

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ОСНОВНЫХ ЭТАПОВ  
ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

# **1. Особенности и основные критерии фармацевтического анализа**

Основные этапы исследования и оценки качества синтезированных лекарственных веществ:

- отделение и очистка вещества от промежуточных продуктов синтеза и побочных веществ;
- установление физических свойств;
- определение состава и структуры вещества с помощью химических и физико-химических методов исследования.

Почти всегда синтезированные лекарственные вещества содержат примеси других веществ, что может стать причиной нежелательных побочных эффектов, снижения терапевтического действия, а иногда и отравления организма.

Поэтому очевидна роль *фармацевтического анализа* — одного из основных разделов фармацевтической химии.

Он включает совокупность способов исследования лекарственных средств, лекарственных форм, изложенных в ГФ и другой НТД на всех этапах производства: от контроля исходного сырья до получения конечного продукта; изучение стабильности лекарственного средства, установления сроков годности и стандартизации готовой лекарственной формы.

## **Фармацевтический анализ характеризуется следующими особенностями:**

- широкий диапазон анализируемых веществ (неорганические, органические, элементарно-органические, радиоактивные, полимерные, биологические объекты, сырье и т. д.);
- разрабатываются методики исследования как для индивидуальных веществ, так и для многокомпонентных смесей;
- вовлекается широкий диапазон концентраций;
- количество лекарственных средств с каждым годом увеличивается. Это вызывает необходимость разработки новых способов анализа.
- способы фармацевтического анализа нуждаются в систематическом совершенствовании в связи с непрерывным повышением требований к качеству лекарственных средств. Поэтому необходимо широкое использование не только химических, но и более чувствительных физико-химических методов для оценки качества лекарств.

# *Формы контроля качества лекарственных средств*

- ✓ фармакопейный анализ
- ✓ постадийный контроль при производстве лекарственных средств
- ✓ анализ лекарственных форм индивидуального изготовления
- ✓ экспресс-анализ в условиях аптеки
- ✓ биофармацевтический анализ

# *Фармакопейный анализ*

проводят на основании методов исследования лекарственных веществ, средств и форм, изложенных в ГФ, ФС и ВФС.

В зависимости от его результатов делается вывод о соответствии объекта исследования принятым стандартам.

Несоответствие этим требованиям хотя бы по одному из показателей исключает применение его в медицинской практике.

Таким образом, лекарственные вещества, средства и формы должны быть фармакопейного качества. Эта оценка степени чистоты не может быть заменена на такие квалификационные характеристики, как химически чистые (х. ч.), чистые для анализа (ч. д. а.) и др.

При проведении фармакопейного анализа лекарственного средства устанавливаются его физические и физико-химические свойства, показатели качества: подлинность, доброкачественность, а также количественное содержание активной субстанции в лекарственном средстве или ингредиентов в составе лекарственного препарата.

Каждый из перечисленных выше этапов фармакопейного анализа имеет свою цель, однако результаты рассматриваются не изолированно, а дополняют друг друга при оценке качества лекарственного средства.

Например, растворимость лекарственного вещества и рН его водного раствора могут служить критериями и подлинности, и доброкачественности.

В ФС описаны методики соответствующих испытаний применительно к тому или иному фармакопейному препарату. Многие из этих методик идентичны.

Для обобщения большого объема частных сведений по фармакопейному анализу в ГФ приведены общие принципы испытаний на подлинность, чистоту и количественное определение лекарственных веществ.

# Основные критерии фармакопейного анализа

- избирательность;
- точность;
- чувствительность;
- продолжительность;
- количество лекарственных средств или препаратов, необходимое для проведения анализа



## **2. Общие принципы и методы определения подлинности лекарственных веществ**

Испытание на *подлинность* - это подтверждение идентичности анализируемого лекарственного вещества или лекарственной формы, осуществляемое на основе требований НД с помощью физических, химических или физико-химических методов.

С этой целью ГФ предлагает комплекс испытаний.

В перечень определяемых показателей входит:

- характерный внешний вид;
- растворимость;
- температуры кипения, плавления;
- плотность;
- вязкость;
- температурный интервал перегонки;
- удельное вращение (или угол вращения);
- рН водного раствора;
- спектры поглощения в УФ или видимой области спектра;
- полосы поглощения в ИК-спектре;
- величина отношения оптических плотностей при определенной длине волны;
- показатель преломления раствора;
- удельный показатель поглощения;
- химические реакции на катионы, анионы и функциональные группы, обуславливающие фармакологическую активность.

