



Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра контроля качества лекарственных средств  
и медицинских изделий с курсом ПО

# **КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

Учебное пособие

Красноярск  
2020

УДК 615.07(075.8)

ББК 52.81

К65

Авторы: заведующий кафедрой контроля качества лекарственных и средств и медицинских изделий с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, канд. фарм. наук Т. А. Баранкина; преподаватель кафедры контроля качества лекарственных и средств и медицинских изделий с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России И. В. Краснопеева; провизор-аналитик ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России З.М. Полежаева; Н. Б. Баранкина

Рецензенты: начальник отдела контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий территориального органа Росздравнадзора по Красноярскому краю Е. Н. Шерстнева; старший преподаватель кафедры Управления и экономики фармации с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Л. А. Лунова

**Баранкина, Т. А.** Контроль качества экстенпоральных лекарственных форм : учебное пособие / Т. А. Баранкина, И. В. Краснопеева, З. М. Полежаева, Н. Б. Баранкина. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2020. – 118 с.

Учебное пособие разработано в рамках рабочей программы производственной практики «Производственная практика – практика по контролю качества лекарственных средств» и отвечает требованиям ФГОС ВО (2018 г.) для обучающихся по специальности 33.05.01 Фармация.

Утверждено к печати ЦКМС КрасГМУ (протокол № 5 от 20.02.2020 г.)

УДК 615.07(075.8)  
ББК 52.81

© ФГБОУ ВО КрасГМУ  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Минздрава России, 2020  
© Баранкина Т.А., Краснопеева И.В.,  
Полежаева З.М., Баранкина Н.Б.,  
2020

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>4</b>
<b>Раздел 1. Предупредительные мероприятия, обеспечивающие качество изготовленных лекарственных препаратов .....</b>	<b>6</b>
1.1. Система менеджмента качества производственного отдела аптеки.....	6
1.2. Подготовка производственных помещений аптечной организации для изготовления лекарственных препаратов .....	9
1.3. Соблюдение правил установки и эксплуатации оборудования, используемого при изготовлении лекарственных препаратов .....	14
1.4. Соблюдение требований санитарного режима в аптечной организации .....	17
1.5. Анализ сведений о качестве лекарственных препаратов .....	28
1.6. Соблюдение требований к изготовлению лекарственных препаратов.....	33
<b>Раздел 2. Внутриаптечный контроль качества лекарств.....</b>	<b>40</b>
2.1. Приемочный контроль.....	42
2.2. Письменный контроль .....	44
2.3. Опросный контроль.....	47
2.4. Органолептический контроль .....	48
2.5. Физический контроль .....	51
2.6. Химический контроль.....	54
2.7. Контроль качества стерильных растворов .....	60
2.8. Контроль при отпуске.....	63
<b>раздел 3. особенности проведения химического контроля в аптечной организации.....</b>	<b>66</b>
3.1. Методики определения подлинности лекарственных средств .....	66
3.2. Методики количественного определения лекарственных средств .....	76
<b>раздел 4. анализ экстермпоральных лекарственных форм .....</b>	<b>89</b>
4.1. Анализ простых (однокомпонентных) лекарственных форм .....	89
4.2. Анализ многокомпонентных смесей .....	108
<b>Эталоны ответов на тестовые задания.....</b>	<b>116</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>118</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на развитие фармацевтической отрасли и увеличение ассортимента различных видов лекарственных препаратов промышленного производства для оказания медицинской помощи возможность изготовления лекарств в аптеках до настоящего времени является важным элементом фармацевтической деятельности. Остаются актуальными прописи, содержащие лекарственные средства, нестабильные в смеси, а также лекарственные препараты, которые не выпускаются производителями. Лекарственные препараты аптечного изготовления позволяют обеспечить индивидуальный подход к лечению пациентов, а в случае больничных аптек – снизить затраты на приобретение лекарственных препаратов, изготовить лекарственные формы с небольшим сроком годности для оказания медицинской помощи в условиях стационара.

В настоящее время, в соответствии с приказом Минздрава России №647н от 31.08.2016 «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» изменилась концепция обеспечения качества лекарственных препаратов. Понятие качества лекарств аптечного изготовления включает не только подтверждение соответствия подлинности и количественных показателей изготовленной лекарственной формы требованиям нормативного документа, но и создание в аптечной организации комплекса мероприятий, направленных на изготовление и отпуск качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

Функции по обеспечению качества лекарственных препаратов аптечного изготовления возложены на провизора-аналитика аптеки. В соответствии с профессиональным стандартом вид деятельности провизора-аналитика включает контроль качества фармацевтических субстанций, воды очищенной, воды для инъекций, концентратов, полуфабрикатов, лекарственных препаратов, изготовленных в аптечной организации с целью удовлетворения потребности населения безопасными, эффективными и качественными лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и другими товарами, разрешенными для реализации и/или отпуска в фармацевтической организации. Однако, обобщенная трудовая функция провизора-аналитика «Контроль качества лекарственных средств» включает выполнение следующих действий:

1. Мониторинг систем обеспечения качества лекарственных средств в аптечных организациях (А/01.7).
2. Обеспечение наличия запасов реактивов в аптечной организации (А/02.7).

3. Проведение внутриаптечного контроля качества лекарственных препаратов, изготовленных в аптечных организациях, и фармацевтических субстанций (А/03.7).

Можно условно разделить все действия по контролю качества лекарственных средств на предупредительные (формирование системы качества, которая создает условия, способствующие изготовлению качественных лекарственных препаратов, анализ поступающей информации о качестве лекарственных препаратов, соблюдением правил хранения, технологии изготовления лекарственных препаратов и др.) и непосредственно контролирующие (проведение внутриаптечного контроля качества лекарств).

В данном практическом руководстве мы рассмотрим контроль качества экстемпоральных (от лат. *Ex tempore* – по мере надобности) лекарственных препаратов, изготовленных в аптеке.

# **РАЗДЕЛ 1. ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ КАЧЕСТВО ИЗГОТОВЛЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

## **1.1. Система менеджмента качества производственного отдела аптеки**

Система качества в любой сфере деятельности состоит из четырех основных элементов:

- 1) создание системы мониторинга процессов и качества продукции;
- 2) анализ со стороны руководства;
- 3) формирование системы управления изменениями;
- 4) проведение корректирующих и предупреждающих действий.

В соответствии с Правилами надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения в каждой аптечной или медицинской организации, имеющей лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, необходимо создание системы качества, которая включает комплекс мероприятий:

- определение процессов, влияющих на качество услуг;
- установление последовательности и взаимодействия процессов, необходимых для обеспечения системы качества, в зависимости от их влияния на безопасность, эффективность и рациональность применения лекарственных препаратов;
- определение критериев и методов, отражающих достижение результатов, как при осуществлении процессов, необходимых для обеспечения системы качества, так и при управлении ими с учетом требований законодательства Российской Федерации об обращении лекарственных препаратов;
- определение количественных и качественных параметров, в том числе материальных, финансовых, информационных, трудовых, необходимых для поддержания процессов системы качества и их мониторинга;
- обеспечение населения качественными, безопасными, эффективными товарами аптечного ассортимента;
- принятие мер, необходимых для достижения запланированных результатов и постоянного улучшения качества обслуживания покупателей и повышения персональной ответственности работников.

Мониторинг систем обеспечения качества аптеки в обязательном порядке включает проверку состояния и работы инженерных систем,

лабораторного и вспомогательного оборудования для принятия оперативных мер по устранению выявленных недостатков, разработку плана корректирующих мероприятий на основании мониторинга, контроль надлежащей поверки, калибровки, аттестации и эксплуатации технологического оборудования, мониторинг информации о недоброкачественных лекарственных препаратах и других товарах аптечного ассортимента.

Наличие в лицензии на осуществление фармацевтической деятельности услуги «Изготовление лекарственных препаратов для медицинского применения» возлагает на провизора-аналитика аптеки не только обязанности по контролю качества изготовленных лекарственных препаратов, но также функции по мониторингу системы менеджмента качества, которые заключаются в определении процессов, влияющих на качество, эффективность и безопасность экстермпоральных лекарственных препаратов и разработке предупредительных мер, направленных на повышение ответственности сотрудников при выполнении данного вида работ.

Провизор-аналитик при осуществлении мониторинга системы определяет факторы, влияющие на качество экстермпоральных лекарственных препаратов и проводит мероприятия, чтобы исключить вероятность изготовления лекарственных форм несоответствующего качества. Наиболее значимыми факторами, влияющими на качество препаратов в производственном отделе аптеки являются следующие:

- соответствие помещений установленным требованиям;
- наличие оборудования, соответствующего установленным требованиям;
- выполнение сотрудниками требований санитарного режима;
- наличие и анализ сведений о качестве фармацевтических субстанций и вспомогательных материалов;
- соблюдение требований к изготовлению экстермпоральных лекарств.

Чтобы минимизировать риск их влияния на качество экстермпоральных лекарственных препаратов необходимо проанализировать все факторы и разработать предупредительные мероприятия. Действующий приказ Минздрава РФ от 16.07.1997 № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)» предусматривает обязательное проведение следующих предупредительных мероприятий в аптечной организации:

1. Соблюдение санитарных норм и правил, противоэпидемического режима, а также условий асептического изготовления лекарственных средств в соответствии с действующими нормативными документами.

2. Соблюдение правил получения, сбора и хранения воды очищенной, воды для инъекций; своевременная санитарная обработка трубопровода; контроль за своевременным изъятием стерильных растворов, воды очищенной, воды для инъекций для испытания на стерильность в соответствии с действующими требованиями.

3. Обеспечение исправности и точности приборов, аппаратов и весового хозяйства, регулярности их проверки.

4. Тщательный просмотр поступающих в аптеку рецептов и требований лечебных организаций с целью проверки правильности их выписывания; совместимости веществ, входящих в состав лекарственных средств; соответствия прописанных доз возрасту больного и наличия указаний о способах применения лекарственных средств.

5. Соблюдение технологии лекарственных средств (в том числе гомеопатических) в соответствии с требованиями действующей Государственной Фармакопеи, нормативных документов, методических указаний.

6. Обеспечение в аптеке условий хранения лекарственных средств в соответствии с их физико-химическими свойствами и требованиями Государственной Фармакопеи, действующих нормативных документов.

Данные мероприятия являются неотъемлемой частью системы менеджмента качества аптечной организации и обязательны для исполнения в производственном отделе аптеки.

### **ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ**

1. Перечислите основные мероприятия, проводимые в аптечной организации с целью создания системы менеджмента качества.
2. Какие предупредительные мероприятия проводятся в аптеке с целью обеспечения качества изготавливаемых лекарственных препаратов?
3. Назовите факторы влияющие на качество экстенпоральных лекарств.

### **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

(Выберите один правильный ответ)

1. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА КАЧЕСТВО ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В АПТЕКЕ ВОЗЛАГАЕТСЯ НА
  - А) заведующий аптекой
  - Б) заведующий отделом изготовления лекарств
  - В) провизор-аналитик
  - Г) фармацевт



## 2. КАКОЙ ПРИКАЗ УТВЕРЖДАЕТ СОЗДАНИЕ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА В АПТЕКЕ

- А) приказ Минздрава России от 26.10.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»
- Б) приказ МЗ РФ № 647н от 31.08.2016 «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения»
- В) приказ Минздрава РФ от 16.07.1997 № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)»
- Г) приказ Минздрава РФ от 21.10.1997 № 309 «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)»

## 3. ТРУДОВАЯ ФУНКЦИЯ ПРОВИЗОРА-АНАЛИТИКА ВКЛЮЧАЕТ ВЫПОЛНЕНИЕ ДЕЙСТВИЙ

- А) разработка плана мероприятий по достижению контрольных показателей деятельности фармацевтической организации
- Б) внутренний контроль за соблюдением порядка отпуска лекарственных препаратов и товаров аптечного ассортимента
- В) регистрация рецептов и требований в установленном порядке
- Г) обеспечение наличия запасов реактивов в аптечной организации.

### 1.2. Подготовка производственных помещений аптечной организации для изготовления лекарственных препаратов

Состав и площадь помещений производственного отдела определяется руководителем аптечной организации и зависит от объема изготавливаемых лекарственных форм и количества рабочих мест. Нормативным документом утвержден максимальный и минимальный состав рабочих мест в помещениях производственной аптеки (таблица 1):

Таблица 1.

#### Максимальный и минимальный состав рабочих мест в помещениях производственной аптеки

Помещения аптеки	Максимальный состав рабочих мест	Минимальный состав рабочих мест
Зал обслуживания населения	<ul style="list-style-type: none"><li>- реализация готовых лекарственных средств по рецептам и без рецепта;</li><li>- прием рецептов от населения на изготовление лекарственных форм;</li><li>- отпуск изготовленных в аптеке лекарств;</li><li>- информация;</li><li>- реализация оптики;</li><li>- реализация парафармацевтической продукции.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- реализация лекарственных средств и изделий;</li><li>медицинского назначения.</li></ul>

<b>Помещения аптеки</b>	<b>Максимальный состав рабочих мест</b>	<b>Минимальный состав рабочих мест</b>
Ассистентская	- изготовление лекарственных форм для внутреннего употребления; - изготовление лекарственных форм для наружного применения; - фасовка лекарственных средств внутреннего употребления; - фасовка лекарственных средств наружного применения; - провизор-технолог; - укрупненное изготовление лекарственных форм для ЛПУ; - расфасовка лекарственных средств для ЛПУ.	- изготовление лекарственных форм по рецептам.
Аналитическая	- контроль качества изготовленных лекарственных средств.	- контроль качества лекарственных средств.
Заготовочная концентратов и полуфабрикатов	- изготовление концентратов и полуфабрикатов.	
Моечная-стерилизационная	- обработка рецептурной посуды; - обработка посуды для стерильных лекарственных форм; - стерилизация посуды; - подготовка укупорочных средств и вспомогательного материала.	- обработка рецептурной посуды.
Дистилляционная:	- получение дистиллированной воды.	- получение дистиллированной воды.
Дезинфекционная:	- обработка возвратной посуды из ЛПУ.	
Распаковочная:	- распаковка товара.	- распаковка товара.
Рецептурно-экспедиционная:	- прием требований (рецептов) из ЛПУ; - комплектование и отпуск заказов ЛПУ.	
Ассистентская-асептическая:	- изготовление стерильных лекарственных средств; - фасовка изготовленных лекарственных средств.	
Стерилизационная:	- стерилизация лекарственных форм; - стерилизация лекарственных форм для ЛПУ.	
Контрольно-маркировочная:	- оформление изготовленных лекарственных форм для ЛПУ.	

Помещения аптеки располагаются, оснащаются и эксплуатируются в соответствии с выполняемыми функциями. Их планировка и конструкция разрабатываются индивидуально, но с учетом минимизации риска ошибок и обеспечения возможности эффективной очистки и обслуживания, чтобы исключить накопление пыли или грязи в помещении, способных оказать неблагоприятное воздействие на качество лекарственных средств.

Все помещения аптечной организации должны быть функционально объединены и изолированы от других организаций таким образом, чтобы ограничить возможность несанкционированного проникновения посторонних лиц. В производственные помещения аптеки имеют доступ только сотрудники, уполномоченные руководителем организации для

выполнения своих функций. Нахождение посторонних лиц в производственных помещениях должно быть исключено.

Производственные помещения асептического блока должны размещаться в изолированном отсеке и исключать перекрещивание «чистых» и «грязных» потоков. Асептический блок должен иметь отдельный вход или отделяться от других помещений производства шлюзами. Перед входом в асептический блок должны лежать резиновые коврики или коврики из пористого материала, смоченные дезинфицирующими средствами. В шлюзе необходимо оборудовать место для смены работниками медицинской одежды перед входом в асептические помещения. Разместить скамью для переобувания, ячейки для спецобуви, шкаф для халата и биксов с комплектами стерильной одежды; раковину (кран с локтевым приводом), воздушную электросушилку и зеркало, гигиенический набор для обработки рук, инструкции.

В моечной комнате должны быть выделены и промаркированы раковины (ванны) для мытья посуды, предназначенной для приготовления: инъекционных растворов и глазных капель, внутренних лекарственных форм, наружных лекарственных форм.

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ** пользоваться этими раковинами для мытья рук.

Для мытья рук персонала в шлюзах асептического блока и заготовочной, ассистентской, моечной должны быть установлены раковины (рукомойники), которые целесообразно оборудовать педальными кранами или кранами с локтевыми приводами. Рядом устанавливают емкости с дезрастворами, воздушные электросушилки.

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ** пользоваться раковинами в производственных помещениях лицам, не занятым изготовлением и фасовкой лекарственных средств.

В помещениях, предназначенных для изготовления лекарственных препаратов, поверхности стен и потолков должны быть гладкими, без нарушения целостности покрытия (водостойкие краски, эмали или кафельные глазурованные плитки светлых тонов), полы отделываются материалами, допускающими влажную уборку с применением дезинфицирующих средств (неглазурованная керамическая плитка, линолеум с обязательной сваркой швов или другие материалы). Также материалы, используемые при строительстве аптек, должны обеспечивать непроницаемость для грызунов, защиту помещений от проникновения животных и насекомых. Не допускается использование гипсокартонных полых перегородок. Все строительные материалы должны быть антистатическими и иметь гигиенические сертификаты.

Места примыкания стен к потолку и полу не должны иметь углублений, выступов и карнизов. Для защиты стен от повреждений при транспортировке материалов или продукции (тележки и др.) необходимо предусмотреть специальные уголки или другие приспособления.

Помещения субъекта розничной торговли могут иметь как естественное, так и искусственное освещение. Общее искусственное освещение должно быть предусмотрено во всех помещениях, для отдельных рабочих мест при необходимости предусматривается местное искусственное освещение.

Системы отопления и вентиляции должны выполняться по действующим СНИПам. В асептическом блоке вентиляция устанавливается таким образом, чтобы создать преобладание притока воздуха над вытяжкой, при этом поток воздуха направляется из асептического блока в прилегающие к нему помещения и исключается поступление загрязненного воздуха из коридоров и иных производственных помещений. Рекомендуется в асептических помещениях или в отдельных локальных зонах (для защиты наиболее ответственных участков), создание горизонтальных или вертикальных ламинарных потоков чистого воздуха с помощью специального оборудования.

Для изготовления жидких лекарственных форм в аптеке используют воду очищенную или воду для инъекций, которые могут быть получены дистилляцией, обратным осмосом, ионным обменом и другими разрешенными способами. Получение и хранение воды очищенной производится в специально оборудованном для этой цели помещении – дистилляционной, где **КАТЕГОРИЧЕСКИ ЗАПРЕЩАЕТСЯ** выполнять какие-либо работы, не связанные с перегонкой воды.

Подача воды в ассистентскую и асептический блок осуществляется в специальных стеклянных сборниках (баллонах) или посредством трубопровода, который изготавливают из материалов, разрешенных к применению в медицине и не изменяющих свойств воды.

Для обеспечения чистоты помещения в ассистентской-асептической не допускается подводка водопроводной воды и канализации. Трубопроводы для подачи воды очищенной и воды для инъекций следует прокладывать таким образом, чтобы можно было легко проводить уборку.

Экстемпоральные лекарственные препараты для парентерального применения, глазные капли и лекарственные средства для новорожденных (растворы для внутреннего и наружного применения, глазные капли, масла для обработки кожных покровов), а также вода, которая используется для приготовления стерильных неинъекционных лекарственных средств, изготавливаемых асептически, подлежат стерилизации. Стерилизационная

представляет собой отдельное помещение, в котором устанавливаются автоклавы, работающие под высоким давлением.

В помещениях хранения лекарственных препаратов в обязательном порядке проводится контроль за параметрами микроклимата (температура, влажность, воздухообмен).

В производственных помещениях не допускается размещать предметы интерьера, способствующие накоплению пыли, вешать занавески, расстилать ковры, разводить цветы, вывешивать стенгазеты, плакаты и т.п.

Помещения аптечной организации должны быть оснащены оборудованием и инвентарем, обеспечивающими сохранение качества, эффективности и безопасности товаров аптечного ассортимента.

### **ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ**

1. Перечислите требования к отделке производственных помещений аптек.
2. Какой минимальный состав рабочих мест в производственной аптеке?
3. Почему к помещениям асептического блока предъявляются особые требования? Как требования к чистоте помещений влияют на качество экстермпоральных лекарств?

### **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

(Выберите один правильный ответ)

1. В АПТЕКЕ РАБОЧЕЕ МЕСТО НА КОТОРОМ ПРОВОДЯТ «КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» УТВЕРЖДЕНО В ПОМЕЩЕНИИ

- А) аналитическая
- Б) ассистентская
- В) контрольно-маркировочная

2. В АССИСТЕНТСКОЙ-АСЕПТИЧЕСКОЙ НЕ ДОПУСКАЕТСЯ

- А) выполнение работ, не связанных с изготовлением лекарств
- Б) подводка воды и канализации
- В) использование ультрафиолетового излучения
- Г) установка электрического оборудования

3. ШЛЮЗ АСЕПТИЧЕСКОГО БЛОКА ДОЛЖЕН БЫТЬ ОБОРУДОВАН

- А) гигрометром для контроля за параметрами воздуха
- Б) холодильником, для хранения термолабильных лекарственных средств
- В) трубопроводом, для подачи воды для инъекций в асептический блок
- Г) местом для смены работниками медицинской одежды

4. ПРИ МОНТАЖЕ ВЕНТИЛЯЦИИ АСЕПТИЧЕСКОГО БЛОКА НЕОБХОДИМО ОБЕСПЕЧИТЬ

- А) преобладание притока воздуха над вытяжкой

- Б) преобладание оттока воздуха над вытяжкой
- В) равномерное поступление притока воздуха

### 1.3. Соблюдение правил установки и эксплуатации оборудования, используемого при изготовлении лекарственных препаратов

Установка оборудования в помещениях должна производиться таким образом, чтобы не загораживать естественный или искусственный источник света, не загромождать проходы и иметь доступ для очистки, дезинфекции, ремонта, технического обслуживания, поверки и (или) калибровки оборудования, обеспечивать свободный проход работников. Не допускается размещение в производственных помещениях машин, аппаратов и прочего оборудования, не имеющего отношения к технологическому процессу данного помещения.

Основное оборудование и инвентарь, необходимые для оснащения производственных помещений аптеки и используемые в процессе изготовления лекарственных средств, отражены в таблице 2:

Таблица 2.

