Министерство здравоохранения Украины

Луганский государственный медицинский университет

Кафедра технологии лекарств и организации экономики фармации

КУРСОВАЯ РАБОТА

# На тему:

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

Руководитель: Передырий Е.А.

Выполнила: студентка 4 курса

фарм факультета 54гр.

Новохацкая Е.Ю.

Луганск 2007

**СОДЕРЖАНИЕ**

I.Введение

II. Теоретическая часть

2.1. Трудный маршрут лекарства от лаборатории до аптечного прилавка 3

2.2. Государственная инспекция по контролю качества лекарств

2.3. Контроль качества лекарств – современные подходы

2.4. “Дарница”: качество создаёт доверие

2.5. Экспресс-анализ лекарственных форм

2.6. Внедрение нормативной базы и правил GMP ЕС в Украине

2.7. Использование штрих-кодов в торговле и при контроле качества лекарств

1. Практическая часть

3.1 Нормативные документы

3.2 Контроль качества гомеопатических препаратов

3.3 Оценка результатов количественного определения,

растворения и распадаемости таблеток парацетамола

IV. Литература

Введение. Качество и безопасность лекарственных средств.

Контроль качества и безопасности лекарственных средств, поступающих на рынок Украины, становится одной из основных забот государства. Первая пресс-конференция по вопросам качества и безопасности лекарств была проведена зам. министра здравоохранения Украины В.А.Рыбчуком, курирующим фарм.отрасль. Первый проект, над которым он работал, - создание первой испытательной лаборатории в Украине, оборудованной в соответствии с требованиями GLP, успешно работающей по сей день. Следующий проект – производство твёрдых лекарственных форм, которое в декабре 2003 года было сертифицировано на соответствие требованиям GMP.

Открывая пресс – конференцию, Виктор Рыбчук, сказал: «Украинский фармацевтический рынок сегодня контролирует отечественный производитель. Украина имеет высокий потенциал для собственного производства лекарственных средств, есть мощные предприятия, производящие лекарства соответствующие мировому уровню качества. У нас есть все основания утверждать, что выпускаемые отечественные лекарства - качественные".

В фармацевтической отрасли активно внедряется система обеспечения качества лекарственных средств, от их создания до реализации и применения их потребителем. Производство лекарственных средств в соответствии с европейскими стандартами – единственный путь предприятий к международному признанию. В перечне требований перехода на соответствие GMP 2/3 не являются затратными или требуют минимальных затрат, их выполнение под силу каждому отечественному производителю уже сейчас не ожидая начала 2009 года, при наличии соответствующей политической воли руководства предприятий.

Контроль качества гомеопатических препаратов Arnica и Calendula по физико – химическим параметрам

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины отмечено значительное увеличение количества предложений растительных и фитопрепаратов отечественного и зарубежного производства, что лишь отчасти объясняется проводимой антирекламной компанией применения лекарственных препаратов синтетического происхождения. Отдеьное место в перечне натуральных екарственных средств анимают гомеопатические препараты из сырья раличного происхождения.

Иучены гомеопатические препараты Arnica и Calendula с точки зрения областей применения и технологии.

Выбор именно этих двух растений отнюдь не случаен. Хим. состав изучаемых растений очень близок, вплоть до содержания отдеьных веществ. Указанные растения в различных дозах входят в состав многих комплексных гомеопатических препаратов: “Гомеофлю”, “Гомеовокс”, “Гомеоплазмин”, “Кьетюд”, “Цикадерма” (Франция), “Аурокард”, Календодерм” (Германия), “Пумпан” (Австрия) и др.

Популярность исследуемых растений диктует необходимость содания методик контроля качества этих препаратов по более достоверным физикохимическим параметрам, а также разработки экспресс-методов анализа в условиях аптек и контрольно-аналитических лабораториях.

***Экспериментальная часть***

Объектами исследования служили тинктуры Arnica х1 и Calendula х1, приготовленные из высушенного сырья, дилюции х2-х4, гранулы х3, тритурации х2, 10% мази на раличных основах: вазелин-ланолиновой (85:5), полиэтиленоксидной – ПЭО –1500 с ПЭО –400 (7:3) и консинстентной эмульсионной вода-вазелин-эмульгатор Т-2 (6:3:1). Для проведения физико-химического анализа мази, тритураций и гранул из них получали спиртовые извлечения.

Качественное обнаружение групп действующих веществ проводилось с помощью цветных реакций, приведённых в таблице 1.

Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств в Киеве функционирует с 19 ноября 1997 года. Одним из её структурных подразделений является лаборатория по анализу лекарственных средств. Деятельность лаборатории связана не с устранением проблем касающихся качества лекарственных средств после их обнаружения, а с предотвращением их возникновения.