# **Физические методы установления подлинности**

Они основаны на проверке физических свойств или измерении физических констант лекарственных веществ.

**Подлинность** лекарственного вещества подтверждает соответствие фармакопейным стандартам его:

- агрегатного состояния,
- формы кристаллов,
- окраски,
- запаха,
- гигроскопичности,
- выветриваемости,
- устойчивости к воздействию света и кислорода воздуха,
- летучести и др.

Эти свойства препарата приведены в разделе "Описание" ФС.

Испытание на *отсутствие запаха* в препаратах проводят сразу после вскрытия упаковки. Для анализа твердых веществ 1-2 г препарата равномерно распределяют на часовом стекле диаметром 6-8 см и через 2 минуты определяют запах на расстоянии 4-6 см. Затем определяют форму кристаллов и окраску вещества.

***Окраска*** лекарственного вещества — это одна из характерных свойств, позволяющая осуществить предварительную идентификацию.

Значения степени белизны и степени яркости являются характеристиками качества белых и белых с оттенками лекарственных веществ.

Их допустимые пределы регламентируются в частных статьях.

**Определение степени белизны** порошкообразных лекарственных средств - это физический метод, впервые включенный в ГФ XI.

Степень белизны твердых лекарственных веществ можно оценить различными инструментальными методами на основе спектральной характеристики света, отраженного от образца.

Для этого определяют **коэффициенты отражения** при освещении образца белым светом, полученным от специального источника со спектральным распределением или пропущенным через светофильтры.

Он позволяет определить наличие или отсутствие цветового оттенка по степени белизны и степени яркости.

Для белых веществ степень белизны теоретически равна 1. Вещества, у которых степень белизны 0,95 - 1, а степень яркости менее 0,85, имеют сероватый оттенок.

Более точно оценку белизны лекарственных веществ можно осуществить с помощью спектрофотометров отражения.

В некоторых случаях при характеристике окраски лекарственного средства в фармакопее указывается на возможность ее изменения. Изменение внешнего вида объекта может происходить под влиянием различных факторов (влаги, воздуха, других газов, освещения, изменения температуры, пыли и др.) и проявляется как отсыревание порошка, образование осадка, изменение цвета, выделение газа и т. п.

В основе этих явлений, как правило, лежат химические реакции различных типов.

В разделе «Описание» указывается на возможность изменения внешнего вида лекарственного средства при хранении (продукты выветривания и др.). Фармакологические последствия таких изменений могут проявляться в нарушении дозировки лекарственного средства, токсичности, несовместимости компонентов в препарате.

При изменении внешнего вида лекарственного средства должно быть подвергнуто контролю качества на соответствие стандартам ГФ или другой НТД.

Для правильного вывода о соответствии внешнего вида лекарственного средства требованиям ГФ необходимо установить связь между изменением внешнего вида и физико-химическими процессами, которые могут происходить под влиянием внешней среды с участием лекарственного средства.

Важный показатель подлинности - *растворимость* лекарственного вещества в воде, растворах кислот, щелочей, органических растворителях.

Растворимость в ГФ рассматривают не как физическую константу, а как свойство, которое может служить ориентировочной характеристикой испытуемого препарата.

В ГФ приняты условные термины, обозначающие растворимость лекарственного вещества.

Условные термины в ГФ (очень легко растворим, растворим, практически нерастворим и др.) характеризуют объем (в миллилитрах) растворителя, необходимого для растворения 1 г вещества.

В ФС встречаются обозначения растворимости виде соотношения содержания весовой части вещества в указанном объеме раствора. Например, препарат растворяется в воде в соотношении 1:10, тогда следует брать 1 г вещества и 10 мл растворителя.

Или, растворимость может обозначаться в соотношении массовых частей.