#### Основное оборудование и инвентарь, необходимые для оснащения производственных помещений аптеки и используемые в процессе изготовления лекарственных средств

Помещение производственного отдела аптеки	Наименование оборудования (инвентаря)	Выполняемые функции	Требования к установке и хранению
Ассистентская, ассистентская-асептическая:	- бактерицидные облучатели (лампы).	дезинфекция воздуха в помещении; обеззараживание различных поверхностей	Устанавливается в соответствии с требованиями нормативного документа (см. раздел 1.4.) или инструкции по эксплуатации.
	- аппараты и оборудование используемое для изготовления; - средства малой механизации.	изготовление и упаковка лекарственных форм	Устанавливаются в соответствии с инструкциями по использованию и с учетом свободного доступа работников при работе и проведении уборки.
	- штангласы.	хранение фарм. субстанций	В условиях, исключающих их загрязнение. В асептической – хранение в закрытых шкафах.
	- аптечная посуда, - вспомогательный материал; - укупорочные средства; - мелкий аптечный инвентарь.	изготовление и упаковка лекарственных форм	Хранение в закрытых шкафах в условиях, исключающих их загрязнение.
Аналитическая:	- средства измерений и	контроль качества	Устанавливаются в соответствии с требованиями, указанными в

Помещение производственного отдела аптеки	Наименование оборудования (инвентаря)	Выполняемые функции	Требования к установке и хранению
	испытательное оборудование для аналитических работ.	лекарств	инструкции.
	- лабораторная посуда; - вспомогательные материалы.	контроль качества лекарств	Хранение в закрытых шкафах в условиях, исключающих их загрязнение.
Моечная- стерилизационная:	- бактерицидные облучатели (лампы)	дезинфекция воздуха в помещении, обеззараживание различных поверхностей	Устанавливаются в соответствии с требованиями нормативного документа (см. раздел 1.4.) или инструкции по эксплуатации.
	- раковины (ванны) <b>ЗАПРЕЩАЕТСЯ пользоваться этими раковинами для мытья рук.</b>	для мытья посуды, предназначенной для приготовления лекарственных форм	Раковины (ванны) маркируются раздельно по назначению посуды, используемой для: - инъекционных растворов и глазных капель, - внутренних лекарственных форм, - наружных лекарственных форм.
Дистилляционная:	- бактерицидные облучатели (лампы)	дезинфекция воздуха в помещении, обеззараживание различных поверхностей	Устанавливаются в соответствии с требованиями нормативного документа (см. раздел 1.4.) или инструкции по эксплуатации.
	- аквадистилляторы или другие разрешенные для этой цели установки	изготовление воды очищенной и воды для инъекций	Подготовка к работе и порядок работы на них осуществляются в соответствии с указаниями, изложенными в паспорте и инструкции по эксплуатации.
	- чистые простерилизованные или обработанные паром сборники промышленного производства (в порядке исключения – в стеклянные баллоны). Допускается проведение трубопровода на рабочие места (ассистентская, асептический блок).	для сбора воды очищенной и воды для инъекций	Сборники должны иметь надпись: «Вода очищенная», «Вода для инъекций». При одновременном использовании нескольких сборников, их нумеруют. <b>На этикетке емкостей для сбора и хранения воды для инъекций должно быть обозначено, что содержимое не простерилизовано.</b> Стеклообразные сборники плотно закрывают пробками с двумя отверстиями: одно для трубки, по которой поступает вода, другое для стеклянной трубки, в которую вставляется тампон из стерильной ваты (меняют ежедневно). Сборники устанавливаются на баллоноопрокидыватели. Сборники соединяют с аквадистиллятором с помощью стеклянных трубок, шлангов из силиконовой резины или иного индифферентного к воде материала, разрешенного к

Помещение производственного отдела аптеки	Наименование оборудования (инвентаря)	Выполняемые функции	Требования к установке и хранению
			применению в медицине и выдерживающего обработку паром.
Стерилизационная:	- бактерицидные облучатели (лампы)	дезинфекция воздуха в помещении, обеззараживание различных поверхностей	Устанавливаются в соответствии с требованиями нормативного документа (см. раздел 1.4.) или инструкции по эксплуатации.
	- автоклавы, - стерилизационны е шкафы	стерилизация лекарственных форм, посуды и вспомогатель- ного материала	Подготовку к работе и порядок работы на них осуществляют в соответствии с указаниями, изложенными в паспорте и инструкции по эксплуатации.
Рецептурно- экспедиционная:	- шкафы, - стеллажи, - холодильники, - средства измерений параметров воздуха	хранение изготовленных лекарственных препаратов	Хранение в соответствии с условиями, указанными на упаковке лекарственных препаратов

Технологическое оборудование, используемое в аптеке, должно быть зарегистрировано на территории Российской Федерации, разрешено к эксплуатации и иметь технические паспорта (хранящиеся в течение всего времени эксплуатации оборудования) или документы, подтверждающие их качество. Оборудование обязательно должно отвечать санитарным требованиям, пожарной безопасности, а также технике безопасности в соответствии с законодательством РФ.

Оборудование, используемое в аптечной организации и относящееся к средствам измерений, до ввода в эксплуатацию, а также после ремонта и (или) технического обслуживания подлежит первичной поверке и (или) калибровке, а в процессе эксплуатации – периодической поверке и (или) калибровке в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации об обеспечении единства измерений.

Информационные стенды, таблицы и инструкции, необходимые для работы в производственных помещениях, должны изготавливаться из материалов, допускающих влажную уборку и дезинфекцию.

### ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ

1. Перечислите оборудование, необходимое для работы в ассистентской.
2. Какие требования предъявляются к сборникам для воды?
3. Поясните необходимость наличия маркировки оборудования в моечной.



## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(Выберите один правильный ответ)

1. В ПОМЕЩЕНИИ РЕЦЕПТУРНО-ЭКСПЕДИЦИОННАЯ ВЫПОЛНЯЮТСЯ ФУНКЦИИ
  - А) изготовление, упаковка и маркировка экстенпоральных лекарств
  - Б) хранение фармацевтических субстанций
  - В) контроль качества лекарств
  - Г) хранение изготовленных лекарственных препаратов
2. В КАКОМ ПОМЕЩЕНИИ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОТДЕЛА АПТЕКИ РАЗМЕЩАЮТСЯ ШТАНГЛАСЫ
  - А) моечная-стерилизационная
  - Б) аналитическая
  - В) ассистентская
  - Г) рецептурно-экспедиционная
3. ОБОРУДОВАНИЕ, ОТНОСЯЩЕЕСЯ К СРЕДСТВАМ ИЗМЕРЕНИЙ, ДО ВВОДА В ЭКСПЛУАТАЦИЮ, ПОСЛЕ РЕМОНТА И (ИЛИ) ТЕХНИЧЕСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ ПОДЛЕЖИТ
  - А) первичной и затем периодической поверке и (или) калибровке
  - Б) сертификации в испытательной лаборатории
  - В) учету в специальном журнале
  - Г) обработке дезинфицирующими средствами
4. АПТЕЧНАЯ ПОСУДА, ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ, ХРАНИТСЯ
  - А) в моечной-стерилизационной
  - Б) в ассистентской
  - В) в рецептурно-экспедиционной

### **1.4. Соблюдение требований санитарного режима в аптечной организации**

Соблюдение санитарного режима в производственных помещениях аптеки и требований к личной гигиене сотрудников напрямую взаимосвязано с качеством изготавливаемых лекарственных препаратов. Лекарственные препараты для внутреннего и наружного применения, содержащие патогенные микроорганизмы, могут нанести значительный вред здоровью пациента, а нарушение санитарного режима при изготовлении стерильных лекарственных форм (инъекционные растворы, глазные капли, лекарственные формы для новорожденных и др. ) может создать угрозу для жизни пациентов при их применении. Поэтому, в соответствии с нормативными документами, необходимо своевременно и правильно проводить мероприятия по санитарной обработке помещений, оборудования, вспомогательных материалов и аптечной посуды, а также соблюдать

санитарные требования при изготовлении лекарственных форм. Обязательным условием допуска сотрудников аптеки к работам по изготовлению лекарственных препаратов является соблюдение правил личной гигиены.

**Уборка производственных помещений** и оборудования осуществляется согласно периодичности, указанной в таблице 3:

Таблица 3.

**Периодичность уборки производственных помещений и оборудования**

Периодичность	Объект	Проводимые мероприятия
Ежедневно (перед началом работы)	все производственные помещения (пол и оборудование)	Влажная уборка с применением дезсредств*.
Ежедневно (в конце работы)	помещения асептического блока (пол и оборудование)	Влажная уборка с применением дезсредств*.
Ежедневно	ящики ассистентского стола	Влажная уборка с применением дезсредств*.
	контейнеры для мусора с приводной крышкой	Отходы производства и мусор собираются в специальные контейнеры в течение смены и удаляются из помещения.
	раковины для мытья рук, санитарные узлы и контейнеры для мусора	Моют, чистят и дезинфицируют*.
1 раз в неделю	стены, двери, оборудование, полы	Генеральная уборка (влажная уборка с применением дезсредств*).
	помещения асептического блока (по возможности с освобождением от оборудования)	Генеральная уборка. <b>Строго соблюдать последовательность стадий при уборке.</b> Начинают с асептической. Вначале моют стены и двери от потолка к полу. Движения должны быть плавными, обязательно сверху вниз. Затем моют и дезинфицируют* стационарное оборудование и, в последнюю очередь, полы. Все оборудование и мебель, вносимые в асептический блок, предварительно обрабатывают дезсредствами*.
	шкафы для хранения лекарственных средств в помещениях хранения	Влажная уборка с применением дезсредств*.
1 раз в 14 дней	трубопровод для подачи воды на рабочие места	Мытье и стерилизация 6% раствором перекиси водорода в течение 6 часов с последующим тщательным промыванием водой очищенной. После чего проводят проверку на отсутствие восстанавливающих веществ. <b>Регистрацию обработки трубопровода ведут в специальном журнале.</b>
1 раз в месяц	помещения (стены, пол, оборудование)	Тщательная уборка с применением дезсредств* и мелкий текущий ремонт.
	потолки	Очищают от пыли влажными тряпками.
	оконные стекла, рамы и пространство между ними	Моют горячей водой с мылом или другими моющими средствами.

\* Для дезинфекции поверхностей и оборудования используются дезсредства, разрешенные Минздравом России. Приготовление дезинфицирующих растворов и способ обработки поверхностей осуществляется в соответствии с инструкциями по их применению.

Уборочный инвентарь маркируется (для стен, для пола, для оборудования и др.) и используется строго по назначению. Хранится в специально выделенном месте (комната, шкафы) отдельно, с учетом маркировки. Уборочный инвентарь для асептического блока хранится отдельно (в отдельном шкафу, отдельном помещении).

Для уборки и дезинфекции поверхностей используются поролоновые губки, салфетки с заделанными краями из неволокнистых материалов. Для протирки полов используют тряпки с заделанными краями из суровых тканей. Ветошь, предназначенная для уборки производственного оборудования, после дезинфекции и сушки хранится в чистой, промаркированной, плотно закрытой таре (банка, кастрюля и др.).

Обеззараживание помещений осуществляется бактерицидными облучателями (лампами), которые излучают ультрафиолетовые лучи с длиной волны 254 нм, соответствующей области наибольшего бактерицидного действия лучистой энергии. Облучатели бывают двух типов: открытые лампы (неэкранированные) для быстрой дезинфекции воздуха и поверхности в отсутствие людей и экранированные или рециркуляторы – для обеззараживания воздуха в присутствии людей. Помещения, где устанавливают бактерицидные лампы: дистилляционная, моечная-стерилизационная, ассистентская, асептическая, стерилизационная лекарственных форм.

Количество и мощность бактерицидных облучателей подбираются из расчета не менее 2 – 2,5 Вт мощности неэкранированного излучателя на 1 куб. м объема помещения или 1 Вт на 1 куб. м. экранированной бактерицидной лампы. Так, например, настенные бактерицидные облучатели ОБН-150 устанавливается из расчета 1 облучатель на 30 куб. м помещения; потолочные ОБП-300 – из расчета 1 на 60 куб. м; передвижной ОБП-450 с открытыми лампами используют для обеззараживания воздуха в помещениях объемом до 100 куб. м. Оптимальный эффект наблюдается на расстоянии 5 метров от облучаемого объекта.

Открытые бактерицидные лампы используются **только в отсутствие людей** в перерывах между работой, ночью или в специально отведенное время – до начала работы на 1 – 2 часа, при этом выключатели для таких ламп должны находиться перед входом в помещение с сигнальной надписью «Горят бактерицидные лампы» или «Не входить, включен бактерицидный облучатель». **Нахождение людей в помещениях, в которых работают неэкранированные лампы, ЗАПРЕЩАЕТСЯ.** Вход в помещение возможен только после отключения неэкранированной бактерицидной лампы, а длительное пребывание в таком помещении – только через 15 минут после отключения.

Экранированные бактерицидные лампы и рециркуляторы размещаются в помещениях согласно инструкции по их эксплуатации. Такие облучатели могут

работать до 8 часов в сутки. Если после 1,5 – 2 часов работы ламп в воздухе будет ощущаться характерный запах озона, то необходимо их выключить на 30 – 60 минут.

Необходимо учитывать продолжительность работы каждого облучателя в специальном журнале, фиксируя время включения и время выключения лампы. Бактерицидные лампы с истекшим сроком годности не используются и подлежат замене.

Чтобы обеспечить качество лекарственных препаратов, исключить возможность контаминации микроорганизмами или смешение химических веществ при изготовлении лекарственных форм, необходимо соблюдать правила их изготовления и использовать в работе только стерильное и (или) чистое оборудование, средства малой механизации, аптечный инвентарь, посуду, вспомогательные материалы и прочее.

Лекарственные вещества, используемые при изготовлении лекарственных форм, хранят в плотно закрытых штангласах в условиях, исключающих их загрязнение (в ассистентской-асептической штангласы размещаются в плотно закрытых шкафах). Штангласы перед каждым наполнением моют и стерилизуют.

После каждого отмеривания или отвешивания лекарственного вещества горловину и пробку штангласа, а также ручные весы вытирают салфеткой из марли. Салфетка употребляется только один раз.

Аптечный инвентарь (весы, шпатели, ножницы и др.) в начале и в конце каждой смены необходимо протирать 3% раствором перекиси водорода.

Воронки при фильтрации или процеживании жидких лекарственных средств, а также ступки с порошковой или мазевой массой до развески и выкладки в тару необходимо накрыть продезинфицированными пластмассовыми или металлическими пластинками. Для выборки из ступок мазей и порошков используются пластмассовые пластинки (применение картона не допускается). После изготовления мазей остатки жира из ступки удаляют при помощи картона, бумаги, лигнина, после чего ступки моют и стерилизуют.

Используемые для работы бумажные и воощные капсулы, шпатели, нитки, резинки обхваточные и др. размещают в ящиках ассистентского (фасовочного) стола.

Средства малой механизации, используемые при изготовлении и фасовке лекарственных средств, по окончании работ моют и дезинфицируют согласно приложенной к ним инструкции. При отсутствии в инструкции особых указаний по их обработке проводятся следующие действия:

- рабочие части очистить от остатков лекарственных веществ,
- промыть горячей (50° - 60° С) водой,

- продезинфицировать с учетом свойств материала, из которого они изготовлены.

После дезинфекции изделие необходимо промыть горячей водой, ополоснуть водой очищенной и хранить в условиях, исключающих загрязнение до дальнейшего использования.

Съемные части технологического оборудования, непосредственно соприкасающиеся с раствором лекарственных веществ (трубки резиновые и стеклянные, фильтр-держатели, мембранные микрофильтры, прокладки и др.), обрабатывают, стерилизуют и хранят в режимах, описанных в документации по использованию соответствующего оборудования.

Аптечную посуду и укупорочные средства (резиновые и полиэтиленовые пробки, пластмассовые пробки, алюминиевые колпачки) специально обученные сотрудники моют, обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Инструкцией по санитарному режиму аптечных организаций, утвержденной Приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 № 309. При изготовлении лекарственных форм для наружного и внутреннего применения допускается повторное использование аптечной посуды, укупорочных средств (резиновых и полиэтиленовых пробок, пластмассовых пробок), поступивших из отделений. Порядок обработки представлен на рисунке 1.



Рис. 1 – Порядок обработки аптечной посуды и укупорочных средств.

Вспомогательный материал (пергаментную и фильтровальную бумагу, марлю режут на куски нужного размера; из ваты делают тампоны и т.д.) подготавливают к использованию и стерилизуют в биксах (банках) в готовом к применению виде. При использовании забор материалов производится пинцетом, после каждого забора материала бикс или банку плотно закрывают.

Аптечную посуду после соответствующей обработки используют по назначению или укупоривают и хранят в плотно закрывающихся шкафах не более 3-х суток. Срок хранения стерильной посуды, используемой для приготовления лекарственных средств в асептических условиях, не более 24 часов. **По окончании установленных сроков хранения чистую посуду стерилизуют повторно.**

Резиновые и полиэтиленовые пробки, а также вспомогательный материал после стерилизации хранят в закрытых биксах или в стерильных банках с притертыми пробками не более 3-х суток. На емкости для хранения помещаются бирки с указанием даты стерилизации, а также даты и времени вскрытия. После вскрытия бикса (банки) пробки должны быть использованы в течение 24 часов.

Чистые алюминиевые колпачки и пластмассовые навинчиваемые пробки хранятся до их использования в закрытых емкостях (биксах, банках, коробках) в условиях, исключающих их загрязнение.

Особые требования предъявляются к получению, транспортировке и хранению очищенной воды и воды для инъекций, которые используются для изготовления лекарственных препаратов (таблица 4). Руководитель аптеки назначает лицо, ответственное за получение воды в соответствии с установленными требованиями.

Таблица 4.

**Требования, предъявляемые к получению, транспортировке и хранению очищенной воды и воды для инъекций, которые используются для изготовления лекарственных препаратов**

Вид жидкой лекарственной формы	Неинъекционные стерильные и нестерильные лекарственные препараты	Стерильные неинъекционные лекарственные препараты, изготавливаемые асептически	Инъекционные лекарственные препараты
<i>Название воды</i>	<i>Вода очищенная</i>	<i>Вода очищенная</i>	<i>Вода для инъекций</i>
Получение	С помощью аквадистиллятора, в соответствии с указаниями, изложенными в паспорте, инструкции по эксплуатации и с учетом характеристик качества производимой воды (вода очищенная, вода для инъекций).		
Требования к чистоте	Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 100 КОЕ в 1 мл.	Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 100 КОЕ в 1 мл.	Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 10 КОЕ в 100 мл.

Вид жидкой лекарственной формы	Неинъекционные стерильные и нестерильные лекарственные препараты	Стерильные неинъекционные лекарственные препараты, изготавливаемые асептически	Инъекционные лекарственные препараты
	Не допускается наличие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 100 мл.	Не допускается наличие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 100 мл.	Не допускается наличие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 100 мл.  <b>Должна быть апиrogenной</b>
Стерилизация до начала использования	нет	обязательно	нет
Условия использования и хранения	используют свежеприготовленной или хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойства воды и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений, <b>не более 3-х суток.</b>	используют свежеприготовленной или хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойства воды и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений, <b>не более 1-х суток.</b>	используют свежеприготовленной или хранят при температуре от 5° С до 10° С или от 80° С до 95° С в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды, защищающих ее от попадания механических включений и микробиологических загрязнений, <b>не более 24 часов.</b>

Подача воды на рабочие места осуществляется по трубопроводу или в баллонах. Трубопровод изготавливается из материалов, разрешенных к применению в медицине и не изменяющих свойств воды. Мытье и дезинфекцию трубопровода производят перед сборкой и в процессе эксплуатации не реже 1 раза в 14 дней, а также при неудовлетворительных результатах микробиологических анализов (таблица 3).

Для очистки от пирогенных веществ стеклянные трубки и сосуды обрабатывают подкисленным раствором калия перманганата в течение 25 – 30 минут. Для приготовления раствора к 10 частям 1% раствора калия перманганата добавляют 6 частей 1,5% раствора кислоты серной. После обработки сосуды и трубки тщательно промывают свежеприготовленной водой для инъекций.

Немаловажным фактором, влияющим на качество лекарственных препаратов является соблюдение правил производственной санитарии и личной гигиены сотрудников. Персонал производственного отдела должен обладать, кроме специальных знаний и опыта практической работы, знаниями по основам гигиены и микробиологии, чтобы осознанно выполнять санитарные требования и правила, должен быть готов к возможным неудобствам в работе, связанным с

обработкой рук и определенной последовательностью переодевания, использованием повязки на лице, резиновых перчаток на руках и др.

К работам, связанным с изготовлением, контролем, расфасовкой лекарственных средств и обработкой аптечной посуды, допускаются сотрудники аптеки, прошедшие медицинское обследование и имеющие санитарную книжку, оформленную в соответствии с действующими приказами МЗ РФ.

В случае отклонений в состоянии здоровья, сотрудник должен сообщить об этом руководителю. При выявлении инфекционных заболеваний или повреждений кожных покровов выполнение работ запрещается. Больные направляются на лечение и санацию. Допуск к работе возможен только при наличии справки о выздоровлении.

Перед началом работы необходимо снять верхнюю одежду и обувь в гардеробной, вымыть и продезинфицировать руки, надеть санитарную одежду и санитарную обувь. Смена санитарной одежды производится не реже 2 раз в неделю, полотенца для личного пользования обновляются ежедневно.

Для персонала, работающего в асептических условиях, перед началом смены должен быть подготовлен комплект стерильной специальной одежды: халат или костюм; спецобувь и бахилы; шапочка или шлем с прикрывающей рот и нос маской или капюшон, при необходимости – резиновые перчатки без талька. Комплект должен быть изготовлен из материалов, отвечающих гигиеническим требованиям и обладающих минимальным ворсоотделением. Стерильный комплект хранится в закрытых биксах не более 3-х суток (по возможности лучше использовать одноразовую стерильную одежду).

Обувь персонала, используемая в асептических помещениях перед началом и после окончания работы дезинфицируют и хранят в закрытых шкафах или в ящиках.

Вход и выход в асептических помещениях, перенос необходимых предметов и материалов осуществляется только через воздушный шлюз, в котором хранится комплект стерильной одежды и чистой обуви. При каждом входе в асептическое помещение в шлюзе производится смена комплекта стерильной одежды и обуви.

Для этого в шлюзе размещают двустороннюю скамью с ячейками для обуви в нижней части. Сидя на скамье, работник снимает тапочки и помещает их в индивидуальную ячейку. Затем, перекидывая ноги через скамью, необходимо повернуться на 180° и взять с индивидуальной полки бикс со стерильной технологической одеждой. Скамья предназначена для условного разделения этапов подготовки.

После надевания обуви руки необходимо помыть и просушить. Обработку рук производят в специально предназначенных местах. Запрещается мыть руки над раковиной для мытья аптечной посуды.



Для механического удаления загрязнений и микрофлоры руки моют теплой проточной водой с мылом в течение 1 – 2 мин., обращая внимание на околоногтевые пространства. Оптимально пользоваться сортами мыла с высокой пенообразующей способностью (банное, детское, хозяйственное). Затем руки ополаскивают водой для удаления мыла и обрабатывают дезсредствами.