Объектами анализа лаборатории являются лекарственные средства, кроме радиофармацевтических и имунобиологических препаратов, а также препаратов крови, перевязочных средств и лекарственного растительного сырья. Спектр деятельности лаборатории распространяется на:

* Осуществление в установленном порядке лабораторной проверке качества лекарственных средств;
* Предоставление консультативной и медицинской помощи субъектам хозяйственной деятельности по вопросам хранения и контроля качества лекарственных средств;

Участие в разработке проекта нормативных актов по вопросам государственного контроля качества лекарственных средств.

Лаборатория использует современное оборудование, реактивы соответствующего качества и официально утверждённые аналитические методы исследования. Нормативное и медицинское обеспечение лаборатории постоянно обновляется. С целью автоматизации в работу вводится компьютерная программа « ЛИМС АЛ Администратор» (Лабораторная Информационно – Менеджментская Система). Она предназначена для ведения учёта заказов и образцов, которые по поступают в лабораторию, распределения образцов для проведения анализа и автоматической подготовки выводов относительно качества лекарственных средств. Её использование позволяет сократить затраты рабочего времени и избежать ошибок. Лаборатория прошла процедуру аккредитации в системе Госпотребстандарта и Государственной инспекции МОЗ Украины, а приобретённые её специалистами навыки являются базовыми для воплощения в практическую деятельность принципов надлежащей лабораторной практики ( G L P ).

Существенно важно, что лаборатория в Киеве не финансируется государственным бюджетом, а содержится за счёт средств, полученных за проведение анализов лекарственных средств.

Профессионализм работников не может не влиять на качество работы. Поэтому специалисты лаборатории Государственной инспекции г. Киева повышают свою квалификацию, принимая участие в учебных программах.

Высокий уровень лаборатории Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств в Киеве обеспечивает доверие к её деятельности и признание результатов исследований не только на региональном уровне, но и за его пределами.

1. Трудный маршрут лекарства от лаборатории до аптечного прилавка.

Невозможно не заметить как стремительно заполняются аптечные прилавки всё новыми и новыми лекарствами. У каждого лекарства своя история. «Первые шаги» любое новое вещество «делает» в лаборатории под присмотром своих учёных « родителей». А после выхода препарата а стены её самое активное участие в его судьбе принимают юридические и административные органы.

**Быть или не быть новому лекарству – решает Госфармцентр**

Вопросами испытаний и применения лекарственных, диагностическихи профилактических средств в Украине занимается Государственный Фармакологический Центр (ГФЦ). Работают в нём не только высоко квалифицированные врачи и специалисты смежных областей науки - фармации, химии, биологии, но также юристы и экономисты. При чём работы хватает всем: Государственный Фармакологический Центр оценивает результаты экспериментальных исследований новых лекарственных средств и принимает решение о проведении клинических испытаний, а также берёт на себя их организацию – где, как, за какие средства. Полученные в итоге результаты вновь возвращаются в ГФЦ, где и принимают окончательное решение: «быть или не быть» новому лекарству.

Порой в ходе клинических исследований препараты

« поворачиваются» неожиданными гранями. В подобных случаях данные о новых обнаруженных свойствах препарата исследователи подают опять – таки в Государственный Фармакологический Центр, который решает, целесообразно ли проводить клинические исследования препарата с новыми показаниями.

В ведении ГФЦ также регулярный пересмотр номенклатуры лекарственных средств и исключение из Государственного реестра малоэффективных и относительно токсичных лекарств.

**Решения ГФЦ в Государственную фармакопею**

Можно проследить весь маршрут, по которому новы препарат «выходит» в мир. И так, создатели новых лекарственных средств или форм передают в ГФЦ материалы своих исследований. Вместе с заявкой на проведение клинических испытаний разработчики препарата представляют его образцы. А ещё нужны нормативно – технические данные о препарате, его общих фармакологичесих свойствах, экспериментальные данные о специфических эффектах, подробная информация о пробах на токсичность, о возможном побочном действии и мерах, которые необходимо принимать в случае их появления, сведения о тератогенности, мутагенности, канцерогенности и оллергических свойствах.

Теперь нужно определиться с требуемым количеством препарата, временем для клинических испытаний и медицинскими учреждениями, в которых их будут проводить. Что касается последнего , то соответствующее оборудование, квалифицированные специалисты в области клинической фармакологии и все необходимые условия для проведения испытаний существуют только в ведущих специализированных клиниках страны, утверждённых Государственным Фармакологическим Центром .

Разрешение на применение нового препарата в медицинской практике будет получена, если клинические испытания подтвердят не только его эффективность и безопасность, но и преимущества перед уже существующими препаратами. Затем техническую документацию о новом лекарственном средстве включают в Государственную фармакопею. Соответствующая статья в фармакопеи – это уже юридический документ, в котором указывают точный состав: что содержится в препарате и в каких дозах. При контроле качества продукта именно эта статья будет в дальнейшем служить « отправной точкой». Для всех предприятий и учреждений, изготавливающих или использующих лекарственные средства, требования фармакопеи – закон.

