

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии

Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА И ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ПОРОШКОВ

Учебное пособие

Иркутск
ИГМУ
2025

УДК 615.453.2:615.07(075.8)

ББК 35.66

И 44

Рекомендовано ЦКМС ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по образовательной программе высшего образования – программе специалитета по специальности 33.05.01

Фармация

(протокол № 3 от 05.03.2025)

Авторы:

Е. А. Илларионова – д-р хим. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

И. П. Сыроватский – канд. фарм. наук, доцент, доцент каф. фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Рецензенты:

А. А. Скрипко – канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. управления и экономики фармации ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

И. А. Мурашкина – канд. фарм. наук, доцент, доцент каф. фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Илларионова, Е. А.

И 44 Показатели качества и особенности анализа порошков : учебное пособие / Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский ; Иркутский государственный медицинский университет, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск : ИГМУ, 2025. – 53 с. – Текст : непосредственный.

Учебное пособие содержит информацию по классификации и получению порошков. Указывается характер ошибок на отдельных стадиях технологии получения порошков, влияющих на качество лекарственной формы. Приводится нормативная документация, регламентирующая качество порошков аптечного и заводского изготовления.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по программе специалитета по специальности 33.05.01 Фармация, при изучении дисциплины «Фармацевтическая химия».

УДК 615.453.2:615.07(075.8)

ББК 35.66

© Илларионова, Е. А., Сыроватский И. П., 2025

© ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРОШКОВ.....	6
ГЛАВА 2. ФОРМИРОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ПОРОШКОВ	8
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ПОРОШКОВ.....	19
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ.....	36
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	37
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ.....	44
ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.....	45
ЭТАЛОНЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ.....	46
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	50
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	51

СОКРАЩЕНИЯ

ГФ – Государственная фармакопея

ВР – весы ручные

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МЗ РФ – министерство здравоохранения Российской Федерации

НД – нормативная документация

ОФС – общая фармакопейная статья

ФС – фармакопейная статья

ФСП – фармакопейная статья предприятия

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная форма «Порошки» является достаточно распространённой. В Российской Федерации, количество порошков в экстенпоральной рецептуре аптек составляет порядка 20 %. Лекарственная форма порошки обладает рядом неоспоримых достоинств, что позволяет её широко использовать. Порошки производят как в производственных аптеках, так и на крупных фармацевтических предприятиях. В пособии приводится материал о различных видах классификации порошков. Излагается информация по формированию показателей качества порошков, с учетом технологических приемов используемых при изготовлении. Указывается характер ошибок на отдельных стадиях технологии получения порошков, влияющих на качество лекарственной формы. Приводится нормативная документация, регламентирующая качество порошков аптечного и заводского изготовления. Обращается внимание на особенности анализа порошков. Рассматриваются примеры лабораторного анализа порошков с подробным теоретическим обоснованием хода анализа и расчетной аргументацией.

ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРОШКОВ

Порошки – лекарственная форма, состоящая из твердых отдельных сухих частиц различной дисперсности, обладающая свойствами сыпучести. Порошки являются свободными дисперсными системами с твердой дисперсной фазой и газообразной дисперсионной средой.

Лекарственная форма – порошки обладает такими достоинствами, как

- высокая фармакологическая активность, благодаря высокой степени дисперсности лекарственных веществ;
- простота изготовления, фасовки, упаковки;
- устойчивость при хранении;
- высокая точность дозирования (для дозированных порошков);
- возможность обеспечения, как местного, так и общего действия на организм;
- удобство приема и возможность исправления и улучшения органолептических свойств (вкус);
- отсутствие вспомогательных веществ (в отличие от таблеток).

Чем выше дисперсность порошка, тем легче лекарственные вещества растворяются, быстрее и полнее всасываются, обеспечивая высокую концентрацию в биологических жидкостях и тканях организма.

Порошки не лишены ряда недостатков:

- изменение свойств лекарственных веществ под влиянием окружающей среды в результате резкого увеличения площади их поверхности при измельчении;
- потеря кристаллизационной воды (магния сульфат, натрия сульфат);
- отсыревание и потеря сыпучести (анальгин, кальция хлорид);
- поглощение углерода диоксида из воздуха (магния оксид превращается в магния карбонат);
- окисление кислородом воздуха (кислота аскорбиновая, изониазид);
- раздражающее действие на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (хлоралгидрат, салицилаты);

- неудобство применения порошков с лекарственными веществами горького вкуса, красящими. Такие порошки можно отпускать только в желатиновых капсулах с крышечками;
- возможность образования различных несовместимых сочетаний лекарственных веществ в порошках;
- более медленное наступление фармакологического эффекта, по сравнению с растворами.

В качестве вспомогательных веществ, входящих в состав порошков, используют разрешенные к медицинскому применению индифферентные наполнители, солюбилизаторы, корригенты вкуса, красители, консерванты. Порошки могут содержать вспомогательные вещества, обеспечивающие растворение или диспергирование в соответствующем растворителе, предотвращающие слеживаемость, снижающие гигроскопичность, регулирующие или стабилизирующие рН, стабилизирующие действующее вещество.

В состав шипучих порошков входят органические кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, которые в присутствии воды быстро реагируют с выделением углерода диоксида.

Порошки для ингаляций содержат одно или несколько тонкодисперсных действующих веществ вместе с инертными вспомогательными веществами – «носителями» или без них.

При экстемпоральном изготовлении порошков вспомогательные вещества используют только в тех случаях, когда они прописаны в рецепте.

Порошки классифицируют по способу применения, характеру дозирования и составу. По способу применения различают:

- порошки для приема внутрь;
- порошки для ингаляций;
- порошки для наружного применения;
- порошки для местного применения;
- порошки для приготовления растворов или суспензий для наружного, местного или парентерального применения;

- порошки для приготовления растворов, капель или суспензий для приема внутрь;
- порошки для приготовления глазных капель и глазных примочек.

По характеру дозирования порошки бывают дозированные и не дозированные, а по составу – простые и сложные. Порошки получают в условиях, как промышленного производства, так и в условиях аптеки.

ГЛАВА 2. ФОРМИРОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ПОРОШКОВ

Оценка качества порошков, так же как и любого другого лекарственного средства, включает показатели, характеризующие **подлинность и количественное содержание действующего вещества**. Кроме того, используют дополнительные показатели, характеризующие порошки как лекарственную форму. Это связано с тем, что в ходе технологии получения порошков на отдельных стадиях могут быть допущены погрешности, которые снижают качество порошков и биологическую доступность действующих веществ порошка.

Следовательно, контроль качества порошков должен включать показатели, характеризующие правильность выполнения отдельных стадий технологии изготовления порошков, таких как:

- взвешивание компонентов порошка;
- измельчение;
- смешивание;
- дозирование;
- упаковка;
- оформление.

Стадия взвешивания является важной, так как от нее зависит количественное содержание компонентов в порошке. Для взвешивания в условиях аптеки используются весы ручные, а в условиях завода изготовителя различные технические весы.

Стадия измельчения имеет важное технологическое значение, так как тонкоизмельченные лекарственные вещества лучше смешиваются, не расслаиваются, точнее дозируются. Более того, дисперсность порошков является одним из фармацевтических факторов, влияющих на биологическую доступность лекарственных веществ. При измельчении лекарственных веществ увеличивается удельная поверхность порошков, что приводит к возрастанию свободной поверхностной энергии. В результате активируются физико-химические свойства частиц, такие как адсорбционная способность и растворимость, особенно трудно растворимых веществ. Чем выше растворимость, тем быстрее и полнее происходит всасывание лекарственных веществ, тем отчетливее протекает фармакологическая реакция. В состоянии высокой степени дисперсности более активно проявляется адсорбирующее и обволакивающее действие лекарственных веществ.

Смешивание лекарственных веществ, наряду с измельчением, является основной при изготовлении сложных порошков. Это связано с тем, что в сложных порошках отдельные ингредиенты должны быть равномерно распределены в общей массе порошковой смеси, что гарантирует точность дозировки. Для достижения однородности сложных порошков соблюдают определенный порядок смешивания, учитывающий плотность, размер частиц, соотношение смешиваемых ингредиентов.

В аптечных условиях процессы измельчения и смешивания осуществляются одновременно, что приводит к выравниванию размеров частиц и получению более однородных порошковых смесей. В условиях завода-изготовителя стадии измельчения и смешивания проводятся отдельно. Однако на важных стадиях технологии изготовления порошков возможны погрешности. Они обусловлены потерями лекарственного вещества в порах ступки при её затирании, неправильным выбором технологического оборудования, нарушением порядка смешивания ингредиентов. Так, неправильный выбор ступки, загрузка которой превышает $1/20$ её объёма, а также увеличение времени измельчения приводят к уменьшению удельной поверхности порошков. Это сказывается как на

биологической доступности, так и однородности смешивания.

Смешивание порошков – это технологическая операция для получения однородной порошковой массы, которую используют в случае приготовления сложных порошков. От качества смешивания зависит точность дозирования и фармакотерапевтическое действие. В аптечных условиях процессы измельчения и смешивания часто осуществляют одновременно. Факторы, влияющие на процесс смешивания:

- состояние частиц, их размер, влажность;
- удельный вес порошка;
- соотношение между смешиваемыми лекарственными веществами.

Процесс смешивания начинают с лекарственного вещества, выписанных в меньших количествах, постепенно добавляя остальные ингредиенты. Определяя порядок введения лекарственного вещества в состав сложных порошков, следует учитывать:

- относительные потери лекарственного вещества при диспергировании в ступке;
- соотношение и физико-химические свойства выписанных лекарственных веществ.

