

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 МАЗЕЙ И СУППОЗИТОРИЕВ

Учебное пособие

Иркутск
ИГМУ
2025

УДК 615.07:615.456(075.8)

ББК 52.8. я 73

И 44

Рекомендовано ЦКМС ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России в качестве учебного пособия по дисциплине «Фармацевтическая химия» для студентов, обучающихся по образовательной программе высшего образования – программе специалитета по специальности 33.05.01 Фармация (протокол № 4 от 16.04.2025)

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 мазей и суппозиторий : учебное пособие / Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский ; Иркутский государственный медицинский университет, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск : ИГМУ, 2025. – 64 с. – Текст : непосредственный.

Учебное пособие содержит информацию по классификации и получению мазей и суппозиторий, а так же включает материал по формированию показателей качества и особенностям анализа мазей и суппозиторий.

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

УДК 615.07:615.456(075.8)

ББК 52.8. я 73

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

© ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАЗЕЙ И СУППОЗИТОРИЕВ.....	6
2. НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ	9
3. ФОРМИРОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА МАЗЕЙ.....	11
4. ФОРМИРОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА СУППОЗИТОРИЕВ.....	19
5. ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ.....	27
6. ПРИМЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА МАЗЕЙ И СУППОЗИТОРИЕВ	28
ПЕРЕЧЕНЬ ЗАДАЧ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.....	51
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ.....	53
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	54
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	60
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	61
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	62

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОФС – общая фармакопейная статья

РСО – рабочий стандартный образец

ТСХ – тонкослойная хроматография

ФС – фармакопейная статья

ФСП – фармакопейная статья предприятия

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная форма – это придаваемое лекарственному средству удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый терапевтический эффект.

До 60-ых годов лекарственную форму рассматривали как состояние лекарственного средства, удобное для приема больными, транспортировки и хранения. С учетом современных биофармацевтических представлений лекарственная форма должна соответствовать целому ряду дополнительных требований:

- обеспечивать необходимое фармакологическое действие;
- способствовать биодоступности лекарственных веществ и обеспечению соответствующей фармакокинетики;
- обеспечивать точность дозирования;
- быть стабильной в течение требуемого срока годности и др.

Контроль качества лекарственной формы включает в себя как анализ лекарственных веществ, входящих в ее состав, так и показатели качества, характеризующие саму лекарственную форму с учетом современных требований.

Определение подлинности и количественного содержания лекарственных веществ в составе лекарственной формы обусловлено их физическими и химическими свойствами. Однако необходимо знать особенности анализа этих веществ в той или иной лекарственной форме в зависимости от ее состава (в том числе набора и характера вспомогательных веществ), технологии изготовления, путей и способов введения. Кроме того, при формировании показателей качества необходимо характеризовать свойства формы как таковой: ее агрегатное состояние, структурно-механические свойства, особенности дозирования, набор и характер вспомогательных веществ и др.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАЗЕЙ И СУППОЗИТОРИЕВ

Мази и суппозитории состоят из одного или нескольких лекарственных веществ, которые равномерно распределены в мазовой или суппозиторной основе. Именно последнее обстоятельство обуславливает общие подходы при формировании показателей качества этих лекарственных форм.

В соответствии с современными требованиями основа является не только носителем лекарственных веществ, но и обеспечивает необходимый фармакологический эффект, способствует биодоступности и соответствующей фармакокинетике лекарственных веществ.

Мази – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки.

По консистенции мази подразделяются на собственно мази, кремы, гели, пасты, линименты.

Мази – мягкая лекарственная форма, состоящая из однофазной основы, в которой растворены или диспергированы твёрдые или жидкие фармацевтические субстанции.

Гели – мягкая лекарственная форма в виде коллоидной дисперсии, полученная путём гелеобразования с использованием специальных вспомогательных веществ.

Кремы – мягкая лекарственная форма в виде многофазной системы, состоящей из липофильной типа «вода/масло» и гидрофильной типа «масло/вода» фаз или множественной эмульсии.

Пасты – мягкая лекарственная форма, содержащая значительное количество (более 25 %) тонкоизмельчённых твёрдых веществ.

Линименты – мягкая лекарственная форма для местного применения, обладающая свойством текучести при температуре тела.

По типу дисперсных систем различают мази гомогенные (сплавы, растворы), гетерогенные (суспензионные, эмульсионные) и комбинированные.

В зависимости от основы мази могут подразделяться на:

- мази на гидрофобной основе;

- мази на гидрофильной основе;
- мази на эмульсионной основе;
- мази на многофазной основе.

В зависимости от назначения различают мази дерматологические, глазные, назальные, ушные, ректальные, вагинальные, уретральные и др.

Традиционно мази применялись в терапии ряда дерматологических заболеваний. В настоящее время мази широко используются не только в дерматологии, но и в офтальмологии, отоларингологии, хирургии, гинекологии и др. областях медицины. В дерматологии мази используются, как правило, для получения локального эффекта. Нанесение лекарственных веществ на поверхность кожи или слизистые оболочки в составе мазей обеспечивает хороший контакт лекарственных веществ и необходимую концентрацию в месте приложения действия. Системное действие лекарственных веществ в этом случае рассматривается как побочный эффект. Кроме местного воздействия на кожу и слизистые оболочки, лекарственные вещества в мазях могут оказывать общее резорбтивное действие за счет активного всасывания лекарственных веществ в кровь через эпидермис, волосяные фолликулы или сальные и потовые железы. Различают также мази рефлекторного действия, в которых лекарственные вещества воздействуют посредством раздражения нервных окончаний, расположенных в коже.

Суппозитории – твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы. Суппозитории применяют для введения в полости тела. В зависимости от пути введения различают суппозитории ректальные, вагинальные и палочки.

Ректальный способ назначения лекарственных веществ в настоящее время получил значительное распространение в медицинской практике. Это обстоятельство обусловлено рядом преимуществ суппозиторий как лекарственной формы:

- суппозитории способны обеспечивать как местный (например, слабительный, противовоспалительный и др.), так и резорбтивный (например, снотворный, спазмолитический, диуретический и др.) фармакологические эффекты. Последнее объясняется тем, что слизистые оболочки имеют много венозных сплетений и капилляров, способствующих всасыванию лекарственных веществ. При этом около 75% введенного лекарственного вещества поступает в общий кровоток, минуя печеночный барьер, что способствует увеличению времени циркуляции веществ в большом круге кровообращения. Кроме того, большое значение для всасывания лекарственных веществ имеет лимфатическая система, через которую происходит всасывание жиров и веществ, растворимых в них;
- при ректальном способе введения действующие вещества поступают в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт, это позволяет вводить лекарственные вещества, которые разрушаются под действием пищеварительных ферментов;
- состав суппозитория может определить характер, продолжительность и место приложения действия;
- суппозитории являются дозированной лекарственной формой, что позволяет включать в их состав сильнодействующие и наркотические вещества;
- применение суппозитория позволяет избежать таких явлений, как рвота, отрицательное влияние вкуса и запаха, аллергические реакции действующих веществ и т. д.;
- суппозитории являются наиболее удобной лекарственной формой в педиатрической и гериатрической практике.

Характер, продолжительность и место приложения действия мазей и суппозитория зависят от многих биофармацевтических факторов. К наиболее значимым из них следует отнести физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ и их концентрация, агрегатное состояние

лекарственных веществ, их дисперсность, технология изготовления и др. Это обязывает к строгому подходу в обеспечении качества мазей и суппозитория и их контролю.

2. НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Характер нормативных документов, которыми следует руководствоваться и при изготовлении лекарственных форм, и при контроле их качества, обусловлен местом изготовления лекарственных форм. Мази и суппозитории приготавливаются как в заводских, так и в аптечных условиях.

Состав и технология заводских лекарственных форм регламентированы промышленным регламентом. В этом случае ошибки субъективного характера, как правило, будут исключены, а объективные ошибки будут обусловлены метрологическими характеристиками используемого оборудования.

На все лекарственные средства выпускаемые промышленными предприятиями в том числе и на мази и суппозитории существуют фармакопейные статьи предприятия (ФСП). Нормативными документами регламентирующими качество мазей заводского изготовления являются:

- ОФС «Мягкие лекарственные формы»;
- ОФС «Лекарственные формы»;
- ФСП на конкретную лекарственную форму;
- ОФС «Оптическая микроскопия» (Возможно определение методом лазерной дифракции света в соответствии с требованиями ОФС «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света»);
- ОФС «Определение показателя «Размер частиц» в суспензиях, эмульсиях, мягких лекарственных формах»
- ОФС «Глазные лекарственные формы» (Методика определения и требования к размеру частиц в глазных мазях);
- ОФС «Масса содержимого упаковки»;
- ОФС «Микробиологическая чистота»;

- ОФС «Стерильность»;
- ОФС «Хранение лекарственных средств»;
- ОФС «Определение герметичности упаковки» (раздел «Определение герметичности туб с мягкими лекарственными формами»);
- ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Нормативными документами, регламентирующими качество суппозиториев заводского изготовления являются:

- ОФС «Суппозитории»;
- ФСП на конкретную лекарственную форму;
- ОФС «Лекарственные формы»;
- ОФС Определение показателя «Размер частиц» в суспензиях, эмульсиях, мягких лекарственных формах;
- ОФС «Оптическая микроскопия»;
- ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм»;
- ОФС «Однородность дозирования»;
- ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм»;
- ОФС «Растворение для суппозиториев на липофильной основе»;
- ОФС «Распадаемость суппозиториев, вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул»;
- ОФС «Температура плавления»;
- ОФС «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе»;
- ОФС «Микробиологическая чистота»;
- ОФС «Хранение лекарственных средств»;
- ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

При изготовлении мазей и суппозиториев в условиях аптеки нормативных документов частного характера нет. Качество лекарственных

форм, приготовленных по индивидуальным рецептам, определяется квалификацией провизора, который в своей работе руководствуется действующими нормативными документами общего характера и методическими указаниями.

Контроль и заключение о качестве мазей аптечного изготовления проводится на основании прописи, а также действующих нормативных документов:

- ОФС «Мягкие лекарственные формы»;
- ФС на действующие компоненты мази;
- ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»;
- ОФС Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм;
- ОФС «Хранение лекарственных средств»;
- Методических рекомендаций по анализу лекарственных форм, изготовленных в аптеках.

Контроль и заключение о качестве суппозиториев аптечного изготовления проводится на основании прописи, а также действующих нормативных документов:

- ОФС «Суппозитории»;
- ФС на действующие компоненты суппозиториев;
- ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»;
- ОФС Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм;
- ОФС «Хранение лекарственных средств»;
- Методических рекомендаций по анализу лекарственных форм, изготовленных в аптеках.

3. ФОРМИРОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА МАЗЕЙ

Фармацевтическими факторами, в наибольшей степени влияющими на биологическую доступность мягких лекарственных форм, являются характер

вспомогательных веществ и способ введения лекарственных веществ в мазевую основу. Так, например, мазь димедроловая, приготовленная на вазелиновой основе, обладает поверхностным действием, а приготовленная на основе масла подсолнечного, воды очищенной и ланолина – резорбтивным эффектом.

Изучение влияния фармацевтических факторов на биологическую доступность является обязательным при разработке и внедрении в медицинскую практику заводских мазей. Состав и технология таких мазей регламентированы в нормативных документах. Это позволяет исключить определение биологической доступности готовых лекарственных форм.

В то же время такие фармацевтические факторы, как степень дисперсности лекарственных веществ и их распределение в основе, проявляются непосредственно в процессе производства мазей. Известно, что фармакологический эффект мази в значительной степени зависит от дисперсности лекарственных веществ. Наиболее активны мази, содержащие вещества в растворенном или тонко измельченном состоянии. Поэтому для контроля данных технологических операций в ОФС «Мягкие лекарственные формы» предусмотрено определение **однородности** и **размера частиц** в мазях. Контроль однородности осуществляется как визуально по внешнему виду мази, так и с помощью современных методов. Определение размера частиц унифицировано и изложено в ОФС «Определение показателя **Размер частиц** в суспензиях, эмульсиях, мягких лекарственных формах», которое позволяет определить не только размер частиц, но и их равномерное распределение в основе. Метод заключается в помещении пробы мази на предметное стекло, окрашивании основы соответствующим для нее красителем и определении размера частиц на ограниченной площади с использованием биологического микроскопа. Окрашивание основы не только создает оптимальный фон для определения размера частиц лекарственного вещества, но и косвенно характеризует тип анализируемой мази. Так, раствором судана-III окрашиваются жировые, углеводородные и эмульсионные основы типа вода / масло, а раствором метиленового синего – гидрофильные и эмульсионные

основы типа масло / вода. В мази должны отсутствовать частицы, размер которых превышает допустимый предел, указанный в частной ФС.