После принятия решения о включении препарата в Государственную фармакопею Государственный Фармакологический Центр должен ещё утвердить инструкцию по его применению, разрешить его использовании в медицинской практике и промышленный выпуск и внести в Государственный реестр лекарств.

**На страже безопасности**

Пожалуй, не стоит обвинять нас в излишнем бюрократизме. Практически во всех странах внедрение новых лекарственных средств контролирует государство. Вопросами клинических испытаний лекарственных препаратов, их применения и контроля за побочными эффектами занимаются специальные административные органы. В России- это Фармакологический комитет, в США – Управление по контролю а пищевыми продуктами и лекарственными препаратами ( FDA ), в Великобритании – Комитет по оценке безопасности лекарственных средств, в Канаде – Отдел охраны здоровья в Департаменте национального здравоохранения и благосостояния, в Швеции – Отдел и управление по лекарственным средствам Национального управления здравоохранения и благосостояния. Эти органы разрабатывают и утверждают правила, по которым испытывают и регистрируют новые лекарства. В разных странах эти правила имеют свои особенности, но везде во главе угла – необходимость доказать безопасность и эффективность препаратов, а также возможность контроля его качества. В конце концов, если мы хотим иметь эффективное и безопасное лекарство, то весь его путь от пробирки до домашней аптечки должен проследить кто-то напрямую не заинтересованный в его производстве и продаже.

Каждая страна подходит к регистрации импортных лекарственных средств по-своему. Создание единых методов их испытания и регистрации помогло бы медикам быстрее внедрять зарубежные медикаменты в практику. Немалую толику в дело унификации экспериментальных и клинических исследований новых препаратов внесла Всемирная организация здравоохранения. С 1972 года Европейское бюро ВОЗ ежегодно проводит симпозиумы по клинико – фармакологическому контролю лекарственных средств, а в октябре 1974 года были разработаны рекомендации по оценке их качества, безопасности и эффективности.

Говоря об унификации исследований и производства медикаментов, невозможно обойти вниманием три известных кодекса : GMP- надлежащая производственная практика, GLP – надлежащая лабораторная практика и GCP – надлежащая клиническая практика. В странах, где лекарства производят с соблюдением всех трёх типов кодексов, регистрация зарубежных препаратов более или менее упрощена, ведь результаты лабораторных и клинических исследований все эти страны признают одинаково, а требования к производству медикаментов и контролю качества едины.

Например, в США по окончанию клинических испытаний фармацевтическая компания представляет подробную информацию в FDA.Управление перепроверяет и анализирует данные об эффективности и безопасности нового препарата. В зависимости от значимости лекарства и сложности консультаций между FDA и компанией – разработчиком процедура одобрения препарата может длиться от шести до восемнадцати месяцев. Но поскольку практически одновременно с FDA информация предоставляется и в Европейское Сообщество и разные страны по всему миру, то процесс, приводящий к «зарубежным» регистрациям препаратам, запускается раньше, чем на него дано «добро» на родине. Подобная же практика существует и в странах ЕС.

**Мы идём другим путём**

В некоторых государствах все импортные препараты должны проходить повторные экспериментальные и клинические испытания. Есть страны, и Украина одна из них, где для регистрации лекарственного средства достаточно повторить лишь клинические испытания или их часть. С Украинскими покупателями зарубежные препараты встречаются несколько позже, чем с нашими «продвинутыми» соседями. Сначала фирма изготовитель предоставляет в Государственный Фармакологический Центр образцы препарата и подаёт данные о нём: фармакологические свойства и токсичность, состав и контроль качества, результаты клинических испытаний сведения о применении в медицинской практике, сертификат о регистрации в стране – производителе. Затем ГФЦ оценивает нужен ли нам такой препарат, и если да, то занимается организацией проведения испытаний, сообщает о них производителю и делает запрос на нужное количество препаратов (около 40% предлагаемых импортных препаратов отсеивается уже на стадии изучения документов). И опять – таки только по результатам испытаний принимают решение о применении препарата в медицинской практике и его закупке.

Пожалуй, на сегодняшний день другого пути у нашей страны нет. И хотя украинские стандарты, касающиеся качества препаратов, вполне сопоставимы с мировыми, а в некоторых аспектах даже выше их, привести всю фармацевтическую промышленность и систему здравоохранения в соответсвие с международными стандартами пока значительно дороже, чем проводить повторные клинические испытания.

Задания и обязанности профессионалов в отрасли фармации

Регулируются действующим законодательством Украины об охране здоровья и нормативно-правовыми актами, определяющими деятельность органов управления и учреждений охраны здоровья, организацию фармацевтической службы.

