - B. *2-3 мл
 - C. 5 мл
 - D. 10-15 мл
 - E. 25 мл
12. Рефрактометрический метод анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств основан на:
- A. Способности веществ отклонять плоскость поляризации
 - B. Разной скорости распространения света в различных средах
 - C. Способности веществ рассеивать световую энергию
 - D. *Наблюдении предельных границ преломления или полного внутреннего отражения луча света при переходе из одной среды в другую
 - E. Способности веществ поглощать световую энергию
13. В анализе лекарственных и парфюмерно-косметических средств рефрактометр используется для измерения:
- A. *Показателя преломления
 - B. Оптической плотности
 - C. Угла вращения
 - D. Экстинкции
 - E. Температуры плавления

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

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

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

C. $C = \frac{n - n_0}{F}$
*

D. $C = \frac{A \cdot C_0}{A_0}$

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

15. Для определения показателя преломления лекарственных и парфюмерно-косметических средств следует использовать:

A. Полярограф

B. Потенциометр

C. Поляриметр

D. Спектрофотометр

E. *Рефрактометр

16. В анализе лекарственных и парфюмерно-косметических средств поляриметр используется для измерения:

A. Оптической плотности

B. Показателя преломления

C. *Угла вращения

D. Удельного вращения

E. Температуры плавления

17. Какая величина используется для идентификации вещества поляриметрическим методом?

A. *Удельное оптическое вращение

B. Угол вращения

C. Показатель преломления

D. Молярный коэффициент поглощения

E. Удельный показатель преломления

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

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

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

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

D. $C = \frac{n - n_0}{F}$

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

19. Установить удельное оптическое вращение вещества можно с помощью:
- A. Полярографа
 - B. *Поляриметра
 - C. Фотоэлектроколориметра
 - D. Рефрактометра
 - E. Спектрофотометра
20. Потенциометрический метод анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств основан на:
- A. Способности веществ отклонять плоскость поляризации
 - B. Наблюдении предельных границ преломления или полного внутреннего отражения луча света при переходе из одной среды в другую
 - C. Возникновении ЭДС между двумя электродами, составляющими гальванический элемент
 - D. Способности веществ избирательно поглощать световую энергию
 - E. *Определении точки эквивалентности по резкому изменению потенциала индикаторного электрода
21. В анализе лекарственных и парфюмерно-косметических средств потенциометр используется для измерения:
- A. Оптической плотности
 - B. Показателя преломления
 - C. Удельного оптического вращения
 - D. *рН среды и величины ЭДС
 - E. Показателя поглощения
22. Для определения водородного показателя растворов лекарственных и парфюмерно-косметических средств следует воспользоваться:
- A. Поляриметром
 - B. Рефрактометром
 - C. *Потенциометром
 - D. Полярографом
 - E. Спектрофотометром
23. Выберите реактив, с помощью которого можно подтвердить наличие фенольного гидроксила в структуре лекарственного вещества или косметического средства:
- A. *Раствор железа (III) хлорида
 - B. Раствор калия йодида
 - C. Раствор 2,4-динитрохлорбензола

- D. Раствор гидроксиламина
- E. Раствор натрия гидрокарбоната

Ситуационные задания

1. Какие химические реакции лежат в основе определения ацетильного числа (по ГФУ «Гидроксильное число (Метод А)»)?
2. Составить уравнения реакций ацелирования глицерина и этиленгликоля.
3. Объяснить назначение этиленгликоля при количественном определении глицерина по ГФУ методом перйодатометрии.
4. Йодное число масла какао 32 – 38. Какие высшие кислоты преобладают в составе масла какао?
5. Как изменяется температура кипения в ряду н-бутанол – изобутанол – трет-бутанол (увеличивается или уменьшается)? Чем это объяснить?
6. Привести формулу расчета концентрации при анализе методом рефрактометрии двухкомпонентной лекарственной формы, для которой концентрация одного из компонентов определена титриметрически.
7. Привести формулу расчета концентрации растворенного вещества в процентах (м/м) при поляриметрическом определении.