В шлюзе асептического блока руки после ополаскивания вытирают насухо, надевают стерильную одежду, затем руки смывают водой, обрабатывают дезсредствами и, при необходимости, надевают стерильные перчатки. Если работа длится более 4 часов, то обработку повторяют.

При работе в асептических условиях сотрудникам ЗАПРЕЩАЕТСЯ:

- входить в асептическую комнату в нестерильной одежде и выходить из асептического блока в стерильной;

- иметь под стерильной санитарной одеждой объемную ворсистую одежду или ту, в которой работник находится на улице;

- использовать косметику и аэрозольные дезодоранты;

- носить часы и ювелирные украшения;

- вносить личные вещи (ключи, расчески, носовые платки и др.);

- очищать нос. Для этого следует выйти в шлюз, использовать стерильный платок или салфетку; затем вымыть и продезинфицировать руки;

- поднимать и повторно использовать предметы, упавшие на пол во время работы;

- потирать руки или лицо, чесать голову, наклоняться над флаконами или другими емкостями с лекарственными средствами;

- использовать карандаши, ластик, перьевые ручки.

При окончании работы руки обмывают теплой водой и обрабатывают смягчающими средствами (кремами), обеспечивающими эластичность и прочность кожи рук.

Во время работы в асептическом блоке должно находиться минимальное необходимое число работающих. Движения персонала должны быть медленными, плавными, рациональными. Следует избегать резких движений, ограничить разговоры и перемещения. При необходимости устного общения с сотрудником, находящимся вне асептического блока, следует использовать телефон или другое переговорное устройство.

Для записей следует использовать предварительно нарезанные листы пергамента и шариковые ручки или фломастеры, которые следует протирать безворсовой салфеткой, смоченной этиловым спиртом.

Сотрудники производственного отдела должны регулярно принимать душ, тщательно следить за чистотой рук, коротко стричь ногти, не покрывать их лаком.

Производственному персоналу категорически ЗАПРЕЩЕНО принимать пищу, курить, а также хранить еду, курительные материалы и личные лекарственные средства в производственных помещениях аптек и в помещениях хранения готовой продукции.

При выходе за пределы аптеки и перед посещением туалета обязательно снимать санитарную одежду (халат).

Правила и меры личной гигиены, включая требования по применению санитарной одежды, должны применяться ко всем, входящим в производственные помещения, - временно и постоянно работающим, не работающим (гости, инспекция, высшее руководство и др.)

С целью своевременного напоминания персоналу производственного отдела о соблюдении санитарных требований разработаны и укреплены в нужных местах правила личной гигиены, входа и выхода из помещений, регламент уборки, правила транспортировки изделий и материалов в соответствии с ходом технологического процесса и др. с учетом особенностей. Сотрудники должны принимать участие в занятиях по темам, связанным с вопросами личной гигиены, производственной санитарии, техники безопасности, организуемых администрацией в сроки, обеспечивающие информированность персонала относительно современных требований.

Качество лекарственных препаратов обеспечивается соблюдением требований к санитарному режиму помещений, оборудования и персонала. Для оценки их чистоты проводится микробиологический контроль различных объектов (исходных, промежуточных и готовых продуктов, вспомогательных веществ и материалов, рук и санитарной одежды персонала, воздушной среды, поверхности помещений и оборудования). Основные нормативные требования указаны в таблице 5:

Таблица 5.

**Основные нормативные требования микробиологического контроля различных объектов**

<b>№ п/п</b>	<b>Наименование объекта контроля</b>	<b>Требования к микробиологической чистоте</b>	<b>Нормативный документ</b>	<b>Периодичность контроля</b>
1.	Вода очищенная ФС.2.2.0020.18	Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 100 КОЕ в 1 мл. Не допускается наличие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 100 мл.	ОФС.1.2.4.002.18	1 раз в квартал
2.	Вода для инъекций ФС.2.2.0019.18	Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 10 КОЕ в 100 мл. Не допускается наличие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus</i>	ФС.2.2.0019.18	1 раз в квартал

№ п/п	Наименование объекта контроля	Требования к микробиологической чистоте	Нормативный документ	Периодичность контроля
		<i>aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 100 мл.		
		Апирогенность	ОФС.1.2.4.0005.15	
		<b>Бактериальные эндотоксины.</b> Не более 0,25 ЕЭ/мл	ФС.2.2.0019.18	
		Стерильность	ОФС.1.2.4.0003.15	
3.	Инъекционные растворы после стерилизации ОФС.1.4.1.0007.15	Стерильность	ОФС.1.2.4.0003.15	каждая партия
4.	Глазные капли после стерилизации ОФС.1.4.1.0003.15	Стерильность	ОФС.1.2.4.0003.15	1 раз в квартал
4.1.	Глазные капли, приготовленные в асептических условиях на стерильной воде ОФС.1.4.1.0003.15	Стерильность	ОФС.1.2.4.0003.15	1 раз в квартал
5.	Основное сырье (субстанции) для производства стерильных препаратов ОФС.1.1.0006.15	Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10 <sup>2</sup> КОЕ в 1 г (мл) Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10 <sup>1</sup> КОЕ в 1 г (мл) Отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи, в 1 г (мл) Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1г(мл) Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1г(мл)	ОФС.1.2.4.0002.18	каждая партия
6.	Лекарственные средства для ново-рожденных (растворы для внутреннего и наружного применения, глазные капли, масла для обработки кожных покровов)	Стерильность	ОФС.1.2.4.0003.15	1 раз в квартал
7.	Детские лекарственные средства (от 0 до 1 года)	Не более 50 аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) (для БЛП – «Общее количество аэробных микроорганизмов – не более 50 КОЕ в 1 г (мл); общее число дрожжевых и плесневых грибов – менее 10 КОЕ в 1 г (мл)»), при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	ОФС.1.2.4.0002.18	1 раз в квартал
8.	Лекарственные препараты для детей (старше 1 года)	В 1 г (мл) препарата не более 500 аэробных микроорганизмов и 50 дрожжевых и плесневых грибов при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .	ОФС.1.2.4.0002.18	1 раз в квартал

Перечень контролируемой аптечной продукции, нормативы оценки ее микробиологической чистоты и периодичность проведения контроля утверждаются руководителем аптеки в программе производственного контроля.

### **ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ**

1. Перечислите оборудование, используемое для обеззараживания помещений, и особенности его эксплуатации.
2. Какие объекты подлежат ежедневной уборке и дезинфекции?
3. Обоснуйте необходимость соблюдения личной гигиены сотрудников. Что запрещается сотрудникам при работе в асептическом блоке?

### **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

(Выберите один правильный ответ)

1. АПТЕЧНЫЙ ИНВЕНТАРЬ В НАЧАЛЕ И В КОНЦЕ КАЖДОЙ СМЕНЫ НЕОБХОДИМО
  - А) протирать 3% раствором перекиси водорода
  - Б) мыть в проточной воде с применением дезинфицирующих средств
  - В) протирать 70% этиловым спиртом
  - Г) стерилизовать в паровых стерилизаторах
2. СМЕНА САНИТАРНОЙ ОДЕЖДЫ ПРОИЗВОДИТСЯ
  - А) ежедневно
  - Б) один раз в неделю
  - В) не реже 2 раз в неделю
  - Г) по мере необходимости, но не реже 1 раза в месяц
3. ПЕРИОДИЧНОСТЬ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ
  - А) каждая партия
  - Б) один раз в неделю
  - В) один раз в месяц
  - Г) один раз в квартал
4. СРОК ХРАНЕНИЯ СТЕРИЛЬНОЙ ПОСУДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ
  - А) не более 24 часов
  - Б) не более 48 часов
  - В) не более часа

#### **1.5. Анализ сведений о качестве лекарственных препаратов**

Контроль качества лекарственных средств в фармацевтических и медицинских организациях осуществляется не только посредством исполнения правил хранения, перевозки и правил надлежащей аптечной практики. В

современной фармацевтической отрасли работа каждой организации взаимосвязана с функционированием системы государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств. На всей территории Российской Федерации при осуществлении выборочного или государственного контроля проводится экспертиза лекарственных средств, изъятых в медицинских и фармацевтических организациях при проведении проверок.

По результатам проведенных испытаний на информационном сайте [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru) в режиме онлайн публикуются информационные письма о результатах экспертизы и решение Росздравнадзора о возможности дальнейшего обращения лекарственных средств или изъятии из обращения лекарственных средств, качество которых не соответствует установленным требованиям.

Организации, осуществляющие оборот лекарственных средств, в случае получения информации о несоответствии продукции требованиям технических регламентов в течение 10 дней с момента получения информации о несоответствии обязаны провести проверку достоверности полученной информации. По требованию органа государственного контроля (надзора) субъекты обращения лекарственных средств (медицинские и фармацевтические организации) обязаны представить материалы проверки в соответствующий орган государственного контроля (надзора).

Таким образом, в течение 10 дней с момента опубликования писем о выявлении в обращении недоброкачественной, контрафактной или фальсифицированной продукции в организации необходимо провести проверку имеющихся в наличии лекарственных средств. В случае выявления в обращении лекарственных средств, указанных в письме Росздравнадзора, необходимо переместить их в карантинную зону и провести соответствующие мероприятия.

Проводимые мероприятия должны содержать действия по предотвращению вреда, который может быть связан с применением лекарственного средства несоответствующего качества. Руководитель организации обязан разработать программу мероприятий по предотвращению причинения вреда и согласовать ее с территориальным органом Росздравнадзора. Если установлено, что произведен отпуск или реализация некачественного товара, то программа в обязательном порядке должна включать действия по оповещению приобретателей или потребителей, о наличии угрозы причинения вреда и способах его предотвращения, а также сроки реализации таких мероприятий. Дополнительные расходы, связанные с изъятием из обращения некачественной продукции возлагаются на поставщика или производителя.

Руководитель организации возлагает ответственность за выявление и изъятие из обращения недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных лекарственных средств на сотрудника, в должностные

обязанности которого включен контроль за качеством лекарственных средств. Информационные письма Росздравнадзора содержат различные указания по проведению мероприятий в зависимости от объема некачественной продукции и угрозы жизни и здоровью граждан при их применении (таблица 6):

Таблица 6.

**Перечень мероприятий в зависимости от объема выявленной некачественной фармацевтической продукции**

<b>Указания в письмах РЗН</b>	<b>Мероприятия, проводимые ответственными сотрудниками</b>
<i>При проведении контроля качества лекарственных средств</i>	
- о прекращении обращения серии лекарственного средства	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Все упаковки ЛС указанной в письме серии изымаются из мест основного хранения, использования, отпуска, реализации.</li> <li>2. Вместе с копией письма РЗН перемещаются в «Зону карантинного хранения».</li> <li>3. Ответственный сотрудник аптеки оформляет возврат партии поставщику или производителю.</li> </ol>
- о приостановлении реализации лекарственного средства	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Все упаковки ЛС указанной в письме серии изымаются из мест хранения, использования, отпуска, реализации.</li> <li>2. Вместе с копией письма РЗН перемещаются в «Зону карантинного хранения ЛС», где хранятся до поступления дальнейших распоряжений Росздравнадзора.</li> </ol>
- о поступлении информации о выявлении недоброкачественных лекарственных средств	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Все упаковки ЛС указанной в письме серии изымаются из мест хранения, использования, отпуска, реализации.</li> <li>2. Вместе с копией письма РЗН перемещаются в «Зону хранения выявленных недоброкачественных, фальсифицированных, контрафактных ЛС, не подлежащих дальнейшему использованию».</li> <li>3. Сотрудник аптеки проверяет поставщика указанной серии и если поставлялась организацией, указанной в письме РЗН, то вся партия товара подлежит уничтожению.</li> <li>4. Если серия получена от другого поставщика, то образцы можно направить на экспертизу в исследовательскую лабораторию. <ol style="list-style-type: none"> <li>4.1. При получении положительных результатов - информировать Росздравнадзор для принятия решения о возможности дальнейшего обращения партии ЛС соответствующего качества.</li> <li>4.2. При получении отрицательных результатов партия ЛС подлежит уничтожению.</li> </ol> </li> </ol>
- решение о переводе лекарственного средства на посерийный выборочный контроль качества	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. На все серии указанного в письме наименования ЛС проверяются декларации о соответствии. С даты перевода на посерийный контроль декларации должны сопровождаться решением Росздравнадзора о соответствии качества указанной серии.</li> <li>2. При отсутствии решения РЗН о соответствии качества выявленные ЛС хранятся в «Зоне карантинного хранения ЛС» до получения документов, подтверждающих качество.</li> </ol>
- об отзыве из обращения лекарственного средства	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Все упаковки ЛС указанной в письме серии изымаются из мест хранения, использования, отпуска, реализации и вместе с копией письма РЗН перемещаются в «Зону карантинного хранения ЛС».</li> <li>2. Ответственный сотрудник информирует поставщика ЛС о наличии остатков товара и оформляет документы на возврат.</li> </ol>
- о необходимости изъятия лекарственного средства	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Все упаковки ЛС указанной в письме серии изымаются из мест хранения, использования, отпуска, реализации.</li> <li>2. Вместе с копией письма РЗН перемещаются в «Зону карантинного хранения ЛС» структурного подразделения.</li> <li>3. Хранятся до дальнейшего распоряжения Росздравнадзора. Возврат товара поставщику не допускается.</li> </ol>

Указания в письмах РЗН	Мероприятия, проводимые ответственными сотрудниками
- о выявлении лекарственного средства, вызвавшего сомнение в подлинности	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Все упаковки ЛС указанной в письме серии изымаются из мест хранения, использования, отпуска, реализации.</li> <li>2. Вместе с копией письма РЗН перемещаются в «Зону карантинного хранения ЛС» структурного подразделения и хранятся до получения письма РЗН о проведении дальнейших мероприятий (разрешение обращения, отзыв серии производителем, проверка на наличие признаков фальсификации и т.д.).</li> </ol>
- о необходимости изъятия из обращения фальсифицированного лекарственного средства	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Все упаковки ЛС указанного наименования, дозировки и формы выпуска всех серий изымаются из мест хранения, использования, отпуска, реализации и проверяются комиссионно на наличие признаков фальсификации, указанных в письме РЗН.</li> <li>2. Результаты проверки фиксируются актом (протоколом).</li> <li>3. При обнаружении упаковок ЛС, имеющего признаки фальсификата они перемещаются в «Зону хранения выявленных недоброкачественных, фальсифицированных, контрафактных ЛС, не подлежащих дальнейшему использованию», исключающей доступ посторонних лиц, где хранятся вместе с письмом РЗН и Актом (протоколом).</li> <li>4. В течении 30 рабочих дней со дня принятия РЗН решения об уничтожении подлежат уничтожению.</li> </ol>
- о прекращении действия декларации о соответствии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Все упаковки ЛС указанной в письме серии изымаются из мест хранения, использования, отпуска, реализации.</li> <li>2. Вместе с копией письма РЗН перемещаются в «Зону карантинного хранения ЛС» структурного подразделения.</li> <li>3. Сотрудник аптеки проверяет декларацию о соответствии указанной серии ЛС, предоставленную поставщиком и если номер декларации соответствует сведениям, указанным в письме РЗН, то сотрудник аптеки информирует поставщика ЛС о наличии остатков товара и оформляет документы на возврат.</li> <li>4. Если партия ЛС сопровождается декларацией, не указанной в письме РЗН, то к копии письма прикладывается декларация о соответствии, а упаковки из карантинной зоны перемещаются в места хранения, использования, отпуска и реализации.</li> </ol>
- о возобновлении реализации лекарственного средства - о гражданском обороте лекарственного средства	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Из «Зону карантинного хранения ЛС» лекарственное средство перемещается в места хранения, использования, отпуска и реализации</li> <li>2. На письме РЗН, которое размещено в карантинной зоне делается отметка о номере и дате письма разрешающего реализацию ЛС, письмо подшивается в общую папку, где хранятся сведения по письмам РЗН.</li> </ol>

При выявлении лекарственных средств и проведении мероприятий, указанных в письмах Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, сотрудник, ответственный за качество лекарственных средств направляет в территориальный орган Росздравнадзора сведения о наименовании, серии, производителе лекарственного средства, наименование поставщика, дата и номер приходного документа, количество поступивших и количество выявленных в организации упаковок. Благодаря автоматизированной информационной системе Росздравнадзора формируется база данных, которая позволяет отслеживать движение отдельных серий лекарственных средств и своевременно изымать их из обращения.

При хранении, использовании, отпуске или реализации лекарственных средств ежемесячно контролируется срок годности.

Срок годности — важный срок, в течение которого производитель гарантирует качество продукции. В соответствии с п. 2 ст. 472 ГК РФ товар, на который установлен срок годности, продавец обязан использовать или передать покупателю с таким расчетом, чтобы товар мог быть использован по назначению до истечения срока годности, если иное не предусмотрено договором. Дата окончания срока годности — дата, проставляемая на упаковке лекарственного средства. Это дата, определяемая производителем, по прошествии которой он больше не гарантирует однородность, чистоту, биодоступность и эффективность своего товара.

Для обеспечения качества лекарственных средств необходимо периодически проводить проверки срока годности лекарственных средств, используемых или реализуемых в организации. Товары, имеющие ограниченный срок годности, должны быть занесены в «Журнал учета лекарственных препаратов с ограниченным сроком годности», обязанность ведения которого установлена нормативными документами.

Использование или реализация лекарственных средств по истечении установленного срока годности запрещается. Лекарственные препараты с истекшим сроком годности не соответствуют требованиям нормативной документации по показателю «Срок годности», следовательно, являются недоброкачественными лекарственными средствами (исходя из определения) и подлежат изъятию из обращения и уничтожению в установленном порядке.

### **ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ**

1. Назовите источники поступления информации о несоответствии качества лекарственных средств.
2. Какие мероприятия проводятся при поступлении письма Росздравнадзора о приостановлении обращения лекарственного средства?
3. Что характеризует срок годности лекарственного средства? Какие действия должен выполнить сотрудник аптеки при выявлении лекарственных средств с истекшим сроком годности.

### **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

(Выберите один правильный ответ)

#### **1. ПОД НЕДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ ПОНИМАЮТ**

- А) лекарственное средство, поступившее в аптеку без сопроводительных документов
- Б) лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе



- В) лекарственное средство, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства
  - Г) лекарственное средство, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи, либо в случае ее отсутствия, требованиям нормативной документации или нормативного документа
2. ОРГАНОМ, ИНФОРМИРУЮЩИМ О РЕЗУЛЬТАТАХ ЭКСПЕРТИЗЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ КАЧЕСТВО КОТОРЫХ НЕ СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ ЯВЛЯЕТСЯ
- А) Росздравнадзор
  - Б) Роспотребнадзор
  - В) министерство здравоохранения
  - Г) министерство промышленности
3. СРОК, В КОТОРЫЙ НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ ПРОВЕРКУ В АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ С МОМЕНТА ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ О НЕСООТВЕТСТВИИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОСТАВЛЯЕТ
- А) в течении 24 часов
  - Б) в срок не более 3-х дней
  - В) не реже 1 раза в 10 дней
  - Г) не реже 1 раза в месяц
4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ, ИМЕЮЩИЕ ОСТАТОЧНЫЙ СРОК ГОДНОСТИ МЕНЕЕ ГОДА ДОЛЖНЫ БЫТЬ
- А) использованы в максимально короткие сроки (в течение 6 месяцев)
  - Б) учтены на бумажном носителе или в электронном виде с архивацией
  - В) перемещены в карантинную зону для хранения лекарственных средств

### **1.6. Соблюдение требований к изготовлению лекарственных препаратов**

Изготовление лекарственных препаратов по рецептам и требованиям лечебно-профилактических учреждений осуществляется в рамках фармацевтической деятельности по правилам изготовления лекарственных средств. Лекарственные препараты могут изготавливаться в обычных условиях (для внутреннего или наружного применения) или в асептических условиях (инъекционные растворы и стерильные лекарственные средства для местного, наружного и внутреннего применения). Стерильные лекарственные препараты чаще изготавливаются для неотложного и целевого использования в медицинских организациях. Ассортимент лекарственных препаратов, подлежащих изготовлению, определяется аптечной организацией с учетом сложившейся потребности и на основании поступающей рецептуры или требований медицинской организации. Для удобства, в работе аптечной организации оформляется внутренний приказ,

утверждающий номенклатуру изготавливаемых экстемпоральных лекарственных препаратов.

Приказом Минздрава России от 26.10.2015 № 751н (далее по тексту – приказ МЗ РФ № 751н) утверждены правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность. Данный приказ отражает не только особенности изготовления различных лекарственных форм и состав наиболее часто используемых прописей лекарственных препаратов, он также устанавливает требования к их оформлению, контролю качества и отпуску из аптек, допустимые отклонения и погрешности в массе, объеме, концентрации при изготовлении лекарственных препаратов, содержит рабочие таблицы с указанием коэффициентов, плотности и др. показателей, устанавливает требования к условиям стерилизации изготовленных лекарственных препаратов.

При изготовлении лекарственных препаратов используются фармацевтические субстанции, включенные в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения и различные вспомогательные вещества, необходимые для придания соответствующей лекарственной формы.

Фармацевтические субстанции в заводской фасовке хранятся в аптеке в соответствии с условиями, указанными на упаковке. Для работы в ассистентской или ассистентской – асептической комнате каждая субстанция помещается в штанглас (банка или флакон с притертой пробкой), на котором указывается:

- наименование лекарственного средства,
- дата заполнения штангласа лекарственным средством,
- дата окончания срока годности (годен до \_\_\_\_),
- подпись лица, заполнившего штанглас,
- подпись лица, подтверждающего, что в штангласе содержится именно указанное лекарственное средство.

На штангласах с лекарственными средствами, предназначенными для изготовления растворов для инъекций и инфузий, дополнительно указывается «Для инъекций».

Штангласы с жидкими лекарственными средствами обеспечиваются каплемерами или пипетками. Число капель в определенном объеме или массе обозначается на штангласе.

Вспомогательные вещества, используемые для изготовления экстемпоральных лекарственных препаратов, не обладают фармакологической активностью, не относятся к лекарственным средствам и не подлежат государственной регистрации, поэтому качество

вспомогательных веществ должно отвечать требованиям соответствующих фармакопейных статей, ГОСТ, ОСТ и ТУ.

Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов, утвержденные приказом МЗ РФ № 751н от 26.10.2015, не содержат требований к вспомогательным веществам, подразумевают использование вспомогательных веществ, по степени чистоты предназначенные для фармацевтического производства или, в исключительных случаях, для пищевого производства. Возможность допуска вспомогательных веществ для экстемпорального производства определяется при входном контроле качества вспомогательных веществ при их приемке в аптеке. Если в нормативном документе, регламентирующем требования к изготовлению лекарственного препарата, не содержится конкретных наименований вспомогательных веществ и описываются общие правила изготовления экстемпоральных лекарственных форм, то используется лактозы моногидрат с качеством для фармацевтического производства.