Производство мазей включает следующие технологические стадии:

1. Измерение массы действующих веществ и основы.
2. Подготовка лекарственных веществ и основы.
3. Введение веществ в основу и их равномерное распределение в ней.
4. Упаковка и оформление.

В зависимости от состава мази и свойств входящих в нее лекарственных и вспомогательных веществ некоторые из этих операций могут быть совмещены. Например, современные автоматизированные линии производства мазей в больших количествах предполагают стадию гомогенизации мази, в результате которой обеспечивается как необходимая степень дисперсности лекарственных веществ, так и равномерное распределение их в мазовой основе.

На каждой из стадий приготовления мазей могут возникнуть ошибки как объективного, так и субъективного характера. Объективные ошибки при измерении массы лекарственных веществ и основы обусловлены метрологическими характеристиками используемых средств измерения массы. Кроме того, при проведении данных операций в аптечных условиях возможны погрешности субъективного характера, обусловленные неправильным выбором средств измерения. Ошибки субъективного характера должны быть исключены, в то время как объективные погрешности не должны превышать допустимые предельные значения.

Подготовка лекарственных веществ перед введением в основу предусматривает стадию измельчения и (или) растворения в подходящем растворителе или части основы. На стадии измельчения также возможны потери действующего вещества. Для контроля этих погрешностей в блоке испытания мазей предусматривается **определение количественного содержания лекарственных веществ.**

Содержание лекарственных веществ в мазях заводского изготовления обычно выражается в относительных единицах (%). В таком случае при

использовании в количественном анализе титриметрического метода расчет содержания действующих веществ в мазях осуществляется по формуле:

$$X\% = \frac{T \cdot V \cdot 100}{Q}, \quad \text{где}$$

T – титр по определяемому веществу;

V – расход титранта;

Q – навеска мази, взятая для анализа, г.

ФС частного характера регламентирует пределы количественного содержания лекарственных веществ, в которые должны укладываться результаты анализа.

Расчет содержания лекарственных веществ в мазях аптечного изготовления осуществляется на общую массу мази по формуле:

$$X(g) = \frac{T \cdot V \cdot P}{Q}, \quad \text{где}$$

T – титр по определяемому веществу;

V – расход титранта;

P – общая масса мази по прописи, г.

Заключение о количественном содержании лекарственных веществ в мази аптечного изготовления делается на основании расчета относительного отклонения. Оно не должно превышать допустимого отклонения, регламентированного приказом ОФС «Лекарственные формы аптечного изготовления» (см. Приложение).

На стадии перенесения мази в тару для отпуска (в случае изготовления мази в аптечных условиях), либо при расфасовке мази в склянки или тубы (в случае заводского производства) возможны потери объективного характера, которые будут сказываться на **общей массе мази**. Вследствие неизбежности этих потерь нормативными документами регламентируется предел отклонений в общей массе мази. Данный показатель определяется нахождением фактической массы мази и последующим расчетом абсолютного и относительного отклонений. Фактическую массу определяют по разнице между результатами взвешивания на технических весах с точностью до 0,01 г мази в

таре, предназначенной к отпуску, и тары после удаления из нее мази, промывания в горячей воде и высушивания. Относительное отклонение нормируется ОФС «Лекарственные формы аптечного изготовления» (см. Приложение).

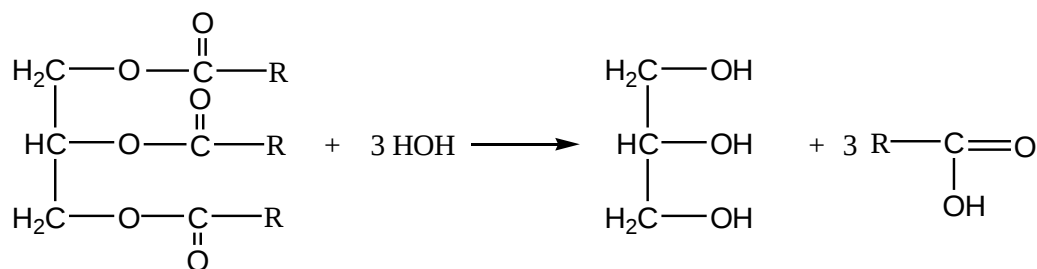
Для мази заводского изготовления определяется масса содержимого упаковки. При определении данного показателя руководствуются ОФС «Масса содержимого упаковки». Методика заключается в следующем; отбирают 10 заполненных упаковок и удаляют этикетки. Тщательно промывают и высушивают внешнюю поверхность каждой 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 двух 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.

В блок испытания мазей обязательно включают показатели, характеризующие ее стабильность. Нарушение стабильности мазей может быть обусловлено как деструкцией лекарственных веществ или основы, так и

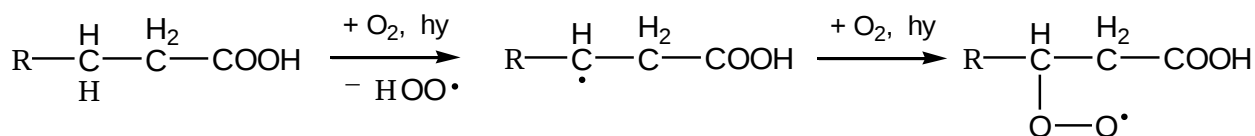
сочетанием этих процессов. Одной из причин, приводящей к нарушению стабильности, является микробная обсемененность. В результате жизнедеятельности микроорганизмов образуются продукты, которые могут привести к снижению активности лекарственных веществ и/или повышению их токсичности. Микробиологическая стабильность мазей обеспечивается соблюдением санитарных норм и правил при их производстве, а также применением консервантов. Однако мази могут быть контаминированы микроорганизмами в процессе транспортировки и хранения. Поэтому ОФС «Мази» регламентирует проведение испытания на **микробиологическую чистоту** по методике, унифицированной в ОФС «Микробиологическая чистота». Испытание включает количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов, а также выявление определенных видов микроорганизмов.

Некоторые мази, например глазные, должны быть стерильными. Их стерильность достигается соблюдением необходимых санитарно-гигиенических условий и режима стерилизации. Для таких мазей предусматривается **испытание на стерильность**, о чем должны быть соответствующие указания в частной фармакопейной статье. Испытание на стерильность также унифицировано и изложено в ОФС «Стерильность».

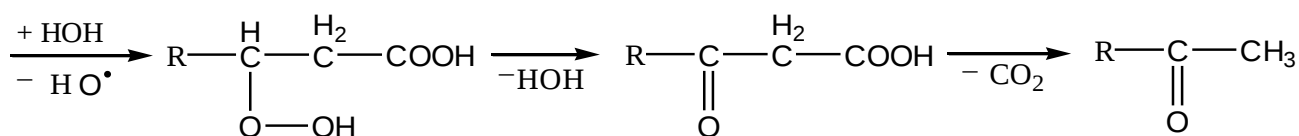
Наиболее распространенными химическими процессами, приводящими к нарушению стабильности мазей, являются гидролиз и окисление основ. Например, жиры, являясь сложными эфирами высших жирных кислот и глицерина, могут подвергаться гидролизу при наличии в составе мази воды. В результате гидролиза жиров образуются свободные жирные кислоты, которые, в свою очередь, повышают кислотность мази, что представлено в виде уравнения реакции:



Жировые основы могут также подвергаться окислению под воздействием кислорода воздуха на свету или примесей металлов с переменной валентностью. Окисление протекает по радикальному механизму с образованием активных частиц, что представлено в уравнении реакции:



Образующиеся свободные радикалы ускоряют цепной процесс окисления, что приводит к накоплению различных продуктов с кислородсодержащими функциональными группами:



Гидропероксид

β - оксокислота

Метилалкилкетон

Продукты деструкции основ, в частности, альдегиды и кетоны придают мази прогорклый запах. Кроме того, они могут оказывать непосредственное раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки при нанесении мази. Образующиеся в результате прогоркания основы активные частицы могут инициировать процессы разложения лекарственных веществ в составе мазей.

Таким образом, основными факторами нарушения стабильности мазей являются свет, влага, повышенная температура, содержащиеся в качестве примесей соединения металлов с переменной валентностью и др. Поэтому упаковка и условия хранения мазей должны исключать влияние этих факторов. Мази в соответствии с требованиями нормативных документов отпускают в тубах или банках из стекла, пластмассы и хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте, что находит отражение в ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Стабильность мази изучают общепринятым методом ускоренного старения. При этом стабильность действующих веществ оценивают по появлению продуктов их разложения, а стабильность основы изучают по процессам гидролиза и окисления с использованием показателей кислотного, перекисного и йодного чисел, определяемых по унифицированным фармакопейным методикам. Проведение данных исследований позволяет определять сроки годности при соблюдении условий хранения и делает возможным исключение этих испытаний при оценке качества готовых мазей. Поэтому в ОФС «Мягкие лекарственные формы» определение кислотного, перекисного и йодного чисел не регламентируется. Однако особое значение при этом приобретает контроль **сроков годности, упаковки и условий хранения**. Кроме этого, в блок испытания мазей включают и другие показатели, позволяющие контролировать их стабильность. Так, снижение химической стабильности, в частности, прогоркание жировой основы, приводит к изменению внешнего вида и появлению несвойственного для мази запаха. Нарушение физико-химической стабильности может привести к изменению консистенции мази или ее расслоению. Поэтому, кроме контроля сроков годности и упаковки, необходимо оценивать **внешний вид мазей** и наличие **запаха**. Более объективными показателями стабильности действующих веществ будут являться их **количественное содержание и отсутствие специфических примесей**. В некоторых случаях, кроме вышеназванных испытаний, проводится определение **рН водной вытяжки**. Это испытание приобретает особую важность при контроле качества глазных мазей ввиду особенностей их применения – нанесения мази на слизистую оболочку глаза.

Таким образом, контроль качества мазей предусматривает:

1. Контроль упаковки, оформления и сроков годности.
2. Контроль внешнего вида мази и запаха.
3. Определение общей массы мази.
4. Определение размера частиц лекарственных веществ в мазях (если в ФСП есть указания).

5. Определение подлинности лекарственных веществ, входящих в состав мазей.
6. Определение pH водной вытяжки (если в ФСП есть указания).
7. Определение специфических примесей (если в ФСП есть указания).
8. Определение количественного содержания каждого из действующих веществ.
9. Определение микробиологической чистоты мази или стерильности, (если в ФСП будет на этот счет указание).

4. ФОРМИРОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА СУППОЗИТОРИЕВ

В зависимости от состава суппозитория и свойств входящих в них лекарственных и вспомогательных веществ суппозитории могут быть изготовлены тремя способами: ручного формирования, выливания в формы или прессования. Например, в современных автоматизированных линиях производства суппозитория упаковка одновременно служит формой для выливания. Способ разлива в формы наиболее часто используется в промышленном производстве, так как является наиболее производительным, гигиеничным и обеспечивает стандартность формы и размера свечей.

Независимо от места и способа изготовления технология суппозитория включает стадии:

1. Измерение массы действующих веществ и основы.
2. Подготовка лекарственных веществ и основы.
3. Введение лекарственных веществ в основу и их равномерное распределение в ней.
4. Разделение суппозиторной массы на дозы.
5. Формирование суппозитория.
6. Упаковка и оформление.

Фармацевтическими факторами, в наибольшей мере влияющими на биологическую доступность суппозитория, являются характер

вспомогательных веществ и способ введения лекарственных веществ в суппозиторную основу. Так, например, системный или местный характер действия свечей полностью определяется выбором вспомогательных веществ, а степень дисперсности лекарственных веществ и способ их введения в основу определяет характер высвобождения лекарственных веществ. Изучение влияния фармацевтических факторов на биологическую доступность является обязательным при обосновании состава суппозитория и их технологии.