Задачи

1. Определить концентрацию 20% раствора натрия бромида рефрактометрически, если известно, что фактор пересчета для 20% раствора натрия бромида равен 0,00156, а индекс рефракции исследуемого раствора 1,3642.
2. Определить процентную концентрацию 10% раствора глюкозы поляриметрически, если угол вращения равен $9,2^\circ$ при длине трубки 2 дм. $[\alpha]_D^{20}$ глюкозы равна 52° (среднее из приводимых в ГФУ данных $51-53^\circ$).
3. Рассчитать число омыления бензонафтола, если навеска равна 0,3528. Омыление проводилось 50 мл 0,5 М раствором едкого кали. На обратное титрование избытка щелочи израсходовано 20,84 мл 0,5 М хлористоводородной кислоты с $K_{\text{т}} = 0,984$; при слепом опыте израсходовано 49,5 мл той же кислоты.
4. Рассчитать относительную плотность этанола и по алкоголеметрическим таблицам установить его содержание по массе и по объему, если масса пикнометра с водой 7,2274 г, масса пикнометра с испытуемой жидкостью (этанол) 6,9864 г, масса пустого пикнометра 6,0263 г.

Литература

15. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия в 2-х частях: Изд. третье, перераб. и доп. - Пятигорск, 2003. - 714 с.
16. ГОСТ29188.2-91. Изделия косметические. Метод определения водородного показателя рН. – Введ. 01.01.92. – М., 1991. – 3 с.
17. ГОСТ 29188.4-91. Изделия косметические. Метод определения воды и летучих веществ или сухого вещества. – Введ. 01.01.93. – М., 1992. – 4 с.
18. ГОСТ 29188.3-91. Изделия косметические. Метод определения стабильности эмульсий. – Введ. 01.01.93. – М., 1991. – 4 с.
19. ГОСТ 14618.8. Определение массовой доли глицерина. – Введ. 01.01.93. - М.,1991. – 4 с.
20. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - 672 с.
21. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
22. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: ДП "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. - Доповнення 2. - 2008. - 620 с.
23. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / Безуглый П.А., Болотов В.В., Гриценко И.С. и др.; Под ред. Черных В.П. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
24. Стандартизація, контроль якості та сертифікація парфумерно-косметичних засобів: Метод, реком. для студ. V курсу спец. «Технологія парфумерно-косметичних засобів» / Гриценко І.С., Друговіна В.В., Мильникова А.П. та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 52 с.
25. Фармацевтична хімія / Під ред. Безуглого П.О. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 236 с.
26. Фармацевтическая химия: Учеб. пособ. / Под ред. Арзамасцева А.П. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 640с.

Занятие 9

Тема занятия. Стандартизация парфюмерно-косметических средств согласно ДСТУ: определение глицерина, спирта этилового, йодного числа, натрия хлорида, щелочности, кислотного числа, карбонильного числа.

Учебное время: 4 часа.

Учебная цель: Освоить основные физические, химические и физико-химические методы стандартизации и контроля качества парфюмерно-косметических средств.

Студент должен знать:

- Ø теоретическое обоснование физических и химических констант лекарственных и парфюмерно-косметических средств;
- Ø значение физических и химических констант для стандартизации и контроля качества лекарственных и парфюмерно-косметических средств.

Студент должен уметь:

- Ø пользоваться необходимой нормативно-технической документацией в процессе разработки стандартов качества парфюмерно-косметических средств;
- Ø осуществлять отдельные определения, указанные в стандартах качества парфюмерно-косметических средств;
- Ø определять физические, физико-химические, химические показатели парфюмерно-косметических средств (определение глицерина, спирта этилового, йодного числа, натрия хлорида, щелочности, кислотного числа, карбонильного числа и др.);
- Ø использовать химические методы исследования парфюмерно-косметических средств (титриметрических: кислотно-основное титрование в водных и неводных растворителях, аргентометрия, йодометрия, йодхлорметрия, нитритометрия, комплексонометрия, цериметрия; определение азота после минерализации серной кислотой и др.).

Методы определения этилового спирта

1. *Газохроматографический метод определения этилового спирта (ГОСТ 29188.6-91)*

Настоящий метод распространяется на парфюмерно-косметические изделия и устанавливает газохроматографический метод определения этилового спирта в парфюмерно-косметических жидкостях, содержащих спирт.

Для определения крепости спирта в парфюмерно-косметических изделиях используют газовый хроматограф с детектором по теплопроводности (для анализа духов и одеколонов) и ионизации в пламени (для анализа лосьонов,

шампуней, средств для завивки волос, эликсиров и других, обеспечивающий работу в режиме 50—300 °С.