Необходимо помнить, что в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» не допускается изготовление аптечными организациями лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации (внесенных в Государственный Реестр лекарственных средств).

В условиях аптек регламентирован процесс изготовления следующих видов лекарственных форм:

## **1. Твердые.**

1.1. Лекарственные препараты в форме порошков (далее – порошок) могут быть: простыми (состоящими из одного ингредиента); сложными (состоящими из двух и более ингредиентов); дозированными (разделенными на отдельные дозы); недозированными (неразделенными на отдельные дозы).

1.2. Лекарственный препарат в форме тритурации гомеопатической представляет собой твердую лекарственную форму в виде порошка, состоящего из одного или нескольких измельченных активных компонентов и (или) их разведений со вспомогательным веществом. В качестве вспомогательного вещества используется лактозы моногидрат (если в рецепте не указано иное).

1.3. Лекарственный препарат в форме гранул гомеопатических (далее – гомеопатические гранулы) представляет собой твердую лекарственную форму для приема внутрь в виде сфер одинакового диаметра, содержащую активный компонент (активные компоненты) в разведениях гомеопатических.

## **2. Жидкие.**

Лекарственные препараты в виде растворов на водных и неводных растворителях, микстуры, капли, водные извлечения из лекарственного растительного сырья, растворы высокомолекулярных веществ, растворы защищенных коллоидов, суспензии, эмульсии, гомеопатические растворы, разведения, смеси.

## **3. Мази.**

Лекарственные препараты в зависимости от консистенции подразделяются на собственно мази, гели, кремы, пасты и линименты. В зависимости от типа дисперсной системы мази также бывают гомогенными (сплавы, растворы), гетерогенными (суспензионные и эмульсионные) и комбинированными.

## **4. Суппозитории.**

Особые требования, направленные на сведение к минимуму риска загрязнения их микроорганизмами и механическими частицами, предъявляются к изготовлению лекарственных форм в асептических условиях (растворов для инъекций и инфузий, офтальмологических лекарственных форм и лекарственных форм, предназначенных для лечения новорожденных детей и детей до 1 года, лекарственных форм с антибиотиками).

Изготовление всех видов лекарственных препаратов осуществляется в условиях, отвечающих санитарно-эпидемиологическим требованиям, указанных в частях 1.2., 1.3., 1.4 настоящего руководства.

Изготовление лекарственных препаратов в виде внутриаптечной заготовки и фасовки осуществляется по усмотрению руководителя производственной аптеки или провизора-технолога и зависит от количества поступающих требований-накладных от медицинских организаций, номенклатуры выписываемых прописей, и может выполняться с целью оптимизации производственных процессов в аптеке. При изготовлении концентрированных растворов, полуфабрикатов, лекарственных препаратов в виде внутриаптечной заготовки и фасовке лекарственных препаратов оформляется журнал лабораторных и фасовочных работ (на бумажном носителе или в электронном виде) с указанием следующих сведений:

- дата и порядковый номер проведения контроля выданного в работу лекарственного средства (сырья);
- номер серии;
- наименование лекарственного средства (сырья), единица измерения, количество, розничная цена, сумма розничная (в том числе стоимость посуды);

- порядковый номер расфасованной продукции, единица измерения, количество, розничная цена, сумма розничная, в том числе для таблетированных лекарственных препаратов, лекарственных препаратов в форме порошков, дозированных жидких лекарственных форм, отклонение;
- подпись лица, расфасовавшего лекарственное средство (сырье);
- подпись лица, проверившего расфасованное лекарственное средство (сырье), дата и номер анализа.

Особые требования, направленные на сведение к минимуму риска загрязнения их микроорганизмами и механическими частицами, предъявляются к изготовлению лекарственных форм в асептических условиях (растворов для инъекций и инфузий, офтальмологических лекарственных форм и лекарственных форм, предназначенных для лечения новорожденных детей и детей до 1 года, лекарственных форм с антибиотиками).

При изготовлении данных лекарственных форм **ЗАПРЕЩАЕТСЯ**:

- одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких инъекционных и инфузионных растворов, содержащих лекарственные средства с различными наименованиями или лекарственные средства одного наименования в разных концентрациях;

- изготавливать инъекционные и инфузионные растворы при отсутствии данных о химической совместимости входящих в них лекарственных средств, технологии и режиме стерилизации, а также при отсутствии методов контроля качества, установленных ФС, ОФС или в случае их отсутствия – документа в области контроля качества;

- превышать 3-х часовой интервал времени от начала изготовления инъекционного и инфузионного раствора до стерилизации;

- нарушать установленные требования к режимам стерилизации;

- стерилизовать растворы объемом более 1 литра;

- проводить повторная стерилизацию инъекционных и инфузионных растворов.

Приготовленные флаконы с растворами после укупорки до стерилизации маркируются путем надписи (штамповки на крышке) или с использованием металлических жетонов с указанием наименования и концентрации.

Режимы стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных инъекционных и инфузионных растворов, а также вспомогательных материалов и посуды регистрируются в журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов, оформленном по следующей форме:

**Журнал регистрации режима стерилизации  
исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных  
препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов**

Дата	N п/п	№ рецепта или требо- вания	Наимено- вание материала, подлежа- щего стерили- зации	Количество исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов	Условия стерилизации		Термо- тест	Подпись лица, прово- дившего стерили- зацию
					темпе- ратура	время *		
1	2	3	4	5	6	7	8	9

\*Указывается время начала и окончания стерилизации.

Контроль параметров и эффективности термических методов стерилизации осуществляется с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов.

Журнал стерилизации должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя аптеки и печатью организации. Заполненные журналы хранятся 1 год.

### ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ

1. В чем особенность формирования ассортимента лекарственных препаратов аптечного изготовления?
2. Какие требования необходимо соблюдать при изготовлении лекарственных форм в асептических условиях?
3. Что подлежит стерилизации при изготовлении лекарственных форм?

### ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(Выберите один правильный ответ)

1. НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ, УТВЕРЖДАЮЩИЙ ПРАВИЛА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
  - А) приказ Минздрава России от 26.10.2015 № 751н
  - Б) приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 № 305
  - В) приказ Минздрава России от 16.07.1997 № 214
2. ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИЙ ЗАПРЕЩАЕТСЯ
  - А) маркировать флаконы до стерилизации (наносить надписи на крышке)
  - Б) стерилизовать растворы объемом менее 1 литра
  - В) соблюдать 3-х часовой интервал времени от начала изготовления инъекционного и инфузионного раствора до стерилизации
  - Г) повторно стерилизовать инъекционные и инфузионные растворы

3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ДОЛЖНЫ БЫТЬ
- А) произведены на территории РФ
  - Б) включены в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения
  - В) утверждены приказом руководителем аптечной организации
  - Г) со сроком годности более одного года
4. СРОК ХРАНЕНИЯ ЖУРНАЛОВ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФАСОВОЧНЫХ РАБОТ, СТЕРИЛИЗАЦИИ И РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ СТАДИЙ ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИЙ СОСТАВЛЯЕТ
- А) 1 год
  - Б) 3 года
  - В) 5 лет

## РАЗДЕЛ 2. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ

Важным фактором, определяющим качество лекарственных препаратов, изготовленных в аптеке, является постановка и проведение внутриаптечного контроля на всех этапах - от поступления фармацевтической субстанции в аптеку, до отпуска готовой лекарственной формы по требованиям отделений или по рецепту врача. В настоящее время порядок проведения всех видов контроля утвержден Приказом МЗ РФ № 751н от 26.10.2015 «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» (далее по тексту Приказ МЗ РФ № 751н) и приказом Минздрава РФ от 16.07.1997 № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)» (далее по тексту Приказ № 214). В данном случае, при выполнении видов контроля, описанных одновременно в данных нормативных документах, приоритетными для практического использования в аптечной организации являются требования Приказа МЗ РФ № 751н.

Качество изготовленного лекарственного препарата определяется его соответствием требованиям фармакопейной статьи, общей фармакопейной статьи, либо в случае их отсутствия – иного документа в области контроля качества, содержащего требования и методы определения качества изготовленных лекарственных препаратов. *(В случае отсутствия методов контроля качества лекарственных препаратов, установленных фармакопейной статьей, общей фармакопейной статьей или документа в области контроля качества, изготовление лекарственных форм, предназначенных для применения у новорожденных детей и детей до 1 года, осуществляется под наблюдением провизора-аналитика или провизора, выполняющего контрольные функции при изготовлении и отпуске лекарственных препаратов).*

Основным нормативным документом, который устанавливает требования к качеству лекарственных средств, является Государственная Фармакопея (ГФ), которая направлена на унификацию и стандартизацию испытаний и норм, обеспечивающих надлежащее качество лекарственных средств. Фармакопея содержит общие статьи (ОФС), где подробно описаны различные методы анализа конкретной лекарственной формы (растворов, порошков, мазей и т.д.), описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственных средств, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам. Также в Фармакопее



содержатся частные фармакопейные статьи (ФС), где указаны показатели качества и методы контроля качества фармакопейного стандартного образца лекарственного средства.

Чтобы обеспечить правильное выполнение всех видов контроля, для провизора-аналитика должно быть оборудовано специальное рабочее место, оснащенное необходимым набором оборудования, приборами и реактивами, а также обеспечено нормативными документами, справочной литературой. Перечень средств измерений и испытательного оборудования, применяемого для аналитических работ, лабораторной посуды, вспомогательных материалов, инструментов, приспособлений, а также необходимых в работе титрованных растворов, реактивов и индикаторов указаны в приложении А к Приказу № 214. Руководитель аптеки должен обеспечить исправность и точность средств измерений, используемых при изготовлении и контроле качества лекарств.

Функции по обеспечению аптеки титрованными растворами, реактивами и индикаторами возложены на провизора-аналитика.

Приготовление, хранение и срок годности титрованных растворов и индикаторов приведены в ГФ XIV издания. Реактивы готовятся в контрольно-аналитической лаборатории (аккредитованных центрах контроля качества) и приобретаются по мере необходимости.

Титрованные растворы хранят в плотно закрытых стеклянных бутылках (лучше с притертыми пробками), в защищенном от света месте. Растворы йода, йодмоноклорида, калия бромата, калия перманганата, натрия нитрита, серебра нитрата – в склянках темного стекла. Растворы натра едкого и натрия тиосульфата – тщательно защищенными от действия углекислоты воздуха. Титрованные растворы следует получать в контрольно-аналитической лаборатории: 0,1 моль/л – не реже 1 раза в месяц; 0,02 моль/л – не реже 1 раза в 2 недели (за исключением 0,02 моль/л и 0,01 моль/л раствора йода и 0,02 моль/л раствора натра едкого, которые используют свежеприготовленными).

Внутриаптечный контроль качества изготавливаемых и изготовленных лекарственных препаратов осуществляется посредством:

- приемочного контроля;
- письменного контроля;
- опросного контроля;
- органолептического контроля;
- физического контроля;
- химического контроля;
- контроля при отпуске лекарственных препаратов.

Все изготовленные лекарственные препараты подлежат обязательному письменному, органолептическому и контролю при отпуске.

С целью оценки качества изготовленных лекарственных средств применяются два термина: «удовлетворяет» или «не удовлетворяет» требованиям действующей фармакопеи и нормативных документов. При этом, для аптечных организаций, занимающихся изготовлением экстемпоральных лекарственных форм Приказом МЗ РФ № 751н предусмотрены допустимые отклонения в массе, объеме, концентрации, а также погрешности измельчения при изготовлении лекарственных препаратов для медицинского применения. При выполнении внутриаптечного контроля качества необходимо учитывать допустимые отклонения и своевременно проводить корректирующие мероприятия, способствующие улучшению качества изготовленных лекарственных форм.

## **2.1. Приемочный контроль**

Все поступающие лекарственные средства (независимо от источника их поступления) подлежат приемочному контролю. Проведение приемочного контроля препятствует поступлению в аптечную организацию недоброкачественных лекарственных средств, используемых для изготовления лекарственных препаратов, а также некачественных упаковочных материалов.

Приемочный контроль заключается в проверке лекарственных средств, в том числе фармацевтических субстанций, используемых для изготовления лекарственных препаратов, на соответствие требованиям по показателям: «Описание»; «Упаковка»; «Маркировка», а также проверке правильности оформления расчетных документов (счетов) и наличия документов, подтверждающих качество.

Контроль по показателю «Описание» проводится для лекарственных средств, где отсутствует контроль вскрытия, при этом проверяется внешний вид, агрегатное состояние, цвет, запах в соответствии с указаниями фармакопейной статьи, нормативного документа или инструкции по применению лекарственного препарата.

При проверке по показателю «Упаковка» обращается внимание на целостность упаковки и её соответствие физико-химическим свойствам лекарственного средства. Например, светочувствительные лекарственные препараты должны поступать в упаковке, предотвращающей попадание естественного или искусственного освещения на лекарственное средство; термолабильные лекарственные препараты должны поступать в аптеку в специальных термоконтейнерах, снабженных термоиндикаторами и т.д.

При контроле по показателю «Маркировка» проверяется наличие:

- на первичной упаковке хорошо читаемым шрифтом на русском языке должны быть указаны: наименование лекарственного средства (международное непатентованное, или группировочное, или химическое, или торговое наименование), номер серии, срок годности, дозировка или концентрация, объем, активность в единицах действия или количество доз;

- на вторичной (потребительской) упаковке хорошо читаемым шрифтом на русском языке должны быть указаны: наименование лекарственного средства (международное непатентованное, или группировочное, или химическое и торговое наименования), наименование производителя, номер серии, номер регистрационного удостоверения, срок годности, способ применения, дозировка или концентрация, объем, активность в единицах действия либо количество доз в упаковке, лекарственная форма, условия отпуска, условия хранения, предупредительные надписи;

- на первичной упаковке фармацевтических субстанций хорошо читаемым шрифтом на русском языке должны быть указаны: наименование фармацевтической субстанции (международное непатентованное, или группировочное, или химическое и торговое наименования), наименование производителя, номер серии и дата изготовления, единица измерения, количество в упаковке, срок годности и условия хранения;

- на транспортной таре, в которую помещено лекарственное средство, должна быть нанесена информация о наименовании, серии и сроке годности лекарственного средства, дате выпуска, количестве вторичных (потребительских) упаковок, наименовании и местонахождении производителя, условиях хранения и перевозки, необходимые предупредительные надписи и манипуляторные знаки;

- листовки-вкладыша на русском языке в упаковке.

На этикетках упаковки с лекарственными веществами, предназначенными для изготовления растворов для инъекций и инфузий, должно быть указание «Годен для инъекций». Упаковки с наркотическими лекарственными средствами обязательно должны иметь контроль вскрытия и дополнительно оформляются двойной красной полосой.

*Корректирующие мероприятия.* В случае возникновения сомнений в качестве или нарушении требований по одному из показателей, лекарственные средства с обозначением «Забраковано при приемочном контроле» перемещаются в карантинную зону помещения хранения изолированно от других лекарственных средств. Образцы таких упаковок направляются в аккредитованную испытательную лабораторию (центр) для проведения дополнительных испытаний. Использование всей, забракованной при приемочном контроле, партии запрещается до получения результатов испытаний.

## ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ

1. На что обращают внимание при проведении приемочного контроля по показателю «Маркировка»?
2. Как показатель «Упаковка» влияет на качество поступающих лекарственных средств?
3. Сколько хранятся забракованные на приемочном контроле лекарственные средства?

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(Выберите один правильный ответ)

1. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРИЕМОЧНОГО КОНТРОЛЯ НЕ ПРОВЕРЯЕТСЯ
  - А) целостность упаковки
  - Б) правильность оформления приходных документов
  - В) подлинность действующего вещества, содержащегося в субстанции
  - Г) наличие серии и срока годности на упаковке
2. ПРОВЕРКЕ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «ОПИСАНИЕ» НЕ ПОДЛЕЖАТ
  - А) лекарственные средства, сопровождаемые документами о соответствии качества
  - Б) лекарственные средства маркированные кодом Data matrix
  - В) готовые лекарственные препараты
  - Г) упаковки, на которых имеется контроль вскрытия
3. В СЛУЧАЕ НЕСООТВЕТСТВИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «УПАКОВКА» (НАРУШЕНА ЦЕЛОСТНОСТЬ) НЕОБХОДИМО
  - А) утилизировать лекарственное средство
  - Б) переместить несоответствующие упаковки в карантинную зону
  - В) устранить несоответствие, разместив лекарственное средство в упаковку, согласно его физико-химических свойств
  - Г) направить информацию о несоответствии качества в Росздравнадзор

### 2.2. Письменный контроль

При изготовлении лекарственных форм по рецептам и требованиям лечебных организаций для контроля выполненных сотрудниками действий оформляются паспорта письменного контроля (ППК). Все записи в ППК должны быть сделаны разборчивым почерком или должны быть легко читаемы.

Все расчеты для изготовления лекарственного препарата (по количеству взятых субстанции) производятся до изготовления лекарственной формы и записываются на обратной стороне паспорта.

Паспорт письменного контроля заполняется сразу после изготовления лекарственного препарата, с указанием лекарственных средств на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций

В паспорте обязательно должны быть указаны следующие сведения:

- дата изготовления лекарственного препарата;
- номер рецепта или требования;
- наименование медицинской организации;
- название отделения (при наличии);
- номер серии, количество в серии – для лекарственных препаратов в виде внутриаптечной заготовки;
- наименования взятых лекарственных средств и их количества;
- при изготовлении порошков, суппозиториев указываются общая масса, количество и масса отдельных доз;
- концентрация и объем (или масса) изотонирующего вещества, добавленного в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий;
- в случае использования концентрированных растворов указываются их состав, концентрация и взятый объем;
- при изготовлении гомеопатических лекарственных форм указываются гомеопатические названия последовательно взятых лекарственных средств, степень взятых гомеопатических разведений или гомеопатических субстанций, число доз.

В паспорте следует указывать формулы расчета и использованные при этом коэффициенты водопоглощения для лекарственного растительного сырья, коэффициенты увеличения объема растворов при растворении лекарственных веществ, коэффициенты замещения при изготовлении суппозиториев.

***Дополнительно, не только в паспортах письменного контроля, но и на оборотной стороне рецепта на лекарственный препарат должны быть указаны:***

- общая суппозиторная масса,
- концентрация и объем (или масса) изотонирующего вещества, добавленного в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий,
- количество наркотических средств, психотропных, ядовитых, сильнодействующих веществ и иных лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету, содержащихся в изготовленной лекарственной форме.

ППК заверяется подписями сотрудников изготовивших, расфасовавших и проверивших лекарственную форму. В случае изготовления лекарственной формы практикантом в ППК ставится также подпись лица, ответственного за

производственную практику. Оформление паспорта письменного контроля обязательно даже в том случае, если лекарственные формы изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицом. В этом случае паспорт заполняется в процессе изготовления лекарственной формы.

Если проведен полный химический контроль качества лекарственного средства провизором-аналитиком, то на паспорте дополнительно проставляется номер анализа и подпись провизора-аналитика.

Изготовленные лекарственные средства, рецепты и заполненные паспорта письменного контроля передаются на проверку провизору, выполняющему контрольные функции при изготовлении и отпуске лекарственных средств («провизор-технолог»). Контроль заключается в проверке соответствия записей в паспорте письменного контроля прописи в рецепте, правильности произведенных расчетов.

Корректирующие мероприятия. В случае выявления недочетов в оформлении паспорта письменного контроля (неверно указано количество использованных лекарственных веществ, используемые формулы, последовательность действий и т.д.) не допускаются исправления и внесение записей поверх ошибочных. Дополнительно провизор-аналитик (провизор-технолог) проводит опросный контроль фармацевта, который позволяет определить правильность изготовления лекарственной формы и ППК оформляется повторно.

## **ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ**

1. Какие сведения должны быть указаны в паспорте письменного контроля?
2. Какие лекарственные средства подлежат предметно-количественному учету?
3. В чем заключается контроль провизора-технолога?

## **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

(Выберите один правильный ответ)

1. РАСЧЕТЫ ПО КОЛИЧЕСТВУ ВЗЯТЫХ СУБСТАНЦИЙ ВНОСЯТСЯ В ПАСПОРТ ПИСЬМЕННОГО КОНТРОЛЯ
  - А) после изготовления лекарственной формы
  - Б) в процессе изготовления лекарственной формы
  - В) до изготовления лекарственной формы
  - Г) наличие серии и срока годности на упаковке
2. НА ОБРАТНОЙ СТОРОНЕ РЕЦЕПТА ДОПОЛНИТЕЛЬНО УКАЗЫВАЮТ
  - А) наименования взятых лекарственных средств и их количества;
  - Б) концентрация и объем (или масса) изотонирующего вещества, добавленного в глазные капли
  - В) ФИО изготовившего лекарственную форму

Г) номер анализа и подпись провизора-аналитика, в случае проведения полного химического контроля лекарственной формы

### 3. ПИСЬМЕННОМУ КОНТРОЛЮ ПОДЛЕЖАТ

А) все изготовленные лекарственные формы

Б) лекарственные формы, содержащие наркотические средства, психотропные, ядовитые, сильнодействующие вещества и иные лекарственные средства, подлежащие предметно-количественному учету

В) стерильные лекарственные формы для инъекций и инфузий

Г) лекарственные формы, изготовленные по рецептам

### 2.3. Опросный контроль

Проводится провизором, назначенным руководителем аптеки и выполняющим контрольную функцию (провизором-аналитиком, провизором-технологом). Провизор называет первое входящее в состав лекарственного препарата лекарственное средство, (в лекарственных препаратах сложного состава называет также его количество), после чего фармацевт или провизор, изготовивший лекарственную форму, перечисляет все иные используемые лекарственные средства и их количества. При использовании концентрированных растворов фармацевт (провизор) должен также указать их состав и концентрацию.

Опросный контроль проводится выборочно, после изготовления фармацевтом (провизором) не более пяти лекарственных форм.

### ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ

1. Для чего проводится опросный контроль?
2. Какие параметры характеризуют концентрат вещества?
3. Кто осуществляет контрольную функцию?

### ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(Выберите один правильный ответ)

1. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОПРОСНОГО КОНТРОЛЯ, ПРОВИЗОР НАЗЫВАЕТ ВЕЩЕСТВА, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
  - А) все, кроме одного
  - Б) только первое
  - В) первые два
  - Г) весь состав
2. ПРОВЕДЕНИЕ ОПРОСНОГО КОНТРОЛЯ ВОЗМОЖНО, ПРИ УСЛОВИИ, ЧТО ФАРМАЦЕВТ (ПРОВИЗОР), ИЗГОТОВИЛ
  - А) не более двух лекарственных форм

- Б) не более четырех лекарственных форм
- В) не более пяти лекарственных форм
- Г) только одну лекарственных форм

3. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОПРОСНОГО КОНТРОЛЯ ПРОВИЗОР (ФАРМАЦЕВТ) КРОМЕ СОСТАВА УКАЗЫВАЕТ И КОНЦЕНТРАЦИЮ, ВХОДЯЩИХ В ЛЕКАРСТВЕННУЮ ФОРМУ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- А) когда использует в процессе изготовления концентрированные растворы
- Б) когда изготовил пять лекарственных форм и более
- В) когда изготовил только жидкие лекарственные формы
- Г) когда изготовил только твердые лекарственные формы

## 2.4. Органолептический контроль

Органолептический контроль является обязательным видом контроля. Показатели, подлежащие контролю, зависят от вида лекарственной формы.