Первыми технологическими стадиями при изготовлении суппозитория являются измерение массы и подготовка лекарственных веществ и основы. Объективные ошибки при измерении массы обусловлены метрологическими характеристиками используемых средств измерения. Кроме того, при проведении данных операций возможны погрешности субъективного характера, обусловленные неправильным выбором средств измерения. Источником субъективной ошибки могут быть расчеты необходимых количеств лекарственных веществ и основы, которые имеют особенности в зависимости от способа изготовления суппозитория, например, методом ручного формирования или методом разлива в формы. Выбор основы и ее подготовка также зависят от способа изготовления суппозитория. Так, например, масло какао при ручном формировании суппозитория требует охлаждения и последующего измельчения. Изготовление суппозитория методом разлива в формы требует плавления основ на водяной бане. Неграмотное ведение этих операций может привести к получению суппозиторной массы с неудовлетворительными упруго-пластичными свойствами.

Подготовка лекарственных веществ зависит от их физико-химических свойств, главным образом, растворимости в воде и основе и от количественного содержания в суппозиториях. Для обеспечения высокой дисперсности и лучшего распределения лекарственных веществ в основе предусматривается их измельчение и (или) растворение в подходящем растворителе или части основы. На этих стадиях возможны потери действующего вещества. Для

контроля правильности ведения этих операций в блоке испытания суппозиториев предусматривается **определение количественного содержания лекарственных веществ**. Причем, вследствие неизбежности объективной ошибки нормативные документы регламентируют предел допустимых отклонений в содержании лекарственных веществ.

Подготовленная суппозиторная масса должна быть упруго-пластичной и однородной, без видимых блесков и вкраплений веществ и основы. **Однородность суппозиториев** определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления. Методика определения изложена в ОФС «Суппозитории».

Особенностью изготовления суппозиториев является то обстоятельство, что для придания суппозиторной массе требуемых упруго-пластичных свойств к ней добавляются дополнительные вещества. Так, например, при ручном формировании суппозиториев используется ланолин безводный, который делает массу более пластичной и облегчает введение и распределение лекарственных веществ в основе. Необходимое количество вязких веществ заранее и точно рассчитано быть не может, а пластичность суппозиторной массы определяется непосредственно в момент ее приготовления. Поэтому масса одного суппозитория в прописи не указывается, а нормативные документы регламентируют предел массы суппозиториев и определение такого показателя как **«средняя масса»**. В соответствии с ОФС «Суппозитории» данный показатель определяется взвешиванием 20 суппозиториев с точностью до 0,01 г и делением найденной массы на количество суппозиториев в выборке. Предел массы суппозиториев зависит от путей введения. ОФС «Суппозитории» регламентирует для ректальных суппозиториев массу от 0,1 до 4,0 г, для вагинальных от 1,5 до 6,0 г. Широкие пределы колебания массы суппозиториев связаны с возрастом больного, свойствами и количественным содержанием действующих и вспомогательных веществ.

Суппозитории являются дозированной лекарственной формой. Разделение суппозиторной массы на дозы производится не по массе, а по объему. Показатель «средняя масса» не позволяет осуществить контроль стадии дозирования. При этом масса отдельного суппозитория может значительно отличаться от средней массы. Поэтому для контроля стадии дозирования используется дополнительный показатель – **отклонение массы отдельного суппозитория от средней массы**. Показатель определяется взвешиванием каждого суппозитория в выборке с последующим расчетом абсолютного и относительного отклонений. Абсолютное отклонение рассчитывается с точностью до 0,001 г путем вычитания массы одного суппозитория от средней массы. Затем рассчитывается относительное отклонение, при этом за 100 % принимается средняя масса суппозитория. Данные могут быть оформлены в виде таблицы. Пример оформления результатов приведен в таблице.

Таблица

№ по порядку	Средняя масса, г.	Масса одного суппозитория, г.	Абсолютное отклонение, г.	Относительное отклонение, %
1	3,510	3,650	0,140	3,99

Предел допустимого отклонения в массе суппозитория регламентируется в ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм», в соответствии с которой отклонение не должно превышать $\pm 5\%$ и только два суппозитория в выборке могут иметь отклонение $\pm 10\%$.

Объективным показателем, позволяющим оценить взвешивание лекарственных веществ и основы, введение лекарственных веществ в основу, их равномерное распределение в ней, разделение суппозиторной массы на дозы является определение **количественного содержания лекарственных веществ** в одной дозе. Определение всех компонентов в одном суппозитории не всегда возможно из-за их малого содержания. Поэтому для анализа может использоваться несколько суппозитория, однако расчет количественного содержания каждого из действующих веществ осуществляется на одну дозу.

Таким образом, особенностью количественного определения суппозиториев является то обстоятельство, что на анализ берется целочисленное количество доз. Если расчетная навеска будет составлять нецелочисленное количество суппозиториев, ее приводят к целочисленному значению, используя затем в анализе прием разведения. В любом случае расчет содержания действующего вещества ведется на один суппозиторий:

$$X = \frac{T \cdot V}{n}, \text{ где}$$

T – титр по определяемому веществу;
V – объем титранта пошедшего на титрование, мл;
n – количество суппозиториев, взятых для анализа.

При использовании приема разведения расчетная формула принимает следующий вид:

$$X = \frac{T \cdot V \cdot V_{м.к.}}{n \cdot V_p}, \text{ где}$$

T – титр по определяемому веществу;
V – объем титранта пошедшего на титрование, мл;
n – количество суппозиториев, взятых для анализа.
V_{м.к.} – объем мерной колбы, используемой для разведения, мл;
V_{р.} – объем разведения, взятый для анализа, мл.

Для суппозиториев с низким содержанием лекарственных веществ может предусматриваться контроль **однородности дозирования**, о чем должны быть указания в ФСП.

Для удобства введения суппозиториев в полости тела им придается определенная форма. Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом или иную форму с максимальным диаметром 1,5 см. Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики), яйцевидными (овули) или в виде плоского тела с заостренным концом (пессарии). Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом с диаметром не более 1 см. Поэтому специфическими показателями качества суппозиториев являются их **размер и форма**, которые должны соответствовать пути введения.

Придаваемая суппозиториям форма должна сохраняться при комнатной температуре и не подвергаться деформации в момент введения в полости тела. В то же время при температуре тела суппозитории должны расплавляться или растворяться для высвобождения действующего вещества. Прочность суппозитория обеспечивается структурно-механическими свойствами основы. Поэтому ход анализа суппозитория предусматривает проведение испытаний, характеризующих эти свойства. ОФС «Суппозитории» регламентирует несколько унифицированных испытаний, выбор которых определяется характером основы. Для суппозитория, изготовленных на липофильных основах, определяют **температуру плавления** и/или **время полной деформации**. Определение температуры плавления суппозитория проводится методом 2 по унифицированной методике, изложенной в ОФС «Температура плавления». Температура плавления суппозитория не должна превышать 37°C – нормальной температуры тела. Специфическим показателем качества для суппозитория является «Определение времени полной деформации». Испытание заключается в определении времени деформации суппозитория под давлением металлического стержня массой 7,5 г при температуре $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Если в ФСП нет других указаний, время полной деформации должно составлять 15 мин. Если предусмотрено это испытание, то испытание на распадаемость не требуется.

Для суппозитория, изготовленных на гидрофильной основе, в ОФС «Суппозитории» предусмотрен показатель **Растворение**. Проводят испытание в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Испытание сводится к определению времени растворения суппозитория при помещении его в сосуд вместимостью 100 мл, содержащий 50 мл воды с температурой $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$, и периодическом перемешивании через каждые 5 мин. Время растворения должно составлять не более 1 часа. Если предусмотрено это испытание, то испытание на распадаемость не требуется.

Для суппозиториев на липофильной основе испытание проводят на основе ОФС «Растворение для суппозиториев на липофильной основе». Используется прибор типа «Проточная ячейка».

Суппозитории, как и другие лекарственные формы, должны характеризоваться стабильностью. Нарушение стабильности суппозиториев может быть обусловлено как деструкцией лекарственных веществ или основы, так и сочетанием этих процессов. Например, масло какао из-за большого количества сложных эфиров ненасыщенных жирных кислот (до 30 %) легко окисляется и при этом белеет. Легко окисляются и другие жировые основы, особенно содержащие водные растворы лекарственных веществ.

Продукты окисления могут оказывать раздражающее действие на слизистые оболочки, а, кроме того, вызывать деструкцию лекарственных веществ.

Стабильность суппозиториев обеспечивается соблюдением санитарных норм и правил при их производстве, а также научно обоснованной упаковкой и условиями хранения. Основными факторами нарушения стабильности суппозиториев являются свет, влага, повышенная температура, примеси металлов с переменной валентностью и др. Поэтому упаковка и условия хранения суппозиториев должны исключать влияние этих факторов. Свечи аптечного изготовления в соответствии с требованиями нормативных документов упаковывают в гофрированные капсулы или колпачки из воощеной или парафинированной бумаги и укладывают в картонные коробки. Суппозитории промышленного производства помещают в контурную упаковку из поливинилхлоридной пленки и укладывают в пачки из картона.

Суппозитории должны храниться в сухом и прохладном месте. Срок хранения суппозиториев, изготовленных в аптеке не должен превышать 10 суток. Срок годности суппозиториев заводского изготовления регламентирован соответствующей ФСП.

При оценке стабильности суппозиториев обязателен контроль **сроков годности**, а также целостности **упаковки** и ее соответствия нормативным

документам. Кроме этого, в блок испытания суппозиториях включают дополнительные показатели стабильности: **внешний вид** суппозиториях и **запах**. Наиболее объективным показателем стабильности лекарственных веществ в суппозиториях является их **количественное содержание**.

Суппозитории аптечного изготовления долго не хранятся, в то время как срок годности заводских суппозиториях обычно составляет 2 года. Поэтому в свечах заводского изготовления, содержащих нестабильные лекарственные вещества, ФСП могут рекомендовать определение **специфических примесей**. Так, например, в суппозиториях ректальных с анальгином для детей ФСП регламентирует определение специфической примеси 4-аминоантипирин. Данная примесь может рассматриваться как промежуточный продукт синтеза анальгина и попадает в суппозитории с исходной субстанцией. 4-аминоантипирин является токсичным веществом. Определение этой примеси в свечах целесообразно, если учесть, что при ректальном пути введения происходит всасывание веществ непосредственно в кровь. Для обнаружения примеси используют высокочувствительный метод – хроматографию в тонком слое сорбента (ТСХ).

Другой причиной, приводящей к нарушению стабильности суппозиториях, является микробная обсемененность. Особенно легко подвергаются контаминации микроорганизмами свечи, приготовленные на желатино-глицериновой основе. В результате жизнедеятельности микроорганизмов образуются продукты, которые могут привести к снижению активности лекарственных веществ и/или повышению их токсичности. Микробиологическая стабильность суппозиториях обеспечивается соблюдением санитарных норм и правил при их производстве, а также применением консервантов. Однако суппозитории могут быть контаминированы микроорганизмами в процессе транспортировки и хранения. ОФС «Суппозитории» регламентирует проведение испытания на микробиологическую чистоту по методике, унифицированной в ОФС «Микробиологическая чистота». Испытание включает количественное

определение жизнеспособных бактерий и грибов, а также выявление определенных видов микроорганизмов.

Таким образом, контроль качества суппозиториев предусматривает:

1. Контроль упаковки, маркировки и сроков годности.
2. Контроль формы и ее соответствия пути введения.
3. Контроль средней массы и отклонений массы отдельных суппозиториев от средней массы.
4. Определение однородности.
5. Определение температуры плавления суппозиториев или времени полной деформации.
6. Определение времени растворения.
7. Определение подлинности действующих веществ, входящих в состав суппозиториев.
8. Определение специфических примесей (если в ФСП есть соответствующие указания).
9. Определение количественного содержания лекарственных веществ.
10. Определение однородности дозирования (если в ФСП есть соответствующие указания).
11. Определение микробиологической чистоты суппозиториев.

5. ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Качественный и количественный анализ мягких лекарственных форм имеет особенности, которые обусловлены их составом. В большинстве случаев мази и суппозитории являются многокомпонентными системами. В их состав входят лекарственные и вспомогательные вещества (основы, консерванты, поверхностно-активные вещества различной природы и назначения). В связи с этим перед проведением анализа возникает необходимость извлечения лекарственных веществ из мазевой или суппозиторной основы. Для этого используют несколько приемов, причем выбор способа предварительной

обработки определяется характером основы и физико-химическими свойствами лекарственных веществ.

Один из способов основан на различной растворимости лекарственных веществ и основы. Так, для жировой основы может использоваться ее способность растворяться в гидрофобных растворителях (например, эфире, хлороформе). В таком случае для извлечения лекарственных веществ подбирают селективные для них гидрофильные растворители, не смешивающиеся с гидрофобной фазой, например, воду очищенную. Если гидрофобный слой с растворившейся в нем основой не мешает дальнейшему анализу вещества, находящегося в гидрофильном слое, то извлечение и анализ проводят в одной колбе. В противном случае несмешивающиеся слои жидкости необходимо разделить с использованием делительной воронки.