2. *Ареометрический метод определения концентрации спирта (ГОСТ 3639-79; ДСТУ 5008:2008)*

3. *Определение объёмной доли этилового спирта в жидкостях методом отгонки (ДСТУ 5008:2008).*

Определяют плотность исследуемой жидкости с помощью ареометра. Исследуемую жидкость помещают в мерную колбу (ёмкость 100 мл) для жидкости, которая содержит более 70% этилового спирта, используют мерные колбы ёмкостью 50 мл (см. ГФУ).

4. *Пикнометрический метод определения концентрации этилового спирта (см. ГФУ).*

Определение физико-химических показателей

Ацетильное число

Ацетильное число (А.ч.) - число мг гидроксида калия, необходимого для того, чтобы нейтрализовать уксусную кислоту, которая появляется при омылении одного грамма ацетилированного продукта. Это число - условная мера *свободных гидроксильных групп* в исследуемом веществе.

Ацетильное число вычисляют по формуле:

$$A.ч. = \frac{5,611 \cdot V}{a},$$

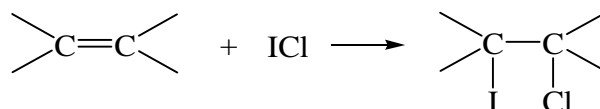
где V - объем 0,1 М раствора КОН; a - навеска ацетилированного продукта.

ГФ Украины в общей части приводит статью «2.5.3. Гидроксильное число (Метод А)».

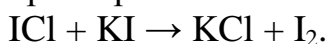
Йодное число

Йодное число (Й.ч.) - масса йода (г), присоединяющегося к 100 г органического вещества. Оно характеризует степень *непредельности* органических соединений. Эту константу используют при анализе жиров и высших непредельных карбоновых кислот. Зная йодное число, можно определить к какой группе принадлежит жир.

Для определения йодного числа прибавляют раствор ICl:



После завершения реакции прибавляют избыток KI, который реагирует с непрореагировавшим ICl с образованием йода:

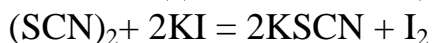


Образовавшийся йод оттитровывают натрия тиосульфатом. Параллельно проводят контрольный опыт.

Йодное число рассчитывают по формуле:

$$Й.ч. = \frac{1,269(V_2 - V_1)}{a}$$

Родановое число (Р.ч.) – количество йода, эквивалентное родану (в г), присоединяющемуся к 100 г органического вещества. Количество диородана (SCN)₂ определяют по избытку после добавления раствора калия йодида и титрования выделившегося йода раствором натрия тиосульфата.



Реакция диородана по двойным связям идет иначе чем реакция с галоидами. Насыщение роданом происходит не полностью, а строго селективно и родановое число часто не совпадает с йодным числом. Так, родановое число линоленовой кислоты равно двум третям его йодного числа, родановое число линолевой кислоты равно половине его йодного числа. Эти расхождения позволяют определить количественный состав смеси кислот, содержащих насыщенные и ненасыщенные связи.

Число омыления (Ч.о.) - масса КОН (мг), необходимая для взаимодействия со свободными кислотами и сложными эфирами, содержащимися в 1 г органического вещества. Число омыления равно сумме кислотного и эфирного чисел. Для определения Ч.о. исследуемое вещество кипятят с раствором КОН. После этого избыток КОН оттитровывают раствором кислоты хлористоводородной. Рассчитывают Ч.о. по формуле:

$$\text{Ч.о.} = \frac{28,05(V_2 - V_1)}{a},$$

где V_2 и V_1 - объемы 0,5 М раствора HCl, израсходованные на титрование в холостом опыте и с пробой (мл).

Кислотное число (К.ч.) - масса КОН (мг), необходимая для нейтрализации 1 г органического вещества. Оно равно разности между числом омыления и эфирным числом и характеризует содержание в исследуемом веществе свободных кислот.

Рассчитывают К.ч. по формуле:

$$\text{К.ч.} = \frac{5,6 \cdot V}{a},$$

где V - объем 0,1 М раствора КОН.

Эфирное число

При определении Э.ч. в образце предварительно нейтрализуют свободные кислоты, затем вещество кипятят со спиртовым раствором КОН. Избыток щелочи оттитровывают раствором HCl. Рассчитывают Э.ч. по формуле:

$$\text{Э.ч.} = \frac{28,05(V_2 - V_1)}{a},$$

где V_2 и V_1 - объемы 0,5 М раствора HCl, израсходованные на титрование в холостом опыте и с пробой (мл).