В порах ступки теряется лекарственное вещество, которое измельчают первым, поэтому начинают с измельчения ингредиентов, потери которых минимальные. Если выписан сахар, то поры ступки затирают сахаром (индифферентное вещество). В зависимости от количественных соотношений ингредиентов в прописи различают смеси, в которых: соотношение выписанных лекарственных веществ не превышает 1:20; соотношение выписанных лекарственных веществ превышает 1:20. Превышение соотношения смешиваемых ингредиентов более чем 1:20 приводит к получению недостаточно однородной смеси, что, в конечном счете, отражается на точности дозировки.

Для контроля правильности стадий измельчения и смешивания в ОФС «Порошки» рекомендует оценивать **степень измельчения и однородности порошков** визуально. Размер частиц должен быть не более 0,160 мм, что

соответствует мелкому порошку. Однородность порошковой смеси проверяют визуально по отсутствию отдельных частиц, блесков или вкраплений. Однако визуальная оценка однородности смешивания позволяет получить достаточно надежную информацию только в том случае, когда один из ингредиентов порошка окрашен.

Просеивание порошков применяют при промышленном производстве порошков, чтобы получить более однородные порошки. В зависимости от лекарственной формы и способа применения к порошкам предъявляют различные требования в отношении дисперсности. Дисперсность порошков характеризуют размером отверстия сита, через которое проходит порошок. Размер частиц порошка выражают в миллиметрах. При получении порошков для наружного, местного применения или для приготовления суспензий для наружного, местного применения необходимо предусматривать соответствующий размер частиц с указанием его в частной фармакопейной статье.

Вопросам измельчения в фармацевтической технологии придают особое значение. Размер частиц в значительной степени влияет на фармакологическую активность препарата. Известно, что с уменьшением размера частиц и увеличением свободной поверхности резко увеличивается поверхностная энергия измельчаемого лекарственного вещества. Это позволяет снизить концентрацию лекарственного вещества, опасность токсического действия, повысить экономический эффект без ущерба для фармакологического действия.

Высокая дисперсность порошков может привести к снижению фармакологической активности в результате:

- гидролитической деструкции, снижения стабильности в присутствии пищеварительных ферментов из-за значительной поверхности контакта вещества с биологической жидкостью;
- увеличения побочного действия, токсичности (из-за быстрого всасывания, создания высоких концентраций в крови);
- слишком быстрого выведения лекарственного вещества из организма;

- химической деструкции лекарственного вещества под действием кислорода, углерода диоксида;
- адсорбции из воздуха на поверхности частиц газов, влаги, пыли;
- сорбции лекарственного вещества на стенках измельчающей и другой аппаратуры (производственные потери);
- агрегации, агломерации, конденсации частиц, что отразится на скорости растворения и всасывания.

При промышленном производстве многокомпонентных порошков каждое лекарственное вещество измельчают отдельно и просеивают через соответствующее сито, согласно требованиям ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ»

Более объективным показателем однородности порошковой массы является определение подлинности действующего вещества и его содержания в одном порошке.

Следует отметить, что на содержание действующего вещества в порошках будут влиять не только погрешности, допускаемые на стадиях измельчения и смешивания, но и погрешности на стадии взвешивания отдельных ингредиентов порошка.

Любому средству измерения присущи погрешности, обусловленные неидеальным конструктивным решением, несовершенством изготовления, ограниченной разрешающей способностью и чувствительностью. Подобные погрешности нормируют в виде допустимых предельных значений, определяющих класс точности средства измерения. Точность взвешивания во многом зависит и от качества гирь, являющихся эталонами массы. Используемые в аптечной практике весы ручные (ВР) относятся к техническим весам 2 класса точности, а гири – 4 классу точности.

Таким образом, при взвешивании первостепенное значение имеет правильный выбор весов. Недопустимо переходить за пределы минимальной и максимальной нагрузок, указанных на коромысле весов.

В таблице 1 приведены допустимые абсолютные погрешности ручных

весов ВР-1, ВР-5, ВР-20, ВР-100.

Таблица 1

Метрологическая характеристика весов

Тип весов	Нагрузка, г		Допустимая абсолютная погрешность, мг		
	максималь- ная	минималь- ная	ненагружен- ных весов	1/10 максимальной нагрузки	при максимальной нагрузке
ВР-1	1	0,02	2	3	5
ВР-5	5	0,1	2	4	10
ВР-20	20	1	3	6	20
ВР-100	100	5	5	10	50

Используя данные таблицы 1, можно рассчитать относительные ошибки, которые будут допущены при взвешивании на весах ручных ВР-1 вещества массой 0,02 г, 0,1 г и 1 г.

Относительную ошибку взвешивания рассчитывают по формуле:

$$A\% = \frac{a \cdot 100}{P}$$

A – относительная ошибка взвешивания, %;

a – абсолютная погрешность весов, г;

P – масса вещества, г.

Относительные погрешности взвешиваемых масс будут равны соответственно:

$$A(0,02 \text{ г}) = \frac{0,002 \cdot 100}{0,02} = 10\%$$

$$A(0,1 \text{ г}) = \frac{0,003 \cdot 100}{0,1} = 3\%$$

$$A(1 \text{ г}) = \frac{0,005 \cdot 100}{1} = 0,5\%$$

Как видно, наименьшая ошибка взвешивания на одних и тех же весах

соответствует навеске, близкой или равной по массе к максимальной нагрузке весов.

При взвешивании вещества массой 0,1 г на ручных весах ВР-1 и ВР-5 относительные ошибки будут равны соответственно:

$$A(0,1 \text{ г}) = \frac{0,003 \cdot 100}{0,1} = 3\%$$

$$A(0,1 \text{ г}) = \frac{0,004 \cdot 100}{0,1} = 4\%$$

Таким образом, при взвешивании вещества массой 0,1 г следует выбрать весы с максимальной нагрузкой 1 г (ВР-1).

Вследствие неизбежности погрешностей объективного характера нормативной документацией (НД) допускаются отклонения в содержании действующего вещества в дозе от прописанного количества. Нормы отклонений учитывают все возможные объективные потери при изготовлении порошков (потери в порах ступки, распыление, потери при взвешивании).

Объективные погрешности возникают и на стадии дозирования порошков. Поэтому масса отдельных порошков может отклоняться от массы порошка по прописи. Отклонения в массе отдельных порошков регламентированы и приводятся в документах нормативного характера.

При неправильном выборе весов отклонение в массе порошков может быть значительным. В результате не будет обеспечиваться доза действующих веществ, входящих в состав порошка.

С целью контроля стадии дозирования порошков в ходе анализа дозированных порошков аптечного изготовления определяется **развеска порошков** в выборке, составляющей, согласно общей фармакопейной статье «Лекарственные препараты аптечного изготовления» не менее трех доз. Данный показатель определяется взвешиванием на весах ВР-1 с точностью до 0,01 г каждого порошка в выборке и последующим расчетом абсолютного и относительного отклонений. В случае анализа недозированных порошков

определяется общая масса порошка. Относительные отклонения не должны превышать норм допустимых отклонений, регламентированных общей фармакопейной статье «Лекарственные препараты аптечного изготовления» таблица 4 (см. Приложение 1).

Для контроля стадии дозирования порошков заводского изготовления руководствуются ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Испытание не применяют в случае, если проводят испытание на однородность дозирования. Испытание проводят на 20 единицах дозированной лекарственной формы или содержанием 20 индивидуальных упаковок однодозовых лекарственных форм, отобранных случайным образом. Определяют среднюю массу взвешиванием 20 единиц дозированной лекарственной формы или содержания 20 индивидуальных упаковок однодозовых лекарственных форм: взвешивают каждую единицу в отдельности с точностью до 0,001 г, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, и рассчитывают среднюю массу. Лекарственную форму считают выдержавшей испытание, если не более 2 индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение, указанное в таблице. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в 2 раза превышающую значение, указанное в таблице (см. Приложение 2).

Для дозированных порошков заводского изготовления еще одним показателем является испытание на однородность дозирования. Результаты этого испытания позволяют количественно оценить показатели, характеризующие разброс в содержании действующего вещества по отдельно взятым единицам испытуемого дозированного препарата. Испытание на однородность дозирования применимо к дозированным лекарственным формам, содержащим как одно, так и несколько действующих веществ. Испытание на однородность дозирования нормируется ОФС «Однородность дозирования» и может быть выполнено двумя способами:

- количественным определением содержания действующего вещества по

отдельности в каждой отобранной для испытания единице препарата (способ 1);

- точным определением массы нетто каждой отобранной для испытания единицы препарата (способ 2).

Способ 1 применим для любых дозированных лекарственных форм.

Способ 2, при отсутствии специальных обоснований, применим для оценки однородности дозирования действующего вещества при его содержании в препарате ≥ 25 мг и массовой доле ≥ 25 %. Условиями, определяющими возможность применения способа 2, являются также равномерное распределение действующего вещества по массе испытуемого препарата и предусмотренное в фармакопейной статье или нормативной документации использование навесок усредненной пробы при количественном определении действующего вещества. Для порошков в однократной упаковке используется метод 1, если они однокомпонентные без вспомогательных веществ. Для многокомпонентных порошков или порошков содержащих вспомогательные вещества используется метод 2.