Например, препарат растворяется в 7 частях глицерина, тогда следует взять 1 г вещества и 7 г глицерина



# **Условные термины для характеристики растворимости лекарственного средства**

| <b>Условный термин</b>             | <b>Сокращенное<br/>обозначение<br/>условного<br/>термина</b> | <b>Примерное количество<br/>растворителя (мл),<br/>необходимое для<br/>растворения 1 г<br/>вещества</b> |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Очень легко растворим</b>       | <b>оч. л.р.</b>                                              | <b>до 1</b>                                                                                             |
| <b>Легко растворим</b>             | <b>л.р.</b>                                                  | <b>от 1 до 10</b>                                                                                       |
| <b>Растворим</b>                   | <b>р.</b>                                                    | <b>от 10 до 30</b>                                                                                      |
| <b>Умеренно растворим</b>          | <b>ум.р.</b>                                                 | <b>от 30 до 100</b>                                                                                     |
| <b>Мало растворим</b>              | <b>м.р.</b>                                                  | <b>от 100 до 1000</b>                                                                                   |
| <b>Очень мало растворим</b>        | <b>оч.м.р.</b>                                               | <b>от 1000 до 10000</b>                                                                                 |
| <b>Практически<br/>нерастворим</b> | <b>пр.н.р.</b>                                               | <b>10000 и выше</b>                                                                                     |

# Определение физических констант

□ температура плавления (разложения) - константа, характеризующая подлинность твердых веществ. Является постоянной величиной для индивидуального вещества. Для установления температуры плавления ГФ рекомендует капиллярный метод, позволяющий подтвердить подлинность и ориентировочно степень чистоты лекарственного вещества.

Так как в лекарственных веществах допускается некоторое содержание примесей, то температура плавления может быть выражена не всегда четко, поэтому под *температурой плавления* подразумевает интервал температур, при котором происходит процесс плавления испытуемого препарата от появления первых капель жидкости до полного перехода вещества в жидкое состояние.

Некоторые органические соединения при нагревании разлагаются. Процесс этот происходит при *температуре разложения*. Приведенные в частных ФС интервалы плавления указывают на то, что между началом и окончанием плавления лекарственного вещества интервал не должен превышать 2° С. Если он превышает 2° С, то в частной статье должно быть указано, на какую величину. Если переход вещества из твердого в жидкое состояние нечеткий, то вместо интервала температуры плавления устанавливают температуру, при которой происходит только начало или только окончание плавления. Это значение температуры должно укладываться в интервал, приведенный в частной ФС.

Описание прибора и методик определения температуры плавления приведено в ОФС ГФ "Определение температуры плавления".

# Определение физических констант

- *Температура затвердевания* - это наиболее высокая температура, при которой происходит переход вещества из жидкого состояния в твердое. Устройство прибора и методика определения температуры затвердевания приведены в ОФС ГФ.
- *Температура кипения* - это интервал между начальной и конечной температурой кипения при нормальном давлении. Температуру, при которой в приемник перегнались первые 5 капель жидкости, называют начальной температурой кипения, а температуру, при которой перешло в приемник 95 % жидкости - конечной температурой кипения.

# Определение физических констант

- ***Плотность.*** Для ее определения берут массу вещества определенного объема. Плотность устанавливают с помощью пикнометра (точность до 0,001) или ареометра (точность до 0,01) по методикам, описанным в ГФ, строго соблюдая температурный режим, так как плотность зависит от температуры. Обычно это достигают термостатированием пикнометра при 20° С.
- ***Относительная вязкость*** – это отношение вязкости исследуемой жидкости к вязкости воды, принятой за единицу. Используют для оценки качества жидких препаратов, имеющих вязкую консистенцию, например глицерина, вазелина, масел, обычно определяют. Для измерения кинематической вязкости используют различные модификации вискозиметров. Динамическую вязкость можно установить с помощью ротационных вискозиметров различных модификаций или микроареометров.

# Химические методы установления подлинности

- Химические методы установления подлинности лекарственного средства заключаются в идентификации с помощью химических реакций на определенные катионы, анионы, функциональные группы.
- *Неорганические* лекарственные вещества идентифицируют с помощью химических реакций на катионы и анионы которые входят в состав молекулы препарата.
- Качественный *элементный анализ* используют для испытания подлинности лекарственных веществ, содержащих в молекуле атомы серы, фосфора, галогенов и др. Так как атомы этих элементов не ионизированы, то необходима предварительная их минерализация. В результате чего происходит разрушение органической части молекулы, а атомы серы, галогенов и т. д. образуют ионы, которые затем идентифицируют с помощью соответствующих реакций.