Э.ч. представляет собой разность между числом омыления и кислотным числом. В производственной практике Э.ч. применяют для ориентировочного расчета глицерина, который может быть получен при омылении.

Определение карбонильного числа

Метод основан на окислении карбонильных соединений гидроксиламином гидрохлорида и дальнейшем определении избытка гидроксилamina основания титрованием раствором кислоты.

К навеске прибавляют смесь толуола со спиртом (1:1), раствор гидроксиламина гидрохлорида и раствор калия гидроксида для выделения основы гидроксиламина и кипятят с обратным холодильником в течение одного часа. Титруют избыток гидроксиламина основания раствором серной кислоты, постоянно перемешивая до pH (3,5-4,0) (показания pH определяются с помощью потенциометра). Параллельно проводят контрольный опыт.

Число Рейхерта-Мейссля и Поленске. Число Рейхерта-Мейссля выражается количеством децинормальной щелочи, необходимой для того чтобы нейтрализовать растворимые в воде летучие кислоты, полученные при строго определенных условиях из 5 г анализируемого жира.

Число Поленске выражается количеством мл децинормальной щелочи, необходимых для нейтрализации нерастворимых в воде летучих жирных кислот.

Число Рейхерта-Мейссля и Поленске используются при анализе жиров, содержащих летучие кислоты, в основном кокосового и коровьего масла, и имеют целью открытие фальсифицирующих примесей в животном масле.

Показатель преломления (индекс рефракции)

Для идентификации жидких веществ и проверки их чистоты используют также *показатель преломления (n)*.

При прохождении света из одной прозрачной среды в другую луч света преломляется, поскольку обе среды обладают различной плотностью, обуславливающей различную скорость света в них. При этом, отношение синусов углов падения и преломления является величиной, зависящей только от указанных свойств обеих сред и длины волны луча:

$$n = \frac{\sin a_1}{\sin a_2} = \frac{V_1}{V_2}.$$

Показатель преломления зависит от природы вещества, температуры и длины волны света. В растворах он зависит также от концентрации веществ. Определяют показатель преломления с помощью *рефрактометра*.

При количественном рефрактометрическом анализе концентрацию раствора вычисляют по формуле:

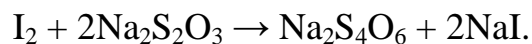
$$X = \frac{n - n_0}{F},$$

где X - концентрация раствора; n - показатель преломления раствора; n_0 - показатель преломления растворителя; F - фактор (величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1 %).

ГФУ в общей части приводит статью «2.2.6. Показатель преломления (индекс рефракции)».

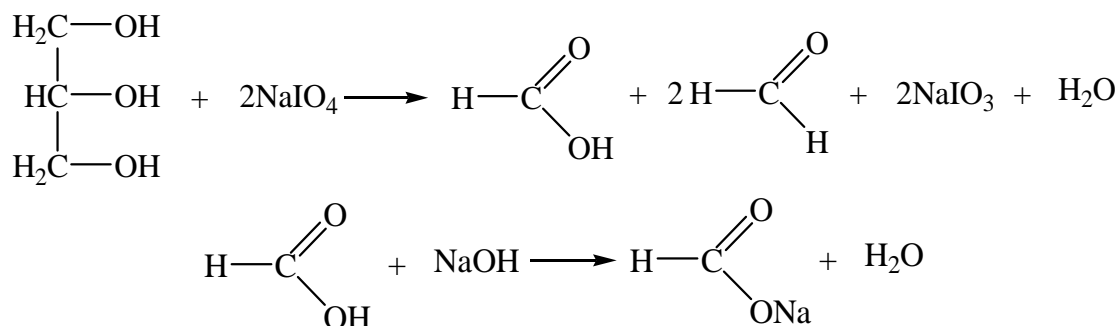
Удельное оптическое вращение

Определенные химические соединения обладают *оптической активностью*, т.е. если через них пропускать плоскополяризованный свет, то они поворачивают плоскость колебаний света на определенную величину - *угол вращения*. Оптическая активность возникает в тех случаях, когда молекула имеет *хиральный центр*.



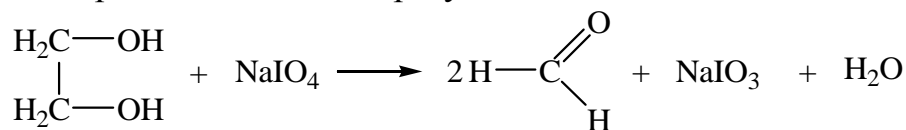
Параллельно проводят контрольный опыт.