Для недозированных порошков заводского изготовления определяется масса содержимого упаковки. При определении данного показателя руководствуются ОФС «Масса содержимого упаковки». Методика заключается в следующем; отбирают 10 заполненных упаковок и удаляют этикетки. Тщательно промывают и высушивают внешнюю поверхность каждой упаковки и взвешивают упаковки по отдельности. Количественно удаляют содержимое из каждой упаковки и промывают все части упаковки растворителем, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Высушивают и снова взвешивают каждую упаковку вместе с соответствующими деталями. По разности масс вычисляют массу содержимого упаковки. Среднее значение массы (объема) содержимого 10 упаковок не должно быть менее указанного на этикетке, масса (объем) содержимого каждой отдельной упаковки должна быть не менее 90 % от указанной на этикетке для содержимого 60 г или 60 мл и менее, или не менее 95 % от указанной на этикетке для содержимого более 60 г или 60

мл.

Если это требование не выполняется для 2 и более упаковок, то испытание считается не пройденным. Если это требование не выполняется для одной упаковки, то определяют массу (объем) содержимого 20 дополнительных упаковок.

Среднее значение массы (объема) содержимого 30 упаковок должно быть не менее указанного на этикетке, и масса (объем) содержимого не более чем одной из 30 упаковок может быть менее 90 % (но не менее 85 %) от указанного на этикетке для содержимого 60 г или 60 мл и менее, или менее 95 % (но не менее 90 %) от указанного на этикетке для содержимого более 60 г или 60 мл.

Порошки необходимо защищать от воздействия факторов окружающей среды, соблюдая надлежащие условия хранения. Особое значение имеет правильный выбор **упаковки**, которая зависит от физико-химических свойств ингредиентов, входящих в состав порошка.

В результате резкого увеличения удельной поверхности порошков действующие вещества в них теряют кристаллизационную воду, если они склонны к выветриванию, или отсыревают, если гигроскопичны. Порошки могут приобретать посторонний запах, адсорбируя пары летучих веществ, или терять запах вследствие улетучивания пахучих компонентов. При воздействии влаги, кислорода, углекислоты и света усиливаются процессы гидролитического разложения и окисления лекарственных веществ.

Вследствие происходящих процессов порошки могут изменить свой внешний вид. Они слипаются, утрачивают сыпучесть, приобретают несвойственные им окрашивание и запах. Поэтому при оценке качества порошков в первую очередь обращают внимание на **внешний вид порошков**, наличие постороннего **запаха** и выбор **упаковки порошков**.

Дозированные порошки отпускают в капсулах из бумаги, с летучими веществами – в капсулах из пергамента, с гигроскопичными или выветривающимися веществами – в капсулах из парафинированной или вощенной бумаги. В некоторых случаях порошки могут быть отпущены в

желатиновых или крахмальных капсулах, маскирующих неприятный запах или вкус, защищающих слизистые ЖКТ от раздражения или окрашивания. Недозированные порошки отпускаются в бумажных пакетах или стеклянных флаконах.

Для обеспечения применения порошков по назначению лекарственная форма оформляется **этикеткой** в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Лекарственные препараты аптечного изготовления».

Таким образом, контроль качества порошков аптечного изготовления включает:

1. Контроль оформления порошков.
2. Контроль упаковки порошков.
3. Визуальную оценку внешнего вида порошков (цвет, сыпучесть, однородность, размер частиц).
4. Определение массы отдельных порошков.
5. Определение подлинности действующих веществ, входящих в состав порошка.
6. Количественное определение каждого действующего вещества.

Следует отметить, что на лекарственные формы аптечного изготовления, в том числе на порошки, не разрабатываются фармакопейные статьи предприятия (ФСП). Нормативными документами (НД), регламентирующими качество порошков, изготавливаемых в условиях аптеки, являются:

- ОФС «Порошки»;
- ФС на действующие компоненты порошка;
- ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»;
- ОФС «Хранение лекарственных средств»;
- Методических рекомендаций по анализу лекарственных форм, изготовленных в аптеках.

На все лекарственные средства выпускаемые промышленными предприятиями в том числе и на порошки существуют ФСП, поэтому нормативными документами регламентирующими качество порошков

заводского изготовления являются:

- ОФС «Порошки»;
- ФСП на конкретную лекарственную форму;
- ОФС «Однородность дозирования» (для дозированных порошков);
- ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм»;
- ОФС «Хранение лекарственных средств»;
- ОФС «Лекарственные формы»
- ОФС «Масса содержимого упаковки» (для недозированных порошков).

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ПОРОШКОВ

Помимо показателей качества, характеризующих порошки как лекарственную форму (однородность, размер частиц, сыпучесть, отклонение в массе отдельных порошков), обязательно определяют подлинность и количественное содержание лекарственных веществ, входящих в состав порошка. Порошки для местного применения и/или для приготовления растворов или суспензий для местного применения, а также полученные из них растворы или суспензии, предназначенные для использования на открытых ранах или на поврежденной коже, должны быть стерильными. Порошки для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения должны быть стерильными и соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения». Порошки для приготовления капель глазных должны соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы». Для порошков, используемых для приготовления суспензий для приема внутрь, дополнительно предусмотрен контроль получаемой суспензии по показателям «Размер частиц» и «Седиментационная устойчивость» в соответствии с требованиями ОФС «Суспензии». Порошки для ингаляций подвергают испытанию на однородность дозирования в соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы для ингаляций». Для дозированных порошков для ингаляций дополнительно определяют содержание респирабельной фракции в одной дозе порошка в

соответствии с ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц» и количество доз в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

Испытание на подлинность и количественное определение порошков, изготовленных в аптеках, проводят в соответствии с методическими руководствами, утвержденными МЗ РФ. Если на конкретную пропись порошков отсутствует методика анализа, то она составляется провизором-аналитиком на основе ФС, регламентирующих качество лекарственных веществ порошка.

Особенностью анализа порошков аптечного изготовления является исключение необходимости испытания на чистоту. Это объясняется тем, что лекарственные вещества, используемые для приготовления порошков, удовлетворяют требованиям НД. Технология изготовления порошков гарантирует сохранение терапевтических свойств действующих веществ. Кроме того, порошки готовят по мере надобности, они длительно не хранятся. С момента изготовления до момента потребления проходит незначительный промежуток времени, за который не происходит изменение свойств действующих веществ при соблюдении условий хранения.

Испытание на подлинность, как правило, выполняется химическим методом на основе аналитических реакций, принятых НД для индивидуальных лекарственных веществ, входящих в состав порошка. Количественное определение активных веществ порошка проводится, как правило, титриметрическим методом. При расчете аналитической навески осуществляется переход от навески лекарственного вещества к навеске лекарственной формы с учетом массы порошка по прописи и содержания в ней действующего вещества.

Анализ порошков не вызывает затруднений, если входящие в состав лекарственной формы компоненты не мешают определению друг друга. Если компоненты порошка имеют одинаковые аналитические свойства, то возникает необходимость в их разделении. Чаще всего для этой цели используется метод

экстракции.

Количественное содержание действующего вещества в порошке выражается в абсолютных единицах, то есть в граммах. Если порошки недозированные, то расчет содержания действующего вещества ведется на общую массу порошка по формуле:

$$X = \frac{T \cdot V \cdot P_{\text{общая масса пор.}}}{Q_{\text{т.н.}}}$$

Для дозированных порошков расчет содержания действующего вещества ведется на массу одного порошка по прописи:

$$X = \frac{T \cdot V \cdot P_{\text{пор. по прописи}}}{Q_{\text{т.н.}}}$$

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

V – объем титрованного раствора, пошедший на титрование вещества;

P_{общ.} – общая масса порошка по прописи, г;

P_{пор прописи} – масса одного порошка по прописи, г.

Заключение о содержании действующего вещества в порошках аптечного изготовления делается на основании расчета абсолютного и относительного отклонений, которые не должны превышать норм допустимых отклонений, регламентированных общей фармакопейной статьей «Лекарственные препараты аптечного изготовления» таблица 9 (см. Приложение 1). Причем, допустимые отклонения определяются на дозу каждого компонента по прописи.

Пример лабораторного анализа сложных дозированных порошков аптечного изготовления с полным теоретическим обоснованием хода анализа и расчетной аргументацией

На анализ в Центр контроля качества лекарственных средств поступили порошки фенобарбитала, изготовленные в аптеке для внутреннего применения, дозированные, сложные по составу.

Rp: Phenobarbitali 0,03 g
Sacharum 0,3 g
Misce, fiat pulvis
D.t.d. № 6
S. По 1 порошку 2 раза в день

*Характеристика лекарственной формы и используемых для контроля
нормативных документов*

Порошки отпускаются только по рецепту врача, так как в состав входит фенобарбитал, относящийся к списку сильнодействующих веществ и подлежащий предметно-количественному учету. Сахар выполняет роль вспомогательного вещества.

Контроль качества порошков будет осуществляться в соответствии с требованиями следующих нормативных документов:

- ОФС «Порошки»;
- ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»;
- ФС «Фенобарбитал»;
- ОФС «Хранение лекарственных средств»;
- Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм
- Методических рекомендаций по анализу лекарственных форм, изготовленных в аптеках.

Контроль оформления порошков

Порошки должны быть оформлены этикеткой «Порошки» с зеленым сигнальным цветом, обозначающим способ применения лекарственной формы. На этикетке указываются номер аптеки и её адрес, номер рецепта и ФИО больного, так как порошки фенобарбитала отпускаются только по рецепту врача.

На этикетке должны быть также следующие обозначения:

- состав порошков, число доз;

- способ применения;
- дата изготовления и срок годности;
- цена;
- предупредительные надписи «Беречь от детей», «Хранить в сухом и защищенном от света месте».

Заключение: порошки соответствуют по оформлению требованиям общей фармакопейной статьи «Лекарственные препараты аптечного изготовления».