Провизор обеспечивает население и лечебно - профилатические учреждения лекарственными средствами и другими товарами медицинского назначения. Обеспечивает надлежащую фармацевтическую опеку больных при отпуске безрецептурных лекарственных препаратов. Изготавливает и контролирует качество лекарственных средств и полуфабрикатов .

Провизор-аналитик осуществляет качественный и количественный анализ лекарственных средств промышленного и аптечного производства с учетом требований нормативно-технической документации . Проводит внутриаптечную заготовку, распределяет работу между фасовальщиками, принимает расфасованную продукцию. Отпускает лекарства и контролирует правильность оформления прописей для индивидуального производства лекарств. Ведет текущую и отчетную документацию. Проводит целевое фармацевтическое исследование аптек, других учреждений с целью оценки состояния контроля качества лекарственных средств при их изготовлении, транспортировке, хранении и отпуске.

Экспресс-анализ лекарственных форм.

Необходимость внутриаптечного контроля обусловлена высокими требованиями к качеству лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. Поскольку изготовление лекарств в аптеках ограничивается сжатыми сроками, оценку их качества осуществляют экспресс - методами. Основные требования, предъявляемые к экспресс-анализу, - расход минимальных количеств лекарственных форм, простота и быстрота выполнения, достаточная точность и возможность проведения анализа без изъятия приготовленного лекарства.

В настоящее время в аптеках широко используют различные методы как качественного, так и количественного экспресс- анализа. Для этого применяют различные химические и физико-химические методы .

## Качественный экспресс-анализ

Анализ растворов и порошков выполняют без предварительного выделения лекарственных веществ, когда наполнители не мешают выполнению качественных реакций. Для выделения лекарственного вещества из таблеток, драже, мазей, суппозиториев достаточно перемешивания или растирания с растворителем.

Для выполнения качественного экспресс – анализа используют цветные или осадочные химические реакции на соответствующие катионы, анионы неорганических или функциональные группы органических веществ. Анализ выполняют капельным методом, при котором расходуется от 0,001 – 0,01г порошка или 1-5 капель жидкости.

Для качественного экспресс – анализа настоек, экстрактов, настоев и отваров может быть применено сочетание адсорбционной хроматографии и люминесцентного анализа.

***Стабильность как фактор качества лекарственных средств***

Стабильность лекарственного вещества и его качество тесно связаны между собой. Исследование стабильности лекарств в зависимости от различных факторов установления оптимальных сроков годности лекарственных веществ – одна из важнейших проблем, решением которой занимаются специалисты различных областей фармации.

Термином «стабильность» обозначают устойчивость данного лекарства. Критерием стабильности служит изменение качества лекарственного вещества. Снижение количественного содержания фармакологически активного вещества в лекарстве подтверждает его не стабильность.

Как правило уменьшение количества вещества на 10 % не должно происходить в течение 3-4 лет в готовых лекарственных формах и в течение 3х месяцев в лекарствах приготавливаемых в условиях аптеки.

По истечении срока годности препарат не может быть использован без переконтроля качества и соответствующего изменения установленного срока годности. Существует определённая взаимосвязь между понятием срок годности, имеющим временной смысл, и понятием стабильность, обусловливающим качество лекарства ( его устойчивость).

Между стабильностью лекарственного вещества и его фармакологической активностью также существует определённая зависимость. Разложение лекарственного вещества можно установить по внешнему виду. Однако при этом образование продуктов разложения не всегда сопровождается заметным снижением фармакологической активности. Это объясняется тем, что внешние изменения могут быть вызваны разложением незначительного количества лекарственного вещества с образованием нетоксичных или индифферентных продуктов разложения. Нормативно – техническая документация допускает определённое количество таких примесей в лекарственных веществах. Иногда внешний вид лекарственного средства изменений не претерпевает, а при химическом исследовании обнаруживаются примеси продуктов разложения, отличающиеся токсичностью или иной направленностью фармакологического действия. Контроль наличия таких примесей строго регламентирован НТД.

**Качество и безопасность лекарственных средств**

Контроль качества и безопастность лекарственных средств поступающх на рынок Украины, становиться одной из основных забот государства. Вфармацевтической отраси внедряется система обеспечения качества лекарственных средств, от их создания до реализации и применение их потребителем.

Вопросами испытаний и применения лекарственных, диагностических и профилактических средств в украине занимается Государственный Фармакологический Центр (ГФЦ). В в ведении ГФЦ – регулярный пересмотр лекарственных средств и исключение из государственного реестра малоэфективных и относительно токсичных лекарств.

Разрешение на применение нового препарата в медицинской практике будет получено, если клинические испытания подтвердят не только его эффективность и беопасность, но и преимущества перед уже существующими препаратами. Затем техническую документацию включают в государственную фармакопею. Соответсвующая статья фармакопеи – это уже юридический документ в котором указывают точный состав: что содержится в препарате и в каких дозах. При контроле качества продукта именно эта статья будет в дальнейше служить “отправной точкой”. Для всех предприятий и учереждений, изготавливающих или использующих лекарственные средства, требования фармакопеи – закон.