Другой способ заключается в способности жировой основы расплавляться при нагревании и вновь застывать при охлаждении. Расплавление суппозиторий или навески мази проводят в термостойкой колбе на водяной бане в присутствии растворителя, селективного по отношению к определяемому веществу. Затем смесь взбалтывают, охлаждают и после застывания основы фильтруют. В фильтрате определяют подлинность и количественное содержание лекарственных веществ. Причем, в случае количественного анализа для обеспечения полноты извлечения лекарственных веществ из основы необходимо проводить многократную обработку навески, взятой для количественного анализа.

6. ПРИМЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА МАЗЕЙ И СУППОЗИТОРИЕВ

Протокол лабораторного анализа мази димедроловой 5 % – 25,0

Характеристика объекта анализа

На анализ поступила лекарственная форма. По агрегатному состоянию относится к мягким лекарственным формам, мазям. Мазь является однокомпонентной, в качестве действующего вещества содержит

дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол). Так как основа в прописи не указана, следовательно, мазь приготовлена на вазелине с использованием в качестве эмульгатора ланолина. Таким образом, мазь относится к эмульсионно-суспензионному типу на абсорбционной гидрофильно-липофильной основе. Такая мазь обладает поверхностным действием. Поэтому в зависимости от пути введения и способов применения поступившая на анализ лекарственная форма относится к наружным лекарственным средствам и предназначена для нанесения на кожу.

Нормативные документы

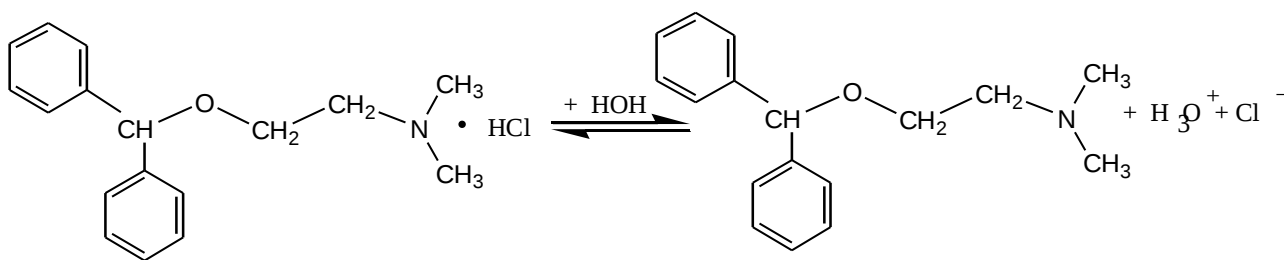
На анализ поступила лекарственная форма аптечного изготовления, контроль качества которой будет осуществляться на основании прописи.

В качестве нормативных документов будут также использоваться: ОФС «Мази», ФС «Дифенгидрамина гидрохлорид», ОФС «Лекарственные формы аптечного изготовления», ОФС Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм, ОФС «Хранение лекарственных средств», Методических рекомендаций по анализу лекарственных форм, изготовленных в аптеках.

Контроль упаковки

Упаковка призвана обеспечить стабильность лекарственной формы и удобство для применения. Контроль ее качества предусматривает оценку целостности и соответствия физико-химическим свойствам лекарственных веществ, входящих в состав мази.

Мазь димедроловая в качестве действующего вещества содержит дифенгидрамина гидрохлорид, а в качестве – основы вазелин и ланолин. Вазелин, представляющий собой смесь жидких и твердых углеводородов предельного ряда, устойчив при хранении. Основными факторами нарушения стабильности дифенгидрамина гидрохлорида являются влага и повышенная температура, под влиянием которых он как соль по типу аммония легко гидролизует:



Дифенгидрамина гидрохлорид неустойчив также к действию света. Для обеспечения стабильности мазь должна храниться в склянке, защищающей от воздействия света, и в прохладном месте.

Результат: Мазь димедоловая упакована в широкогорлую банку из темного стекла объемом 25 мл с навинчивающейся пластмассовой крышкой с пергаментной прокладкой. Банка имеет необходимые этикетки, в том числе: «Мазь», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте». Упаковка целостна и не имеет повреждений.

Контроль внешнего вида

Внешний вид мази позволяет дать относительную оценку ее стабильности и способу приготовления. Цвет и запах мази зависят от введенных в ее состав веществ и используемой основы.

Дифенгидрамина гидрохлорид не имеет окраски, смесь вазелина с ланолином представляет собой вязкую густую массу светло – желтого цвета, вследствие чего мазь должна иметь цвет, присущий основе.

Результат: Внешне мазь однородна, не имеет вкраплений, не расслаивается, бледно-желтого цвета, без запаха.

Определение общей массы мази

Определение общей массы мази позволяет проконтролировать возможные потери на стадиях взвешивания основы и перенесения приготовленной мази в тару для отпуска.

Методика: Мазь в таре, предназначенной к отпуску, взвешивают на технических весах с точностью до 0,01 г. Тару освобождают от мази, промывают горячей водой и эфиром, высушивают и взвешивают.

Данные взвешивания:

Масса тары с мазью: 55,05 г

Масса тары: 30,15 г

Масса мази: 24,90 г

Пример оформления результатов определения массы мази представлен в таблице.

Таблица

Масса мази по прописи, г	Фактическая масса, г	Абсолютное отклонение, г	Относительное отклонение, %	Допустимое отклонение, %
25,00	24,90	0,10	-0,4 %	±7 %

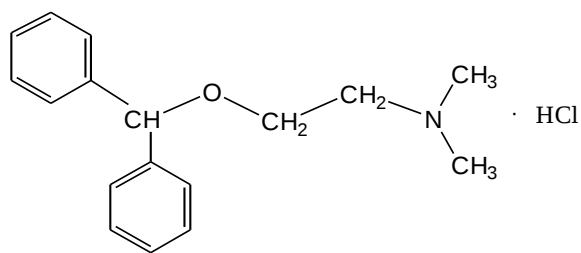
Определение однородности мази

В ОФС «Мягкие лекарственные формы» указано, что мази должны быть однородными. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение показателя «Размер частиц» в суспензиях, эмульсиях, мягких лекарственных формах» Данное испытание позволяет осуществить контроль степени дисперсности лекарственных веществ и их распределение в основе.

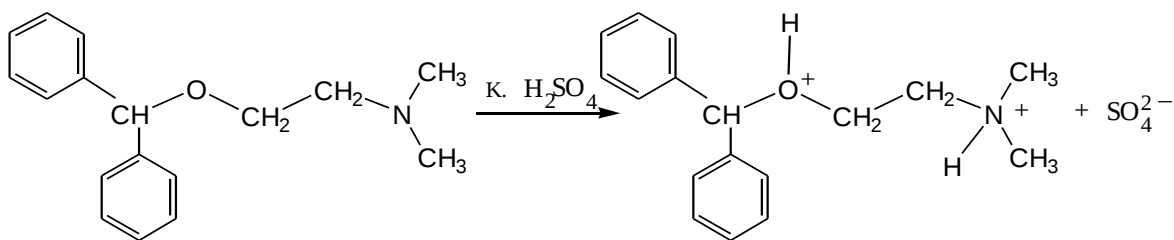
Методика: Берут 5 навесок по 0,05 г. Каждую навеску помещают на предметные стекла, обратная сторона которых имеет очерченный квадрат со стороной 15 мм и диагоналями. Предметное стекло помещают на водяную баню до расплавления основы, прибавляют каплю 0,1 % раствора судана-III и перемешивают. Пробу накрывают покровным стеклом и просматривают в 4 сегментах, образованных диагоналями квадрата, на биологическом микроскопе. Измеряют размер частиц окулярным микрометром при увеличении окуляра 15х и объектива 8х.

Определение подлинности

Подлинность лекарственных веществ, входящих в состав мази, определяют для исключения ошибок и фальсификаций при их изготовлении. Мазь в качестве действующего вещества содержит дифенгидрамина гидрохлорид:



Данное лекарственное вещество является простым эфиром. Специфическим испытанием для него является реакция образования оксониевой соли под воздействием кислоты серной концентрированной:



Расчет навески:

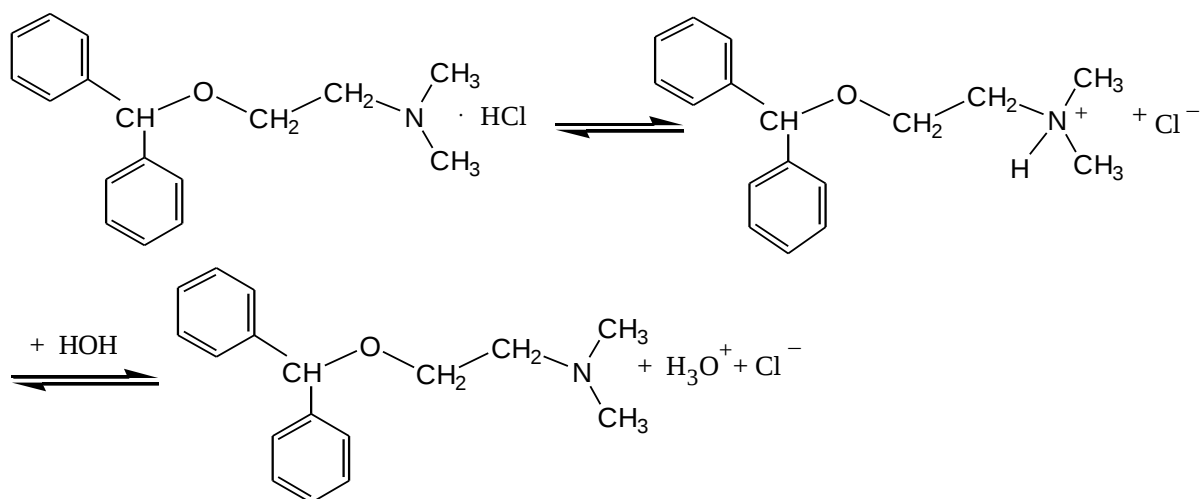
В соответствии с ФС «Дифенгидрамина гидрохлорид» чувствительность реакции составляет 0,02 г димедрола. Такому содержанию димедрола будет соответствовать навеска мази:

5 г димедрола – 100,0 г мази

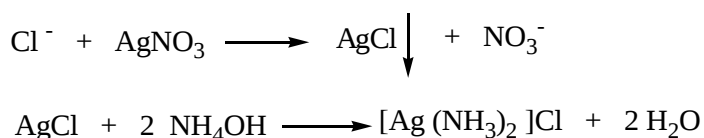
0,02 г димедрола – X г мази

X = 0,4 г мази

Дифенгидрамина гидрохлорид является солью по типу аммония, поэтому в растворе подвергается диссоциации и гидролизу:



для обнаружения хлорид-ионов может использоваться унифицированная реакция осаждения с раствором серебра нитрата в азотнокислой среде:



Расчет навески осуществляется с учетом чувствительности реакции, которая в соответствии с унифицированной методикой (ОФС «Общие реакции на подлинность» хлориды) составляет 0,002 – 0,01 г/моль хлорид-иона.

291,82 г димедрола – 35,45 г/моль хлорид-иона

X г димедрола – 0,002 г/моль

X = 0,016 г димедрола

Переход от навески вещества к навеске мази:

5 г димедрола – 100,0 г мази

0,016 г димедрола – X г мази

X = 0,32 г мази – это минимальная навеска мази, рассчитанная по нижнему пределу чувствительности, которая может обеспечить отчетливый аналитический эффект.

Целесообразно навеску увеличить и провести одну предварительную обработку для двух испытаний. Так, если взять навеску мази, равную 1 г, и обработать ее 10 мл воды, то 4 мл разведения будут содержать 0,04 г димедрола, что выше требуемого по расчетам минимума, необходимого для

получения аналитического эффекта в реакции осаждения при обнаружении хлорид-ионов. Оставшейся части фильтрата будет достаточно для проведения специфического испытания получения оксониевой соли димедрола, что видно при пересчете навески на фильтрат:

5 г димедрола – 100,0 г мази

X г димедрола – 1 г мази

X = 0,05 г димедрола

0,05 г димедрола – 10,0 мл фильтрата

0,02 г димедрола – x мл фильтрата

X = 4 мл фильтрата

Выбор способа предварительной обработки осуществляется с учетом растворимости определяемого вещества. Димедрол очень легко растворим в воде (ФС «Димедрол»). Для извлечения его из мази можно использовать способность вазелиновой основы расплавляться при нагревании и застывать при охлаждении.