ГФУ для определения глицерина как многоатомного спирта рекомендует метод окисления натрия метаперйодатом с последующим титрованием выделившейся в процессе реакции муравьиной кислоты раствором натрия гидроксида (едким натром); индикатор - фенолфталеин:



В процессе окисления на две метилольные группы ($-\text{CH}_2\text{OH}$) расходуется один моль натрия метаперйодата, на каждую $>\text{CH}-\text{OH}$ группу также идет один моль перйодата. Таким образом, для глицерина расходуется два моль перйодата, и выделяется один моль муравьиной кислоты, а для сорбита (шестиатомный спирт) - расходуется пять моль и образуется четыре моль муравьиной кислоты.

Учитывая, что избыток метаперйодата может окислять индикатор, необходимо после окисления исследуемого спирта добавлять этиленгликоль, при окислении которого кислота не образуется:



В большинстве случаев при определении косметических средств точка эквивалентности при титровании определяется потенциометрической индикацией. В ГОСТ, ДСТУ приводятся методики определения показателей ПКС.

Основные вопросы, которые необходимо разобрать:

1. Химические константы и их значение для качественного и количественного анализа лекарственных веществ и парфюмерно-косметических средств.
2. Особенности испытания парфюмерно-косметических средств согласно требованиям ГОСТ и ДСТУ: определение глицерина, спирта этилового, йодного числа, натрия хлорида, щелочности, кислотного числа, карбонильного числа и др.

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 – 60 минут.
4. Итоговый контроль уровня знаний – 20 минут.

Практическая работа

Каждый студент на занятии проводит определение двух и более определений физико-химических показателей косметического средства по указанию преподавателя.

Контроль конечного уровня знаний проводится на основании результатов анализа и выводов о соответствии аналитической нормативной документации.

Виды наглядности: таблицы, ГОСТы, ДСТУ, ГФУ, набор парфюмерно-косметических средств и косметических ингредиентов.

Реактивы и оборудование:

- набор реактивов, образцы косметических средств и лекарственных субстанций;
- рефрактометр, поляриметр, пикнометры, весы и разновесы.

Вопросы для самостоятельной подготовки:

1. Методы определения химических констант – ацетильное, йодное, кислотное, эфирное число, число нейтрализации и число омыления, водородный показатель и др.
2. Особенности титриметрических методов определения парфюмерно-косметических средств согласно требованиям ГОСТ, ДСТУ.

Тестовые задания

1. Степень неопределенности органических соединений характеризует:
 - A. Эфирное число
 - B. Кислотное число
 - C. *Йодное число
 - D. Число омыления
 - E. Число Рейхерта-Мейссля
2. В соответствии с требованиями ГФУ, в качестве титрованного раствора при количественном определении лекарственных субстанций и косметических средств методом кислотно-основного титрования в неводных средах следует использовать раствор:
 - A. Кислоты хлористоводородной
 - B. Натрия эдетата
 - C. Калия бромата
 - D. *Кислоты хлорной
 - E. Натрия нитрита
3. В кислотном составе триглицеридов масла какао преобладают высшие:
 - A. *Предельные кислоты

- В. Ароматические кислоты
 - С. Непредельные кислоты
 - Д. Аминокислоты
 - Е. Оксикислоты
4. При количественном определении глицерина методом его окисления периодатом натрия на один моль исследуемого вещества расходуется окислителя:
- А. 1 моль
 - В. *2 моля
 - С. 0,5 моль
 - Д. 1,5 моля
 - Е. 3 моля
5. При количественном определении сорбита методом его окисления периодатом натрия на один моль исследуемого вещества расходуется окислителя:
- А. 1 моль
 - В. 2 моля
 - С. *5 моль
 - Д. 6 моль
 - Е. 0,5 моль
6. Укажите, сколько молей уксусного ангидрида необходимо для ацетилирования одного моля сорбита:
- А. 3 моль
 - В. *6 молей
 - С. 1 моль
 - Д. 2 моль
 - Е. 0,5 моль
7. Для определения кислотного числа в скрабах косметических используется метод алкалометрии с потенциометрической индикацией. Для этой цели используют прибор:
- А. Фотоэлектроколориметр
 - В. *рН-метр
 - С. Поляриметр
 - Д. Рефрактометр
 - Е. Спектрофотометр
8. Массовая доля глицерина в косметических средствах определяется по продуктам его окислительной деструкции йодометрическим методом. Какой реактив используется для окисления глицерина?
- А. *Калия периодат
 - В. Азотная кислота