Контроль упаковки

Выбор упаковки зависит от физико-химических свойств ингредиентов порошка. Фенобарбитал устойчив к воздействию факторов внешней среды, сахар гигроскопичен. Поэтому порошки должны быть упакованы в вощенные капсулы и отпущены в бумажном пакете, оформленные этикеткой.

Заключение: порошки фенобарбитала упакованы в вощенные капсулы и отпущены в бумажном пакете с соответствующей этикеткой.

Оценка внешнего вида порошков (Органолептический контроль)

Внешний вид порошков позволяет сделать предварительное заключение о подлинности порошка, о правильности выполнения стадий измельчения и смешивания ингредиентов.

Фенобарбитал и сахар – кристаллические вещества белого цвета и без запаха. Приготовленные из них порошки должны обладать аналогичными свойствами. При рассматривании порошков невооруженным глазом не должно быть отдельных частиц, блесков, вкраплений, что свидетельствует об однородности порошков.

Заключение: поступившие на анализ порошки мелкоизмельченные, однородные, белого цвета и без запаха. Соответствуют требованиям ОФС «Порошки» и ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»

Контроль массы отдельных порошков (Физический контроль)

Данный показатель позволяет проконтролировать стадию дозирования

порошков. Масса каждого порошка должна соответствовать массе порошка по прописи с тем, чтобы обеспечить дозировку фенобарбитала.

Контроль массы отдельных доз проводят в выборке из трех порошков в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Лекарственные препараты аптечного изготовления».

Каждый из трех порошков взвешивают на ручных весах ВР-1 с точностью до 0,01 г, затем рассчитывают абсолютное и относительное отклонения. Абсолютное отклонение определяют по разнице между фактической массой и массой порошка по прописи. Относительное отклонение вычисляют как отношение абсолютного отклонения к массе порошка по прописи и выражают в процентах. Величина относительного отклонения не должна превышать допустимого отклонения, нормированного общей фармакопейной статьей «Лекарственные препараты аптечного изготовления» таблица 4 (см. Приложение).

Результаты контроля массы отдельных порошков представлены в таблице 2.

Таблица 2

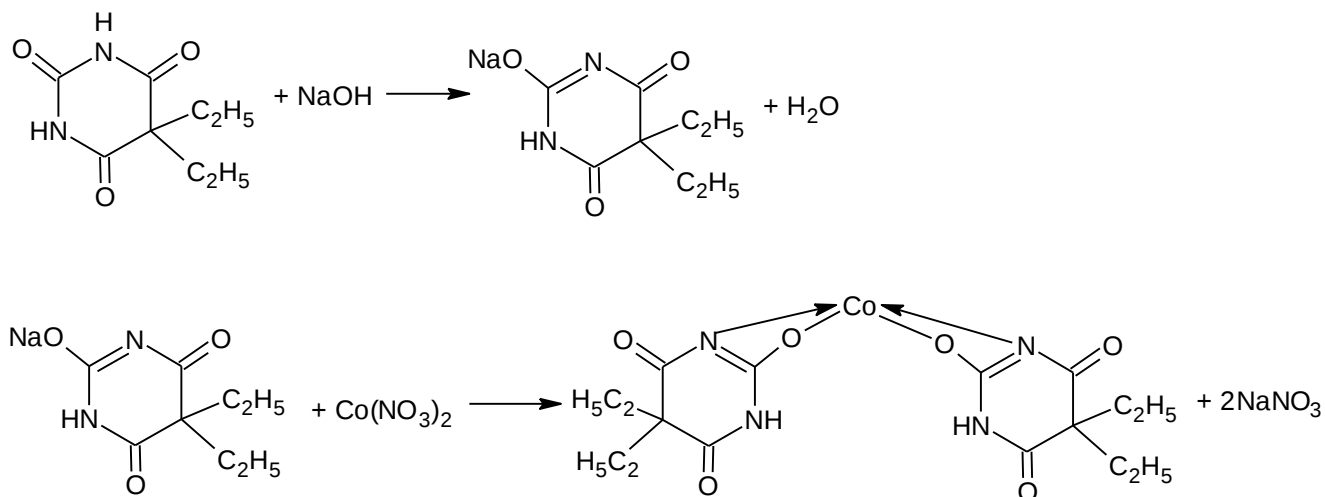
	Масса порошка по прописи, г	Фактическая масса, г	Абсолютное отклонение, г	Относительное отклонение, %	Допустимое отклонение, %
1	0,33	0,30	0,03	–9,1	± 6
2	0,33	0,28	0,05	–15,2	± 6
3	0,33	0,36	0,03	+9,1	± 6

Заключение: развеска порошков не соответствует прописи.

Испытание на подлинность (Химический контроль)

При испытании на подлинность устанавливают наличие в порошке только действующего вещества – фенобарбитала. По химическому строению фенобарбитал относится к циклическим уреидам, обладает кислотными свойствами. Благодаря кислотным свойствам уреиды образуют окрашенные комплексные соли с катионами тяжелых металлов в присутствии эквивалентного количества раствора натрия гидроксида. Наиболее

чувствительной является реакция комплексообразования с солями кобальта:



Чувствительность данной реакции составляет по ФС «Фенобарбитал» 0,05 г. Литературные данные свидетельствуют, что реакция возможна и при содержании 0,01 г фенобарбитала (Справочник провизора – аналитика под редакцией Волоха Д. С. и Максютиной Н. П.).

Исходя из чувствительности реакции, рассчитывают навеску порошка, необходимую для выполнения реакции:

0,33 г порошка – 0,03 г фенобарбитала

X г порошка – 0,01 г фенобарбитала

X (пор) = 0,11 г порошка взвешивают на весах ВР-1

Присутствующий в порошках сахар не мешает обнаружению фенобарбитала.

Методика: 0,11 г порошка взбалтывают с 10 каплями спирта этилового 96 %, прибавляют 1 каплю раствора кобальта нитрата, 1 каплю раствора натрия гидроксида; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Реакция с раствором кобальта нитрата является групповой для барбитуратов. Селективной для фенобарбитала является реакция конденсации с формальдегидом в присутствии серной кислоты концентрированной. Химизм реакции до конца не установлен. Предполагают, что реакция протекает за счет фенильного радикала.

Чувствительность реакции 0,02 г фенобарбитала (Методы анализа лекарств, Максютин Н. П. и др.).

Для выполнения реакции необходимо взять порошка:

0,33 г порошка – 0,03 г фенобарбитала

X г порошка – 0,02 г фенобарбитала

X (пор) = 0,22 г порошка взвешивают на весах ВР-1

Сахар не мешает обнаружению фенобарбитала.

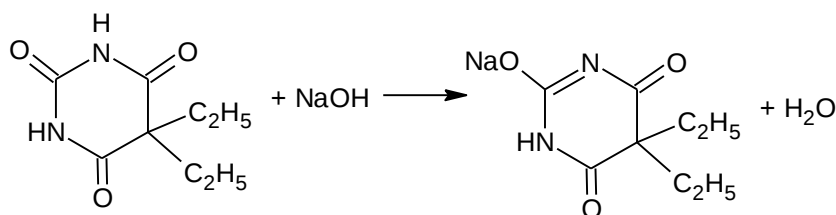
Методика: в пробирку помещают 0,22 г порошка, прибавляют 1–2 мл формалина и нагревают на кипящей водяной бане. После охлаждения приливают по стенкам пробирки 1–2 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают; на границе раздела слоев появляется розовое окрашивание.

Заключение: соответствует требованиям прописи.

Количественное определение (Химический контроль)

Количественное определение фенобарбитала проводится с целью обеспечения его дозировки. Возможные потери фенобарбитала могут происходить на стадиях взвешивания, измельчения и смешивания. Эти потери не должны превышать допустимых норм, регламентированных общей фармакопейной статьей «Лекарственные препараты аптечного изготовления» таблица 9. (см. Приложение).

Фенобарбитал обладает кислотными свойствами, следовательно, его можно определить алкалиметрическим методом в спирто-водной среде. Сахар определению не мешает.



Расчет навески порошка:

$$1/z = 1$$

$$\Theta = M.M. = 232,24 \text{ г/моль}$$

$$T = \frac{\Theta \cdot M}{1000} = \frac{232,24 \cdot 0,1}{1000} = 0,02322 \text{ г/мл}$$

Анализ выполняют в полумикроварианте, поэтому расход титранта должен быть от 5 до 10 мл.

$$Q = T \cdot V_{\text{NaOH}} = 0,02322 \cdot 5 = 0,12 \text{ г (навеска фенобарбитала)}$$

Пересчет на лекарственную форму:

0,33 г порошка – 0,03 г фенобарбитала

Q г порошка – 0,12 г фенобарбитала

$$Q(\text{пор}) = 1,32 \text{ г}$$

В результате расчетов получилась большая навеска, равная массе 4 порошков. Необходимо использовать навеску, примерно равную массе одного порошка. Для уменьшения навески титрованный раствор натрия гидроксида разбавляют в 5 раз и используют 0,02 М раствор. Необходимо рассчитать титр по определяемому веществу для 0,02 М раствора и навеску:

$$T = \frac{\text{Э} \cdot M}{1000} = \frac{232,24 \cdot 0,02}{1000} = 0,004645 \text{ г/}$$

$$Q(\text{фен.}) = T \cdot V_{\text{NaOH}} = 0,004645 \cdot 5 = 0,023 \text{ г}$$

Пересчет на лекарственную форму:

0,33 г порошка – 0,03 г фенобарбитала

Q г порошка – 0,023 г фенобарбитала

$$Q(\text{пор}) = 0,25 \text{ г}$$

Рассчитанная навеска не превышает массу одного порошка и позволяет проконтролировать равномерность распределения фенобарбитала в порошковой массе.