Методика: 1 г мази взвешивают на воценой капсуле и помещают вместе с капсулой в колбу вместимостью 50 мл, добавляют 10 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления основы при тщательном взбалтывании. Охлаждают до застывания основы. Раствор фильтруют через небольшой фильтр в пробирку.

4 мл фильтрата помещают в пробирку, прибавляют 0,5 мл кислоты азотной разведенной и 0,5 мл раствора серебра нитрата. После образования осадка добавляют по каплям раствор аммиака.

Результат: образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Оставшуюся часть фильтрата помещают в фарфоровую чашку и выпаривают досуха на кипящей водяной бане. К сухому остатку прибавляют

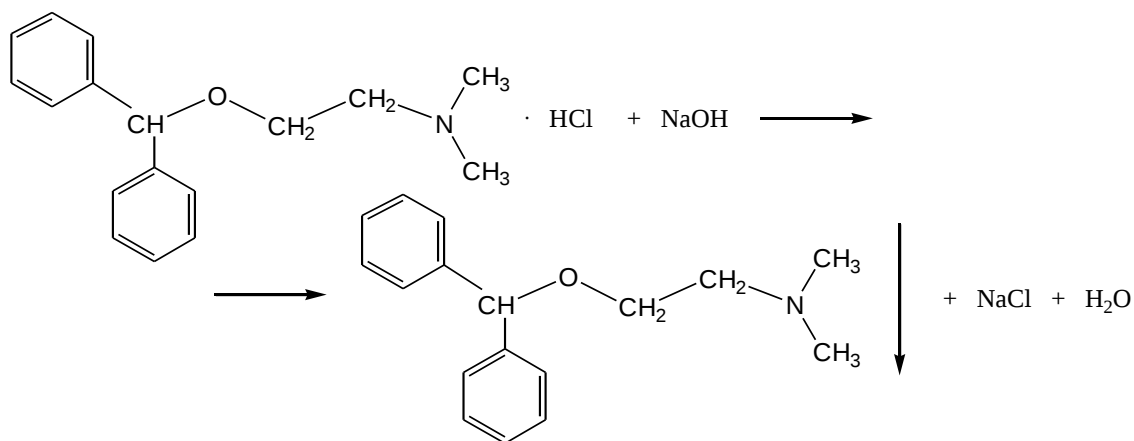
несколько капель кислоты серной концентрированной и через некоторое время добавляют несколько капель воды очищенной.

Результат: появляется ярко-желтое окрашивание, постепенно переходящее в кирпично-красное, исчезающее от прибавления воды.

Количественное определение

Выбор метода: Для количественного анализа мази димедроловой выбирают химический титриметрический метод, поскольку он имеет ряд преимуществ перед физическими методами: является абсолютным, достаточно точным и экономически выгодным.

Существует достаточно много титриметрических методов определения дифенгидрамина гидрохлорида. Однако в анализе лекарственных форм можно использовать наиболее простые из них. Так, например, дифенгидрамина гидрохлорид, как соль по типу аммония, можно определить алкалиметрическим методом с индикатором фенолфталеином. Титрование проводят в присутствии эфира, который извлекает выделяющееся основание дифенгидрамина:



Расчет навески:

Поскольку объектом анализа является лекарственная форма, для ее количественного анализа используется полумикровариант химического метода. Это означает, что расход титранта будет составлять 5 – 10 мл, а концентрация титрованного раствора 0,1 М и менее.

$$\Xi = \frac{1}{Z} \cdot M_{\text{м.}} = 1 \cdot 291,82 = 291,82 \text{ г/моль}$$

$$T_{\text{NaOH/Дим}} = \frac{\Xi \cdot M}{1000} = \frac{291,82 \cdot 0,1}{1000} = 0,02918 \text{ г/мл}$$

$$Q = T_{\text{NaOH/Дим}} \cdot V_{\text{NaOH}} = 0,02918 \text{ г/мл} \cdot 10 \text{ мл} = 0,30 \text{ г}$$

Переход от навески вещества к навеске мази:

5 г димедрола – 100,0 г мази

0,30 г димедрола – x мази

X = 6 г мази

Для уменьшения навески можно использовать такой прием, как снижение концентрации титрованного раствора:

$$T_{\text{NaOH/Дим}} = \frac{\Xi \cdot M}{1000} = \frac{291,82 \cdot 0,02}{1000} = 0,005836 \text{ г/мл}$$

$$Q = T_{\text{NaOH/Дим}} \cdot V_{\text{NaOH}} = 0,005836 \text{ г/мл} \cdot 10 \text{ мл} = 0,058 \text{ г}$$

5 г димедрола – 100,0 г мази

0,06 г димедрола – X г мази

X = 1,2 г мази

Если использовать навеску равную 1 г, то расход титранта составит примерно 10 мл.

Способ предварительной обработки мази должен сочетаться с выбранным методом количественного определения. Алкалиметрическое титрование дифенгидрамина гидрохлорида осуществляется в присутствии эфира. Поэтому для обработки мази можно использовать способность основы растворяться в органических растворителях. В таком случае при анализе мази органический растворитель будет не только извлекать образующееся в ходе титрования основание димедрола, но и обеспечивать растворение основы. Для полноты извлечения вещества соотношение водной и органической фаз должно быть 1:1 или 1:2.

Методика: Около 1,0 г мази (точная навеска) взвешивают на воценой капсуле и помещают вместе с капсулой в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл эфира и 10 мл воды очищенной. Тщательно перемешивают

до растворения основы. Добавляют 10 капель фенолфталеина и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания, не исчезающего в течение 30 сек.

Данные взвешивания:

масса вощенной капсулы с навеской: 11,0740 г

масса вощенной капсулы : 9,9895 г

точная навеска: 1,0845 г

Расчет результатов:

$$X = \frac{T_{\text{NaOH/Дим.}} \cdot V_{\text{NaOH}} \cdot P_{\text{попрописи}}}{Q_{\text{т.н.}}} = \frac{0,005836 \frac{\text{г}}{\text{мл}} \cdot 8,50 \text{ мл} \cdot 25,0 \text{ г}}{1,0845 \text{ г}} = 1,14 \text{ г димедрола}$$

Содержание димедрола в мази по прописи:

5 г димедрола – 100 г мази

X г димедрола – 25 г мази

X = 1,25 г мази

Абсолютное отклонение: 1,25 г – 1,14 г = 0,11 г

Относительное отклонение: 1,25 г – 100 %

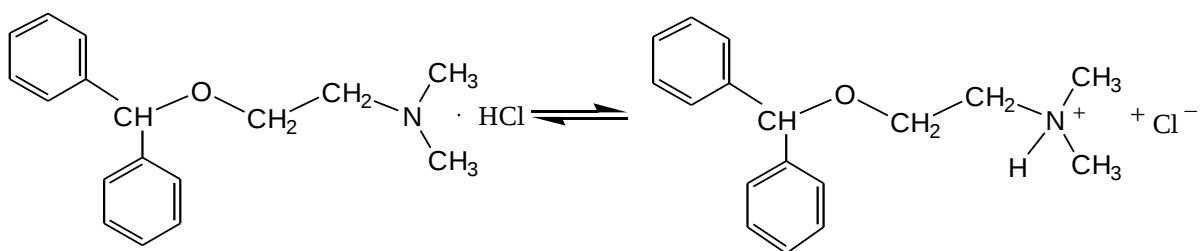
0,11 г – X %

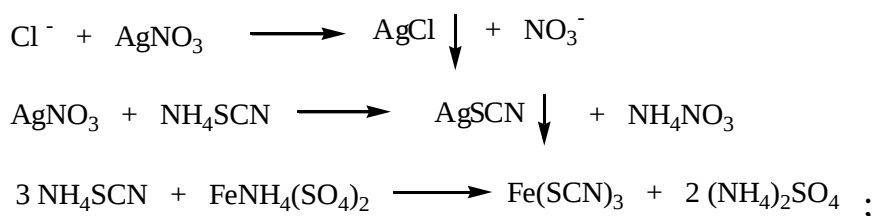
X = –8,8 %

Допустимое отклонение (ОФС «Лекарственные формы аптечного изготовления») составляет ±6 %

Заключение: мазь димедроловая 5 % не соответствует прописи по количественному содержанию основного действующего вещества.

Дифенгидрамина гидрохлорид можно также определить методом осаждения по иону хлора. Например, аргентометрическим титрованием по Фольгарду:





Основа будет мешать осадительному титрованию дифенгидрамина гидрохлорида. Поэтому оптимальным способом предварительной обработки мази в данном случае будет плавление основы в присутствии селективного по отношению к димедролу растворителя с последующим охлаждением и отделением раствора димедрола от основы посредством фильтрации. Для количественного извлечения вещества из мази процесс плавления и охлаждения мази повторяют 2 – 3 раза.

Методика: Около 1,0 г мази (точная навеска) взвешивают на вошеной капсуле и помещают вместе с капсулой в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды очищенной и нагревают на водяной бане до расплавления основы при тщательном перемешивании. Охлаждают до застывания основы и фильтруют в колбу вместимостью 200 мл. Извлечение повторяют еще 2 раза. К объединенной порции фильтрата добавляют 5 мл кислоты азотной разведенной, 15 мл 0,02 М раствора серебра нитрата, 10 капель железоаммонийных квасцов и титруют 0,02 М раствором аммония роданида до кирпично-красного окрашивания.

Расчет результатов осуществляют по формуле:

$$X_{\text{ДИМЕДРОЛА}} = \frac{T_{\text{AgNO}_3 / \text{ДИМ..}} \cdot (V_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{NH}_4\text{SCN}}) \cdot m_{\text{МАЗИ}}}{Q_{\text{Т.Н.}}}$$

Заключение о количественном содержании действующих веществ в мази аптечного изготовления делается на основании прописи и ОФС «Лекарственные формы аптечного изготовления», в котором указываются нормы допустимых отклонений лекарственных веществ в мази.

***Протокол лабораторного анализа суппозиториев с папаверина
гидрохлоридом 0,02 г***

Характеристика объекта анализа

На анализ поступила лекарственная форма. По агрегатному состоянию относится к мягким лекарственным формам, суппозиториям. С учетом пути введения свечи данного состава относятся к ректальным.

В качестве основы в свечах данного состава содержится твердый жир.

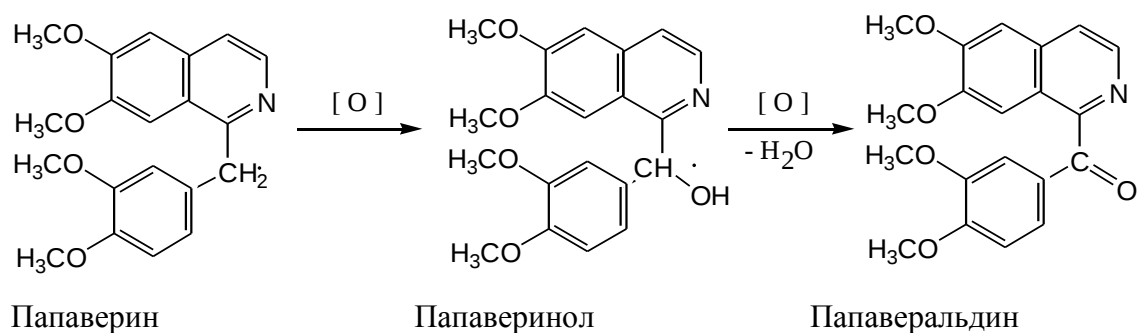
Нормативные документы

На анализ поступили суппозитории заводского изготовления, контроль качества которых будет осуществляться на основании ОФС «Суппозитории» и ФСП «Свечи с папаверина гидрохлоридом 0,02 г», ОФС «Лекарственные формы», ОФС Определение показателя «Размер частиц» в суспензиях, эмульсиях, мягких лекарственных формах, ОФС «Оптическая микроскопия», ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм», ОФС «Однородность дозирования», ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм», ОФС «Распадаемость суппозиториев, вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул», ОФС «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе», ОФС «Температура плавления» ОФС «Микробиологическая чистота», ОФС «Хранение лекарственных средств», ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

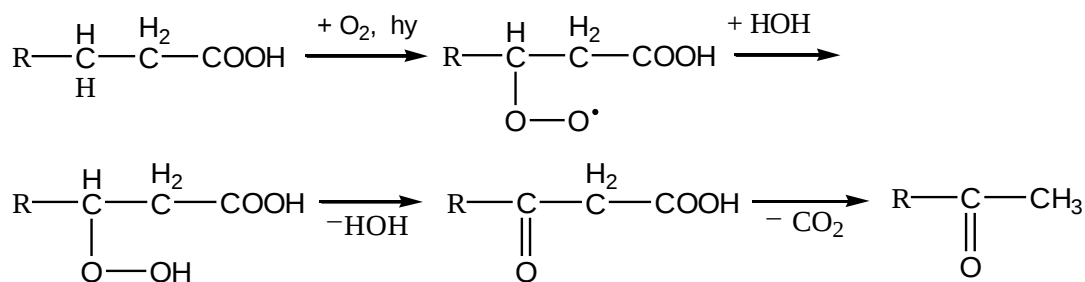
Контроль упаковки и маркировки

Упаковка призвана обеспечить стабильность лекарственной формы и удобство при использовании. Контроль ее качества предусматривает оценку целостности и соответствия физико-химическим свойствам основы и лекарственных веществ, входящих в состав суппозиториев.