Методика проведения основана на определении показателей качества с использованием органов чувств – зрения, обоняния, слуха, осязания, вкуса. Точность и достоверность такой оценки зависят от квалификации, навыков и способностей работника, а также от условий проведения анализа.

Жидкая лекарственная форма (растворы) – при проведении органолептического контроля проверяется по показателю «Описание», при этом проводится контроль соответствия требованиям нормативных документов по следующим параметрам.

1). *Внешний вид* – проверяется цветность, прозрачность и мутность растворов путем визуального сравнения исследуемой жидкой лекарственной формы с растворителем. Раствор считается бесцветным и (или) прозрачным, если он не отличается по цвету и (или) прозрачности от растворителя, который является эталоном. При определении цветности сравнение раствора с растворителем проводят на матово-белом фоне, прозрачность и степень мутности определяют на черном фоне.

2). *Запах* – методика проверки в нормативных документах для жидких лекарственных форм отсутствует, поэтому данный показатель может быть применим только для определения компонентов, имеющих характерный запах, указанный в нормативных документах. В качестве эталона отсутствия запаха используется вода.

3) *Однородность смешивания и отсутствие механических включений* – в процессе изготовления визуально проверяется равномерность смешивания компонентов раствора и отсутствие нерастворившихся частиц.



Жидкие лекарственные формы, предназначенные для детей, выборочно проверяются на вкус.

Твердые лекарственные формы (порошки) – при проведении проверки по показателю «Описание» указывают физические свойства - кристаллический (с описанием размера и формы кристаллов) или аморфный порошок, контролируют на соответствие цвета и запаха смеси по цвету и запаху входящих ингредиентов, а также проводят анализ на однородность и сыпучесть. Испытание на наличие или отсутствие запаха в порошках производят сразу после вскрытия упаковки, для этого примерно 0,1г препарата равномерно распределяют на часовом стекле диаметром 5-7см и через 1 минуту определяют запах на расстоянии 3-5 см. Однородность порошков определяют визуально в процессе изготовления следующим способом: порошок собирают в центр ступки, надавливают пестиком, рассматривают невооруженным глазом на расстоянии 25 см, при этом не должно быть отдельных частиц, блесток или вкраплений.

В суспензиях при проведении органолептического контроля проверяют однородность, цвет, запах, однородность частиц дисперсной фазы и равномерность их распределения по всему объему (массе) суспензии. После взбалтывания суспензия должна представлять собой жидкость с однородно распределенными в ней частицами, поэтому специфическим показателем суспензии является ресуспендируемость, т.е. при наличии осадка в суспензии должно восстанавливаться равномерное распределение частиц по всему объему. У препаратов для внутреннего применения время ресуспендирования должно быть не более 1 мин., для капель глазных рекомендуемое время ресуспендирования – не более 30 секунд.

Эмульсии проверяют на стадии изготовления для получения лекарственного препарата высокого качества. Основными характеристиками качества являются цвет и однородность. В зависимости от концентрации дисперсной фазы эмульсии могут быть слегка опалесцирующими, мутными, непрозрачными, молочно-белого цвета, различной консистенции. Эмульсия не должна расслаиваться при центрифугировании, нагревании до 50°С и при низкой температуре, однородность эмульсии исследуют под микроскопом.

Мази при проведении органолептического контроля проверяют по внешнему виду (представляют собой субстанцию мягкой консистенции), цвету и запаху. Мази должны быть однородными, не должны иметь прогорклого запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегации частиц, фазового расслоения, коагуляции).

Органолептический контроль осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня с учетом различных видов изготовленных лекарственных форм. Результаты органолептического

контроля лекарственных форм регистрируются в Журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств, оформленном по форме, указанной в разделе 2.6..

*Корректирующие мероприятия.* В случае выявления несоответствия различных показателей при проведении органолептического контроля считается, что изготовленная лекарственная форма не удовлетворяет требованиям качества, так как изменение внешнего вида лекарственных средств может быть связано с нарушениями при хранении или перевозке фармацевтических субстанций и, возможно, является причиной изменения химического состава веществ в результате различных процессов. Такая лекарственная форма не подлежит отпуску, провизор-аналитик (провизор-технолог) проверяет весь технологический процесс (от всех субстанций до технологии изготовления). Если обнаружены некачественные ингредиенты, то они перемещаются в карантинную зону и принимается решение о возможности дальнейшего использования или уничтожении. Если фармацевт допустил нарушение при изготовлении лекарственной формы, то проводится корректировка действий и лекарственная форма изготавливается повторно.

## **ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ**

1. В чем особенность проведения органолептического контроля?
2. Какие показатели проверяются в жидких лекарственных формах при проведении органолептического контроля?
3. В каком случае применяются корректирующие мероприятия?

## **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

(Выберите один правильный ответ)

### **1. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ НА ВКУС ПРОВЕРЯЮТСЯ**

- А) все лекарственные формы для приема внутрь
- Б) жидкие лекарственные формы для внутреннего применения, изготовленные для детей
- В) лекарственные формы для внутреннего применения, содержащие наркотические средства, психотропные, ядовитые, сильнодействующие вещества
- Г) все лекарственные формы для новорожденных и детей до 1 года

## 2. ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОВОДИТСЯ

- А) выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня с учетом различных видов изготовленных лекарственных форм
- Б) выборочно, после изготовления фармацевтом (провизором) не более пяти лекарственных форм
- В) для всех лекарственных форм, изготовленных в аптечной организации
- Г) выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов изготовленных лекарственных форм, но не менее 3% от их количества за день

## 3. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НЕ ПРОВЕРЯЕТСЯ

- А) однородность
- Б) сыпучесть
- В) растворимость
- Г) цвет

### 2.5. Физический контроль

Физический контроль заключается в проверке общей массы или объема лекарственного препарата, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в лекарственный препарат. Также при проведении данного вида контроля проверяется качество укупорки изготовленных лекарственных препаратов.

Физический контроль обязательно осуществляется в отношении лекарственных форм:

- суппозитории;
- инъекционные гомеопатические растворы и настойки гомеопатические матричные.
- изготовленные в виде внутриаптечной заготовки в количестве не менее трех упаковок каждой партии (в том числе, фасовка промышленной продукции и гомеопатических лекарственных средств)
- предназначенных для применения у детей в возрасте до 1 года,
- содержащих наркотические средства, психотропные и сильнодействующие вещества.

Лекарственные препараты, изготовленные по рецептам или требованиям, подлежат физическому контролю выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов изготовленных лекарственных форм, но не менее 3% от их количества за день.

В отношении лекарственных препаратов, требующих стерилизации, проводится физический контроль каждой серии – после расфасовки до их стерилизации в количестве не менее пяти флаконов (бутылок).

Обязательному физическому контролю при поступлении в аптеку подлежат гранулы сахарные, при этом проводится не менее двух определений количества гранул в одном грамме.

Гранулы гомеопатические, изготовленные в виде внутриаптечной заготовки, подвергаются контролю распадаемости выборочно, но не менее 10% от общего числа изготовленных за месяц серий. В отношении каждой серии проводится не менее 3-х определений.

В соответствии с приказом Минздрава № 751н допускаются отклонения в массе приготовленных порошков или в объеме изготовленных растворов:

Результаты физического контроля изготовленных лекарственных препаратов регистрируются в Журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств, оформленном по установленной форме, указанной в разделе 2.6.

#### Допустимые отклонения в массе отдельных доз порошков\*

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	± 15
Свыше 0,1 до 0,3	± 10
Свыше 0,3 до 1	± 5
Свыше 1 до 10	± 3
Свыше 10 до 100	± 3
Свыше 100 до 250	± 2
Свыше 250	± 0,3

\* Отклонения допускаются и при фасовке порошковыми дозаторами.

#### Допустимые отклонения в общем объеме жидких лекарственных форм при изготовлении массо-объемным методом

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
До 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 50	± 4
Свыше 50 до 150	± 3
Свыше 150 до 200	± 2
Свыше 200	± 1

Корректирующие мероприятия. В случае отклонения массы или объема более допустимых пределов следует привести дозирование лекарственной формы к норме.

## ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ

1. Какие лекарственные формы обязательно подлежат физическому контролю?
2. Где регистрируются результаты физического контроля?
3. Особенности контроля гомеопатических средств?

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(Выберите один правильный ответ)

### 1. ФИЗИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ПРОВЕРКЕ

- А) качественного или количественного содержания действующих веществ с использованием физических величин (растворимость, плотность, температура плавления и др.)
- Б) показателей качества с использованием физических возможностей провизора-аналитика – зрения, обоняния, слуха, осязания, вкуса
- В) общей массы или объема лекарственного препарата, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в лекарственный препарат

### 2. ФИЗИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОВОДИТСЯ

- А) выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня с учетом различных видов изготовленных лекарственных форм
- Б) выборочно, после изготовления фармацевтом (провизором) не более пяти лекарственных форм
- В) для всех лекарственных форм, изготовленных в аптечной организации
- Г) выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов изготовленных лекарственных форм, но не менее 3% от их количества за день

### 3. В СЛУЧАЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ОТКЛОНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФИЗИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

- А) более чем на 1% - лекарственная форма считается неудовлетворительной
- Б) не превышающих допустимые нормативы – лекарственная форма считается удовлетворительной
- В) не превышающих допустимые нормативы – лекарственная форма подлежит корректировке
- Г) не более чем на 1% - лекарственная форма считается удовлетворительной.

## 2.6. Химический контроль

Для проведения химического контроля оборудуется специальное рабочее место, оснащенное необходимым оборудованием, приборами и реактивами, обеспеченное документами в области контроля качества и справочной литературой.

Химический контроль заключается в оценке качества изготовления лекарственных препаратов в результате качественного и количественного анализа.

1). Качественный анализ - при котором проводятся испытания на подлинность лекарственных средств или испытания на чистоту и допустимые пределы примесей (например, исследования воды, используемой для приготовления лекарственных средств).

Качественный анализ предполагает обнаружение или идентификацию компонентов анализируемого лекарственного средства. Для определения подлинности лекарственных веществ обычно используют цветные, флуоресцентные реакции и реакции осаждения.

2). Количественный анализ - при котором проводится количественное исследование лекарственных средств. В процессе количественного анализа происходит определение концентрации или массы компонента. Для количественного определения веществ в лекарственных формах используют несложные методики, исключая, как правило, длительную подготовку объектов анализа и применение сложных приборов.

В качественном и количественном анализе иногда используются одни и те же методы обнаружения, позволяющие не только установить подлинность, но также определить количественное содержание вещества. Более подробно используемые виды и методы проведения качественного и количественного анализа экстенпоральных лекарственных препаратов рассмотрены в разделе 3 данного руководства.

В аптечной организации предъявляются различные требования к проведению химического контроля в отношении экстенпоральных лекарственных препаратов, лекарственных средств и веществ, используемых для приготовления лекарственных форм.

**Полному контролю (качественному и количественному анализу) в обязательном порядке подлежат следующие лекарственные формы:**

- 1) все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение значения рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ;
- 2) все растворы для инъекций и инфузий после стерилизации, включая проверку значения рН (стабилизаторы после стерилизации проверяются лишь в случае, предусмотренном документом в области контроля качества);

- 3) стерильные растворы для наружного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения и иные стерильные растворы);
- 4) глазные капли и мази, содержащие наркотические средства, психотропные, сильнодействующие вещества. При анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации;
- 5) все лекарственные формы, предназначенные для лечения новорожденных детей и детей до 1 года;
- 6) растворы атропина сульфата и кислоты хлористоводородной (для внутреннего применения), растворы серебра нитрата;
- 7) все концентрированные растворы, тритурации, кроме гомеопатических тритураций;
- 8) лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки каждой серии, кроме гомеопатических лекарственных препаратов;
- 9) стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций и инфузий;
- 10) буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель;
- 11) концентрация спирта этилового при разведении, а также в случае возникновения сомнений в качестве спирта этилового при его поступлении в аптечную организацию, к индивидуальному предпринимателю;
- 12) инъекционные гомеопатические растворы;
- 13) лекарственные формы, изготовленные по рецептам и требованиям, в количестве не менее 3-х лекарственных форм при работе в одну смену с учетом различных видов лекарственных форм (особое внимание обращают на лекарственные формы для детей, применяемые в офтальмологической практике, содержащие наркотические и ядовитые средства, растворы для лечебных клизм).

В порядке исключения, сложные по составу лекарственные формы для новорожденных детей или гомеопатические лекарственные средства, не имеющие методик качественного и количественного анализа, изготавливаются под наблюдением провизора-аналитика или провизора-технолога.

При отсутствии методик количественного анализа лекарственных форм для новорожденных, эти лекарственные формы должны быть подвергнуты качественному анализу. Допускается также проведение только качественного анализа (без определения количественного содержания вещества) в отношении следующих лекарственных средств и экстемпоральных лекарственных препаратов (таблица 7):

**Качественный анализ экстемпоральных лекарственных препаратов**

<b>Качественный анализ проводится <u>ОБЯЗАТЕЛЬНО!</u></b>			
<b>Предмет контроля</b>	<b>Периодичность</b>	<b>Проверяемые показатели</b>	<b>Исследуемые образцы</b>
Вода очищенная	ежедневно	отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция.	Берут из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу – на каждом рабочем месте.
Вода для инъекций Вода очищенная для изготовления стерильных растворов	ежедневно	отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция, восстанавливающих веществ, солей аммония, углерода диоксида.	Берут из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу – на каждом рабочем месте.
<i><b>Вода очищенная и вода для инъекций должны ежеквартально подвергаться полному качественному и количественному анализу в испытательной (контрольно-аналитической) лаборатории.</b></i>			
Фармацевтические субстанции (в т.ч. жидкие лекарственные средства)	при наполнении штангласов (штангласов с пипетками) в ассистентской комнате	подлинность	Берут при перемещении фармацевтических субстанций из помещений хранения в ассистентскую комнату
Концентрированные растворы* (в т.ч. гомеопатические)	при заполнении бюреточной установки (штангласа)	подлинность	Берут после изготовления раствора перед каждым заполнением бюреточной установки (штангласа) в ассистентской комнате
Лекарственные средства, поступившие в аптеку	в случае возникновения сомнения в их качестве	подлинность	Берут при проведении приемочного контроля
Лекарственные средства промышленного производства	каждая расфасованная партия	подлинность	Расфасованные в аптеке
<b>Качественный анализ проводится <u>выборочно</u></b>			
Лекарственные препараты различных лекарственных форм, изготовленные фармацевтом (провизором)	в течение рабочего дня, но не менее 10% от общего количества изготовленных <u>каждым</u> фармацевтом лекарственных препаратов	подлинность	Кроме гомеопатических, проверке подвергаются различные виды лекарственных форм (особое внимание обращается на лекарственные формы для детей; глазные лекарственные препараты или содержащие наркотические и ядовитые вещества.

\* Концентрированные растворы – это рабочие растворы лекарственных веществ определенной большей концентрации, чем эти вещества прописываются в рецептах. Они применяются в аптеках при приготовлении жидких лекарственных форм массообъемным способом. При изменении внешнего вида концентрированных растворов (цвет, прозрачность, появление мути, хлопьев, налетов, плесени и т.д.) они не допускаются к использованию.



Анализ воды очищенной и воды для инъекций проводится в соответствии с требованиями Фармакопейных статей:

**«Вода очищенная. ФС.2.2.0020.18»**

- *Хлориды*. К 10 мл воды очищенной прибавляют 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2% раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Не должно быть опалесценции.

- *Сульфаты*. К 10 мл воды очищенной прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты, разведенной 7,3% и 0,1 мл 6,1% раствора бария хлорида. В течение не менее 1 ч не должно наблюдаться помутнение.

- *Кальций и магний*. К 100 мл воды очищенной прибавляют 2 мл аммония хлорида, буферного раствора рН 10,0, 50 мг индикаторной смеси эриохрома черного Т и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата; должно наблюдаться чисто синее окрашивание раствора (без фиолетового оттенка).

**«Вода для инъекций. ФС.2.2.0019.18»**

- *Хлориды*. К 10 мл воды для инъекций прибавляют 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2% раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин. Не должно быть опалесценции.

- *Сульфаты*. К 10 мл воды для инъекций прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 7,3% и 0,1 мл 6,1% раствора бария хлорида. В течение не менее 1 ч не должно наблюдаться помутнение.

- *Кальций и магний*. К 100 мл воды для инъекций прибавляют 2 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10,0, 50 мг индикаторной смеси эриохрома черного Т и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата; должно наблюдаться чисто синее окрашивание раствора (без фиолетового оттенка).

- *Восстанавливающие вещества*. 100 мл воды для инъекций доводят до кипения, прибавляют 0,1 мл 0,02 М раствора калия перманганата и 2 мл серной кислоты, разведенной 16%, кипятят в течение 10 мин; розовое окрашивание должно сохраниться.

- *Углерода диоксид*. При взбалтывании воды для инъекций с равным объемом раствора кальция гидроксида (известковой воды) в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение 1 ч.

- *Аммоний*. Не более 0,00002%. 20 мл испытуемой воды для инъекций помещают в пробирку, прибавляют 1,0 мл щелочного раствора калия тетраiodомеркурата. Через 5 мин просматривают вдоль вертикальной оси пробирки вниз; окраска раствора по интенсивности не должна превышать окраску стандартного раствора, приготовленного одновременно таким же образом путем прибавления 1,0 мл щелочного раствора калия

тетрайодомеркура к смеси 4 мл стандартного раствора аммония и 16 мл воды, свободной от аммиака.

Результаты химического контроля воды отражаются в журнале регистрации результатов контроля воды очищенной, воды для инъекций (пронумерованном, прошнурованном, скрепленном подписью руководителя учреждения и печатью организации) в котором необходимо указать следующие сведения:

- дата получения (отгонки) воды;
- дата контроля воды;
- номер проведенного химического анализа;
- номер баллона или бюретки, из которых взята на анализ вода;
- результаты контроля на отсутствие примесей;
- показатели рН среды;
- заключение о результатах анализа воды (удовлетворяет/не удовлетворяет);
- подпись лица, проводившего анализ.

Результаты химического контроля подлинности лекарственных средств в бюреточной установке, штангласах и штангласах с пипетками отражаются в журнале регистрации результатов контроля лекарственных средств на подлинность (пронумерованном, прошнурованном, скрепленном подписью руководителя учреждения и печатью организации) в котором указывают следующие сведения:

- дата заполнения бюреточной установки, штангласа;
- порядковый номер химического анализа;
- наименование лекарственного средства;
- номер серии или номер анализа лекарственного средства производителя лекарственных средств;
- номер заполняемого штангласа;
- определяемое вещество (ион);
- результаты контроля по шкале «плюс» или «минус»;
- подписи лиц, заполнивших и проверивших заполнение.

Результаты качественного и количественного анализа экстенпоральных лекарственных препаратов (за исключением воды очищенной, воды для инъекций, лекарственных средств в бюреточной установке, штангласах и штангласах с пипетками), а также иные виды проведенного внутриаптечного контроля регистрируются в **Журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств**

Журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя аптечной организации и печатью.

**Журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств**

Дата контроля	№ п/п	№ рецепта, требования, наименование медицинской организации, выдавшей их	№ Серии*	Состав лекарственного средства: определяемое вещество или ион**	Результаты контроля				Фамилия изготовившего и расфасовавшего	Подпись проверившего	Заключение (уд. Или неуд.)***
					физического (+) или (-)	органолептического (+) или (-)	качественного (+) или (-)	полного химического (определение подлинности, формулы расчѐта, плотность, показатель преломления и т.д.)			
1	2	3	4	5	6	7		8	9	10	11

\* В графе 4 указывается номер серии внутриаптечной заготовки. Для фасовки указывается номер серии или номер анализа производителя или контрольно-аналитической (испытательной) лаборатории.

\*\* Указывается при физическом или химическом контроле лекарственных форм в следующих случаях:

- определяемое вещество (ион) указывается при качественном химическом контроле лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам,
- состав указывается при полном химическом или при физическом контроле.

Для лекарственных форм, изготовленных по требованиям лечебных организаций, графа «Состав» заполняется при всех указанных видах контроля.

\*\*\* Лекарственные средства с неудовлетворительным результатом анализа подчеркиваются цветным карандашом.

### ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ

1. Какие лекарственные формы подлежат полному контролю (качественному и количественному анализу)?
2. Где регистрируются результаты полного контроля?
3. Кто подтверждает результаты контроля?

### ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(Выберите один правильный ответ)

1. ПЕРИОДИЧНОСТЬ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ВОДЫ СОСТАВЛЯЕТ
  - А) не реже 1 раза в день - берут среднюю пробу из всех баллонов; а при подаче воды по трубопроводу – на каждом рабочем месте

- Б) ежедневно - берут из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу – на каждом рабочем месте
- В) не реже 1 раза в квартал - из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу – на каждом рабочем месте

## 2. ХИМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ

- А) качественный (подлинность) анализ
- Б) количественный (содержание действующих веществ) анализ
- В) качественный и количественный анализ
- Г) качественный и количественный анализ, включая определение содержания вспомогательных веществ в лекарственной форме

## 3. КАЧЕСТВЕННОМУ АНАЛИЗУ ПОДЛЕЖАТ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ИЗГОТОВЛЕННЫЕ ФАРМАЦЕВТОМ

- А) в течение рабочего дня, но не менее 10% от общего количества изготовленных каждым фармацевтом лекарственных препаратов
- Б) выборочно, после изготовления фармацевтом (провизором) не более пяти лекарственных форм
- В) для всех лекарственных форм, изготовленных в аптечной организации
- Г) выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов изготовленных лекарственных форм, но не менее 3% от их количества за день

### 2.7. Контроль качества стерильных растворов

К стерильным растворам аптечного изготовления относятся: растворы для инъекций и инфузий, глазные капли, офтальмологические растворы для орошений, все растворы для новорожденных детей, отдельные растворы для наружного применения.