# Химические методы установления подлинности

Идентификацию *органических* лекарственных веществ проводят с использованием функционального анализа.

Для проведения фармакопейного анализа используются:

- общие реакции, типичные для целого класса или группы соединений;
- специфические реакции, присущие данному веществу и позволяющие отличить его среди соединений данного класса, группы.

***Специфичность*** реакции характеризуется возможностью обнаружить одни ионы в присутствии других.

К сожалению, специфических реакций немного. Чаще в анализе лекарственных веществ встречаются реакции, которые называются ***селективными (избирательными)***, когда реактив образует различные по внешним признакам продукты реакции с несколькими ионами или функциональными группами, иногда даже в одинаковых условиях.

Избирательность метода очень важна при проведении анализа многокомпонентных лекарственных средств, а так же при определении содержания основного компонента в присутствии продуктов его превращения при хранении вследствие воздействия факторов внешней среды.

Факторы **точности и чувствительности** являются определяющими при отборе аналитических методов для включения их в практику фармацевтического анализа.

При выполнении серийных анализов на химико-фармацевтических предприятиях, а так же при выполнении экспресс-анализа в аптеках важен **фактор времени**. Поэтому для этих целей выбираются экспрессные методы, но не в ущерб другим характеристикам.

Учитываются также такие характеристики как **воспроизводимость и правильность методики**.



В фармацевтическом анализе возможность открытия отдельных ионов и функциональных групп определяется следующими показателями:

**пределом обнаружения** -

наименьшим количеством

анализируемого вещества (в миллиграммах или микрограммах), которое может быть обнаружено реактивом в 1 мл раствора при данных условиях;

**предельным разбавлением** – наименьшей концентрацией раствора, в котором может быть обнаружен 1 г данного вещества.

При выполнении анализов необходимо строго придерживаться методик, указанных в ГФ и другой НТД, т.к. на чувствительность реакции влияют следующие факторы:

- концентрация вещества;
- рН раствора;
- температура;
- продолжительность реакции;
- наличие сопутствующих компонентов;
- последовательность добавления растворов и т. д.

### **3. Способы установления доброкачественности лекарственных средств.**

#### **Общие требования к испытаниям на доброкачественность.**

Основной *критерий доброкачественности* лекарственных веществ определяется отсутствием в нем токсичных примесей и/или наличием физиологически неактивных примесей в допустимых стандартами пределах.

Последние устанавливаются на основании результатов биологических испытаний. Присутствие примесей в допустимых пределах не должно влиять на качество лекарственного средства и его терапевтический эффект; этот факт можно рассматривать как своеобразное указание на степень очистки лекарственного вещества.

Однако в слишком большом количестве они снижают концентрацию активной субстанции в лекарственном средстве и уменьшают его активность. Условность критерия доброкачественности связана с чувствительностью выбранного метода анализа.

Среди *источников и причин недоброкачества* наиболее важными (а часто и объективно неизбежными) являются следующие:

- плохая очистка исходного сырья;
- побочные продукты синтеза;
- механические загрязнения (остатки фильтрующих материалов, растворителей и т. п.);
- примеси материалов аппаратуры (металлы, стекло);
- перекрестное загрязнение (при получении в производственном помещении нескольких лекарственных веществ, которые могут содержаться в виде аэрозолей в воздухе);
- нарушение условий хранения сырья и готовой продукции. Например, избыточная влажность может вызвать гидролиз лекарственного средства, образование продуктов омыления, появление патологических микроорганизмов и другие процессы, что не только снижает терапевтический эффект лекарственного средства, но и приводит к появлению токсических продуктов или продуктов с иным характером фармакологического действия.

Некоторые из перечисленных выше источников загрязнения лекарственного вещества могут обуславливать присутствие в них нелетучих примесей с большим содержанием неорганических веществ — зольный остаток.

ГФ допускает для каждого вещества определенный предел зольности, так как в большинстве случаев зола не содержит таких вредных примесей, как тяжелые металлы, мышьяк и другие, которые рекомендуется анализировать в лекарственном веществе.

Фармакопейные стандарты доброкачественности устанавливаются с учетом следующих факторов:

- физиологического действия примесей;
- дозы, в которой обычно применяется ЛВ;
- способа его введения.