<i>Результаты взвешивания навески порошка:</i>	
m _{стекла с навеской}	9,8003 г
m _{стекла}	9,5387 г
m _{навески}	0,2616 г

Методика: около 0,25 г (точная навеска) порошка растворяют в 10 мл спирта этилового 96 %, нейтрализованного по тимолфталейну, и титруют 0,02 М

раствором натрия гидроксида от бесцветного до синего окрашивания.

На титрование пошло: 5,6 мл 0,02 М раствора NaOH

Количественное содержание фенobarбитала в порошке рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{г}} = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P_{\text{пор. по прописи}}}{Q_{\text{т.н.}}} = \frac{0,004645 \cdot 5,6 \cdot 1 \cdot 0,33}{0,2616} = 0,033 \text{ г}$$

T – титр по определяемому веществу;

V – объем титранта пошедшего на титрование;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора;

P_{пор. по прописи} – масса одного порошка по прописи

Результаты расчета абсолютного и относительного отклонения представлены в таблице 3.

Таблица 3

Масса фенobarбитала по прописи, г	Фактическое масса, г	Абсолютное отклонение, г	Относительное отклонение, %	Допустимое отклонение, %
0,03	0,033	0,003	+10	±15 %

Оценку содержания фенobarбитала проводят на основании расчета относительного отклонения и сравнения его с допустимыми нормами, изложенными в общей фармакопейной статье «Лекарственные препараты аптечного изготовления» таблица 9. (см. Приложение 1).

Заключение: количественное содержание фенobarбитала соответствует прописи.

После завершения анализа делают общее заключение о соответствии или несоответствии порошков прописи. Если порошки не соответствуют прописи, то конкретно указывают, по каким показателям они не соответствуют прописи.

В нашем случае *общее заключение* будет следующим: *порошки фенobarбитала не соответствуют прописи по массе отдельных доз.*

Пример лабораторного анализа сложных недозированных порошков аптечного изготовления с полным теоретическим обоснованием хода анализа и

расчетной аргументацией

На анализ в Центр контроля качества лекарственных средств поступили порошки, содержащие цинка оксид, изготовленные в аптеке для наружного применения, недозированные, сложные по составу.

Rp.: Zinci oxydi

Amyli

Talci ana 10,0

Misce, fiat pulvis

D.S. Присыпка для ног

Характеристика лекарственной формы и используемых для контроля нормативных документов

Порошки отпускаются без рецепта врача, так как в состав не содержат сильнодействующих веществ. Крахмал и тальк выполняет роль вспомогательных веществ.

Контроль качества порошков будет осуществляться в соответствии с требованиями следующих нормативных документов:

- ОФС «Порошки»;
- ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»;
- ФС «Цинка оксид»;
- ОФС «Хранение лекарственных средств»;
- Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твёрдых лекарственных форм
- Методических рекомендаций по анализу лекарственных форм, изготовленных в аптеках.

Контроль оформления порошков

Порошки должны быть оформлены этикеткой «Порошки» с оранжевым сигнальным цветом, обозначающим способ применения лекарственной формы. На этикетке указываются номер аптеки и её адрес, номер рецепта.

На этикетке должны быть также следующие обозначения:

- состав порошка;
- способ применения;
- дата изготовления и срок годности;
- цена;
- предупредительные надписи «Беречь от детей», «Хранить в сухом и защищенном от света месте».

Заключение: порошки соответствуют по оформлению требованиям общей фармакопейной статьи «Лекарственные препараты аптечного изготовления».

Контроль упаковки

Выбор упаковки зависит от физико-химических свойств ингредиентов порошка. Оксид цинка может поглощать оксид углерода из внешней среды, крахмал и тальк гигроскопичны. Поэтому порошок должен быть упакован в бумажный пакет, оформленный этикеткой.

Заключение: порошок упакован в бумажный пакет с соответствующей этикеткой.

Оценка внешнего вида порошков (Органолептический контроль)

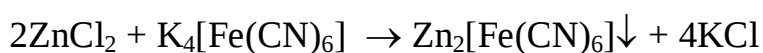
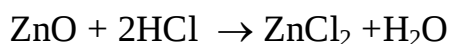
Внешний вид порошков позволяет сделать предварительное заключение о подлинности порошка, о правильности выполнения стадий измельчения и смешивания ингредиентов.

Цинка оксид, крахмал и тальк – кристаллические вещества белого цвета и без запаха. Приготовленные из них порошки должны обладать аналогичными свойствами. При рассматривании порошков невооруженным глазом не должно быть отдельных частиц, блесков, вкраплений, что свидетельствует об однородности порошков.

Заключение: поступившие на анализ порошки мелкоизмельченные, однородные, белого цвета и без запаха. Соответствуют требованиям ОФС «Порошки» и ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»

Испытание на подлинность (Химический контроль)

При испытании на подлинность устанавливают наличие в порошке только основного действующего вещества – цинка оксида. По химическому строению цинка оксид относится к амфотерным оксидам, растворяется в кислотах и щелочах. Растворение порошка проводят в кислоте, т. к. при этом образуется соль цинка, которая хорошо растворима в воде и водном растворе диссоциирует с образованием катиона цинка. Наиболее чувствительной является реакция с ферроцианидом калия:



Чувствительность данной реакции составляет по ОФС «Общие реакции на подлинность» 0,005–0,02 г иона цинка

Исходя из чувствительности реакции, рассчитывают навеску цинка оксида, а затем навеску порошка, необходимую для выполнения реакции:

0,0125 г иона цинка (среднее) – 65 (атомная масса цинка

X г цинка оксида – 65+16 (молярная масса цинка оксида)

X (пор) = 0,02 г цинка оксида

Пересчет на лекарственную форму

10 г цинка оксида – 30 г порошка

0,02 г цинка оксида – X г порошка

X (пор) = 0,06 г порошка взвешивают на весах ВР-1

Присутствующий в порошках крахмал и тальк мешают обнаружению цинка оксида, поэтому их необходимо отделить.

Методика: 0,06 г порошка взбалтывают с 2 мл кислоты хлористоводородной и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл раствора ферроцианида калия, образуется белый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте.

Количественное определение (Химический контроль)

Количественное определение цинка оксида проводится с целью обеспечения его дозировки. Возможные потери цинка оксида могут

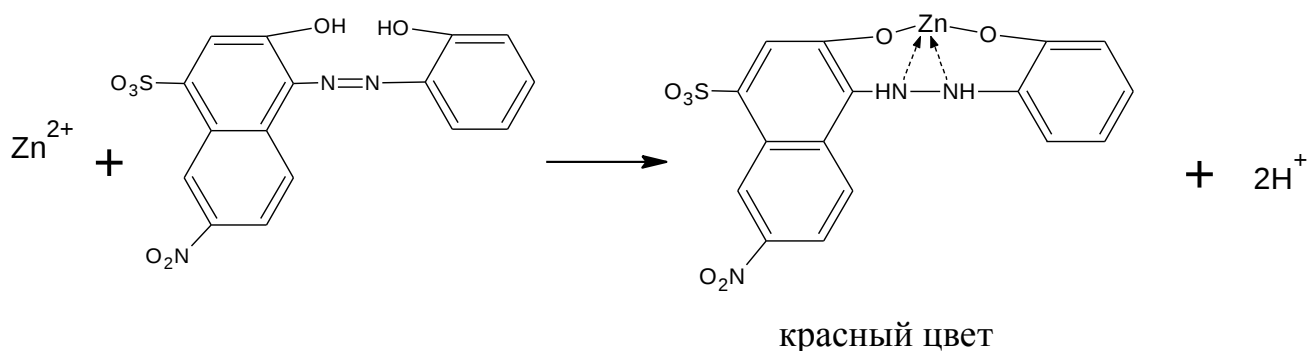
происходить на стадиях взвешивания, измельчения и смешивания. Эти потери не должны превышать допустимых норм, регламентированных общей фармакопейной статьей «Лекарственные препараты аптечного изготовления» таблица 9. (см. Приложение 1).

Цинка оксид определяют методом комплексонометрии, вариант прямого титрования, после предварительной обработки. Предварительная обработка заключается в растворении цинка оксида в разведенной хлористоводородной кислоте. Крахмал и тальк определению не мешает.

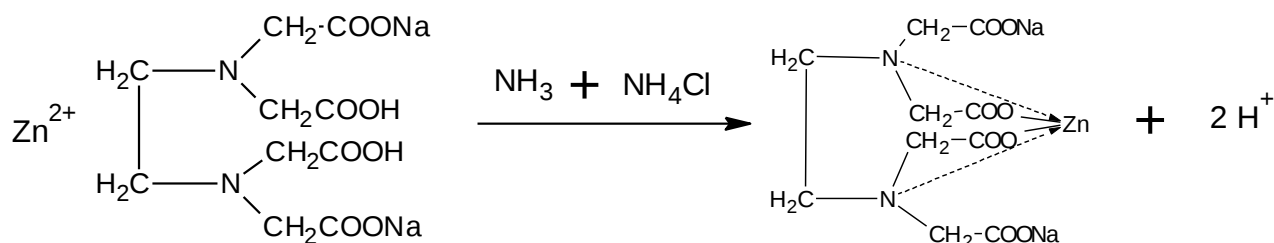
Предварительная обработка. Растворение цинка оксида в разведенной хлористоводородной кислоте.