Кроме общих требований, предъявляемых к качеству экстенпоральных лекарственных препаратов к стерильным растворам предъявляются особые требования их к качеству. Например, растворы для инъекций и инфузий проверяются в процессе их изготовления и все этапы контроля регистрируются в журнале регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления лекарственных препаратов для инъекций и инфузий:

## ЖУРНАЛ регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления растворов для инъекций и инфузий

Дата	№ п/п проведения контроля		№ рецепта или требования	Наименование и взятое количество исходных веществ (в т.ч. вода)	Наименование и объем изготовленного раствора	Подпись лица, изготовившего раствор	объем, мл	Фильтрация и фасовка (розлив)	Подпись лица, расфасовавшего раствор	Подпись лица, проводившего первичный контроль раствора на механические включения	Стерилизация			Подпись лица, проводившего вторичный контроль на механические включения	№ анализов до и после стерилизации*	Количество емкостей готовой продукции, поступившей для отпуска	Подпись лица, допустившего изготовленные лекарственные препараты к отпуску**
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11				12	13	14	15

\* Номера анализов до и после стерилизации указываются через дробь.

\*\* Допуск изготовленных растворов для инъекций и инфузий к отпуску осуществляет ответственное лицо, назначенное руководителем аптеки.

Оценка качества инъекционных и инфузионных растворов проводится до и после стерилизации по следующим показателям:

до стерилизации	после стерилизации
внешний вид	внешний вид
отсутствие механических включений	отсутствие механических включений
-	проверка номинального объема при розливе во флаконы
значение pH	значение pH, с учетом допустимых погрешностей
подлинность	подлинность
количественное содержание лекарственных средств	количественное содержание лекарственных средств
содержание изотонирующих и стабилизирующих веществ	отклонение от номинального объема
-	фиксированность укупорки
-	стерильность
-	пирогенность
-	бактериальные эндотоксины

При несоответствии одному из перечисленных требований растворы являются недоброкачественными.

Микробиологический контроль растворов, за исключением растворов индивидуального изготовления, на стерильность и испытание на пирогенность или бактериальные эндотоксины растворов для инъекций и инфузий проводится в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (таблица 5).

При изготовлении все стерильные растворы (100% емкостей с растворами) в обязательном порядке подлежат первичному и вторичному контролю на механические включения (до и после стерилизации). Механическими включениями являются посторонние подвижные нерастворимые вещества, кроме пузырьков газа, случайно присутствующие в растворах лекарственных препаратов. Растворы, изготовленные асептически (т.е. без термической стерилизации готового раствора), контролируются один раз после фасовки или стерилизующего фильтрования.

Первичный контроль осуществляется после фильтрования и фасовки изготовленного раствора до начала стерилизации. В случае обнаружения механических включений до стерилизации раствор повторно фильтруется, вновь просматривается, укупоривается, маркируется и только после этого стерилизуется.

Контроль растворов на отсутствие механических включений осуществляется провизором – технологом с использованием специального устройства, в оборудованном рабочем месте, защищенном от попадания прямых солнечных лучей. При отсутствии специального устройства допускается использование черно-белого экрана.

В зависимости от объема флаконов просматриваются одновременно от одной до пяти штук.

При проведении контроля на механические включения одновременно проверяется качество укупорки (металлический колпачок «под обкатку» не должен прокручиваться при проверке вручную и раствор не должен выливаться при опрокидывании флакона (бутылки).

При внутриаптечном контроле стерильные растворы считаются забракованными, если их качество не соответствует требованиям действующих нормативных документов по показателям: внешний вид, прозрачность, цветность, величина рН, подлинность, количественное содержание входящих веществ, а также по наличию видимых механических включений, недопустимым отклонениям от номинального объема раствора, нарушению фиксированности укупорки, нарушению действующих требований к оформлению лекарственных средств, предназначенных к отпуску.

***Повторная стерилизация растворов не допускается.***

## **ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ**

1. Какие показатели проверяются в процессе изготовления стерильных лекарственных форм?
2. В чем особенность проведения контроля на наличие механических включений?

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(Выберите один правильный ответ)

1. К СТЕРИЛЬНЫМ РАСТВОРАМ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ НЕ ОТНОСЯТСЯ

- А) глазные капли
- Б) капли в нос
- В) офтальмологические растворы для орошений
- Г) растворы для новорожденных детей

2. РАСТВОРЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ДО СТЕРИЛИЗАЦИИ НЕ ПРОВЕРЯЮТСЯ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ

- А) качественный (подлинность) анализ
- Б) количественный (содержание действующих веществ) анализ
- В) механические включения
- Г) стерильность

3. В СЛУЧАЕ ВЫЯВЛЕНИЯ НЕСООТВЕТСТВИЯ КАЧЕСТВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОНТРОЛЯ СТЕРИЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

- А) лекарственная форма считается неудовлетворительной
- Б) лекарственная форма подвергается корректирующим мероприятиям и повторной стерилизации
- В) лекарственная форма считается удовлетворительной, если показатель качества не влияет на качественное или количественное содержание действующего вещества (нарушение оформления флакона)

### 2.8. Контроль при отпуске

Контролю при отпуске лекарственных препаратов подвергаются все изготовленные лекарственные препараты, при этом проверяются следующие показатели:

1. Соответствие упаковки экстермпорального лекарственного препарата физико-химическим свойствам, входящих в него лекарственных средств.

Упаковка изготовленных лекарственных препаратов осуществляется в зависимости от формы и способа применения лекарственного препарата:

- лекарственные препараты, изготовленные в форме порошков в асептических условиях, стерильные и асептически изготовленные жидкие лекарственные формы, глазные мази упаковывают в стерильную упаковку;
- мази упаковывают в широкогорлые банки, контейнеры, тубы и другие емкости, удобные для использования;
- жидкие лекарственные формы упаковывают в плотно закрывающиеся емкости;
- суппозитории упаковывают в индивидуальную первичную упаковку и помещают во вторичную упаковку (коробку или пакет).

В процессе контроля по показателю «Упаковка» изготовленных лекарственных препаратов осуществляется проверка общего вида упаковки и правильности использования упаковочных материалов.

2. Соответствие указанных в рецепте или требовании доз наркотических средств, психотропных, сильнодействующих веществ возрасту пациента.
3. Соответствие реквизитов рецепта или требования сведениям, указанным на упаковке изготовленного лекарственного препарата.
4. Соответствие маркировки лекарственного препарата требованиям, указанным в приложении № 1 Приказа МЗ РФ № 751н. При отпуске особое внимание обращается на оформление соответствующими предупредительными надписями лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках для лечебных организаций: на растворы для лечебных клизм должна быть наклеена предупредительная надпись «Для клизм»; на растворы для дезинфекции – надписи «Для дезинфекции», «Обращаться с осторожностью»; на все лекарственные средства, отпускаемые в детские отделения лечебных учреждений, - надпись «Детское».

***При выявлении одного из указанных несоответствий изготовленный лекарственный препарат не подлежит отпуску.***

Корректирующие мероприятия. Приведение в соответствие упаковки и маркировки изготовленной лекарственной формы, требованиям нормативных документов.

## **ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ**

1. На что необходимо обратить внимание при проверке по показателю «Упаковка»?
2. Какие сведения должны быть нанесены на этикетку изготовленной лекарственной формы?

## **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

(Выберите один правильный ответ)

### **1. ЧТО ПРОВЕРЯЕТСЯ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОНТРОЛЯ ПРИ ОТПУСКЕ**

- А) соответствие реквизитов рецепта или требования сведениям, указанным на упаковке изготовленного лекарственного препарата
- Б) правильность оформления рецепта или требования и срок его действия
- В) показатель «Описание»
- Г) наличие механических включений в стерильных растворах



2. НА ВСЕХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ДЕТЕЙ ДОЛЖНА БЫТЬ НАНЕСЕНА ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНАЯ НАДПИСЬ

А) обращаться с осторожностью!

Б) хранить в прохладном месте

В) детское

Г) смотри, что берешь!

## **РАЗДЕЛ 3. ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ В АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

После проведения различных видов контроля качество лекарственных средств определяется по комплексу показателей. Наиболее важными факторами, определяющими качество лекарственных препаратов, изготовленных в аптеке, является соответствие подлинности и количественного содержания действующих веществ требованиям нормативных документов. Особенность экстенпоральных лекарственных препаратов состоит в том, что они изготавливаются по индивидуальным прописям, и нет единого документа, в котором указаны все нормативные показатели.

Лекарственные формы, как правило, могут содержать как один компонент, так и более 2-3 веществ из различных групп химических соединений, для разделения, идентификации и количественного определения которых необходимы быстро выполняемые и надежные методики анализа.

### **3.1. Методики определения подлинности лекарственных средств**

Внутриаптечный химический контроль заключается в определении подлинности лекарственных веществ при помощи химических реакций, а также их количественного содержания в лекарственных формах с использованием различных химических, физических и физико-химических методов.

Наиболее оптимальными являются так называемые экспресс-методы анализа, которые обеспечивают быстрое проведение контроля при минимальном использовании анализируемых веществ и реактивов, для исключения необходимости повторного изготовления проверенной лекарственной формы для больного.

Для определения подлинности лекарственных веществ в соответствии с фармакопейными статьями используется комплекс испытаний – характеристика внешнего вида, растворимость, температура плавления, температура плавления, рН, удельный показатель поглощения, максимум поглощения в УФ- или видимой областях спектра, химические реакции. К сожалению, в условиях аптек нет возможности проводить сложные испытания или использовать современные методы идентификации веществ (ИК-спектроскопия, спектроскопия, ЯМР и др.), так как необходимо дорогостоящее оборудование и наличие стандартных образцов. При этом необходимо учитывать, что для качественного определения лекарственной

формы берут минимальное количество пробы, с учетом предела обнаружения анализируемого вещества.

На практике в аптеке используются **аналитические реакции**, характерные для исследуемого лекарственного средства. Аналитическими называют химические реакции, результат которых несет в себе определенную аналитическую информацию. Все аналитические реакции с точки зрения наблюдаемых эффектов можно разделить на четыре группы:

- образование и растворение осадков;
- образование характерных кристаллов;
- появление или изменение окраски растворов;
- выделение газов.

В зависимости от избирательности (числа веществ, вступающих в реакцию или взаимодействующих с определенным реагентом), химические аналитические реакции бывают специфическими, избирательными или групповыми.

**Специфические реакции** позволяют в данных условиях обнаружить только одно вещество.

**Избирательные реакции** позволяют обнаружить при данных условиях небольшое число веществ.

**Групповые реакции** наиболее часто используются для определения некоторой группы веществ.

Для определения подлинности в нормативных документах (фармакопейных статьях) приводится сочетание групповых, избирательных и специфических химических реакций, характерных для каждого ЛС, что вместе с учетом всех физических и химических свойств позволяет надежно их идентифицировать..

Большое количество лекарственных веществ содержат один и тот же ион или одну и ту же функциональную группу. Это позволило создать унифицированные методики для идентификации их с помощью химических реакций. Данные методики утверждены общей фармакопейной статьей «Общие реакции на подлинность. ОФС.1.2.2.0001.15». В аптеках наиболее часто используются следующие способы определения подлинности.

**Амины ароматические первичные.** (лекарственные средства – новокаин, анестезин, сульфацил-натрий).

Около 50 мг лекарственного средства растворяют в 1 мл хлористоводородной кислоты, разведенной 8,3%, нагревают при необходимости, охлаждают во льду, прибавляют 2 мл натрия нитрита раствора 1%; полученный раствор прибавляют к 1 мл щелочного раствора  $\beta$  -

нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата; образуется осадок от желто-оранжевого до оранжево-красного цвета.

*Примечание.* Приготовление щелочного раствора  $\beta$ -нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата. 2 г  $\beta$ -нафтола растворяют в 40 мл натрия гидроксида раствора 10% и прибавляют 0,5 г натрия ацетата. После растворения доводят объем раствора водой до 100 мл и перемешивают (данный реактив в аптеке не готовят, получают в контрольно-аналитической или испытательной лаборатории).

Раствор используют свежеприготовленным.

**Аммоний** (лекарственное средство – раствор аммиака)

1 мл раствора соли аммония (2 – 6 мг аммоний-иона) нагревают с 0,5 мл натрия гидроксида раствора 1.0%; выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

**Ацетаты** (раствор уксусной кислоты) определяются двумя способами

*Реакция А.* 2 мл раствора ацетата (20 – 60 мг ацетат-иона) нагревают с равным количеством серной кислоты концентрированной и 0,5 мл спирта 96%; появляется характерный запах этилацетата.

*Реакция Б.* К 2 мл нейтрального раствора ацетата (20 – 60 мг ацетат-иона) прибавляют 0,2 мл железа (III) хлорида раствора 3%; появляется красно-бурое окрашивание, исчезающее при прибавлении разведенных минеральных кислот.

*Примечание.* В связи с тем, что концентрированная серная кислота относится к прекурсорам наркотических средств и психотропных веществ, ее использование ограничено, поэтому используем реакцию Б.

**Бензоаты** (лекарственное средство – кофеин-бензоат натрия).

К 2 мл нейтрального раствора бензоата (10 – 20 мг бензоат-иона) прибавляют 0,2 мл железа (III) хлорида раствора 3%; образуется розовато-желтый осадок, растворимый в эфире.

*Примечание.* В связи с тем, что эфир относится к прекурсорам наркотических средств и психотропных веществ, его использование ограничено.

**Бромиды** (лекарственное средство – натрия бромид)

*Реакция А.* К 1 мл раствора бромида (2 – 30 мг бромид-иона) прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%, 0,5 мл хлорамина раствора 5%, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет.

*Реакция Б.* К 2 мл раствора бромида (2 – 10 мг бромид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16% и 0,5 мл серебра

нитрата раствора 2%; образуется желтоватый творожистый осадок, *нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16% и трудно растворимый в аммиака растворе 10%*.

**Йодиды** (лекарственное средство – раствор калия йодида)

*Реакция А.* К 2 мл раствора йодида (3 – 20 мг йодид-иона) прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16%, 0,2 мл натрия нитрита раствора 10% или железа (III) хлорида раствора 3% и 2 мл хлороформа; при взбалтывании хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

*Реакция Б.* К 2 мл раствора йодида (2 – 10 мг йодид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16% и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2%; образуется желтый творожистый осадок, *нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16% и аммиака растворе 10%*.

*Реакция В.* При нагревании 0,1 г лекарственного средства с 1 мл серной кислоты концентрированной выделяются пары фиолетового цвета.

*Примечание.* В связи с тем, что концентрированная серная кислота относится к прекурсорам наркотических средств и психотропных веществ, ее использование ограничено, поэтому используем реакцию Б.

**Калий** (лекарственное средство – калия йодид)

*Реакция А.* К 2 мл раствора соли калия (10 – 20 мг калий-иона) прибавляют 1 мл винной кислоты раствора 20%, 1 мл натрия ацетата раствора 10%, 0,5 мл спирта 96% и встряхивают; постепенно образуется белый кристаллический осадок, *растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.*

*Реакция Б.* К 2 мл раствора соли калия (5-10 мг калий-иона), предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведенной 30% и 0,5 мл 10% раствора натрия кобальтинитрита; образуется желтый кристаллический осадок.

*Реакция В.* Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет или при рассматривании через синее стекло – в пурпурно-красный.

**Кальций** (лекарственное средство – кальция хлорид)

*Реакция А.* К 1 мл раствора соли кальция (2 -20 мг кальций-иона) прибавляют 1 мл аммония оксалата раствора 4%; образуется белый осадок, *нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30% и аммиака растворе 10%, растворимый в разведенных минеральных кислотах.*

*Реакция Б.* Соль кальция, смоченная хлористоводородной кислотой 25% и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет.

**Карбонаты (гидрокарбонаты).** (лекарственное средство – натрия гидрокарбонат)

*Реакция А.* К 0,2 г карбоната (гидрокарбоната) или к 2 мл раствора карбоната (гидрокарбоната) (1:10) прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%; выделяется газ, при пропускании которого через раствор кальция гидроксида образуется белый осадок.

*Реакция Б.* К 2 мл раствора карбоната (1:10) прибавляют 5 капель насыщенного раствора магния сульфата; образуется белый осадок (гидрокарбонат образует осадок только при кипячении смеси).

*Реакция В.* Раствор карбоната (1:10) при прибавлении одной капли фенолфталеина раствора 1% окрашивается в красный цвет (отличие от гидрокарбоната).

**Магний** (лекарственное средство – магния сульфат).

К 1 мл раствора соли магния (2-5 мг магний-иона) прибавляют 1 мл аммония хлорида раствора 10%, 1 мл аммиака раствора 10% и 0,5 мл натрия фосфата раствора 5%; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте.

**Натрий** (лекарственное средство – натрия хлорид, натрия гидрокарбонат)

*Реакция А.* К 2 мл раствора натриевой соли (7 – 10 мг натрий-иона) прибавляют 2 мл калия карбоната раствора 15% и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пироантимоната и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости потирают внутренние стенки пробирки стеклянной папочкой; образуется плотный осадок белого цвета.

*Реакция Б.* Соль натрия, смоченная хлористоводородной кислотой 25% и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

**Салицилаты** (лекарственное средство – салициловая кислота).

К 2 мл нейтрального раствора салицилата (2 – 10 мг салицилат-иона) прибавляют 2 капли железа (III) хлорида раствора 3%; появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание, которое сохраняется при прибавлении небольшого количества уксусной кислоты разведенной 30%, но исчезает при прибавлении хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%. При этом образуется белый кристаллический осадок.

**Сульфаты** (лекарственное средство – магния сульфат).

К 2 мл раствора сульфата (5 – 50 мг сульфат-иона) прибавляют 0,5 мл бария хлорида раствора 5%; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

**Хлориды** (лекарственное средство – натрия хлорид, кальция хлорид).

К 2 мл раствора хлорида (2 – 10 мг хлорид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16% и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2%; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте

разведенной 16% и растворимый в аммиака растворе 10%. Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка проводят после отфильтровывания и промывания осадка водой.

**Цинк** (лекарственное средство – цинка сульфат.)

*Реакция А.* К 2 мл нейтрального раствора соли цинка (5 – 20 мг цинк-иона) прибавляют 0,5 мл натрия сульфида раствора 2%; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30% и легко растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3%.

*Реакция Б.* К 2 мл раствора соли цинка (5 – 20 мг цинк-иона) прибавляют 0,5 мл калия ферроцианида раствора 5%; образуется белый осадок, нерастворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3%.

**Цитраты** (натрия цитрат).

К 1 мл нейтрального раствора цитрата (2 – 10 мг цитрат-иона) прибавляют 1 мл кальция хлорида раствора 20%; раствор остается прозрачным; при кипячении образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3%.

Значительное количество применяемых в медицинской практике лекарственных средств составляют органические соединения. В отличие от анализа неорганических соединений, в котором используются свойства образующих их ионов, основу аптечного анализа органических лекарственных средств составляют свойства функциональных групп (далее по тексту – ФГ).

Функциональные группы (ФГ) - это связанные с углеводородным радикалом отдельные атомы или группы атомов, которые вследствие своих характерных свойств могут быть использованы для целей идентификации.

Поскольку лекарственные средства – это, как правило, полифункциональные (содержат несколько ФГ) соединения, то при испытаниях на подлинность обычно выполняют различные химические реакции, позволяющие надежно идентифицировать исследуемое соединение. Наличие нескольких ФГ оказывает влияние на эффекты некоторых общих реакций и на свойства продуктов, образующихся в результате их протекания. Это придает избирательность подобным реакциям и дает обнаружить в смесях одним реактивом близкие по строению лекарственные вещества.

Основные реакции подлинности на наиболее часто встречающиеся функциональные группы лекарственных препаратов, изготавливаемых в аптечных организациях, приведены ниже.

Гидроксильная группа – включает функциональные группы – ОН, которые в зависимости от строения могут быть спиртовые или фенольные.

**Спиртовый гидроксил** (лекарственные средства группы спиртов (спирт этиловый, глицерин), терпенов (ментол, терпингидрат), эфедрина

гидрохлорида и др.). На основе свойств спиртового гидроксила в анализе используются следующие реакции.

*Реакция этерификации* основана на свойстве спиртов образовывать сложные эфиры с кислотами или их ангидридами в присутствии водоотнимающих средств.

*Реакция окисления* основана на свойстве спиртов окисляться до альдегидов, которые обнаруживают по запаху. В качестве реагента чаще используют калия перманганат, который, восстанавливаясь, меняет степень окисления и обесцвечивается, что делает реакцию эффективной.

*Реакция комплексообразования*, основанная на способности спиртов образовывать окрашенные комплексные соединения с сульфатом меди (II) в щелочной среде. Используется для определения многоатомного спирта – глицерина и эфедрина гидрохлорида, в котором кроме спиртового гидроксила, участвует в комплексообразовании и вторичная аминогруппа.

**Фенольный гидроксил** (лекарственные средства группы фенолов (фенол, резорцин); фенолоксилов и их производных (кислота салициловая) и др. На основе свойств фенольного гидроксила и активированного им ароматического кольца в анализе используются следующие реакции:

- *Реакция комплексообразования с ионами железа (III)*, основана на свойствах фенольного гидроксила образовывать растворимые комплексные соединения, окрашенные чаще в синий (фенол), фиолетовый цвет (резорцин, кислота салициловая) или иные цвета, которые обусловлены реакцией среды, количеством фенольных гидроксильных групп, влиянием других функциональных групп, входящих в состав лекарственного средства.

*Реакция комплексообразования* рекомендована фармакопеей для большинства соединений, содержащих фенольный гидроксил.

- *Реакция бромирования ароматического кольца*, основана на электрофильном замещении водорода в *o*- и *p*-положениях на бром с образованием белого осадка (нерастворимого бромпроизводного).

- *Реакция азосочетания* основана на замещении водорода также в *o*- и *p*-положениях на катион диазония. Реакция проходит в щелочной среде в присутствии диазореактива – соли диазония (диазотированная сульфаниловая кислота). Продукт реакции – азокраситель.

- *Реакция окисления* основана на способности фенолов окисляться до различных соединений, но чаще всего до *o*- или *p*-хинонов (циклических дикетонов), окрашенных в розовый или жёлтый (реже) цвет.

- *Реакция образования индофенолового красителя* основана на окислении фенолов до хинонов, которые при конденсации с аммиаком или аминопроводным и избытком фенола образуют индофеноловый краситель, окрашенный в фиолетовый цвет.



- *Реакция с образованием нитрозосоединений* основана на взаимодействии фенолов с разведенной азотной кислотой при комнатной температуре, при этом образуя *o*- и *p*-нитропроизводные. Образующееся нитропроизводное содержит в *p*-положении подвижный атом водорода гидроксильной группы, образуется таутомерная аци-форма с хиноидной структурой, она обычно окрашена в желтый цвет. Добавление щелочи усиливает окраску, вследствие образования хорошо диссоциируемой соли.

- *Реакция конденсации с альдегидами или ангидридами кислот* основана на взаимодействии фенолов с формальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты с образованием ауринового (арилметанового) красителя окрашенного в красный цвет.