# Классификация примесей

***Недопустимые примеси*** – это токсичные примеси, они оказывают отрицательное влияние на фармакологический эффект. Поэтому ФС рекомендует испытания, подтверждающие отсутствие таких примесей и в ней указывается "не должно... (появляться окрашивание, выпасть осадок и т. п.)";

***Допустимые примеси*** - они указывают на степень очистки лекарственного вещества и в больших количествах снижают содержание БАВ и уменьшают фармакологическую активность. Поэтому ФС указывает допустимые пределы таких примесей. Например: в частной ФС пишут "примесь ионов кальция в препарате допускается не более 0,05 %".

# Классификация примесей

***Общие примеси*** - это примеси, внесенные исходным сырьем или приобретенные в процессе производства (например: примеси неорганических ионов). Общие примеси определяют по унифицированным методикам, приведенным в ОФС «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей». В частных статьях эти методики не дублируются. Примеси могут быть допустимыми и недопустимыми.

***Специфические примеси*** - это примеси, приобретенные в процессе хранения, транспортировки под воздействием внешних факторов среды (кислорода воздуха, влаги, тепла, света). Методики их определения приведены в частных ФС. Такие примеси также могут быть допустимыми или недопустимыми.



Присутствие одной и той же примеси может допускаться в определенных пределах в одном лекарственном средстве, а в другом – быть недопустимым.

Так, ионы калия являются физиологическими антагонистами ионов натрия, поэтому в натрии хлориде, который используется для приготовления изотонических растворов, недопустимо присутствие примесей солей калия.

В то же время эта примесь не является опасной в лекарственном средстве, представляющем собой водный раствор кальция хлорида для инъекций; ее присутствие допускается нормативами ГФ.

Однако примесь ионов магния, который является физиологическим антагонистом кальция, строго регламентируется как недопустимая.

Очень строгими являются стандарты ГФ на различные примеси в лекарственных и диагностических средствах, которые назначаются в больших дозах при разовом приеме (десятки граммов).

Если в лекарственном веществе будет содержаться какая-либо недопустимая примесь или превышена норма допустимых примесей, может произойти отравление.

Особые стандарты доброкачественности устанавливаются для лекарственных веществ, предназначенных для приготовления **инъекционных растворов.**

Для каждого вещества в ФС приводится перечень показателей, по которым устанавливается его доброкачественность:

- внешний вид;
- растворимость;
- температуры плавления и кипения;
- рН водного раствора;
- окраска;
- прозрачность (или степень мутности);
- зольный остаток;
- содержание летучих веществ и воды;
- кислотное число;
- йодное число;
- эфирное число;
- допустимые и недопустимые примеси;
- адсорбционная способность;
- дисперсность;
- наличие веществ-красителей и др.

# **При испытаниях на доброкачественность следует строго выполнять определенные требования:**

1. Используемые химические реактивы не должны содержать примеси, определяемые в этих испытаниях. Соответствующие стандарты качества реактивов приводятся в специальном разделе ГФ.

2. Возможность обнаружения определенного вещества в присутствии других часто зависит от выбора оптимальных условий испытаний (например, pH) и использования специфических реакций.

3. Предпочтение отдается высокочувствительным реакциям; их предельная чувствительность (в миллиграммах на 1 мл раствора) указывается в общей статье ГФ XI

«Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей».

4. При определении окраски, прозрачности и степени мутности жидкостей их сравнивают с эталонами, приготовление которых описано в ГФ.

5. Определение содержания примесей в испытуемом образце осуществляется двумя способами:

**эталонный способ** - для установления пределов содержания допустимых примесей в лекарственном средстве используют химическую реакцию, в результате которой образуется окрашенный раствор или осадок, и количественную оценку проводят путем сравнения исследуемых и эталонных растворов, содержащих определяемые примеси в допустимых концентрациях, причем используются наиболее чувствительные реакции; ошибка испытаний - до 10 %; указания о приготовлении эталонных растворов и содержания в них соответствующих примесей даются в общей статье ГФ XI; учитывается также присутствие других веществ при открытии ионов и рассматриваются меры по устранению их влияния на ход испытаний;

2) **безэталонный способ** - для установления отрицательной реакции на недопустимые примеси к испытуемому раствору добавляют все реактивы, кроме основного, открывающего данную примесь, а затем анализируемый раствор делят на две равные части и к одной добавляют основной реактив, а сравнение проводят с частью раствора без добавки основного реактива; в этих испытаниях используются химические реакции, чувствительность которых ниже, чем предел обнаружения допустимых примесей; ошибка такого определения может составлять более 10 %.