В Киеве с 1997 г. функционирует Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств. Одним из её структурных подраделений явл. Лаборатория по анализу лекарственных средств. Деятельность лаборатории связана не с устранением проблем касающихся качества лекарственных средств после их обнаружения, а спредотвращением их возникновения.

Одним из крупнейших производителей лекарственных препаратов в Украине в настоящее время явл. “ Фармацевтическая фирма”Дарница”. Главным условием достижения успехов в “Фармацевтической фирме “Дарница” считают внедрение системы обеспечения качества как основного гаранта эффективности, безопасности и качества лекарственных средств. Это позволит обеспечить принципиально новый, более высокий уровень качества продукции. Система обеспечения качества фармацевтической прмышленности включает прведение научных исследований, разработку, контроль качества на всех этапах производства, соблюдения усовий хранения, реализацию продукции, а также предоставление объективной информации специалистам и пациентам . В первую очередь для внедрения эффективной системы обеспечения качества лекарственных средств на предприятии соданы соответствующие отделы-обеспечения качества и контроля качества.

Необходимость внутриаптечного контроля обусовлено высокими требованиями к качеству лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. Посколько изготовление лекарств в аптеках ограничивается сжатыми сроками, оценку их качества осуществляют экспресс- методами. В настоящее время в аптеках широко используют различные методы как качественного, так и количественного экспресс-анализа. Для этого применяют различные химические и физико-химические методы. Стабильность лекарственного вещества и его качество тесно свяано между собой. Исследования стабильности лекарств одна из важнейших проблем, решением которой занимаются специалисты фарм. отрасли. Снижение количественного содержания фармакологически активного вещества в лекарстве подтверждает его не стабильномть. Как правило уменьшение количества вещества на10% не должно происходить в течении 3-4 х лет в готовых лекарственных и в течение 3 месяцев в лекарствах приготавливаемых в условиях аптеки.

По истечении срока годности препарат не может быть использован без переконтроля качества и соответствующего изменения установленого срока годности. Разложение лекарственног вещества ожно установить по внешнему виду однако при этом образование продуктов разложения не всегда сопровождается заметным сниженим фармакологической активности это объясняется тем, что внешние изменения могут быть вызваны разложением неначительного каличества лекарственного вещестав с образованием нетоксичных или интеферентных продуктов разложения. Нормативно техническая документация допускает определённое количество таких примесей в лекарственных веществах. Иногда внешний вид лекарственного средства изменений не притерпевает, а при хим. исследовании обнаруживаются примеси продуктов разложения, отличающиеся токсичностью или иной направленностью фарм.действия.Контроль наличия таких примесей строго регламентирован НТД.

В развитых странах штриховые коды проникли промышленные и непромышленные сферы , втом числе и в здравоохранение. Это произошло благодаря явным преимуществам по сравнению с ручным вводом данных. И прежде всего благодаря надёжности и скорости. Введение информации с помощью штрих-кода может осуществляться без помощи оператора, автоматически. И в добавок штрих-код отличается возможностью “самоконтроля” и легко стандартизируется.

Срок годности отдельных наименований лекарственных средств составляет пять и более лет На протяжении только трёх минувших лет в Украине запрещён оборот 324 серии лекарственнх средств Свыше 2000 серий лекарственных средств в минувшем году принаны государственной инспекцией по качеству и подлежат дополнительному контролю. Остаётся лишь догадываться, какое количество упаковак незарегистрированных лекарственных средств и изделий мед. Назначения ещё обращается на рынке Украины. Нормальный человек не способен запомнить такой пе речень не качественных, сомнительных, незарегистрированных лекарственных средств. А проверка отсутствия таких препаратов в сети реализации и медицинском применении является одной из основных функций инспекторов по контролю качества лекарственных средств и уполномоченных лиц лечебных и аптечных учреждений. Рассмотрим реальные действия ответственных лиц направленные на недопущение реализации через аптеки лекарственных препаратов апрещённых серий. После поступления к уполномоченному лицу учереждения здравоохранения информации о запрещении отдельных серий лекарственного препарата осуществляется проверка наличия этих серий в аптеке, а предприсание подшивается в соответствующую папку (реестр). Территориальной инспекции предоставляется ответ: “Указанные серии медикаментов в аптеке отсутствуют”. Как правило контроль на этом заканчивается. Но ведь и в дальнейшем поступления лекарств в аптеку должны проходить входной контроль, что обеспечить без соответствующей автоматизированной системы физически не возможно. Лекарственные препараты в аптеку поступаю каждую неделю , а предприсание в реестре должны сохраняться на протяжении по меньшей мере срока годности лекарственного средства. Тоесть при новых поставках лекарств в аптеку необходимо снова сверять поступившие серии с полныи реестром предписаний о запретах.