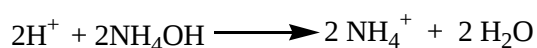
Металлоиндикатор хромовый темносиний, в результате взаимодействия с анализируемым раствором окрасится в цвет, обусловленный комплексом металла с индикатором:



Затем осуществляют титрование стандартным раствором динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты в соответствии с уравнением химической реакции:

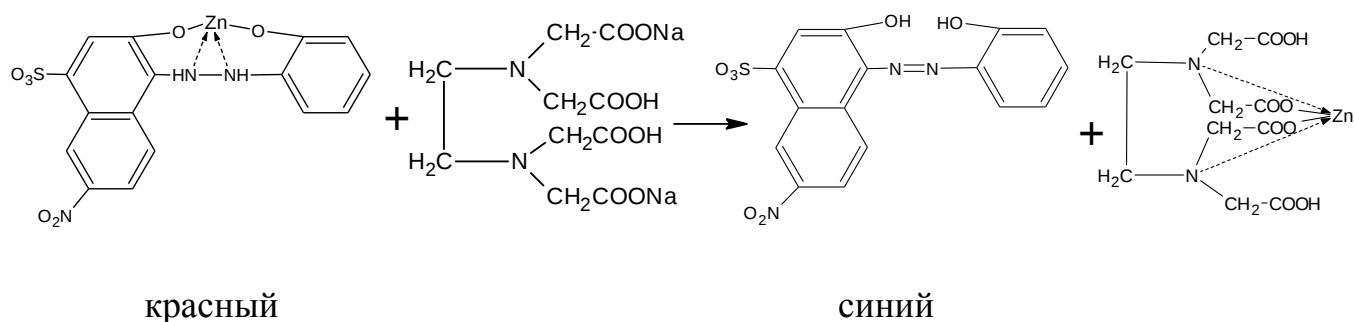


Образующиеся в ходе титрования протоны H^+ своевременно нейтрализуются аммиаком, чем обеспечивается полнота протекания реакции:



В точке конца титрования избыточная капля титранта разрушает комплекс

металла с индикатором, в результате чего окраска раствора изменяется на окраску свободного индикатора:



Расчет навески порошка:

Фактор эквивалентности (f_3) равен 1

$$1/z = 1$$

$$\Xi = M.м. = 81,38 \text{ г/моль}$$

$$T = \frac{\Xi \cdot M}{1000} = \frac{81,38 \cdot 0,05}{1000} = 0,00407 \text{ г/мл}$$

Анализ выполняют в полумикроварианте, поэтому расход титранта должен быть от 5 до 10 мл.

$$Q = T \cdot V_{\text{NaOH}} = 0,00407 \cdot 5 = 0,02 \text{ г (навеска цинка оксида)}$$

Пересчет на лекарственную форму:

30 г порошка – 10 г цинка оксида

Q г порошка – 0,02 г цинка оксида

$$Q(\text{пор}) = 0,06 \text{ г}$$

В результате расчетов получилась маленькая навеска. Необходимо увеличить навеску до макронавески и использовать прием разведения. Навеску увеличиваем в 10 раз.

$$Q(\text{ZnO}) = 0,06 \cdot 10 = 0,6 \text{ г}$$

<i>Результаты взвешивания навески порошка:</i>	
$m_{\text{стекла с навеской}}$	9,8003 г
$m_{\text{стекла}}$	10,4058 г
$m_{\text{навески}}$	0,6055 г

Методика: около 0,6 г (точная навеска) порошка переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и прибавляют 10 мл разведенной хлористоводородной кислоты, взбалтывают. Объем мерной колбы доводят до метки и фильтруют. Первые 10–15 мл фильтрата отбрасывают В колбу для титрования помещают 10 мл фильтрата, затем прибавляют 50 мл воды и 10 мл аммиачного буфера. Прибавляют индикатора хромового темносинего 0,05 г и титруют 0,05 М раствором Трилона Б от красного до сине-фиолетового окрашивания.

На титрование пошло: 5,0 мл 0,05 М раствора Трилона Б.

Количественное содержание цинка оксида в порошке рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{г}} = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot V_{\text{мк}} \cdot P_{\text{пор. по прописи}}}{Q_{\text{т.н.}} \cdot V_{\text{аликвоты}}} = \frac{0,00407 \cdot 5,0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 30}{0,6055 \cdot 10} = 10,033 \text{ г}$$

T – титр по определяемому веществу;

V – объем титранта пошедшего на титрование;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора;

P_{пор. по прописи} – масса порошка по прописи

V_{мк} – объем мерной колбы

V_{аликвота} – объем аликвоты

Результаты расчета абсолютного и относительного отклонения представлены в таблице 3.

Таблица 3

Масса цинка оксида по прописи, г	Фактическая масса цинка оксида, г	Абсолютное отклонение, г	Относительное отклонение, %	Допустимое отклонение, %
10	10,03	0,033	+0,33	±1 %

Оценку содержания цинка оксида проводят на основании расчета относительного отклонения и сравнения его с допустимыми нормами, изложенными в общей фармакопейной статье «Лекарственные препараты аптечного изготовления» таблица 9. (см. Приложение).

Заключение: количественное содержание цинка оксида соответствует прописи.

После завершения анализа делают общее заключение о соответствии или

несоответствии порошков прописи. Если порошки не соответствуют прописи, то конкретно указывают, по каким показателям они не соответствуют прописи.

В нашем случае *общее заключение* будет следующим: *порошки не соответствуют прописи по массе отдельных доз.*

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Определение понятия «Порошки».
2. Как классифицируют порошки?
3. Как влияет технология изготовления на качество порошков?
4. Чем объясняется достаточно высокая биологическая доступность порошков?
5. Перечислите показатели качества порошков.
6. Как определяют показатели качества, характеризующие порошки как лекарственную форму?
7. Выбор упаковки порошков.
8. Нормативные документы, регламентирующие качество порошков аптечного изготовления.
9. Особенности испытания на подлинность, чистоту и количественное содержание действующих веществ в порошках.
10. Как делают заключение о содержании действующих веществ в порошках, изготовленных в аптеке?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЯ КАЧЕСТВА, РАЗВЕСКА ПОРОШКОВ, ОТБИРАЮТ МИНИМАЛЬНУЮ ВЫБОРКУ ИЗ

- 1) 4 порошков
- 2) 3 порошков
- 3) 2 порошков
- 4) 1 порошка

2. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА ПОРОШКОВ ТИТРИМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗУЮТ

- 1) микрометод
- 2) полумикрометод
- 3) макрометод
- 4) метод

3. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА ПОРОШКОВ ГРУППОВОЙ РЕАКЦИЕЙ НА БАРБИТУРАТЫ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) реакция Витали-Морена
- 2) мурексидная проба
- 3) с нитратом кобальта в щелочной среде
- 4) реакция «серебряного зеркала»

4. СОГЛАСНО ОФС «ПОРОШКИ» РАЗМЕР ЧАСТИЦ ПОРОШКА НЕ ДОЛЖЕН ПРЕВЫШАТЬ

- 1) 0,1 мм
- 2) 0,2 мм
- 3) 0,16 мм
- 4) 0, 22 мм

5. СОГЛАСНО ОФС «ПОРОШКИ» НЕ ВЫДЕЛЯЮТ ПОРОШКИ

- 1) порошки для наружного применения
- 2) порошки для местного применения
- 3) порошки для натираций
- 4) порошки для ингаляций

6. ЕСЛИ НЕТ ДРУГИХ УКАЗАНИЙ В ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАТЬЕ, ПОРОШКИ ДОЛЖНЫ ХРАНИТЬСЯ

- 1) в защищенном от света месте при температуре от 15 до 18 °С
- 2) при температуре от 8 до 15 °С
- 3) в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С
- 4) при температуре от 15 до 18 °С

7. НА ЭТИКЕТКЕ НА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДОЛЖНО БЫТЬ УКАЗАНО

- 1) место жительства больного
- 2) время изготовления лекарственной формы
- 3) регистрационные документы больного
- 4) адрес аптеки

8. ПОКАЗАТЕЛЬ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙ ПРАВИЛЬНОСТЬ ВЗВЕШИВАНИЯ КОМПОНЕНТОВ ПОРОШКА

- 1) испытание на подлинность
- 2) однородность порошков
- 3) определение массы отдельных порошков
- 4) количественное определение компонентов порошка

9. ПОКАЗАТЕЛЬ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙ ПРАВИЛЬНОСТЬ ДОЗИРОВАНИЯ ПОРОШКОВ

- 1) средняя масса порошков

- 2) количественное определение компонентов порошка
- 3) отклонение в массе отдельных порошков от средней массы
- 4) отклонение в массе отдельных порошков от массы по прописи

10. ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА, КОТОРЫЙ НЕ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ У ПОРОШКОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

- 1) развеска порошков
- 2) испытание на чистоту
- 3) испытание на подлинность
- 4) количественное определение компонентов порошка

11. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ В ПОРОШКАХ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПРОВОДЯТ

- 1) титриметрическим методом
- 2) гравиметрическим методом
- 3) хроматографическими методами
- 4) спектрофотометрическим методом

12. РАСЧЕТ СОДЕРЖАНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА В ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКАХ ПРОВОДИТСЯ ПО ФОРМУЛЕ:

- 1) $X = \frac{T \cdot V \cdot P_{\text{общ.}}}{Q_{\text{т.н.}}}$
- 2) $X = \frac{T \cdot V \cdot P_{\text{пор. по прописи}}}{Q_{\text{т.н.}}}$
- 3) $X = \frac{T \cdot V \cdot P_{\text{средняя}}}{Q_{\text{т.н.}}}$
- 4) $X = \frac{T \cdot V \cdot 100\%}{Q_{\text{т.н.}}}$