*Эталонные растворы* характеризуются известным содержанием примеси (определенного иона, вещества) в данном лекарственном препарате.

Их готовят из веществ, имеющих постоянный химический состав, с использованием точных навесок и специальной мерной посуды.

В зависимости от содержания примесей растворы имеют следующие обозначения:

- «А» — содержат максимально допустимые количества примесей, они устойчивы и имеют продолжительный срок хранения;
- «Б», «В» — более разбавленные растворы, полученные из раствора «А» (добавлением воды в определенном соотношении); их готовят при необходимости и используют, как правило, в день приготовления.

Для наиболее часто обнаруживаемых в лекарственных веществах примесей ионов, таких как хлориды, сульфаты, ионы аммония, кальция, железа, цинка и других тяжелых металлов, мышьяка, созданы унифицированные методики, которые включены в общую статью ГФ XI

«Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей».

Некоторые вещества дополнительно подвергают испытаниям на наличие примесей карбонатов, нитратов, фосфатов, сульфитов, цианидов, ионов бария, магния, марганца, меди и др.

Методики определения таких примесей описаны в каждом конкретном случае с указанием их допустимых пределов.

6. Оценка доброкачественности лекарственного вещества (как и подлинности) проводится на основании определения показателей, соответствующих следующим физическим и физико-химическим свойствам вещества:

- температурам плавления и кипения, разложения (устанавливают согласно требованиям ГФ по описанным методикам);
- растворимости (в воде, растворах кислот, щелочей, органических растворителях);
- удельному вращению (определяют поляризметрически в растворах анализируемых веществ при использовании соответствующего растворителя);
- удельному показателю поглощения раствора (определяют спектрофотометрически) и др.

Основная особенность испытаний заключается в том, что в качестве стандартов в ГФ и другой НТД используются не константы индивидуальных (без примесей) веществ, обычно приводимые в физико-химических справочниках, а допустимые относительно качества лекарственного вещества пределы изменения этих констант при условии сохранения достаточной степени чистоты.

7. Испытания на доброкачественность осуществляются при строгом соблюдении следующих общих указаний ГФ и другой НТД:

- точность взятия навески вещества составляет 0,001 г, причем указанную массу навески нельзя изменять произвольно, поскольку содержание примесей регламентируется в определенной массе или объеме вещества;
- химическая посуда, используемая при сравнении эталонов с исследуемыми растворами, должна быть одинаковой (толщина стенок, прозрачность, бесцветность пробирок и т. п.);
- реактивы следует добавлять одновременно и в одинаковых количествах к эталону и исследуемому раствору; опалесценцию наблюдать в проходящем свете на темном фоне, а окраску раствора – в отраженном свете на белом фоне;
- поддержание необходимого pH раствора, последовательность и скорость добавления реактивов, интервал времени наблюдения за результатами реакций следует строго воспроизводить согласно требованиям ГФ.

Тщательному контролю качества подвергают не только лекарственные вещества, но и другие компоненты лекарственного средства, которые могут быть источниками допустимых и недопустимых примесей.

Для установления доброкачественности используются не только рассмотренные выше химические методы, но и физические: (рефрактометрия, поляриметрия, спектрофотометрия, фотоколориметрия, эмиссионная и атомно-абсорбционная пламенная спектроскопия и др.) и физико-химические (хроматография, потенциометрия, электрофорез, полярография и др.).

Как правило физико-химические методы предполагают обязательное использование стандартных образцов.



Если заключение о доброкачественности (или токсичности) лекарственного вещества не удастся сделать с помощью физических, химических и физико-химических методов анализа, то применяют **биологические методы**.

К ним обращаются и в тех случаях, когда способ получения не гарантирует постоянства активности лекарственного вещества (например, для антибиотиков). Активность выражается в единицах действия (ЕД). Испытания проводятся на животных, изолированных органах, отдельных группах клеток, штаммах микроорганизмов.