*Реакция является фармакопейной для кислоты салициловой. Концентрированная серная кислота на первой стадии реакции играет роль водоотнимающего средства, на второй – является окислителем*

Карбонильная группа – включает кислородсодержащие функциональные группы  $-C=O$ , которые в зависимости от строения могут быть альдегидные или кетонные.

*Альдегидная группа* (лекарственные средства – формальдегид. Глюкоза). На основе свойств альдегидной группы в анализе используются следующие реакции:

*Реакция окисления* – основана на окислении веществ, содержащих альдегидную группу до карбоновых кислот с тем же числом атомов углерода, что и исходный альдегид. Окисление происходит даже под действием слабых окислителей: йода, растворов комплексных соединений серебра, меди, ртути в щелочной среде при нагревании. Ионы серебра (I), меди (II) и ртути (II) восстанавливаются до свободных металлов или их оксидов, образуя окрашенные осадки, раствор йода обесцвечивается. В зависимости от используемого окислителя возможны разные варианты проведения испытаний .

А) *Реакция с аммиачным раствором нитрата серебра* – реакция серебряного зеркала. Формальдегид, окисляясь до аммонийной соли муравьиной кислоты, восстанавливает до металлического серебра, которое осаждается на стенках пробирки в виде «зеркала» или серого осадка.

Б) *Реакция с реактивом Фелинга* – комплексное соединение меди (II) с калий-натриевой солью винной кислоты. Альдегиды восстанавливают соединение меди (II) до оксида меди (I), образуется кирпично-красный осадок.

В) *Реакция с реактивом Несслера* – щелочной раствор тетраiodмеркурат (II) калия. Формальдегид восстанавливает ион до металлической ртути – осадок темно-серого цвета.

**Первичная ароматическая аминогруппа** (ПАА) – включает азотсодержащую функциональную группу – NH<sub>2</sub>, связанную с ароматическим радикалом. Её содержат производные *n*-аминобензойной кислоты (анестезин, новокаин, новокаиномид), этакридина лактат, сульфаниламиды (стрептоцид, сульфацил-натрий, норсульфазол и др.).

*Реакция диазотирования с последующим азосочетанием* – основана на взаимодействии соединений, содержащих незамещённую ПАА, с нитритом натрия в кислой среде. В результате образуются бесцветные или слабо-жёлтого цвета соли диазония (исключение составляет этакридина лактат, в результате диазотирования которого по аминогруппе в образуете диазосоединение, имеющее вишнёво-красную окраску).

Ацильные производные ароматических аминов дают реакцию диазотирования после предварительного гидролитического разложения (парацетамол, тримекаин, фталазол, нозепам и др.). Полученные диазосоединения сочетают с фенолами или ароматическими аминами: β-нафтолом (новокаин, сульфаниламидные препараты), резорцином (феназепам), N-(1-нафтил)-этилендиамином (нитразепам).

Азосочетание с фенолами и нафтолами наиболее благоприятно проходит в слабощелочной среде, а с аминами в слабокислой. При этом образуются азокрасители вишнёво- или красно-оранжевого цвета.

*Реакция диазотирования с последующим азосочетанием широко используется во внутриаптечном контроле.*

*Реакция окисления* основана на способности веществ, содержащих ПАА, легко окисляться даже кислородом воздуха с образованием окрашенных продуктов.

Появление окраски может быть обусловлено не только продуктами окисления, но и веществами, образующимися в результате последующей их конденсации с избытком ароматического амина.

Эта реакция является официальной для фенацетина и парацетамола. В случае парацетамола появляется фиолетовое окрашивание, фенацетина – фиолетовое, переходящее в вишнёво-красное.

Индофеноловые красители образуются также при окислении сульфаниламидов хлорамином в щелочной среде (в случае стрептоцида образуется синий, переходящий в сине-зелёный; норсульфазола – жёлтый). В этом случае, вероятно, образуются индофеноловые красители *o*-хиноидной структуры в отличие от *n*-хиноидной, приведённой выше.

Реакции окисления рекомендуются фармакопеей при идентификации анестезина (извлекающийся в эфирный слой продукт окисления хлорамином жёлтого цвета), новокаина (обесцвечивание калия перманганата),

норсульфазола (жёлто-розовое окрашивание при окислении перекисью водорода и хлоридом железа).

*Реакция галогидирования* основана на электрофильном замещении атомов водорода бензольного кольца на галоген. Образуются аморфные осадки белого или желтоватого цвета.

*Ароматическая нитрогруппа* – функциональная группа  $\text{NO}_2$ , связанная с ароматическим радикалом. Её содержат производные нитрофенилалкиламина (левомицетин), 8-оксихинолина (нитроксолин), 5-нитрофурана (фурацилин, фурадонин, фуразолидон).

*Восстановление до ароматической аминогруппы*, основано на том, что ароматические нитросоединения обычно окрашены в бледно-жёлтый цвет (нитрогруппа – хромофор). При наличии других заместителей интенсивность и глубина окраски часто усиливаются. Все нитросоединения в кислой среде восстанавливаются до соответствующих аминосоединений, при этом жёлтая окраска препаратов исчезает. В качестве восстановителя используют, как правило, металлический цинк (в виде пыли) в кислой среде.

Образовавшиеся соединения с ПАА доказывают по реакции диазотирования с последующим азосочетанием.

Аналогично ведут себя производные 5-нитрофурана. Как кислоты эти вещества реагируют со щёлочью, образуя окрашенные аци-соли. При действии разбавленного раствора щёлочи происходит перераспределение электронной плотности, депротонирование гидразидной группы и увеличение цепи сопряжения, в результате чего происходит изменение окраски и увеличение её интенсивности. При действии концентрированных растворов щелочей и при нагревании реакция идёт с раскрытием фуранового цикла.

При действии растворов щелочей в неводной среде нитропроизводные образуют аци-соли иной окраски, чем в водной. Например, фурацилин в водной среде образует аци-соль оранжево-красной окраски, в среде ДМФА – фиолетовой.

Многие качественные реакции протекают количественно, что даёт возможность их использовать для определения содержания действующего вещества в лекарственной форме.

## ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ

1. Какие химические реакции используют для определения подлинности?
2. В чем отличие анализа органических соединений от неорганических?

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(Выберите один правильный ответ)

1. ОБЩЕЙ РЕАКЦИЕЙ НА ГАЛОГЕНИДЫ (ХЛОРИДЫ, БРОМИДЫ, ЙОДИДЫ) ЯВЛЯЕТСЯ
  - А) реакция газообразования при взаимодействии с раствором аммиака
  - Б) реакция образования цветных комплексных соединений при взаимодействии с гидроксидом меди
  - В) реакция образования растворимых в серной кислоте осадков разных оттенков – от желтого до коричневого
  - Г) реакция образования нерастворимых в азотной кислоте осадков при взаимодействии с нитратом серебра, которые отличаются по окраске
2. НАЛИЧИЕ ИОНА НАТРИЯ МОЖНО ИДЕНТИФИЦИРОВАТЬ
  - А) окрашиванием пламени в зеленый цвет
  - Б) окрашиванием пламени в желтый цвет
  - В) наличием белого кристаллического осадка при взаимодействии с виннокаменной кислотой
  - Г) наличием белого творожистого осадка при взаимодействии с оксалатом аммония
3. РАСТВОР НАТРИЯ КОБАЛЬТИНИТРИТА МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ
  - А) натрия хлорида
  - Б) кальция хлорида
  - В) калия йодида
  - Г) магния сульфата
4. ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ МАГНИЯ СУЛЬФАТА С РАСТВОРОМ ХЛОРИДА БАРИЯ ОБРАЗУЕТСЯ
  - А) чёрный осадок.
  - Б) синее окрашивание
  - В) серый осадок
  - Г) белый осадок
5. РЕАКЦИЯ ОКИСЛЕНИЯ С РЕАКТИВОМ ФЕЛЛИНГА ХАРАКТЕРНА ДЛЯ
  - А) глюкозы
  - Б) новокаина
  - В) фурацилина
  - Г) цитрата натрия

### 3.2. Методики количественного определения лекарственных средств

После того, как проведены испытания на подлинность, и лекарственное средство или смесь веществ идентифицированы, проводится количественное определение содержания действующего вещества.

Для количественного анализа лекарственных веществ применяют четыре группы методов:

- **Физический метод** (определение плотности; определение температуры кипения).
- **Химический метод** (гравиметрия; титриметрические методы; элементный анализ; газометрические методы).
- **Физико-химические методы** (абсорбционные методы; оптические методы; методы, основанные на испускании излучения; методы, основанные на использовании магнитного поля; электрохимические методы; термические методы).
- **Биологические методы** (испытания на токсичность; испытания на пирогенность; испытания на содержание гистаминоподобных веществ; испытания на микробиологическую чистоту).

Для количественного определения веществ в экстемпоральных лекарственных формах используют несложные методики, исключая, как правило, длительную подготовку объектов анализа и применение сложных приборов, поэтому в условиях аптек наиболее часто используют химические и физико-химические методы.

Физический метод - измерение *плотности* с помощью пикнометра или ареометра (спиртометра) и расчетом по алкоголетрическим таблицам, позволяет установить концентрацию спирта.

Среди химических методов анализа, применяемых для определения концентраций веществ в аптечных условиях наиболее оптимальными являются титриметрические методы количественного определения вещества.

Титриметрия (от франц. Titre – качество, характеристика и греч. Μετρο – измеряю) основана на точном измерении количества реагента, израсходованного на реакцию с определяемым веществом. При проведении анализа используют два раствора. Один из них называется анализируемым (исследуемым) раствором, который содержит в своём составе определённое вещество X неизвестной концентрации. Второй раствор – титрант (рабочий раствор), содержит точную молярную концентрацию реагента  $X_t$ , который способен в стехиометрическом соотношении и необратимо взаимодействовать с веществом исследуемого раствора.

В процессе титрования к точно отмеренному объёму одного из растворов (рабочего или исследуемого), содержащему соответствующее число молей химического эквивалента растворённого вещества, с помощью бюретки постепенно (по каплям) добавляют второй раствор. При этом вещества исследуемого и рабочего растворов начинают друг с другом взаимодействовать, образуя соответствующие конечные продукты.

Титрование прекращают, когда исходные вещества расходуются полностью, и в смеси будут присутствовать только продукты реакции. Объём добавленного по каплям второго раствора определяется по шкале, нанесённой на бюретку. Согласно закону эквивалентов, в нём будет содержаться такое же число молей химического эквивалента растворённого вещества, как и в объёме первого раствора. Математически это можно записать следующим образом:

$$V_1 \cdot c / (1/z X_1) = V_2 \cdot c / (1/z X_T),$$

где  $V_1$  и  $V_2$  – объёмы исследуемого и рабочего растворов, соответственно;

$c / (1/z X_1)$  и  $c / (1/z X_T)$  – молярные концентрации химических эквивалентов веществ исследуемого и рабочего растворов, соответственно.

В приведённом выше уравнении мы не знаем только  $c / (1/z X_1)$ , которую можем теперь рассчитать следующим образом:

$$c / (1/z X_1) = \frac{c / (1/z X_T) \cdot V_2}{V_1}$$

Момент полного расходования в результате реакции веществ рабочего и исследуемого растворов называется иначе – точкой эквивалентности.

Фактически при проведении анализа определяют конечную точку титрования, которая совпадает с точкой эквивалентности для получения минимальной погрешности титрования. Фиксировать её можно визуально по изменению окраски реакционной среды или инструментально по достаточно резкому изменению какой-либо физической характеристики раствора, зависящей от концентрации в нём определяемого вещества, а именно: окислительно-восстановительного потенциала, оптической плотности, электрической проводимости, количества электричества и т.п. Соответственно, различают потенциометрическое, фотометрическое, кондуктометрическое, кулонометрическое титрования.

В зависимости от типа химической реакции, протекающей между веществами исследуемого и рабочего растворов, различают: кислотно-основное титрование (в основе его лежит реакция нейтрализации, протекающая между соответствующими кислотой и основанием), окислительно-восстановительное титрование, комплексометрическое титрование (основано на реакциях, сопровождающихся образованием малодиссоциирующих комплексных соединений либо ионов), титрование по

методу осаждения (используется реакция, сопровождающаяся образованием малорастворимого соединения).

В зависимости от того, какое вещество входит в состав рабочего раствора (титранта), различают следующие методы:

перманганатометрию ( $\text{KMnO}_4$ ), иодометрию ( $\text{I}_2$ ), дихроматометрию ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ), аргентометрию ( $\text{AgNO}_3$ ), меркуриметрию ( $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ ), ацидиметрию (титрантом является раствор кислоты), алкалиметрию (титрантом является раствор щёлочи).

Массу навески или объем лекарственной формы берут из такого расчета, чтобы на титрование каждого вещества, входящего в смесь, расходовалось не менее 1 мл и не более 3-5 мл титрованного раствора.

Для титрования могут применяться микробюретки, цена деления которых составляет 0,02 мл, градуированные пипетки с ценой деления 0,01 мл, 0,02 мл, 0,05 мл, 0,1 мл, соответствующие ГОСТ 20292-74, ГОСТ 22227-91. Необходимые для проведения контроля качества объема жидких лекарственных форм (аликвоты) отмеряют пипетками Мора на 1,0 мл, 2,0 мл, 5,0 мл. и т.д. Массы навесок порошков, суппозиториев и мазей – отвешивают на ручных аптечных весах (с точностью 0,02 г), массу навески мази или суппозиториев откладывают на заранее тарированной пергаментной бумаге и используют для анализа вместе с ней.

В зависимости от выписанной дозы вещества и массы навески, взятой для анализа, применяют титрованные растворы различной нормальности и молярности: 0,01 н.; 0,02 н.; 0,1 н.; 0,01 М; 0,05 М; 0,1 М.

Расчет объема титрованного раствора, затраченного на титрование массы навески или объема лекарственной формы, взятых для анализа, проводят следующим образом: если анализируется жидкая лекарственная форма, то удобнее сначала рассчитать содержание определяемого вещества в 1 мл или в 1 г лекарственной формы и, разделив найденное количество на титр, определить объем (мл) раствора, который будет израсходован на титрование.

Расчет содержания препаратов в лекарственных формах производят по формулам.

### **Жидкие лекарственные формы**

а) концентрация препарата, %

$$X = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

где  $V$  – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;

$T$  – титр, количество испытуемого препарата, соответствующего

1 мл титрованного раствора, г;  
 $a$  – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл;  
 $K$  – коэффициент поправки на титрованный раствор.

Б) содержание препарата, г:

$$X = \frac{V \times K \times T \times V_1}{a}$$

где  $V_1$  – объем испытуемой лекарственной формы, мл.

### Порошки

Содержание препарата в одном порошке, г:

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где  $a$  – масса навески порошка, взятая для анализа, г;  
 $P$  – масса порошка по прописи рецепта, г.

### Мази

а) концентрация препарата, %

$$X = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a},$$

где  $a$  – навеска мази, взятая для анализа, г.

Б) содержание препарата, г:

$$X = \frac{V \times K \times T \times P}{a},$$

где  $P$  – масса мази по прописи, г;  
 $a$  – масса навески мази, взятая для анализа, г.

Часто при анализе лекарственных смесей проводится контрольный опыт с теми же количествами реактивов и в тех же условиях, но без анализируемого вещества. Расчет содержания вещества в процентах ( $C$ ) или граммах ( $x$ ) вычисляют с учетом контрольного опыта по формулам.

При прямом титровании:

$$C = \frac{(V - V_k) \times K \times T \times 100}{a} \quad \text{или} \quad C = \frac{(V - V_k) \times K \times T}{a},$$

где  $V$  – объем титрованного раствора, израсходованного на титрование определяемого вещества, мл;

$V_k$  – объем титрованного раствора, израсходованного при проведении контрольного опыта, мл;



$a$  – масса навески (г) или объем (мл) лекарственной формы, взятые для анализа;

$P$  – масса порошка или мази по прописи (г) или общий объем жидкой лекарственной формы (мл).

При обратном титровании:

$$C = \frac{(Vk-V) \times K \times T \times 100}{a} \quad \text{или} \quad X = \frac{(Vk-V) \times K \times T \times P}{a},$$

При количественном суммарном определении галогенидов проводят вычисление среднего титра.

Средний титр ( $T_{\text{cp}}$ ) – это количество смеси определяемых веществ (г), соответствующее 1 мл титранта. Его величина зависит от титров анализируемых веществ и соотношения этих веществ в лекарственной форме. Средний титр вычисляется из отношения суммы масс навески ( $a$ ), взятой для анализа (г), к суммарному теоретическому объему ( $V$ ) титрованного раствора, необходимому для их титрования (мл), т.е.  $T_{\text{cp}}=a/V$ . При расчете среднего титра можно исходить из любой массы навески или объема лекарственной формы.

Однако, если молекулярные массы двух веществ, определяемых суммарно, разные и в лекарственной смеси вещества прописаны в различных количественных соотношениях, средний ориентировочный титр рассчитывают по формуле :

$$T = \frac{\delta + \beta}{\frac{\delta}{T_1} + \frac{\beta}{T_2}}$$

Где  $\delta$  - прописанная масса первого компонента в г.,  $\beta$  - прописанная масса второго компонента в г.,  $T_1$  – титр первого компонента,  $T_2$  – титр второго компонента.

Например, при анализе раствора Рингера сумму натрия хлорида и калия хлорида титруют 0,1 Н раствором нитрата серебра и рассчитывают по среднему ориентировочному титру:

$$T = \frac{0,9+0,02}{\frac{0,9}{0,005844} + \frac{0,02}{0,007456}} = 0,005872$$

Если определяемые суммарно ингредиенты прописаны в близких количествах, и их титры очень мало отличаются друг от друга, тогда титр средний ориентировочный рассчитывают по формуле:

$$T_{\text{ср}} = \frac{T_1 \times b_1 + T_2 \times b_2}{b_1 + b_2}$$

Например, натрия бромид  $T=0,01029$ , кальция хлорид  $T=0,01095$

Физико-химические методы анализа в условиях аптек ограничиваются имеющимся оборудованием и наиболее часто для определения содержания веществ в лекарственных формах используется рефрактометрия и потенциометрия.

Спектрофотометрия, основанная на измерении количества поглощенного веществом электромагнитного излучения в определенной области спектра: ультрафиолетовой (200—400 нм), видимой (400—760 нм) или инфракрасной (>760 нм) является высокочувствительным методом. Исследования проводятся на спектрофотометре, эффективность работы которого может быть гарантирована только качественным обслуживанием, наличием стандартных образцов, аналитических весов с точностью до 5 знака, всегда свежими растворителями, калиброванными светофильтрами. К сожалению использование такого метода в условиях аптек очень затратно.

Рефрактометрия – метод анализа лекарственных средств, основанный на определении показателя преломления испытуемого вещества. Когда луч света пересекает границу раздела двух прозрачных однородных сред, то направление луча меняется – происходит его преломление (рефракция). Согласно закону преломления света **показатель преломления** – величина постоянная, которая показывает во сколько раз скорость света в «среде 1» больше скорости света в «среде 2».

На практике определяют так называемый относительный показатель преломления ( $n$ ), который является отношением скорости света в воздухе к скорости света в испытуемом веществе.

Показатель преломления зависит от температуры и длины волны света, при которой проводят определение. В растворах показатель преломления зависит также от концентрации вещества и природы растворителя.

В фармакопейном анализе рефрактометрический метод применяют для установления подлинности и чистоты вещества. При проведении качественного анализа определяется показатель преломления, измеренный при постоянной температуре, который является константой, характерной для данного вещества. Данный метод для установления подлинности используется достаточно редко в связи с низкой избирательностью, обусловленной тем, что показатели преломления для разных веществ могут иметь очень близкие и даже совпадающие значения.

Наиболее широко рефрактометрия применяется в экспресс-анализе для определения количественного содержания вещества в растворе. Однако, наиболее точный количественный рефрактометрический анализ возможен только в определенном диапазоне концентраций. Регламентированы нижний и верхний предел концентраций, которые составляют от 3% до 20-30% для большинства лекарственных веществ. Это связано с тем, что при низком содержании веществ в растворе возрастает относительная погрешность данного метода.

Рефрактометрический метод можно надежно использовать только при анализе индивидуальных веществ или растворов, содержащих максимум два растворенных вещества.

Анализ жидких лекарственных форм, содержащих одно растворенное вещество (двухкомпонентная система, содержащая растворитель и растворенное вещество) проводится двумя способами:

**1 способ** – заключается в использовании рефрактометрических таблиц, в которых приводятся значения показателей преломления и соответствующих им концентраций. Если в таблице отсутствует найденная величина  $n_x$ , то используется метод интерполяции: в таблице находим два ближайших значения показателя преломления  $n_1$ ,  $n_2$  и соответствующие им концентрации раствора  $C_1$ ,  $C_2$ . Рассчитываем на сколько изменится концентрация раствора при изменении показателя преломления на 0,0001 и определяем какая концентрация раствора соответствует найденной величине показателя преломления).

**Пример:** При измерении раствора магния сульфата 25% найденный показатель преломления составил 1,3551. Находим в рефрактометрической таблице ближайшие значения – 1,3550 и 1,3560. Им соответствуют концентрации 24,70% и 25,92. Рассчитываем на сколько изменится концентрация при изменении показателя преломления на 0,0001:  $(25,92\% - 24,70\%) / 10 = 0,122\%$ . Соответственно показателю преломления 1,3551 соответствует концентрация :

$$24,70\% + 0,122\% = 24,82\%$$

**2 способ** – состоит в решении уравнения, отражающего зависимость показателя преломления раствора от концентрации растворенного вещества. Расчет концентрации раствора ведется по формуле с учетом зависимости показателя преломления от концентрации вещества (линейная или нелинейная зависимость):

$$C_x = (n - n_0) / F_x$$

где  $C_x$  – концентрация раствора вещества  $X$ , %

$n$  – показатель преломления, определенный с помощью рефрактометра

$n_0$  - показатель преломления растворителя (для воды  $n_0=1,3330$ )

$F_x$  – фактор показателя преломления вещества  $X$ , который равен величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации вещества на 1% (размещен в рефрактометрической таблице для каждого конкретного вещества) .

Для большинства лекарственных веществ зависимость показателя преломления от концентрации нелинейна, т.е. фактор показателя преломления  $F_x$  меняется вместе с количеством вещества в растворе. Поэтому для расчета концентрации раствора в формулу подставляют то значение  $F$ , которое соответствует предполагаемой концентрации вещества  $X$ .