Выберите несколько правильных ответов

13. ПОРОШКИ ОТЛИЧАЮТСЯ ОТ ДРУГИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

- 1) сложным составом

- 2) простотой изготовления
- 3) удобством применения
- 4) высокой биологической доступностью
- 5) высокой дисперсностью лекарственных веществ

14. ПО СОСТАВУ ПОРОШКИ ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ

- 1) сложные
- 2) простые
- 3) на внутренние
- 4) дозированные

15. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОРОШКОВ ВОЗРАСТАЕТ

- 1) при уменьшении свободной поверхностной энергии
- 2) при увеличении удельной поверхности
- 3) при уменьшении размера частиц
- 4) при увеличении дисперсности частиц

16. ПОГРЕШНОСТИ ОБЪЕКТИВНОГО ХАРАКТЕРА ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ПОРОШКОВ ОБУСЛОВЛЕННЫ

- 1) погрешностью средств измерения
- 2) распылением лекарственных веществ
- 3) потерями лекарственного вещества в порах ступки
- 3) последовательностью смешивания лекарственных веществ

17. ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ПРАВИЛЬНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ СТАДИЙ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ И СМЕШИВАНИЯ ВЕЩЕСТВ

- 1) запах и цвет порошков
- 2) размер частиц, определяемый микроскопическим методом
- 3) однородность и степень измельчения, определяемые визуально
- 4) количественное определение действующего вещества в одной

дозе

18. НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ КАЧЕСТВО ПОРОШКОВ ЗАВОДСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

- 1) ФСП
- 2) ОФС «Порошки»
- 3) приказ МЗ РФ № 751 н от 26.10.2015 г
- 4) приказ МЗ РФ № 305 от 16.10.1997 г

19. ДЛЯ РАСЧЕТА ОТНОСИТЕЛЬНОГО ОТКЛОНЕНИЯ В МАССЕ ПОРОШКОВ НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ

- 1) среднюю массу порошка
- 2) фактическую массу порошка
- 3) массу порошка по прописи
- 4) разницу между средней и фактической массой порошка

20. ПОДЛИННОСТЬ КОМПОНЕНТОВ ЛЮБОГО ПОРОШКА МОЖНО УСТАНОВИТЬ

- 1) аналитическими химическими реакциями
- 2) по температуре плавления
- 3) методом ТСХ
- 4) методом ВЭЖХ

21. СОДЕРЖАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА МОЖЕТ ОТКЛОНЯТЬСЯ ОТ ПРОПИСИ В ДОПУСТИМЫХ ПРЕДЕЛАХ ВСЛЕДСТВИЕ

- 1) распыления вещества
- 2) потери вещества в порах ступки
- 3) погрешности средств измерения при взвешивании вещества
- 4) погрешности средств измерения при развеске порошков

22. ОСНОВНЫМИ СВОЙСТВАМИ ПОРОШКОВ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) сыпучесть
- 2) стерильность
- 3) дисперсность
- 4) однородность

23. ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ КАЧЕСТВО ПОРОШКОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

- 1) ФСП
- 2) ОФС «Порошки»
- 3) ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»
- 4) приказ МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г

24. ОДНОРОДНОСТЬ ПОРОШКОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ МОЖНО ОПРЕДЕЛИТЬ ПО

- 1) отсутствию отдельных частиц в порошке
- 2) отсутствию блесков и вкраплений в порошке
- 3) отклонению массы отдельных порошков от прописи
- 4) содержанию активного вещества в массе одного порошка

Установите соответствие

25. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ХАРАКТЕРОМ УПАКОВКИ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ КОМПОНЕНТОВ ПОРОШКА

Характер упаковки

- 1) Простые капсулы
- 2) Вощенные капсулы
- 3) Капсулы из пергамента

Свойства компонентов порошка

- А) летучие
- Б) гигроскопичные
- В) выветривающиеся
- Г) устойчивые к внешним факторам

Установите соответствие

26. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КАЧЕСТВА ПОРОШКОВ И НОРМАТИВНЫМИ ДОКУМЕНТАМИ ИХ РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИМИ

Показатели качества

Нормативный документ

1) Внешний вид

А) ОФС «Порошки»

2) Количественное содержание

Б) Пропись

3) Измельченность

В) ФС на входящие компоненты

Г) Приказ №751н 26.10.2015

Дополните предложение.

27. ПО ХАРАКТЕРУ ДОЗИРОВАНИЯ РАЗЛИЧАЮТ _____ .

Дополните предложение

28. ПОРОШКИ С ФЕНОБАРБИТАЛОМ ДОЛЖНЫ БЫТЬ УПАКОВАНЫ В _____ .

Дополните предложение

29. НА ВЕСАХ ВР-1 МОЖНО ОТВЕШИВАТЬ НАВЕСКУ ПОРОШКА В ПРЕДЕЛАХ ОТ _____ ГРАММА ДО _____ ГРАММОВ.

Дополните предложение

30. ПРИ КОНТРОЛЕ РАЗВЕСКИ ПОРОШКОВ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАССЫ ПРОВОДЯТ С ТОЧНОСТЬЮ ДО _____ .

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1. – 2	2. – 2	3. – 3	4. – 3	5. – 3	6. – 3
7. – 2	8. – 4	9. – 4	10. – 3	11. – 1	12. – 2
13. – 2, 3, 4	14. – 1, 2	15. – 2, 3, 4	16. – 1, 2, 3	17. – 3, 4	18. – 1, 2
19. – 2, 3	20. – 1, 3, 4	21. – 1, 2, 3	22. – 1, 3, 4	23. – 2, 3	24. – 1, 2, 4
25. – 1Г, 2Б, 3А	26. – 1В, 2Б, 3А				
27. дозированные и недозированные порошки					
28. – вощенные капсулы.					
29. – от 0,02 г до 1г.					
30. – взвешивание проводят с точностью до 0,01 грамма,					

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Задача № 1

Соответствуют ли содержание ацетилсалициловой кислоты в порошках, приготовленных по прописи:

Ацетилсалициловой кислоты 0,3 г

Сахара 0,2 г

если на титрование порошка массой 0,2824 г пошло 8,8 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида с поправочным коэффициентом $K = 1,02$?

М. м. ацетилсалициловой кислоты = 180,16.

Задача № 2

Рассчитайте, сколько мл 0,02 М раствора натрия гидроксида с поправочным коэффициентом $K = 1,02$ пойдет на титрование 0,3 г порошка, приготовленного по прописи:

Димедрола 0,03 г

Глюкозы 0,3 г

М. м. димедрола = 291,82

Задача №3

Предложите метод количественного определения и составьте методику количественного анализа фтивазида в порошках, приготовленных по прописи:

Фтивазида 0,3 г

Сахара 0,25 г

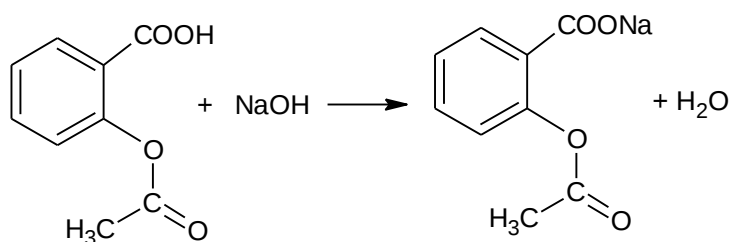
Укажите расчетную формулу и допустимое отклонение в содержании действующего вещества.

М. м. фтивазида = 289,29.

ЭТАЛОНЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Эталон ответа к задаче № 1

Содержание ацетилсалициловой кислоты в порошках определяют методом алкалиметрии, вариант прямого титрования в соответствии с уравнением химической реакции.



По уравнению реакции определяют фактор эквивалентности, рассчитывают молярную массу эквивалента и титр по определяемому веществу:

$$1/z = 1$$

$$\Theta = M.м. = 180,16 \text{ г/моль}$$

$$T = \frac{\Theta \cdot M}{1000} = \frac{180,16 \cdot 0,1}{1000} = 0,01802 \text{ г/мл}$$

По условию задачи на титрование порошка массой 0,2824 г пошло 8,8 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида с поправочным коэффициентом $K = 1,02$.

Используя эти данные, рассчитывают содержание ацетилсалициловой кислоты в порошке по формуле:

$$X = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P_{\text{пор. по прописи}}}{Q_{\text{т.н.}}} = \frac{0,01802 \cdot 8,8 \cdot 1,02 \cdot 0,5}{0,2824} = 0,29 \text{ г}$$

T – титр по определяемому веществу;

V – объем титранта пошедшего на титрование;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора;

P_{пор. по прописи} – масса порошка по прописи

Рассчитывают абсолютное отклонение: $0,3 \text{ г} - 0,29 \text{ г} = 0,01 \text{ г}$

Рассчитывают относительное отклонение: $0,01 \cdot 100 / 0,3 = - 3,3 \%$

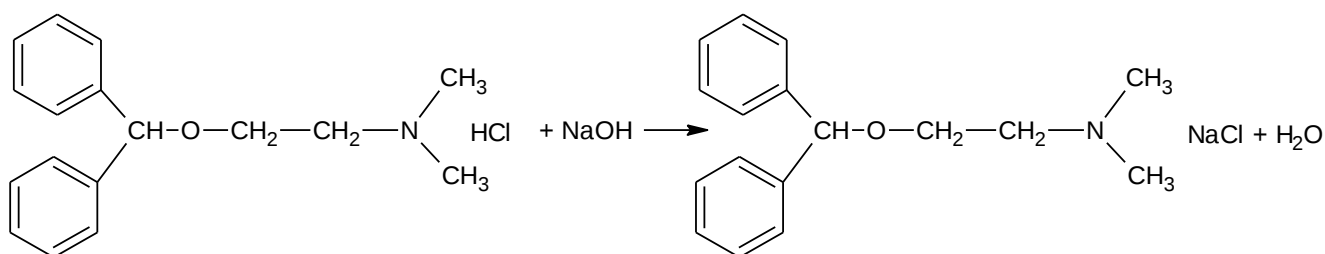
Согласно общей фармакопейной статье «Лекарственные препараты аптечного

изготовления» таблица 9 (см. Приложение 1) относительное отклонение не должно превышать $\pm 8\%$.