**Результаты качественных реакций на основные группы биологически активных веществ гомеопатических препаратов Arnica и Calendula**

Хроматографическое обнаружение биологически активных веществ в гомеопатических препаратах Arnica и Calendula проводили методом хроматографии на бумаге “Fitrak FN –6». Способы хроматографирования – восходящий и круговой. При этом использовали системы растворителей:

* А. н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:2) – для разделения фенольных соединений и аминокислот;
* Б. 15% уксусная кислота – для определения состава фенольных соединений.

Хроматографирование проводили в присутствии «свидетелей»;

Длина пробега составляла 27 см при восходящем способе хроматографирования и 5,5 см – при круговом. Хроматограммы высушивали и исследовали в дневном свете и УФ-свете до и после проявления парами амиака, 10% водно-спиртовым раствором гидроксида калия-системы растворителей А и Б и 0,2% спиртовым раствором нингидрина с последующим выдерживанием в течение 15 мин при 100-105 С – система растворителей А. Результаты хроматографирования приведены в таб.2,3 и 4.

Хроматографическое исследование химического состава данных препаратов в тонком слое сорбента проводили с использованием пластинок «Silufol UV- 254» восходящим способом в системах растворителей:

* А. н – бутанол - уксусная кислота – вода (4:1:2) – исследование состава фенольных соединений;
* В. изопропанол – вода – хлороформ (30:10:5) – подтверждение присутствия сапонинов;
* Г. хлороформ – ацетон (9:1) – разделение каротиноидных фракций;
* Д. спирт – вода (95:5), Е. Изопропанол – уксусная кислота – вода (4:2:1), Ж. Изопропанол – аммиак – вода (10:1:1) – изучение аминокислотного состава.

Хроматограммы высушивали на воздухе, наблюдали в УФ – свете без проявления и при обработке парами аммиака, 10% водно-спиртовым раствором гидроксида калия (система растворителей А); 0,2% спиртовым раствором нингидрина при выдерживании в сушильном шкафу при 100-105 С в течение 15 мин (системы растворителей А,Д,Е,Ж); парами йода и спиртовым раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты (система растворителей В); парами йода и спиртовым раствором фосфорно-молибденовой кислоты (система растворителей Г).

Кроме того, было проведено небольшое биофармацев-тическое исследование мазей методами диализа через целлофановую мембрану и диффузии в ангар. Скорость высвобождения контролировали качественной реакцией по степени окраски, которую давали фенольные соединения с раствором хлорида окисного железа.

**Результаты исследований и их обсуждение**

Проведённый анализ специальной и научно-популярной литературы позволяет говорить о том, что фармакологическая активность лекарственных препаратов и арники горной и календулы лекарственной обусловлена наличием таких групп природных веществ, как тритерпеновые и стероидные сапонины, каротиноиды, флавоноиды, кумарины, фенолкарбоновые кислоты и др.

С помощью качественных реакций подтверждено наличие таких веществ: флавоноиды и каротиноиды – обнаружены во всех исследуемых препаратах; сапонины подтверждены во всех объектах исследования, за исключением дилюции х4. Для более чётких результатов результатов все объекты, начиная со второго десятичного разведения, рекомендуется сгущать при помощи упаривания на водяной бане.

Среди используемых методов хроматографического обнаружения соединений фенольного характера наиболее чёткую картину разделения даёт метод восходящей хроматографии на бумаге в системах Аи Б – так обнаружено от 6 до 10 веществ в тинктуре Arnica х1 и от 8 до 10 – в тинктуре Calendula х1. Эта группа биологически активных веществ достоверно проявлялась в гомеопатических препаратах до второго десятичного разведения, что позволяет говорить о присутствии хорогеновой кислоты, скополетина, эскулетина и изокверцитрина в препаратах Calendula и астрагалина, изокверцитрина, скополетина и хорогеновой кислоты – в препаратах Arnica; в более высоких разведениях результаты были недостаточно чёткими для определения значений R1.

Круговое хроматографирование фенольных соединений в системе 15% уксусная кислота начительно сокращает время исследования (до 25 минут), но при этом не даёт полного разделения фенольных соединений – в тинктурах х1 обнаруживаось от 3 до 5 пятен ( что объясняется небольшой длиной пробега), и сопоставление этих данных значениями для образцов не представляось возможным. Тем не менее проявление в УФ – свете интенсивно окрашенных в жёлтый, бирюзовый, фиолетовый и бурый цвета пятен с определённым расстоянием от точки старта может считаться подтверждением наличия широкого спектра фловоноидов, кумаринов и фенолкарбоновых кислот.

Наиболее чёткое разделение аминокислотного состава происходило при хроматографировании методом восходящей хроматографии в системе растворителей А и методом ТСХ в системе растворителей Д.