- C. Натрия гидроксид
 - D. Калия перманганат
 - E. Натрия карбонат
9. Одним из показателей определения качества масла косметического является определение йодного числа. Какие вещества определяются указанным методом?
- A. Окислители
 - B. *Непредельные жирные кислоты
 - C. Свободные жирные кислоты
 - D. Минеральные масла
 - E. Глицерин
10. Каким методом согласно ГОСТ 29188.4 определяют массовую долю воды и летучих веществ в косметических средствах?
- A. Хроматографически
 - B. Фотометрическим
 - C. Титрованием реактивом Фишера
 - D. Методом перегонки с органическим растворителем
 - E. *Гравиметрическим после высушивания
11. Согласно ДСТУ при контроле качества парфюмерных средств определяется кислотное число, что характеризует наличие:
- A. *Свободных жирных кислот
 - B. Минеральных кислот
 - C. Продуктов разложения, обладающих кислотными свойствами
 - D. Консервантов
 - E. Непредельных соединений

Ситуационные задания

8. Какие химические реакции лежат в основе определения ацетильного числа (по ГФУ «Гидроксильное число (Метод А)»)?
9. Составить уравнения реакций ацелирования глицерина и этиленгликоля.
10. Объяснить назначение этиленгликоля при количественном определении глицерина по ГФУ методом перйодатометрии.
11. Йодное число масла какао 32 – 38. Какие высшие кислоты преобладают в составе масла какао?
12. Как изменяется температура кипения в ряду н-бутанол – изобутанол – трет-бутанол (увеличивается или уменьшается)? Чем это объяснить?
13. Привести формулу расчета концентрации при анализе методом рефрактометрии двухкомпонентной лекарственной формы, для которой концентрация одного из компонентов определена титриметрически.

14. Привести формулу расчета концентрации растворенного вещества в процентах (м/м) при поляриметрическом определении.

Задачи

5. Определить концентрацию 20% раствора натрия бромида рефрактометрически, если известно, что фактор пересчета для 20% раствора натрия бромида равен 0,00156, а индекс рефракции исследуемого раствора 1,3642.
6. Определить процентную концентрацию 10% раствора глюкозы поляриметрически, если угол вращения равен $9,2^\circ$ при длине трубки 2 дм. $[\alpha]_D^{20}$ глюкозы равна 52° (среднее из приводимых в ГФУ данных $51-53^\circ$).
7. Рассчитать число омыления бензоафтола, если навеска равна 0,3528. Омыление проводилось 50 мл 0,5 М раствором едкого кали. На обратное титрование избытка щелочи израсходовано 20,84 мл 0,5 М хлористоводородной кислоты с $K_T = 0,984$; при слепом опыте израсходовано 49,5 мл той же кислоты.
8. Рассчитать относительную плотность этанола и по алкоholeметрическим таблицам установить его содержание по массе и по объему, если масса пикнометра с водой 7,2274 г, масса пикнометра с испытуемой жидкостью (этанол) 6,9864 г, масса пустого пикнометра 6,0263 г.

Литература

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия в 2-х частях: Изд. третье, перераб. и доп. - Пятигорск, 2003. - 714 с.
2. ГОСТ 29188.2-91. Изделия косметические. Метод определения водородного показателя рН. – Введ. 01.01.92. – М., 1991. – 3 с.
3. ГОСТ 29188.4-91. Изделия косметические. Метод определения воды и летучих веществ или сухого вещества. – Введ. 01.01.93. – М., 1992. – 4 с.
4. ГОСТ 29188.3-91. Изделия косметические. Метод определения стабильности эмульсий. – Введ. 01.01.93. – М., 1991. – 4 с.
5. ГОСТ 14618.8. Определение массовой доли глицерина. – Введ. 01.01.93. - М., 1991. – 4 с.
6. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - 672 с.
7. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
8. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: ДП "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. - Доповнення 2. - 2008. - 620 с.
9. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / Безуглый П.А., Болотов В.В., Гриценко И.С. и др.; Под ред. Черных В.П. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.

10. Стандартизація, контроль якості та сертифікація парфумерно-косметичних засобів: Метод, реком. для студ. V курсу спец. «Технологія парфумерно-косметичних засобів» / Гриценко І.С., Друговіна В.В., Мильникова А.П. та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 52 с.
11. Фармацевтична хімія / Під ред. Безуглого П.О. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 236 с.
12. Фармацевтическая химия: Учеб. пособ. / Под ред. Арзамасцева А.П. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 640с.