Свечи в качестве действующего вещества содержат папаверина гидрохлорид. Основными факторами нарушения стабильности папаверина гидрохлорида являются свет, влага и повышенная температура, под влиянием которых папаверина гидрохлорид может легко окисляться:



В качестве основы свечи содержат твердый жир. Это официальная суппозиторная полусинтетическая основа, содержащая гидрогенизаты хлопкового, соевого, арахисового, подсолнечного и пальмоядрового масел. Как и всякие жиры, она может подвергаться прогорканию, то есть окислению под воздействием света и кислорода воздуха с образованием веществ с различными кислородсодержащими группами (перекиси, карбоновые кислоты, кетоны):



Для обеспечения стабильности в соответствии с требованием ФС свечи должны храниться в сухом прохладном, защищенном от света месте. Суппозитории по 10 штук должны быть помещены в контурную упаковку из поливинилхлоридной пленки и упакованы в пачку из картона.

На пачке должны быть указаны предприятие-изготовитель и его товарный знак, название препарата, дозировка, количество свечей, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штрих-код.

Результат: Суппозитории упакованы в картонные пачки, в каждой из которых содержится по 2 контурные упаковки из поливинилхлоридной пленки, содержащие по 5 свечей в каждой.

На пачке указаны:

– изготовитель – ОАО НИЖФАРМ, его товарный знак и адрес;

- название препарата на русском языке;
- дозировка 0,02 г;
- количество свечей – 10 штук;
- условия хранения – в сухом прохладном защищенном от света месте;
- регистрационный номер - № 001990/01 – 2002;
- номер серии – 140524;
- срок годности – до 06 2026;
- штрих-код.

В картонную пачку вложена инструкция по медицинскому применению. Упаковка целостна и не имеет повреждений.

Контроль формы суппозиториев

Для удобства введения суппозиториев в полости тела, им придается определенная форма. Поэтому размер и форма суппозиториев должны соответствовать пути введения.

Свечи с папаверина г\хл. предназначены для введения в прямую кишку. Ректальные суппозитории должны иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом или иную форму с максимальным диаметром 1,5 см.

Результат: Свечи с папаверина г\хл. имеют торпедообразную форму с диаметром около 1,2 см.

Контроль внешнего вида и однородности суппозиториев

Контроль внешнего вида позволяет дать относительную оценку стабильности и качеству приготовления суппозиториев, в частности, по однородности суппозиториев можно судить о стадии подготовки лекарственных веществ и распределении их по всей массе основы.

Внешний вид суппозиториев оценивается визуально. Однородность определяют на продольном срезе по отсутствию вкраплений.

Результат: Свечи с папаверина г\хл. имеют однородную массу белого цвета.

Определение средней массы

Для суппозиторий определенного состава масса одного суппозитория не регламентируется. Это связано с особенностями технологии данной лекарственной формы, в соответствии с которой вспомогательных веществ добавляется такое количество, которое обеспечивает суппозиторной массе необходимые структурно-механические свойства. В связи с этим в ходе испытания суппозиторий предусматривается определение средней массы. А для контроля стадии разделения суппозиторной массы на дозы предусматривается определение отклонения в массе отдельных суппозиторий.

Результат: пример оформления результатов проведенного анализа представлен в таблице.

Таблица

№ п/п	Средняя масса, г	Масса одного суппозитория, г	Абсолютное отклонение, г	Относительное отклонение, %	Допустимое отклонение, %
1.	1,21	1,26	0,05	+ 4,13 %	± 5%
– 20.		1,15	0,06	– 4,96 %	

Определение времени полной деформации

Суппозитории должны быть достаточно прочными во избежание деформации при применении, с другой стороны должны расплавляться или растворяться в полости тела в определенный промежуток времени для высвобождения действующих веществ. Суппозитории папаверина гидрохлорида изготовлены на липофильной основе, поэтому оценку их структурно–механических свойств можно осуществить по унифицированной в ОФС «Определение времени полной деформации суппозиторий на липофильной основе».

Методика: Суппозиторий выдерживают на льду в течение 15 мин. Собирают прибор для определения времени полной деформации: стеклянную трубку с капиллярным переходом закрывают с короткого конца пробкой и

заполняют водой с температурой 37°C . Прибор помещают в сосуд с циркулирующей водой при температуре $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Охлажденный суппозиторий вводят в трубку и закрепляют с помощью штока. Затем на суппозитории устанавливают металлический стержень массой 7,5 г и включают секундомер. Замеряют время от введения суппозитория в трубку до появления стержня внизу сужения трубки.

Результат: Время полной деформации не более 15 минут.

Определение температуры плавления

Согласно указаниям ОФС «Суппозитории» для суппозиторий, изготовленных на липофильной основе, определяют температуру плавления по методу 2. Методика испытания унифицирована и изложена в ОФС «Температура плавления».

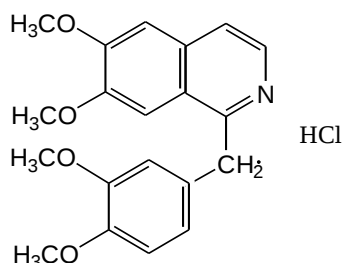
Методика: Собирают прибор, состоящий из термометра ртутного стеклянного, пробирки, вставленной в круглодонную колбу из термостойкого стекла, заполненную на $\frac{3}{4}$ объема водой очищенной. Суппозиторий расплавляют на водяной бане при возможно более низкой температуре. Суппозиторную массу набирают в капилляр длиной от 6 до 8 см и внутренним диаметром от 1 до 2 мм, открытый с обоих концов, таким образом, чтобы образовался слой высотой 10 мм. Капилляр оставляют при температуре 0°C на 1 – 2 часа. Подготовленный капилляр закрепляют на термометре, чтобы его заполненный конец находился на середине ртутного шарика. Термометр с капилляром вносят в прибор при 27°C и продолжают нагревание со скоростью от $0,5$ до 1°C в минуту.

Фиксируют температуру, при которой столбик суппозиторной массы становится жидким. Проводят не менее двух определений. За температуру плавления принимают среднее значение.

Результат: температура плавления не превышает 37°C .

Определение подлинности

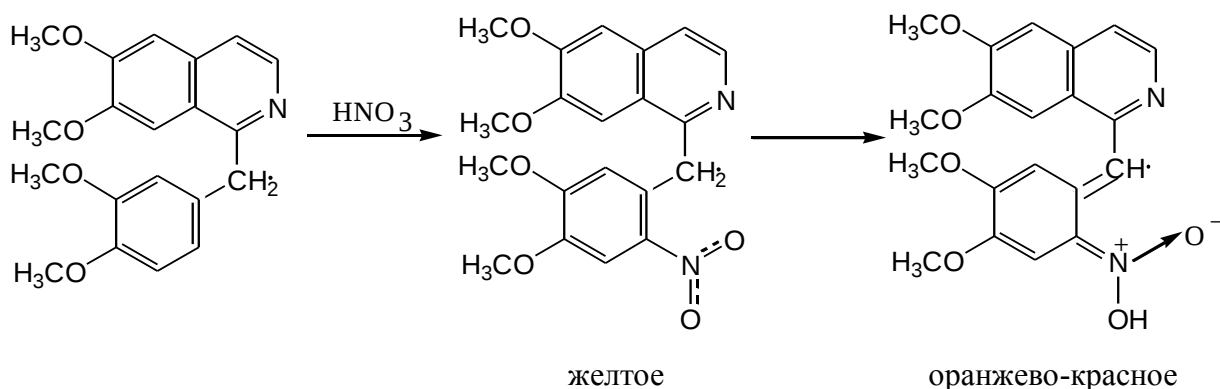
Для исключения ошибок и фальсификаций определяют подлинность
 ственных веществ, входящих в состав суппозиторий. Суппозитории в
 тве действующего вещества содержат папаверина гидрохлорид:



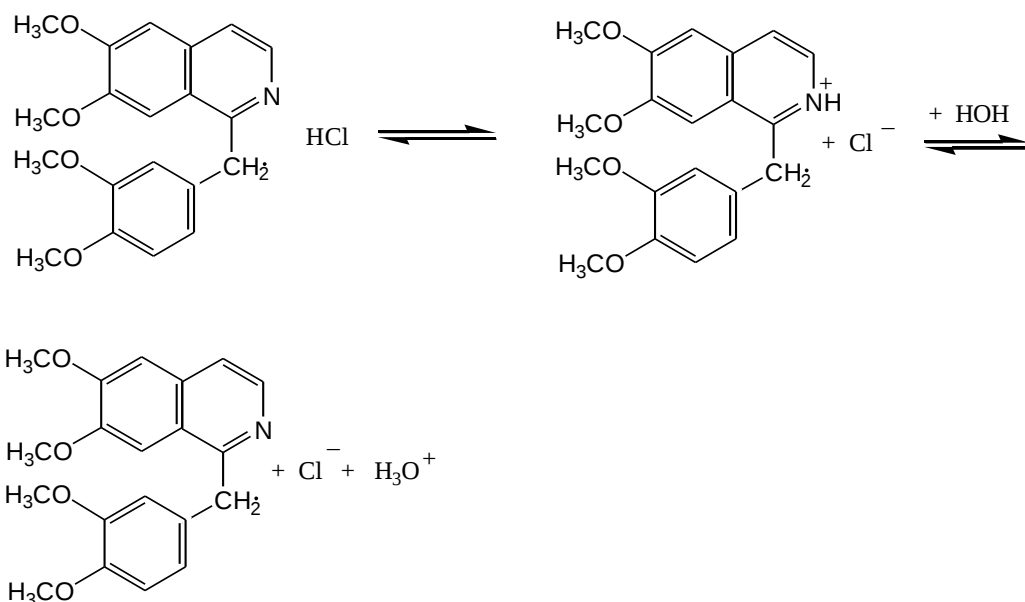
Папаверина гидрохлорид

ФС для определения подлинности папаверина гидрохлорида рекомендует две реакции: с кислотой азотной концентрированной и раствором серебра нитрата.

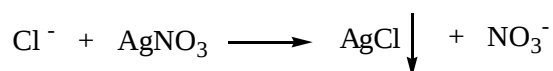
С кислотой азотной концентрированной образуется нитропроизводное, окрашенное в желтый цвет. При нагревании желтая окраска переходит в оранжево-красную, характерную для аци-кислоты:



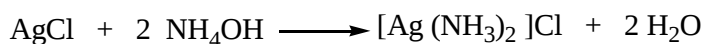
Папаверина гидрохлорид является солью по типу аммония, поэтому в растворе подвергается диссоциации и гидролизу по катиону:



Для обнаружения хлорид-ионов используется унифицированная реакция осаждения раствором серебра нитрата в азотнокислой среде:



Осадок серебра хлорида отфильтровывают, промывают водой и проверяют его растворимость в аммиаке:



Это объясняется тем, что при добавлении раствора аммиака будет осаждаться слабое основание папаверина и маскировать аналитический эффект реакции.

Для проведения реакций требуется *предварительная обработка*, которая осуществляется по *методике*:

Одну свечу помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают до застывания основы и водный слой фильтруют.

С фильтратом проводят аналитические реакции:

2 мл фильтрата помещают в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 8 капель кислоты азотной концентрированной.