По значениям R1и окраске пятен предварительно обнаружены орнитин, аспарагин, аланин, триптофан, - фенилаланин, цистин, метионин – в препаратах Arnica и гистин, орнитин, аланин, норвалин, - фенилаанин – в препаратах Calendula.

Методом хроматографии в тонком слое сорбента обнаружены каротиноиды ( в виде сине-зелёных пятен) – от 11 веществ в баисных препаратах до 4 веществ в разведении х4 и сапонины ( в виде тёмно-зелёных пятен ) – от 6 веществ в тинктурах х1 до 4 веществ в дилюции х4.

Сравнение биофарамацевтических показателей для 10% мази на вазелин-ланолиновой основе и таких же мазей на полиэтиленоксидной и эмульсионной основах показывает, что при использовании гидрофильной мазевой основы высвобождение лекарственного вещества выше. Поэтому возможно уменьшение концентрации настойки в мази в случае применения полиэтиленоксидной основы, а также расширение ассортимента основ в сравнении с используемым в аптеках на данный момент.

Оценка результатов количественного определения, растворения и распадаемости тестовых образцов таблеток парацетамола.

В рамках программы постаккредитационного надзора за работой лабораторий в системе Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины (далее ГИ МЗ) в 2001-2003 гг было проведено три раунда программы профессиональноготестирования лабораторий (ППТ) “Фарма –тест”. С учётом опыта проведения первых двух раундов были сформулированы методологические подходы по организации ППТ в системе ГИ МЗ, которые были учтены при подготовке третьего и четвёртого раундов.

В качестве одного из тестовых образцов (ТО) для участников 4-го раунда ППТ ГИ МЗ, проведённого в феврале-мае 2004г., использовали аттестованные образцы двух промышленных серий таблеток парацетамола по 325 мг.

Выбор в качестве ТО для 4-го раунда ППТ таблеток парацетамола был обусловлен несколькими причинами. Во 2 и 3 раундах ППТ многими лабораториями-участницами были получены неудоветворительные результаты определения в ТО салициловой кислоты при использовании метода спектрофотометрии. Поэтому представлялось интересным сравнить результаты определения этим же методом парацетамола (основного вещества) с даными спектрофотометрических измерений ТО с кислыми свойствами в предыдущих раундах. Кроме того, таблетки парацетамола являются одним из наиболее популярных препаратов на фармацевтическом рынке Украины, содержат небоьшое количество вспомогатеьных веществ.

В чеивёртом раунде ППТ ГИ МЗ приняли участие 60 лабораторий. Среди 49 украинских участников было 29 лабораторий территориальных государственных инспекций, 7 лабораторий, сотрудничающих с ГИ МЗ, и 13 лабораторий украинских фармацевтических предприятий. Кроме того, в 4-м раунде ППТ приняли участие 11 арубежных лабораторий по контролю лекарственных средств и стран СНГ (Армении, Беларуси, Молдовы, Киргизии, Таджикистана, 4 из Каахстана) и Западной Европы (Голандии и Португалии).

**1. Результаты** **определения содержания парацетамола в ТО таблеток парацетамола методом спектрофотометрии.**

Поскольку различие начений средней массы таблеток, полученных разными участниками, превышало или было близким к предложенному интервалу допустимого отклонения от приписного значения содержания парацетамола в таблетках, оценку результатов определения содержания парацетамола в ТО таблеток проводили в перерасчёте на 1 г таблеточной массы.

Приписное значение содержания парацетамола в тестовых образцах таблеток парацетамола 325 мг составляло:

* для табеток с. 21203 производства ООО “Фармак” – 0,9198 г/г;
* для таблеток с. 551203 производства ООО “Концерн “Стирол” – 0,9194 г/г

Учитывая сложность пробоподготовки растворов ТО и ФСО (двойное разведение) и уровень спектрофотометров большинства участников, организаторы приняли решение расширить пределы допустимого отклонения результатов участников до значения +3,2% от приписного значения.

Поэтому оценку результатов, полученных лабораториями участницами при проведении данного определения, осуществляли следующим образом:

* результаты, для которых отконения от приписного значения по абсолютному значению были меньше или равнялись 1,6% считались удовлетворительными;
* результаты, для которых отконения от прописного значения по абсолютному значению были больше 1,6%, но меньше 3,2% считались сомнительными;
* резуьтаты, для которых отконения по абсолютному значению были больше или равнялись 3,2% считались неудовлетворительными.

Полученные результаты всех лабораторий-участниц приведены на рисунках 1,2.

Общие резуьтаты опредеения содержания парацетамола в ТО таблеток приведены в таблице 1.