Занятие 10

Тема занятия. Модульный контроль по стандартизации парфюмерно-косметических средств (темы 7-9).

Учебное время: 4 часа.

Учебная цель: Контроль уровня знаний студентов.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 10 минут.
2. Тестовый контроль – 60 минут.
3. Проверка уровня практических навыков – 60 минут.
4. Устный опрос и проверка оформления протоколов – 40 минут.
5. Подведение итогов занятия – 10 минут.

Тестовый контроль знаний проводится на основе тестовых заданий, приведенных в пособии „ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ И КОСМЕТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ: Сборник тестовых заданий для подготовки студентов V курса к лицензионному экзамену «Крок 2. Технология парфюмерно-косметических средств»”.

Для сдачи практических навыков студент должен уметь

1. Анализировать лекарственные формы экстемпорального 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 мягких лекарственных средств для местного применения.
5. Осуществлять испытание на предельное содержание примесей хлоридов, сульфатов, солей аммония, кальция и др.
6. Проводить идентификацию неорганических соединений по катионам и анионам.

7. Проводить идентификацию органических соединений по функциональным группам.
8. Уметь определять степень окраски, прозрачность и степень мутности жидкостей.
9. Проводить определение азота после минерализации серной кислотой.
10. Уметь определить температуру плавления, температуру затвердевания, температурные пределы перегонки, относительную плотность, температуры каплеобразования и каплепадения.
11. Определять химические константы – ацетильное, йодное, кислотное, эфирное число, число нейтрализации и число омыления, водородный показатель.
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, поляриметра.
16. Проводить качественный и количественный анализ экстемпоральных лекарственных средств: концентрированных растворов и полуфабрикатов; инъекционных лекарственных форм; офтальмологических лекарств; жидких и твердых лекарственных форм.
17. Владеть всеми видами внутриаптечного контроля качества лекарственных форм (письменный, опросный, органолептический, физический, качественный и количественный химический) и оформлять результаты проведенного контроля в соответствующей документации.
18. Проводить расчеты, связанные с применением предусмотренных методов.

Вопросы к модульному контролю по фармацевтической и косметической химии

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

- 7.4. зольности,
- 7.5. радиоактивности,
- 7.6. температуры плавления и др.
8. Контрольно-аналитическая лаборатория и госслужба контроля качества лекарственных средств в системе Государственного контроля качества в Украине.
9. Порядок контроля качества лекарств в лаборатории на всех этапах. Изъятие, регистрация, анализ, заключение, оформление необходимой документации.
10. Физические константы, используемые для описания лекарственных средств.
11. Химические константы и их значение для качественного и количественного анализа лекарственных средств.
12. Определение понятия «лекарственная форма».
13. Для конкретной лекарственной формы разработать:
 - 13.1. способы идентификации ингредиентов;
 - 13.2. предложить способы количественного определения с теоретическим обоснованием применяемых методик.
14. Написать формулы расчетов навесок ингредиентов в лекарственных формах при прописывании их в граммах и процентах.
15. Привести формулы расчета граммowego и процентного содержания веществ в лекарственных формах.
16. На примере несложной лекарственной формы показать расчет абсолютного и относительного отклонения ингредиентов в анализируемой лекарственной форме.
17. Определение понятия «Таблетки», их классификация.
18. Состав таблеток: действующие и вспомогательные вещества. Роль вспомогательных веществ в составе таблеток
19. Факторы, влияющие на основные качества таблеток: механическую прочность, распадаемость и среднюю массу.
20. Определение средней массы и однородности дозированных единиц или однородности массы/однородности содержания.
21. Определение потери в массе при высушивании или воды, сопутствующих примесей, остаточных количеств органических растворителей.
22. Испытание таблеток на растворение и распадаемость, степень диспергирования (для диспергируемых таблеток).
23. Определение средней массы таблеток.
24. Определение истираемости таблеток.
25. Определение талька и аэросила в таблетках.
26. Требования ГФУ к парентеральным лекарственным средствам.
27. Требования, предъявляемые к растворам для инъекций, согласно ГФУ. Стабилизация инъекционных растворов.
28. 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.
29. Методы отбраковки ампульных растворов: визуальный, визуально-оптический, оптический, мембранно-микроскопический.
30. Биологические испытания лекарственных средств.
31. Контроль стерильности парентеральных лекарственных средств. Метод мембранной фильтрации, метод прямого посева.
32. Испытание на пирогены:
- 32.1. по изменению температуры тела у кроликов при введении лекарственных средств;
- 32.2. 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.
33. Глазные лекарственные средства и их классификация.
34. Требования, предъявляемые к качеству глазных лекарственных средств.
35. Показатели, определяемые при проведении контроля:
- 35.1. мягких глазных лекарственных средств;
- 35.2. глазных вставок;
- 35.3. глазных примочек;
- 35.4. сухих лекарственных средств, предназначенных для изготовления глазных капель.
36. Определения понятия «мягкие лекарственные средства» согласно ГФУ.
37. Классификация мягких лекарственных средств:
- 37.1. по средству к воде;
- 37.2. по способности абсорбировать воду и механизму ее абсорбции;
- 37.3. по типу дисперсных систем;
- 37.4. по реологическим свойствам;
- 37.5. по концентрации действующих веществ и вспомогательных веществ.
38. Основные показатели, по которым контролируют качество мягких лекарственных средств.
39. Определение однородности мазей.
40. Определение герметичности упаковки.
41. Определение понятия «сертификация», ее виды.
42. Сертификация парфюмерно-косметической продукции в системе УкрСЕПРО.
43. Этапы проверки системы качества парфюмерно-косметических средств и их производства.
44. Порядок обследования производства во время проведения сертификации продукции.