Результат: Появляется желтое окрашивание, при нагревании переходящее в оранжево-красное.

2 мл фильтрата помещают в пробирку, прибавляют 0,5 мл кислоты азотной разведенной и 0,5 мл раствора серебра нитрата. Образующийся осадок серебра хлорида отфильтровывают, промывают водой, переносят в пробирку и добавляют по каплям раствор аммиака.

Результат: образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Содержание папаверина гидрохлорида в 2 мл фильтрата составит:

1 суппозиторий (0,02 г папаверина г/хл) – 10 мл фильтрата

$$X \text{ г} - 2 \text{ мл}$$

$$X - 0,004 \text{ г папаверина г/хл}$$

Этому содержанию вещества соответствует количество хлорид-ионов:

$$375,86 \text{ г/моль папаверина г\хл} - 35,45 \text{ г/моль хлорид-иона}$$

$$0,004 \text{ г} - x \text{ г}$$

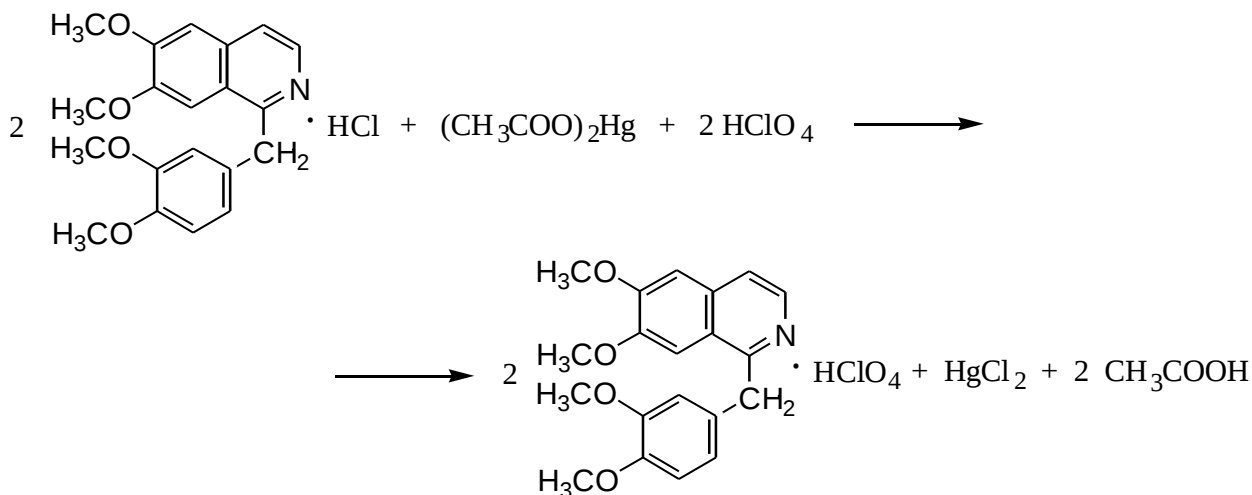
$$X = 0,0004 \text{ г хлорид-иона (0,4 мг хлорид-иона)}.$$

Пределы обнаружения по унифицированной в ГФ методике составляют 0,002 – 0,01 г хлорид-иона. Однако предельная чувствительность реакции равна 0,0001 мг/мл. Как видно, использование 2 мл фильтрата позволит получить отчетливый аналитический эффект.

Количественное определение

Количественное определение папаверина гидрохлорида в суппозиториях можно проводить как титриметрическими, так и УФ-спектрофотометрическими методами. Рассмотрим возможности каждого из методов.

Из титриметрических методов наиболее предпочтительной является ацидиметрия в неводной среде:



$$T_{\text{HClO}_4/\text{ПАПАВ.}} = \frac{\text{Э} \cdot M}{1000} = \frac{375,86 \cdot 0,02}{1000} = 0,007517 \text{ г/мл}$$

$$Q = T_{\text{HClO}_4/\text{ПАПАВ.}} \cdot V_{\text{HClO}_4} = 0,007517 \text{ г/мл} \cdot 5 \text{ мл} = 0,038 \text{ г}$$

0,02 г папаверина г/хл – 1 суппозиторий

0,038 г папаверина г/хл – X суппозитория

X = 2 суппозитория

Методика: 2 суппозитория помещают в термостойкую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды очищенной. Нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают до застывания основы и водный слой фильтруют в колбу вместимостью 50 мл. Процесс извлечения и фильтрации повторяют с использованием 10 мл воды очищенной. Объединенный фильтрат упаривают на кипящей водяной бане до получения сухого остатка. После охлаждения сухой остаток растворяют в 5 мл кислоты уксусной безводной, добавляют 5 мл раствора ртути ацетата окисной, 2 капли раствора кристаллического фиолетового и титруют 0,02 моль/л раствором кислоты хлорной до перехода фиолетовой окраски в голубовато-зеленую.

Расчет результата осуществляют по формуле:

$$X = \frac{T_{\text{HClO}_4/\text{ПАПАВ.}} \cdot V_{\text{HClO}_4} \cdot 1}{n}$$

Как видно данный способ является трудоемким, требует агрессивных реагентов. Поэтому нормативным документом для определения папаверина гидрохлорида в суппозиториях принят УФ-спектрофотометрический метод. Данный метод является высокочувствительным и не требует трудоемких и длительных аналитических операций.

Расчет навески: отправным моментом для расчета навески лекарственной формы при ее спектрофотометрическом анализе является концентрация раствора стандартного образца ($C_{CO}, \text{г/мл}$), относительно которого будет осуществляться определение.

В соответствии с ФСП «Свечи с папаверина гидрохлоридом 0,02 г» используется раствор рабочего стандартного образца (РСО) папаверина гидрохлорида с концентрацией ($C_{CO} = 0,00002 \text{ г/мл}$). Анализируемый раствор необходимо приготовить примерно такой же концентрации. Для обеспечения точности анализа используют макронавеску и мерную посуду для ее разведения.

1 свеча содержит 0,02 г папаверина гидрохлорида. Следовательно, для получения раствора требуемой концентрации извлечение из одной свечи необходимо развести в 1000 раз:

0,02 г папаверина – 1 свеча

0,00002 г – X свечей

$X = 0,001 \text{ г}$

Для этого можно использовать следующую мерную посуду:

$V_{M,K,1} = 100 \text{ мл}$

$V_{РАЗ.} = 5 \text{ мл}$

$V_{M,K,2} = 50 \text{ мл}$

Тогда 0,02 г – 100 мл

0,001 г – 50 мл

X г – 5 мл

X г – 1 мл

$X = 0,001 \text{ г}$

$X = 0,00002 \text{ г}$

Выбор способа предварительной обработки: Спектрофотометрическое определение папаверина г/хл. осуществляется в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной. Выбор растворителя обусловлен обеспечением стабильности лекарственного вещества в его растворе. Кислота хлороводородная позволит исключить реакцию гидролиза папаверина г/хл. как соли по типу аммония и тем самым обеспечить его присутствие в растворе в виде катиона по типу аммония.

Извлечение папаверина гидрохлорида 0,1 М раствором кислоты хлороводородной осуществляют при нагревании на кипящей водяной бане. При этом используют способность основы расплавляться при нагревании и вновь застывать при охлаждении. Для обеспечения полноты перевода вещества в раствор обработку свечи проводят 3 раза.

Методика: Одну свечу помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 3 минут при периодическом подогревании, затем охлаждают на льду и фильтруют через плотный бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Извлечение повторяют еще два раза. Объем раствора в колбе доводят до метки 0,1 М раствором кислоты хлороводородной. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 309 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО) папаверина гидрохлорида. В качестве раствора сравнения применяют 0,1 М раствор кислоты хлороводородной.

Расчет результатов.

Содержание папаверина гидрохлорида в одной свече в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_X \cdot C_{CO} \cdot V_{MK1} \cdot V_{MK2} \cdot 1}{D_{CO} \cdot V_{PAЗВ.} \cdot n}, \text{ где}$$

$D_X; D_{CO}$ – значения оптических плотностей испытуемого раствора и раствора РСО папаверина гидрохлорида соответственно;
 $V_{MK1}; V_{MK2}$ – объёмы мерных колб;
 $V_{РАЗВ}$ – объём разведения взятый для анализа;
 n – количество суппозиторий взятых для анализа

Определение однородности дозирования.

Испытание регламентируется в ФС частного характера для суппозиторий с низким содержанием лекарственных веществ. Данный показатель характеризует содержание вещества в одной свече и позволит проконтролировать степень его равномерного распределения в суппозиторной основе.

Методика: В каждой из 10 свечей одной серии определяют количественное содержание папаверина гидрохлорида. Результаты сравнивают со средним значением, полученным в ходе количественного анализа суппозиторий.

Результат: Содержание папаверина гидрохлорида в одной свече отклоняется не более чем на $\pm 15 \%$ от среднего содержания.

Заключение о качестве поступивших на лабораторный анализ суппозиторий с папаверина гидрохлоридом 0,02 г делается на основании соответствия полученных результатов нормам, регламентированным в ФСП.

Перечень задач для самостоятельной работы

Оформить протокол анализа лекарственной формы. С полным теоретическим обоснованием.

1. Мазь борная 1 или 2 % – 25,0
2. Мазь состава: Кислоты бензойной 0,6 г
Вазелина 10,0 г
3. Мазь салициловая 2; 5 или 10 % – 50,0
4. Мазь анестезиновая 5 или 10 % – 50,0
5. Мазь новокаиновая 5 или 10 % – 100,0
6. Мазь дикаиновая состава:
Дикаина 0,05 г
Крахмально-глицериновый гель 7% – 10,0
7. Мазь стрептоцидная 3; 10 % – 50,0
8. Мазь фурацилиновая 0,02 % – 25,0
9. Мазь бутадионовая 5 или 10 % – 20,0
10. Суппозитории с новокаином 0,1 г.
11. Суппозитории с хинозолом по 0,03 г.
12. Суппозитории с хлорхинольдом по 0,1 г.
13. Суппозитории с метронидазолом по 0,5 г.
14. Суппозитории состава: фурацилина 0,05 г
масло какао 2,5 г.
15. Суппозитории состава: кислота борная 0,25 г
стрептоцида 0,25 г.
16. Суппозитории с антипирином по 0,1 г.

Перечень задач для самостоятельной работы

(с использованием метода фотометрии)

1. Мазь гидрокортизоновая глазная 0,5 % - 3,0 ($C_{CO} = 0,00001 \text{ г/мл}$)
2. Мазь синафлана 0,025 % - 15,0 ($C_{CO} = 0,00001 \text{ г/мл}$)

3. Мазь индометацина 10 % - 40,0 ($C_{CO} = 0,00002 \text{ г/мл}$)
4. Мазь диклофенака натрия 1 % - 30,0 ($C_{CO} = 0,00002 \text{ г/мл}$)
5. Мазь ибупрофена 5 % - 20,0 ($C_{CO} = 0,00005 \text{ г/мл}$)
6. Суппозитории вагинальные с метронидазолом 250мг ($C_{CO} = 0,00001 \text{ г/мл}$)
7. Суппозитории ректальные с индометацином 50мг ($C_{CO} = 0,00002 \text{ г/мл}$)
8. Суппозитории ректальные с диклофенаком натрия 50,0 и 100,0мг ($C_{CO} = 0,00002 \text{ г/мл}$)
9. Суппозитории ректальные с парацетамолом 0,05; 0,1 и 0,25 г для детей ($C_{CO} = 0,000005 \text{ г/мл}$)
10. Суппозитории с анестезином 0,05 и 0,1 г ($C_{CO} = 0,00005 \text{ г/мл}$)
11. Суппозитории с димедролом 0,02 г для детей ($C_{CO} = 0,0005 \text{ г/мл}$)

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте характеристику мази как лекарственной формы. В чем преимущества мазей перед другими лекарственными формами?
2. От чего зависит характер действия мази? Как это находит отражение в контроле их качества?
3. Дайте характеристику суппозиториям как лекарственной формы. В чем преимущества суппозиториям перед другими лекарственными формами?
4. Какие нормативные документы регламентируют качество мазей и суппозиториям?
5. Какие технологические операции влияют на качество мазей и суппозиториям? Какие существуют возможности сведения ошибок к минимальному значению на каждой из технологических стадий? Как эти ошибки можно учесть и проконтролировать?
6. Какие фармацевтические факторы влияют на качество мягких лекарственных форм? Какие показатели качества позволяют их контролировать?
7. В чем особенность качественного и количественного анализа мягких лекарственных форм?
8. Дайте характеристику стабильности мягких лекарственных форм. Какие существуют возможности ее обеспечения и контроля?
9. Какие испытания необходимо осуществлять при оценке качества мазей? Дайте им характеристику.
10. Какие испытания необходимо осуществлять при оценке качества суппозиториям? Дайте им характеристику.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. СРЕДНЮЮ МАССУ СУППОЗИТОРИЕВ ОПРЕДЕЛЯЮТ ВЗВЕШИВАНИЕМ