Удовлетворительные результаты получили 21 лабораториии (35,6%) по ТО таблеток парацетамола 325 мг с. 21203 производства ООО “Фармак” и 13 лабораторий (22,4%) по ТО таблеток парацетамола с. 551203 производства ООО “Концерн”Стирол”. Сомнительные результаты получили 31 лаборатория (52,5%) по ТО таблеток парацетамола 325 мг с. 21203 производства ООО “Фармак” и 39 лабораторий (67,2%) по ТО таблеток парацетамола с. 551203 проиводства ООО “Концерн Стирол”. *Результаты 7-ми (11,9%) и 6-ти (10,3%) лабораторий по ТО табеток парацетамола производства ООО “Фамак” и ООО “Концерн “Стирол”, соответственно, были неудовлетворительными.*

Анализ отчётов участников показал, что основными источниками ошибок при определении содержания парацетамола в ТО таблеток могли быть:

1.Ошибки при взятии навесок, разведения и приготовления растворов. Методика, которая использовалась, предусматривала двойное разведение обраца, так и раствора стандарта, для чего были необходимы для приготовления каждого раствора три мерных колбы и две пипетки. Поэтому ненадлежащее качество мерной посуды, точность отбора аликвоты и доведения до метки могло вносить существенный вклад в общую неопределённость анализа.

2. Ошибка прибора при установлении значения оптической плотности.

3.Приборы большинства лабораторий которые принимали участие в 4-м раунде ППТ, не позволяли проводить измерения оптической плотности с надлежащей точностью, что могло привести к значительной погрешности при определении.

4. У 6,9% участников кюветная раница превышала рекомендованную ЕФ величину 0,005. Если её не учитывать при расчётах, то возможна погрешность определения как удельного покаателя поглощения, так и конечного результата.

5. Большое коичество заниженных реультатов может свидетеьствовать о надлежащем экстрагировании действующего вещества из таблеточной массы, причиной которого может быть недостаточно тщательное перемешивание, несоблюдение времени перемешивания и др.

**2. Результаты определения процента высвобождения парацетамола из ТО таблеток парацетамола при провдении теста “Растворение” для таблеток парацетамола**

Отчёты с реультатами определения высвобождения парацетамола при проведении теста “Растворение” для ТО таблеток парацетамола 325 мг с. 21203 проиводства ООО “Фармак” и с. 551203 производства ООО “Концерн “Стирол” были получены от 26 лабораторий-участниц.

Поскоьку при аттестации данных ТО быо установлено, что недостаточная однородность процента высвобождентя парацетамола из таблеток в пересчёте на его номинальное содержание обусловлено недостаточной однородностью масс таблеток, оценку результатов данного испытания проводили в пересчёте на фактическое содержание парацетамола в таблетках.

Прописное значение высвобождения парацетамола и ТО таблеток парацетамола 325 мг составяло:

* для таблеток с. 21203 проиводства ООО “Фармак” – 99,78%
* для табл. с.551203 производства ООО “Концерн“Стирол” –98,82%.

Пределы для процента высвобожденияпарацетамола определялись на основании требований общей статьи 2.9.3. *Тест “Растворение” для твёрдых доированных форм* Европейской фармакопеи и ГФУ, которые для данных таблеток составляют 75-115%.

Таким образом, полная неопределённость анализа не должна была превышать 6,4%. Поэтому оценка результатов, полученных лабораториями –участницами при проведении данного опредеения, осуществлялась следующим образом:

* результаты, для которх отконения от приписного начения по абсолютному значению были меньше или равнялись 6,4% считались удовлетворитеьными;
* резуьтаты, для которых отконения по абсолютному значению были боьше 6,4%, считались неудовлетворительными.

Полученные резуьтаты всех лабораторий-участниц приведены на рисунках 3,4.

Общие резуьтаты определения процента высвобождения парацетамола в ТО таблеток приведены в таблице 2.

Анализ полученных отчётов показал, что основными источниками ошибок участников при определении процента высвобождения парацетамола и ТО таблеток моги быть:

1. 1. Ошибки при взятии навесок, при раведениях и приготовлениях растворов, ненадлежащее качество мерной посуды, точность отбора аликвоты и доведения до метки.

2. Ошибка прибора при опред. значения оптической плотности.

3. Ненадлежащее состояние приборов для проведения теста “Растворение”;

1. Ошибки при расчётах.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Журнал “ Провизор” № 9, 2005г.
2. Журнал “Фармацевт – практик” апрель 2003г.
3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.- М.: Медицина, 2000г.
4. Еженедельник “Аптека” № 42, 2004г.
5. Еженедельник “Аптека” № 22, 2005г.
6. Интернет: www. medical com.ua
7. Вестник Фармации, 2005г.
8. Приказ № 626 от 15.12.2004г.
9. Закон Украины « Про лікарські засоби”
10. Журнал “Провизор” № 10, 2005г.
11. Журнал “Провизор” № 16, 2004г.
12. Журнал “Провизор” № 6, 2005г.
13. Журнал “Фармаскоп” № 8, 2003г.
14. Журнал “Фармацевт – практик” апрель, 2003г.
15. Интерент: www. provizor. kharkov. ua.