Заключение: содержание ацетилсалициловой кислоты соответствует прописи.

Эталон ответа к задаче № 2

Содержание димедрола по условию задачи определяют методом алкалиметрии, вариант прямого титрования. В соответствии с уравнением химической реакции.



По уравнению реакции определяют фактор эквивалентности димедрола, рассчитывают молярную массу эквивалента и титр по определяемому веществу:

$$1/z = 1$$

$$T = \frac{Э \cdot M}{1000} = \frac{291,82 \cdot 0,02}{1000} = 0,005836 \text{ г/мл}$$

По условию задачи навеска титруемого порошка димедрола с глюкозой равна: $Q_{\text{порошка}} = 0,3 \text{ г}$.

Содержание димедрола в этой навеске составляет:

0,33 г порошка – 0,03 г димедрола

0,3 г порошка – X г димедрола

$$X = 0,027 \text{ г}$$

На титрование 0,027 г димедрола пойдет 0,02 М раствора натрия гидроксида с поправочным коэффициентом $K = 1,0$:

$$V = \frac{0,027}{0,005836} = 4,63 \text{ мл}$$

Так как поправочный коэффициент титрованного раствора равен

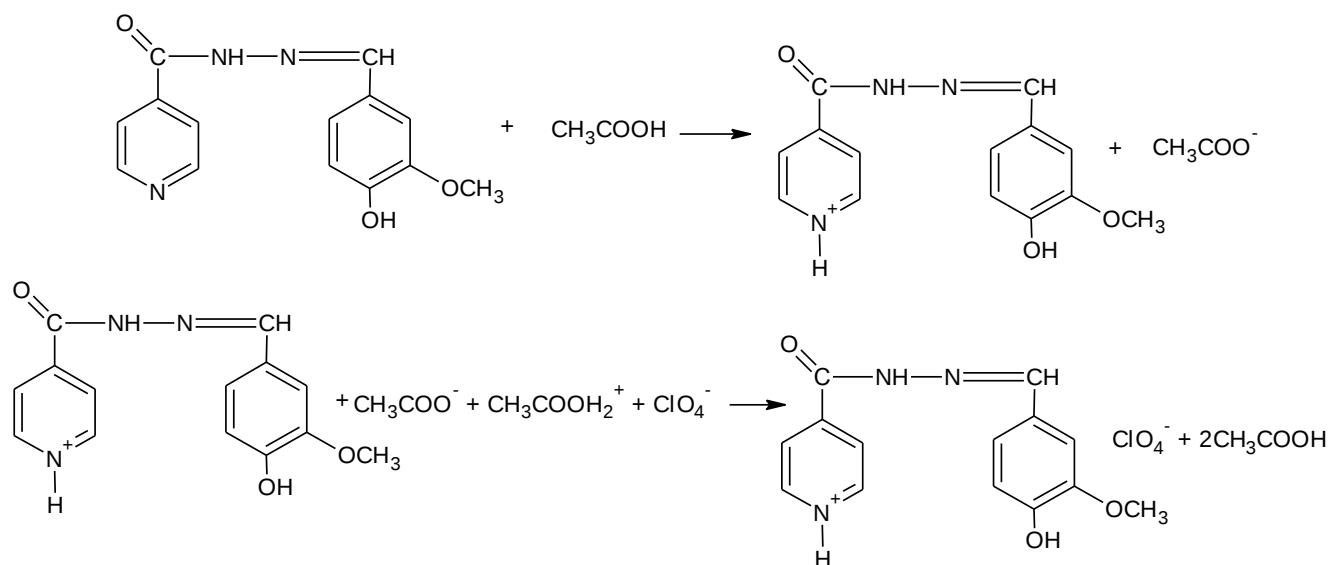
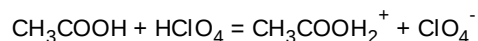
$K = 1,02$, то фактический расход титранта составит:

$$V = 4,63 \cdot 1,02 = 4,72 \text{ мл.}$$

Эталон ответа к задаче № 3

Фтивазид можно определить ацидиметрическим методом в неводной среде по атому азота в кольце пиридина.

Уравнения реакций лежащие в основе:



По уравнению реакции определяют фактор эквивалентности фтивазида, рассчитывают молярную массу эквивалента и титр по определяемому веществу:

$$1/z = 1$$

$$\mathcal{E} = \text{М.м.} = 289,29 \text{ г/моль}$$

$$T = \frac{\mathcal{E} \cdot M}{1000} = \frac{289,29 \cdot 0,1}{1000} = 0,02893 \text{ г/мл}$$

Анализ выполняют в полумикроварианте, поэтому расход титранта должен быть от 5 мл до 10 мл.

$$Q = T \cdot 5 = 0,02893 \cdot 5 = 0,15 \text{ г (навеска лекарственного вещества)}$$

Пересчет на лекарственную форму:

$$0,3 \text{ г фтивазида} - 0,55 \text{ г (масса порошка по прописи)}$$

$$0,15 \text{ г фтивазида} - X \text{ г (масса порошка для анализа)}$$

$$X = 0,3 \text{ г}$$

Методика: около 0,3 г порошка (точная навеска) помещают в колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл ледяной уксусной кислоты, прибавляют 2 капли раствора кристаллического фиолетового и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания.

Содержание фтивазида в порошке рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{T \cdot V \cdot K \cdot P_{\text{пор. по прописи}}}{Q_{\text{т.н.}}}$$

T – титр по определяемому веществу;

V – объем титранта пошедшего на титрование;

K – поправочный коэффициент титрованного раствора;

*P*_{пор. по прописи} – масса порошка по прописи.

Допустимое отклонение в содержании фтивазида согласно общей фармакопейной статье «Лекарственные препараты аптечного изготовления» таблица 9 (см. Приложение 1) составляет ±8 %.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Раменская, Г.В. Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Г. В. Раменской. – 2-е изд. – Москва : Лаборатория знаний, 2024. – 640 с. – ISBN 978-5-93208-911-8. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785932089118.html> (дата обращения: 20.10.2024). – Режим доступа : по подписке.
2. Плетенёва, Т. В. Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Т. В. Плетенёвой - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 816 с. – ISBN 978-5-9704-4014-8. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970440148.html> (дата обращения: 20.10.2024). – Режим доступа : по подписке.
3. Сливкин, А. И. Фармацевтическая химия. Сборник задач / А. И. Сливкин [и др.] ; под ред. Г. В. Раменской – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 400 с. – ISBN 978-5-9704-3991-3. – Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970439913.html> (дата обращения: 20.10.2024). – Режим доступа : по подписке.

Дополнительная

1. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко ; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 656 с. - ISBN 978-5-9704-7791-5. - Электронная версия доступна на сайте ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970477915.html> (дата обращения: 10.01.2025). - Режим доступа: по подписке.
2. Общая фармакопейная статья 1.4.1.0001.15 «Лекарственные препараты аптечного изготовления» – 34 с.
3. Общая фармакопейная статья 1.4.1.0010.15 «Порошки» – 5 с.

Общая фармакопейная статья 1.4.1.0001.15

«Лекарственные препараты аптечного изготовления»

**Таблица 4 – Допустимые отклонения в массе отдельных доз
(в том числе при фасовке) порошков**

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

**Таблица 9 – Допустимые отклонения в массе навески отдельных лекарственных средств в
твёрдых лекарственных формах (в том числе при изготовлении методом выкатывания
или выливания)**

<i>Прописанная масса, г</i>	<i>Отклонения, %</i>
До 0,02	± 20
Свыше 0,02 до 0,05	± 15
Свыше 0,05 до 0,2	± 10
Свыше 0,2 до 0,3	± 8
Свыше 0,3 до 0,5	± 6
Свыше 0,5 до 1	± 5
Свыше 1 до 2	± 4
Свыше 2 до 5	± 3
Свыше 5 до 10	± 2
Свыше 10	± 1

Общая фармакопейная статья 1.4.2.0009.15

«Однородность массы дозированных лекарственных форм»

Таблица

Дозированная лекарственная	Средняя масса, мг	Допустимое отклонение, %
Таблетки без оболочки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой	80 мг и менее	10
	Более 80 мг, но менее 250 мг	7,5
	250 мг и более	5
Таблетки с оболочкой, полученной методом дражирования	Для всех случаев	15
Капсулы и гранулы без покрытия, порошки для приема внутрь и наружного применения	Менее 300 мг	10
	300 мг и более	7,5
Твердые лекарственные формы для приготовления лекарственных форм для парентерального применения	Более 40 мг	10
	40 мг и менее*	-
Суппозитории	Для всех случаев	5

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

Учебное издание

**Илларионова Елена Анатольевна
Сыроватский Игорь Петрович**

**Формирование показателей качества и
особенности анализа порошков**

Учебное пособие