- 1) 20 суппозиториях с точностью до 0,0001 г
- 2) 20 суппозиториях с точностью до 0,01 г
- 3) каждого из 20 суппозиториях с точностью до 0,0001 г
- 4) каждого из 20 суппозиториях с точностью до 0,01 г

2. ЗНАЧЕНИЕ СРЕДНЕЙ МАССЫ СУППОЗИТОРИЕВ НЕОБХОДИМО ДЛЯ

- 1) расчетов количественного содержания лекарственных веществ в суппозиториях
- 2) определения отклонений в массе отдельных суппозиториях
- 3) определения соответствия массы суппозиториях пути введения.
- 4) расчетов качественного анализа лекарственных веществ в суппозиториях

3. ПОКАЗАТЕЛЕМ КАЧЕСТВА, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИМ СТАДИЮ ДОЗИРОВАНИЯ СУППОЗИТОРНОЙ МАССЫ, ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) масса одного суппозитория
- 2) средняя масса суппозиториях
- 3) отклонение от средней массы суппозиториях
- 4) масса 20 суппозиториях

4. ОДНОРОДНОСТЬ СУППОЗИТОРИЕВ ОПРЕДЕЛЯЮТ

- 1) визуально на поперечном срезе
- 2) визуально на продольном срезе
- 3) на срезе между двумя предметными стеклами
- 4) с помощью микробиологического микроскопа

5. ДЛЯ РАСЧЕТА КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В СУППОЗИТОРИЯХ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ФОРМУЛА

1) $X = \frac{T \cdot V \cdot 100}{Q} (\%)$

2) $X = \frac{T \cdot V \cdot P}{Q} (г)$

3) $X = \frac{T \cdot V}{n} (г)$

6. В ГЛАЗНЫХ МАЗЯХ ОПРЕДЕЛЯЮТ

- 1) стерильность
- 2) микробиологическую чистоту

7. ДЛЯ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ ПОКАЗАТЕЛЕМ КАЧЕСТВА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) стерильность
- 2) микробиологическая чистота

Выберите несколько правильных ответов.

Выберите два правильных ответа

8. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЩЕЙ МАССЫ МАЗИ ПОЗВОЛЯЕТ ОЦЕНИТЬ ОШИБКИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СТАДИЙ

- 1) измерение массы лекарственных веществ
- 2) измерение массы основы
- 3) подготовка лекарственных веществ и основы
- 4) введение лекарственных веществ в основу
- 5) перенесение мази в склянку для отпуска

Выберите два правильных ответа

9. КОНТРОЛЬ ФОРМЫ СУППОЗИТОРИЕВ ПРЕДПОЛАГАЕТ ОЦЕНКУ

- 1) целостности
- 2) соответствия формы возрасту больного
- 3) соответствия формы пути введения
- 4) соответствия формы способу изготовления

Выберите два правильных ответа

10. ОФС «СУППОЗИТОРИИ» РЕГЛАМЕНТИРУЕТ ПОКАЗАТЕЛЬ

- 1) масса одного суппозитория
- 2) средняя масса суппозитория
- 3) верхний предел массы одного суппозитория
- 4) масса 20 суппозитория

Выберите три правильных ответа

11. В ОСНОВЕ УНИФИЦИРОВАННОГО ИСПЫТАНИЯ «МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В МАЗЯХ» ЛЕЖИТ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- 1) размера частиц
- 2) количества частиц
- 3) равномерность распределения частиц
- 4) характера основы

Выберите два правильных ответа

12. УНИФИЦИРОВАННОЕ ИСПЫТАНИЕ «ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ ПОЛНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СУППОЗИТОРИЕВ» ПОЗВОЛЯЕТ ОЦЕНИТЬ

- 1) прочность суппозитория при хранении
- 2) исключение деформации в момент введения
- 3) способность плавиться при температуре тела
- 4) сохранность суппозитория при хранении

Выберите четыре правильных ответа

13. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В МАЗЯХ ПОЗВОЛЯЕТ ОЦЕНИТЬ ОШИБКИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

- 1) измерение массы лекарственных веществ
- 2) измерение массы основы
- 3) подготовка лекарственных веществ и основы
- 4) введение лекарственных веществ в основу
- 5) обработка весов

Выберите два правильных ответа

14. НЕВЕРНЫЙ СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В МАЗЕВУЮ ОСНОВУ СКАЖЕТСЯ НА РЕЗУЛЬТАТАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- 1) общей массы мази
- 2) количественного содержания лекарственных веществ
- 3) однородности мази
- 4) времени хранения суппозитория

Выберите два правильных ответа

15. ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В СУППОЗИТОРИЯХ НА АНАЛИЗ БЕРУТ

- 1) один суппозиторий
- 2) несколько суппозитория
- 3) точную навеску части суппозитория
- 4) 20 суппозитория

Выберите четыре правильных ответа

16. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В СУППОЗИТОРИЯХ ПОЗВОЛЯЕТ ОЦЕНИТЬ ОШИБКИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

- 1) измерение массы лекарственных веществ
- 2) измерение массы основы
- 3) подготовка лекарственных веществ и основы
- 4) введение лекарственных веществ в основу
- 5) подготовка основы

Выберите два правильных ответа

17. НАРУШЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ МАЗЕЙ И СУППОЗИТОРИЕВ ОБУСЛОВЛЕНО

- 1) степенью чистоты основы
- 2) степенью чистоты лекарственного вещества
- 3) нарушением способа приготовления
- 4) нарушением условий хранения
- 5) нарушением маркировки

Выберите два правильных ответа

18. НАРУШЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ОСНОВЫ В МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ МОЖЕТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕНО ПРОЦЕССАМИ

- 1) гидролиза жиров
- 2) окисления
- 3) конденсации
- 4) полимеризации

Выберите два правильных ответа

19. ПОКАЗАТЕЛЯМИ СТАБИЛЬНОСТИ МАЗЕЙ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) внешний вид мази
- 2) размер частиц в мази
- 3) общая масса мази
- 4) количественное содержание лекарственных веществ

Выберите два правильных ответа

20. ПОКАЗАТЕЛЯМИ СТАБИЛЬНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) внешний вид
- 2) однородность на продольном срезе
- 3) масса суппозитория
- 4) количественное содержание лекарственных веществ

Установите соответствие.

21. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ТИПОМ МАЗИ И НОРМАТИВНЫМИ ДОКУМЕНТАМИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИМИ ИХ КАЧЕСТВА

<i>Тип мази</i>	<i>Нормативные документы</i>
1) Заводского изготовления	А) пропись
2) Аптечного изготовления	Б) ФС на лекарственные вещества
	В) ФСП на готовую лекарственную форму
	Г) методические рекомендации по анализу лекарственных форм

22. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ХАРАКТЕРОМ ОСНОВЫ И ПОКАЗАТЕЛЕМ КАЧЕСТВА

<i>Характер основы</i>	<i>Показатель качества</i>
1) Липофильная основа	А) Время растворения
2) Гидрофильная основа	Б) Температура плавления
	В) Время полной деформации

23. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ТИПОМ МАЗИ И ФОРМУЛОЙ РАСЧЕТА КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА В МАЗИ

<i>Тип мази</i>	<i>Формула расчета количественного содержания</i>
1) Заводского изготовления	А) $X = \frac{T \cdot V \cdot 100}{Q} (\%)$
2) Аптечного изготовления	Б) $X = \frac{T \cdot V \cdot P}{Q} (г)$
	В) $X = \frac{T \cdot V}{n} (г)$

Установите последовательность.

24. УСТАНОВИТЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ХОДА АНАЛИЗА СУППОЗИТОРИЕВ

- 1) контроль средней массы и отклонений массы отдельных суппозиториях от средней массы
- 2) контроль формы и ее соответствия пути введения
- 3) определение температуры плавления суппозиториях или времени растворения
- 4) определение однородности
- 5) определение времени полной деформации
- 6) определение количественного содержания лекарственных веществ
- 7) определение подлинности действующих веществ, входящих в состав суппозиториях
- 8) определение однородности дозирования, если в ФС есть соответствующие указания
- 9) определение микробиологической чистоты суппозиториях
- 10) контроль упаковки и сроков годности

25. УСТАНОВИТЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ХОДА АНАЛИЗА МАЗЕЙ

- 1) определение подлинности лекарственных веществ
- 2) определение общей массы мази
- 3) количественное определение лекарственных веществ
- 4) контроль внешнего вида
- 5) контроль упаковки и оформления
- 6) определение однородности мази

Дополните предложение.

26. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОДНОРОДНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ ПОЗВОЛЯЕТ ОСУЩЕСТВИТЬ КОНТРОЛЬ ЗА ТАКИМИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИМИ СТАДИЯМИ КАК _____ .

27. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ В МАЗИ ПОЗВОЛЯЕТ ОСУЩЕСТВИТЬ КОНТРОЛЬ ЗА ТАКИМИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИМИ СТАДИЯМИ КАК _____.

28. pH ВОДНОЙ ВЫТЯЖКИ ОПРЕДЕЛЯЮТ В _____ МАЗЯХ.

29. СРОК ХРАНЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ В АПТЕКЕ НЕ ДОЛЖЕН ПРЕВЫШАТЬ _____.

30. СРОК ХРАНЕНИЯ МАЗЕЙ ЗАВОДСКОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ УКАЗАН В _____.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. – 2	7. – 2	13. – 1, 2, 3, 4	19. – 1, 4	25. – 5, 4, 2, 6, 1, 3
2. – 2	8. – 1, 2, 4, 5	14. – 2, 3	20. – 1, 4	26. – подготовка лекарственных веществ и введение их в основу
3. – 3	9. – 1, 3	15. – 1, 2	21. – 1В, 2А, 2Б, 2Г	27. – подготовка лекарственных веществ и введение их в основу
4. – 2	10. – 1, 2	16. – 1, 2, 3, 4	22. – 1А, 1В, 2Б, 2В	28. – глазных
5. – 3	11. – 1, 3, 4	17. – 1, 2, 3, 4	23. – 1А, 2Б	29. – 10 дней
6. – 1	12. – 2, 3	18. – 1, 2	24. – 10, 2, 1, 4, 3, 5, 6, 7, 8, 9	30. – ФСП

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. Плетенева, Т. В. Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Т. В. Плетеновой - 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.

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. 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.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издание. – М., 2023. – URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea15> – Режим доступа: Федеральная электронная медицинская библиотека. – Текст : электронный.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Общая фармакопейная статья 1.4.1.0001.15 «Лекарственные препараты аптечного изготовления»

Таблица 3

Отклонения, допустимые в общей массе мягких лекарственных форм

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 5	± 15
Свыше 5 до 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 30	± 7
Свыше 30 до 50	± 5
Свыше 50 до 100	± 3
Свыше 100	± 2

Таблица 9

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

Прописанная масса, г	Отклонения, %
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

Отклонения, допустимые в массе отдельных доз суппозиторий

Среднюю массу определяют взвешиванием с точностью до 0,01 г не менее 10 единиц (доз) твёрдых лекарственных форм. При изготовлении менее 10 доз, взвешивают все дозы.

Отклонения в массе твёрдых лекарственных форм от средней массы определяют взвешиванием каждой единицы (дозы) с минимальной выборкой 5 штук. Допустимые отклонения от средней массы не должны превышать $\pm 5\%$.

Таблица 10

Допустимые отклонения в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах при изготовлении методом по массе и в мягких лекарственных формах

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	± 20
Свыше 0,1 до 0,2	± 15
Свыше 0,2 до 0,3	± 12
Свыше 0,3 до 0,5	± 10
Свыше 0,5 до 0,8	± 8
Свыше 0,8 до 1	± 7
Свыше 1 до 2	± 6
Свыше 2 до 10	± 5
Свыше 10	± 3

Учебное издание

**Илларионова Елена Анатольевна
Сыроватский Игорь Петрович**

**Формирование показателей качества и
особенности анализа мазей и
суппозиториев**

Учебное пособие