Согласно ГФ, биологическому контролю подлежат *сердечные гликозиды, гормоны, антибиотики, элементарноорганические лекарственные средства*. Методики испытаний приведены в соответствующих статьях ГФ.

Например, каждая выпускаемая серия мышьяк содержащих препаратов обязательно испытывается на токсичность, а также на противотрипаносомную активность.

Испытания на *стерильность* также осуществляются методами биологического анализа. Для этого делают специальные посевы на питательных средах для выращивания бактерий или фильтруют растворы через мембранные фильтры с определенным размером пор.

Стерильность устанавливается для гормонов, антибиотиков, вакцин, сывороток и др.

Биологические методы применяют в испытаниях на *пирогенность*.

Пирогенные вещества ~~предпочтительнее~~ *пирогенные* (размером от 50 нм до 1 мкм) и при попадании в кровь во время инъекций вызывают резкое повышение температуры, лейкопению и др.

Испытания на пирогенность в обязательном порядке осуществляют для всех инъекционных растворов. Традиционно опыты проводят на животных, процесс испытаний является продолжительным, трудоемким и результат зависит от индивидуальных свойств животных. Это обуславливает актуальность разработки химических и физико-химических методов, позволяющих достоверно обнаруживать пирогены (использование специфических реактивов на липополисахаридные пирогены; образование окрашенных соединений, поглощающих свет в определенной области спектра; люминесценция; подавление пирогенами полярографического максимума кислорода).

## 4. Классификация лекарственных форм.

### Общие принципы оценки их качества

Разнообразие лекарственных форм обуславливает необходимость использовать в фармацевтической практике несколько их

классификаций. *Классификация по агрегатному состоянию и консистенции*

*включает следующие группы:*

- твердые (порошки, таблетки, драже, гранулы, сборы, брикеты, спансулы);
- жидкие (истинные и коллоидные растворы, суспензии, эмульсии, капли, настои, настойки, отвары, сиропы, экстракты, слизи, микстуры);
- мягкие (мази, линименты, суппозитории, пилули, капсулы, пластыри, пленки, пасты);
- газообразные (аэрозоли, газы).

Одно и то же лекарственное средство может применяться в разных формах.

# Классификация лекарственных форм

По числу содержащихся лекарственных веществ, все лекарственные формы делятся на:

- одно-,
- двух-
- и так далее,
- т. е. на многокомпонентные лекарственные смеси.

Нормативные требования к качеству лекарственных форм учитывают тот факт, что они производятся преимущественно предприятиями фармацевтической промышленности.

Поэтому их называют *готовые лекарственные средства* или *лекарственные формы* в отличие от *экстемпоральных* лекарственных средств или форм (от лат. *ex tempore* – в нужный момент, незамедлительно), которые изготавливают в аптеках.

Качество всех лекарственных форм контролируют в соответствии с требованиями ГФ и другой НТД.

Большинство разделов ФС о качестве лекарственной формы по структуре и содержанию мало отличаются от соответствующих разделов ФС на лекарственное средство.

Для стандартов качества лекарственных форм существуют следующие особенности:

- состав приводят в виде перечня исходных компонентов с указанием Н
- индивидуальное содержание компонента указывают в расчете на 100 г или 100 мл лекарственной формы, на 1 таблетку, драже и т. п.;
- сведения о внешнем виде (цвет, запах) и физико-химических свойствах указывают в разделе «Описание»;
- описание испытаний на подлинность приводят в соответствующем разделе ФС, причем в случае лекарственных форм сложного состава испытаниям подвергают каждый компонент;
- способ количественного определения каждого вещества описывают в разделе «Количественное определение» и указывают его содержание в % или активность в ЕД в расчете на 1 таблетку, 1 мл, 1 капсулу и т. п.;

Таким образом, основными этапами оценки качества лекарственных форм являются:

- испытания на подлинность
- количественное определение каждого вещества.

Подлинность однокомпонентных лекарственных форм подтверждают такими же химическими реакциями, как и для соответствующего индивидуального лекарственного вещества.

Все твердые лекарственные формы анализируют по показателям:

- «средняя масса и однородность по массе»,
- «количественное определение»
- «микробиологическая чистота».