45. Структура ДСТУ и других нормативных документов.
46. Методы определения физико-химических констант – плотности, температуры плавления, кипения и застывания, каплеобразования и каплепадения, показателя преломления (индекса рефракции), удельного оптического вращения, растворимости.
47. Методы определения химических констант – ацетильное, йодное, кислотное, эфирное число, число нейтрализации и число омыления, водородный показатель.
48. Особенности титриметрических методов определения парфюмерно-косметических средств согласно требованиям ГОСТ: кислотно-основное титрование в водных и неводных средах, аргентометрия, йодометрия, йодхлорметрия, нитритометрия, комплексонометрия, цериметрия; определение азота после минерализации серной кислотой и др.

Содержание

Тема занятия	Стр.
Вступление	3
Тематический план практических занятий	4
Занятие 1. Стандартизация лекарственных средств. Аналитическая нормативная документация. Фармацевтический анализ. Контроль качества лекарственных средств в условиях контрольно-аналитической лаборатории Государственной службы по лекарственным средствам. Стандартизация субстанций.	5
Занятие 2. Стандартизация пероральных лекарственных средств: таблетки (без оболочки, покрытые оболочкой, «шипучие», растворимые, диспергируемые, кишечнорастворимые, с модифицированным высвобождением, для применения в ротовой полости, диспергируемые в полости рта, оральные лиофилизаты).	21
Занятие 3. Стандартизация парентеральных лекарственных средств: инъекционные лекарственные средства; внутривенные инфузионные лекарственные средства; концентраты для инъекционных или внутривенных лекарственных средств; порошки для приготовления инъекционных или внутривенных лекарственных средств; гели для инъекций; имплантаты. Глазные лекарственные средства. Определение микробиологической чистоты и эндотоксинов.	34
Занятие 4. Стандартизация мягких лекарственных средств для наружного применения: кремы, гели, пасты, мази, припарки, медицинские пластыри, линименты.	51
Занятие 5. Стандартизация экстемпоральных лекарственных форм.	62
Занятие 6. Модульный контроль по стандартизации лекарственных средств (темы 1-5).	77
Занятие 7. Стандартизация парфюмерно-косметических средств. Система сертификации, стандартизации и контроля качества парфюмерно-косметических средств в Украине. Характеристика ДСТУ, ISO, ТУ, ГОСТ, ОСТ и др. Термины и определения парфюмерно-косметической продукции.	81
Занятие 8. Общие методы исследования парфюмерно-косметических средств согласно ДСТУ: определение внешнего вида, цвета, запаха, влаги, летучих веществ, рН, пенообразующей способности, стабильности и термостабильности эмульсий.	90
Занятие 9. Стандартизация парфюмерно-косметических средств согласно ДСТУ: определение глицерина, спирта этилового, йодного числа, натрия хлорида, щелочности, кислотного числа, карбонильного числа.	105
Занятие 10. Модульный контроль по стандартизации парфюмерно-косметических средств (темы 7-9).	115