Таблетки, драже, капсулы и гранулы тестируют на:

- растворение или распадаемость,
- посторонние примеси (родственные соединения).

Суппозитории – на однородность дозирования, температуре плавления или времени полной деформации.



Для мягких лекарственных форм обязательными контролируемыми параметрами являются:

- масса содержимого упаковки
- микробиологическая чистота или стерильность
- количественное определение
- посторонние примеси (родственные соединения).

Обязательный минимум контроля жидких лекарственных форм:

- номинальный объем
- микробиологическая чистота
- количественное определение.

В общие и частные ФС на настойки и экстракты до сих пор принято включать:

- органолептические пробы
- простейшие тесты по определению прозрачности, цветности, запаха и вкуса.

В настоящее время в зарубежных документах прослеживается тенденция объективизировать эти показатели за счет использования эталонов и стандартов.

Отсутствие в отечественной фармакопее эталонов цветности и запаха для настоек и экстрактов приводит к появлению на рынке одноименных лекарственных средств с неодинаковыми оттенками цвета и запахом, что нежелательно.

В связи с этим актуальным является разработка методик адекватного определения цветности с помощью объективных способов анализа.

Важнейший показатель качества жидких спиртосодержащих фитопрепаратов – содержание в них этанола.

Отечественная ОФС рекомендует пикнометрический способ и газовую хроматографию.

Методики ГЖХ, предложенные Европейской фармакопеей, позволяют так же определить токсичные примеси метанола и изопропанола в этаноле.

Пополнение арсенала НД такими методиками – важная и перспективная задача.

Лекарственные формы для инъекций подлежат обязательной проверке по следующим показателям:

- прозрачность,
- рН (кислотность или щелочность),
- механические включения,
- номинальный объем,
- стерильность,
- количественное определение.

Другие показатели, например цветность, плотность, вязкость, содержание веществ гистаминоподобного действия и др., проверяются в зависимости от природы субстанции, технологии получения данной лекарственной формы и способа ее применения.

## Аэрозоли при анализе качества

минимально подлежат испытаниям на:

- герметичность баллона
- определение выхода содержимого упаковки
- микробиологическую чистоту
- количественное содержание действующих веществ.

Оценка качества одно- и многокомпонентных лекарственных форм может осложняться взаимодействиями лекарственного вещества с:

- Растворителем
- наполнителем
- Стабилизатором
- консервантом и другими вспомогательными веществами.

Поэтому при анализе твердых лекарственных форм наполнитель следует отделять от лекарственного вещества.

При анализе многокомпонентных лекарственных форм способы определения индивидуальных лекарственных веществ в большинстве случаев не дают положительных результатов. Испытания необходимо проводить с соблюдением следующих правил:

- выбирать условия, позволяющие анализировать одно вещество в присутствии других;
- проводить по возможности предварительное разделение лекарственных веществ, а также отделение их от вспомогательных веществ (например, экстракцией, хроматографическим методом и др.);
- учитывать те индивидуальные физико-химические свойства компонентов, которые могут стать причиной нежелательных взаимодействий при анализе лекарственных форм (адсорбции, гидролиза и т. д.);
- использовать модельные смеси для отработки оптимальных методик разделения компонентов и их анализа.

К сожалению, очень редко удастся найти универсальный метод, позволяющий оценить соответствие фармакопейным стандартам всех активных компонентов лекарственной формы.

Поэтому испытания проводят, сочетая несколько методов с учетом особенностей физико-химических свойств компонентов:

растворимости, окислительно-восстановительных, кислотно-основных и др.

В методиках, описанных в ГФ, в основном применяют макрометод и определение проводят по физиологически активной части молекулы вещества.



В *экспресс-анализе* можно использовать микрометод. Он является эффективной внутриаптечной формой контроля качества экстемпоральных лекарственных средств. Обязательные требования при его проведении:

- расход минимального количества анализируемого средства и реактивов;
- простота операций;
- их краткосрочность;
- достаточная точность;
- возможность анализа без изъятия приготовленной в аптеке лекарственной формы;
- анализ без разделения компонентов.

В настоящее время экспресс-анализ выполняют с привлечением различных физико-химических методов (наиболее часто – флуориметрии, фотоколориметрии), что значительно расширяет его возможности, в частности позволяет проводить анализы смесей без разделения на отдельные компоненты