**Пример:** При измерении раствора магния сульфата 25% найденный показатель преломления составил 1,3551. Фактор показателя преломления для концентрации 25% (найденный по рефрактометрической таблице) равен 0,00089. Рассчитываем по формуле концентрацию анализируемого раствора:

$$C = (1,3551 - 1,3330) / 0,00089 = 24,83\%$$

Анализ многокомпонентных жидких лекарственных форм (содержащих два и более растворенных веществ) проводится посредством сложения показателей преломления, т.е. найденный показатель преломления будет равен сумме показателей преломления всех его компонентов – растворителя и растворенных веществ:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots + n_i = n_0 + C_1 F_1 + C_2 F_2 + \dots + C_i F_i$$

Из этого уравнения можно вывести формулу для расчета концентрации одного из компонентов смеси:

$$C_1 = \frac{n - (n_0 + C_2 F_2 + \dots + C_i F_i)}{F_1},$$

При этом надо помнить, что все остальные компоненты смеси определяются другими методами (например титриметрически) и перед расчетом концентрации лекарственного вещества  $C_1$  концентрации иных веществ смеси должны быть уже известны.

Для качественного и количественного анализа в аптеке используют рефрактометры, которые определяют показатель преломления с относительной высокой точностью  $n \pm 0,0001$ . Определение проводят при температуре  $(20 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$  и длине волны линии D спектра натрия (589,3 нм).

Показатель преломления, определенный при таких условиях, обозначается индексом  $n^{20}_D$ .

Современные приборы откалиброваны таким образом, что отсчеты, полученные по их шкалам, соответствуют показателям преломления для D линии спектра натрия. При проведении измерений следует соблюдать указания в отношении соответствующего источника света, приведенные в инструкции к прибору. Если используют белый свет, то рефрактометр снабжен компенсирующей системой.

Цена деления термометра не должна превышать 0,5 °С.

Рефрактометры устанавливают по эталонным жидкостям, значения показателей преломления которых обозначены на этикетке, или по дистиллированной воде, для которой

$$n^{20}_D = 1,3330 \text{ и } n^{25}_D = 1,3325 (\Delta n / \Delta = - 0,000085).$$

Оценка количественного содержания качества анализируемой лекарственной формы проводится с учетом допустимых отклонений, предусмотренных приказом МЗ РФ № 751н:

Таблица 8.

**Отклонения, допустимые в массе навески  
отдельных лекарственных веществ**

Порошки, суппозитории		Жидкие лекарственные формы при изготовлении			
прописанная масса, г	отклонение, %	Массообъемным способом		Способом по массе	
		прописанная масса, г	отклонение, %	прописанная масса, г	отклонение, %
До 0,02	±20	До 0,02	±20	До 0,1	±20
Свыше 0,02 до 0,05	±15	Свыше 0,02 до 0,1	±15	Свыше 0,1 до 0,2	±15
Свыше 0,05 до 0,2	±10	-	-	Свыше 0,2 до 0,3	±12
Свыше 0,2 до 0,3	±8	Свыше 0,1 до 0,2	±10	Свыше 0,3 до 0,5	±10
Свыше 0,3 до 0,5	±6	свыше 0,2 до 0,5	±8	Свыше 0,5 до 0,8	±8
Свыше 0,5 до 1	±5	Свыше 0,5 до 0,8	±7	Свыше 0,8 до 1	±7
Свыше 1 до 2	±4	Свыше 0,8 до 1	±6	Свыше 1 до 2	±6
Свыше 2 до 5	±3	Свыше 1 до 2	±5	Свыше 2 до 10	±5
Свыше 5 до 10	±2	Свыше 2 до 5	±4	Свыше 10	±4
Свыше 10	±1	Свыше 5	±3	-	-

Нормы отклонений для мазей такие же, как и для жидких лекарственных форм, изготовленных способом по массе или массообъемным способом:

- до 10 г -  $\pm 10\%$ ;
- от 10 до 20 г -  $\pm 8\%$ ;
- от 20 до 50 г -  $\pm 5\%$ ;
- от 50 до 150 г -  $\pm 3\%$ ;
- от 150 до 200 г -  $\pm 2\%$ ;
- свыше 200 г -  $\pm 1\%$ .

Для решения вопроса о доброкачественности анализируемого лекарственного средства необходимо сопоставить данные анализа с допустимыми нормами отклонений. Удобнее всего рассчитать отклонение от прописанной массы в процентах. Например, в жидкой лекарственной форме, приготовленной массообъемным методом, прописано 4 г калия бромида, а при количественном определении найдено 3,85 г.

Отклонения от прописанной массы в процентах можно рассчитать двумя способами:

а)  $4,0 - 100\%$

$$3,85 - x$$

$$x = 96,25\%$$

т.е. отклонение составляет:

$$100 - 96,26 = 3,75\%$$

б) вычисляют отклонение, г:

$$4 - 3,85 = 0,15\text{г}, \text{ а затем в процентах:}$$

$$4,0 - 100\%$$

$$0,15 - x$$

$$x = 3,75\%$$

Для массы от 2 до 5 г допускается отклонение  $\pm 4\%$ , следовательно, данная лекарственная форма приготовлена удовлетворительно. Аналогичный расчет проводится в отношении других лекарственных форм.

Корректирующие мероприятия. В случае превышения допустимых отклонений в количественном содержании можно изменить содержание действующего вещества в изготовленной лекарственной форме. Для этого можно провести следующие расчеты.

#### I. Концентрация оказалась выше требуемой.

Объем воды, необходимый для разбавления полученного раствора, вычисляется по формуле:

$$X = \frac{A \times (C - B)}{B},$$

где X – объем воды, необходимый для разбавления полученного раствора, мл;

A – объем изготовленного раствора, в мл;

C – фактическая концентрация раствора, в %;

B – требуемая концентрация раствора, в %.

Например, при анализе установлено, что концентрация Калия бромида получилась 23% вместо 20%, тогда:

$$X = \frac{1000 \times (23\% - 20\%)}{20} = 150 \text{ ml}$$

Т.е. к 1 литру 20% раствора Калия бромида следует добавить 150 мл воды очищенной для получения 20% раствора. После исправления концентрации проверяем на полный химический анализ. Объем становится 1150 мл.

## II. Концентрация оказалась ниже требуемой.

Массу лекарственного вещества для укрепления полученного раствора вычисляется по формуле:

$$X = \frac{A \times (B - C)}{100 \times p \times 20\% - B},$$

где X – масса вещества, которую следует добавить к раствору;

A – объем изготовленного раствора, в мл;

B – требуемая концентрация раствора, в %;

C – фактическая концентрация раствора, в %;

20% - плотность раствора нужной концентрации (5, 10, 20 % и т.д.)

Например, концентрация Калия бромида составляет 18% вместо 20%, тогда:

$$X = \frac{1000 \times (20\% - 18\%)}{100 \times 1.144 - 20\%} = 21.19$$

После растворения в 1 литре 18% раствора рассчитанной навески калия бромида 21,19 г проводится полный химический анализ.

Следует учесть, что при растворении навески объем раствора увеличивается:  $21,19 \text{ г} \times 1,027 = 21,9027 \text{ мл}$  и стал равен 1005,7 мл.

## **ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ**

1. Какие существуют группы методов количественного определения?
2. В чем преимущество титриметрического метода анализа?
3. Обязательные действия после исправления концентрации?

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(Выберите один правильный ответ)

### 1. ВЕЛИЧИНА СРЕДНЕГО ТИТРА ЗАВИСИТ

- А) от количества ингредиентов, входящих в лекарственную форму
- Б) от титров анализируемых веществ и соотношения этих веществ в лекарственной форме
- В) от структуры веществ
- Г) от физико-химических свойств определяемых веществ

### 2. МЕТОД КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- А) реакцией, сопровождающейся образованием малодиссоциирующих комплексных соединений
- Б) реакцией, сопровождающейся образованием малорастворимого соединения;
- В) реакцией окисления-восстановления
- Г) реакцией нейтрализации

### 3. ПОКАЗАТЕЛЬ ПРЕЛОМЛЕНИЯ ЗАВИСИТ ОТ

- А) температуры и влажности воздуха
- Б) длины волны преломляемого луча света и окраски раствора
- В) температуры воздуха и концентрации вещества в растворе
- Г) природы растворителя и объем раствора, взятого на испытание

### 4. РАСЧЕТ КОНЦЕНТРАЦИИ ВЕЩЕСТВА ПРИ АНАЛИЗЕ МЕТОДОМ РЕФРАКТОМЕТРИИ ПРОВОДИТСЯ

- А) по формуле;
- Б) по величине удельного вращения
- В) по графику
- Г) по интенсивности окраски

### 5. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ОПТИМАЛЬНО ПРОВОДИТСЯ ДЛЯ

- А) раствора новокаина 0,5%
- Б) раствора кальция хлорида 50%
- В) раствора натрия гидрокарбоната 5%
- Г) раствора аскорбиновой кислоты 1%



## РАЗДЕЛ 4. АНАЛИЗ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Каждая аптечная организация самостоятельно определяет ассортимент экстемпорально изготавливаемых лекарственных форм, с учетом потребности населения и медицинских организаций. Кроме того, необходимо помнить о требовании Федерального закона №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», запрещающего изготовление лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации и внесенных в государственный реестр лекарственных средств.

При проведении контроля экстемпоральных лекарственных препаратов допускаются незначительные отклонения в объеме и количественном содержании действующих веществ, предусмотренные приказом МЗ РФ № 751н.

### 4.1. Анализ простых (однокомпонентных) лекарственных форм

**Растворы калия йодида 20%; 3%; 2% - 100мл, для наружного применения**

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Без запаха
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 3\%$ , соответственно  $100 \text{ мл} \times (\pm 3\%) / 100\% = \pm 3 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $97 \div 103 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

#### Подлинность

*Ион калия:*

<i>Вариант 1</i> к 4-5 каплям раствора прибавляют 4-5 капель воды, 2-3 капли уксусной кислоты разведенной и 1-2 капли раствора натрия гексанитрокобальтата (III); образуется желтый кристаллический осадок.	<i>Вариант 2</i> К 4-5 каплям раствора прибавляют 2 мл воды и по 1 мл раствора натрия ацетата и винной кислоты; медленно образуется белый кристаллический осадок.
--	--

*Йодид-ион:* К 2-3 каплям раствора прибавляют 0,5 мл воды, 2-3 капли хлороводородной кислоты разведенной, 3-5 капель раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

### Количественное определение.

5 мл 20 % раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 2 мл полученного раствора прибавляют 2 мл воды, 0,5 мл кислоты уксусной разведенной, 3-5 капель раствора натрия эозината и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до ярко-розового окрашивания осадка.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,0166 г калия йодида.

Для анализа 2% или 3% раствора калия йодида берут 1 мл раствора, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведенной (далее см. выше).

Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле

$$C = \frac{V * k * T * 100\% * V_2}{a * a_1}$$

где V – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;  
T – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1мл титрованного раствора, г;

k – коэффициент поправки на титрованный раствор;

V<sub>2</sub> – объем колбы, взятой для разведения;

a – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл;

a<sub>1</sub> – объем лекарственной формы, взятый для разведения, мл.

### Контроль при отпуске

Раствор помещается во флаконы темного стекла. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте»
- «Хранить в защищенном от света месте» - на синем фоне белый шрифт.

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (10 суток).

## Раствор калия хлорида 10% - 100 мл, для наружного применения

### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Без запаха
Механические включения	Механические включения отсутствуют

### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 3\%$ , соответственно  $100 \text{ мл} \cdot (\pm 3\%) / 100\% = \pm 3 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $97 \div 103 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

### Подлинность

*Ион калия:*

<i>Вариант 1</i> К 2 мл раствора прибавляют 1 мл винной кислоты раствора 20 %, 1 мл натрия ацетата раствора 10 %, 0,5 мл спирта 96 % и встряхивают; постепенно образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.	<i>Вариант 2</i> К 2 мл раствора, предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и 0,5 мл 10 % раствора натрия кобальтинитрита; образуется желтый кристаллический осадок.
--	--

*Хлорид-ион:* К 2-3 каплям раствора прибавляют по 2-3 капли хлороводородной кислоты разведенной и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

### Количественное определение.

*Вариант 1:*

5 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора разбавляют водой до объема 10 мл и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания осадка (индикатор – калия хромат).

Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле

$$C = \frac{V * k * T * 100\% * V_2}{a * a_1}$$

где V – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;  
T – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1 мл титрованного раствора, г;

k – коэффициент поправки на титрованный раствор;

V<sub>2</sub> – объем колбы, взятой для разведения;

a – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл;

$a_1$  - объем лекарственной формы, взятый для разведения, мл.

*Вариант 2:*

Несколько капель испытуемого раствора наносят на линзу рефрактометра и определяют показатель преломления. Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле:

$$C = (n - 1,3330) / 0,00127$$

где  $C$  – концентрация раствора, %

$n$  – определенный показатель преломления;

$1,3330$  - показатель преломления растворителя (воды);

$0,00127$  – фактор показателя преломления, соответствующий 10% раствору калия хлорида (размещен в рефрактометрической таблице) .

Контроль при отпуске.

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (10 суток).

**Раствор кальция хлорида 5 % - 100 мл, для наружного применения**

Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Без запаха
Механические включения	Механические включения отсутствуют

Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 3\%$ , соответственно  $100 \text{ мл} \cdot (\pm 3\%) / 100\% = \pm 3 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $97 \div 103 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

## Подлинность

### *Ион кальция:*

К 3-4 каплям раствора прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведенной, 3-4 капли раствора аммония оксалата; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте и растворе аммиака, но растворимый в разведенных неорганических кислотах.

*Хлорид-ион:* К 2-3 каплям раствора прибавляют по 2-3 капли хлороводородной кислоты разведенной и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

## Количественное определение.

### *Вариант 1:*

5 мл 5 % раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 1 мл полученного раствора прибавляют 2 мл воды, 1 каплю раствора калия хромата и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания осадка.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,01095 г кальция хлорида.

Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле

$$C = \frac{V * k * T * 100\% * V_2}{a * a_1}$$

где V – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;

T – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1мл титрованного раствора, г;

k – коэффициент поправки на титрованный раствор;

V<sub>2</sub> – объем колбы, взятой для разведения;

a – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл;

a<sub>1</sub> – объем лекарственной формы, взятый для разведения, мл.

### *Вариант 2:*

Показатель преломления определяют при помощи рефрактометра. Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле:

$$C = (n - 1,3330) / 0,00117$$

где C – концентрация раствора, %

n – определенный показатель преломления;

1,3330 - показатель преломления растворителя (воды);

0,00117 – фактор показателя преломления, соответствующий 5% раствору кальция хлорида (размещен в рефрактометрической таблице).

Показатель преломления

### Контроль при отпуске.

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте»

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (10 суток).

### **Раствор натрия хлорида 0,9 %, 10% - 350 мл, для наружного применения, стерильный**

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Без запаха
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 1\%$ , соответственно  $350 \text{ мл} \cdot (\pm 1\%) / 100\% = \pm 3,5 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $346,5 \div 353,5 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

#### Подлинность

##### *Ион натрия:*

<i>Вариант 1</i> Графитовую палочку, смоченную раствором, вносят в бесцветное пламя; пламя окрашивается в желтый цвет.	<i>Вариант 2</i> Упаривают 4-5 капель раствора до 1 капли, прибавляют 1-2 капель разведенной уксусной кислоты и 1-2 капли раствора цинк-уранил-ацетата; образуется желтый кристаллический осадок.
---	--

*Хлорид-ион:* К 2-3 каплям раствора прибавляют по 2-3 капли азотной кислоты разведённой и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

### Количественное определение.

#### *Вариант 1.*

К 1 мл **0,9 %** раствора прибавляют 1 каплю раствора калия хромата и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

Расчет количественного содержания проводят по формуле:

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

где С – концентрация раствора, %

V – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;

T – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1 мл титрованного раствора, г;

K – коэффициент поправки на титрованный раствор;

a – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл.

#### *Вариант 2.*

Несколько капель **10% раствора** наносят на линзу рефрактометра и определяют показатель преломления. Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле:

$$C = (n - 1,3330) / 0,00164$$

Где С – концентрация раствора, %

n – определенный показатель преломления;

1,3330 - показатель преломления растворителя (воды);

0,00164 – фактор показателя преломления, соответствующий 10% раствору натрия хлорида (размещен в рефрактометрической таблице)

### Контроль при отпуске

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте», «Стерильно».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (90 суток).

Дополнительно: не реже одного раза в месяц образцы изготовленных стерильных лекарственных форм направляются в исследовательскую лабораторию для контроля по показателям: «Микробиологическая чистота», «Стерильность» с ретроспективной оценкой результатов испытаний.

### **Раствор натрия гидрокарбоната 5 %- 180 мл, для инъекций**

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Без запаха
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 2\%$ , соответственно  $180 \text{ мл} \cdot (\pm 2\%) / 100\% = \pm 3,6 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $176,4 \div 183,6 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

#### Подлинность

*Ион натрия:* Графитовую палочку, смоченную раствором, вносят в бесцветное пламя; пламя окрашивается в желтый цвет.

*Гидрокарбонат ион:* К 4-5 каплям раствора прибавляют 2-3 капли хлороводородной кислоты разведенной – выделяются пузырьки углерода (IV) оксида.

#### Количественное определение.

##### *Вариант 1.*

5 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 4 мл полученного раствора прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,008401 г натрия гидрокарбоната.

Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле

$$C = \frac{V * k * T * 100\% * V_2}{a * a_1}$$

где V – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;



T – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1мл титрованного раствора, г;

k – коэффициент поправки на титрованный раствор;

V2 – объем колбы, взятой для разведения;

a – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл;

a1 - объем лекарственной формы, взятый для разведения, мл.

### *Вариант 2.*

Несколько капель раствора наносят на линзу рефрактометра и определяют показатель преломления. Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле:

$$C = (n - 1,3330) / 0,00125$$

Где C – концентрация раствора, %

n – определенный показатель преломления;

1,3330 - показатель преломления растворителя (воды);

0,00125 – фактор показателя преломления, соответствующий 5% раствору натрия гидрокарбоната (размещен в рефрактометрической таблице) .

### Контроль при отпуске.

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне синюю сигнальную полосу с обозначением «Для инъекций». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте», «Стерильно».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (30 суток).

Дополнительно: образцы каждой изготовленной партии передаются в испытательную лабораторию для проведения исследований по показателям: «Микробиологическая чистота», «Стерильность».

### **Раствор магния сульфата 33 % - 200 мл, для внутреннего применения**

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Без запаха
Механические включения	Механические включения отсутствуют

### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 2\%$ , соответственно  $200 \text{ мл} \cdot (\pm 2\%) / 100\% = \pm 4 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $196 \div 204 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

### Подлинность

*Ион магния:* К 2-3 каплям раствора прибавляют 1 мл воды, по 0,5 мл раствора аммония хлорида, натрия фосфата и аммиака; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в уксусной кислоте разведенной и нерастворимый в избытке раствора аммиака.

*Сульфат-ион:* К 2-3 каплям раствора прибавляют 3-5 капель воды и 2-3 капли раствора бария хлорида; образуется осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

### Количественное определение.

#### *Вариант 1:*

5 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. К 1 мл полученного раствора прибавляют 2 мл воды, 2 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси кислотного хром черного специального и титруют 0,05 М раствором ЭДТА (трилон Б) до синего окрашивания. Одновременно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора ЭДТА соответствует 0,01232 г магния сульфата.

Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле:

$$C = \frac{V \times k \times T \times 100\% \times V_2}{a \times a_1}$$

Где  $V$  – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;

$T$  – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1 мл титрованного раствора, г;

$k$  – коэффициент поправки на титрованный раствор;

$V_2$  – объем колбы, взятой для разведения;

$a$  – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл;

$a_1$  – объем лекарственной формы, взятый для разведения, мл.

#### *Вариант 2.*

Несколько капель 33% раствора наносят на линзу рефрактометра и определяют показатель преломления. Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле:

$$C = (n - 1,3330) / 0,00088$$

Где  $C$  – концентрация раствора, %

$n$  – определенный показатель преломления;

1,3330 - показатель преломления растворителя (воды);

0,00088 – фактор показателя преломления, соответствующий 33% раствору магния сульфата (размещен в рефрактометрической таблице) .

#### Контроль при отпуске.

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне зеленую сигнальную полосу с обозначением «Внутреннее». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (15 суток).

### **Раствор протаргола 2 % - 5 мл, капли в нос**

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачная опалесцирующая жидкость от светло-коричневого до темно-коричневого цвета.
Запах	Без запаха
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 10\%$ , соответственно  $5 \text{ мл} \cdot (\pm 10\%) / 100\% = \pm 0,5 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $4,5 \div 5,5 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

#### Подлинность.

К 3-4 каплям раствора прибавляют 4-5 капель 33% раствора азотной кислоты и слегка нагревают. К обесцвеченной жидкости прибавляют 2-3 капли хлороводородной кислоты разведенной; появляется белая опалесценция.

#### Количественное определение.

К 1 мл раствора прибавляют 10 капель смеси, состоящей из равных частей раствора железоаммониевых квасцов и азотной кислоты разведенной. После

обесцвечивания жидкость титруют 0,02 М раствором аммония роданида до желтовато-розового окрашивания.

1 мл 0,02 М раствора аммония роданида соответствует 0,0268 г протаргола.

Расчет количественного содержания проводят по формуле:

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

Где  $C$  – концентрация раствора, %

$V$  – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;

$T$  – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1 мл титрованного раствора, г;

$K$  – коэффициент поправки на титрованный раствор;

$a$  – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл.

#### Контроль при отпуске.

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в защищенном от света месте».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (30 суток).

### **Раствор новокаина 1 % - 100 мл, для наружного применения**

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Без запаха
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 3\%$ , соответственно  $100 \text{ мл} \cdot (\pm 3\%) / 100\% = \pm 3 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $97 \div 103 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

## Подлинность

### *Новокаина гидрохлорид*

<i>Вариант 1</i> К 3-5 каплям раствора прибавляют по 2-3 капли кислоты хлороводородной разведенной и реактива, состоящего из трех частей щелочного раствора β-нафтола и одной части 10 % раствора натрия нитрита; образуется оранжево-красный осадок. При добавлении 1-2 мл 96 % спирта осадок растворяется и появляется вишнево-красное окрашивание.	<i>Вариант 2</i> К 0,5 мл раствора прибавляют 2-3 капли серной кислоты разведенной и 2-3 капли 0,02 М раствора калия перманганата; фиолетовая окраска исчезает.
--	--

*Хлорид-ион:* К 2-3 каплям раствора прибавляют по 2-3 капли азотной кислоты разведённой и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

### Количественное определение

К 1 мл 1 % раствора препарата прибавляют 1-2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям уксусную кислоту, разведенную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,02728 г новокаина.

Расчет количественного содержания проводят по формуле:

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

Где С – концентрация раствора, %

V – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;

T – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1 мл титрованного раствора, г;

K – коэффициент поправки на титрованный раствор;

a – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл.

### Контроль при отпуске

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил

\_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (10 суток).

### **Раствор водорода пероксида 3 % - 170 мл, для наружного применения**

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Без запаха
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 2\%$ , соответственно  $170 \text{ мл} \cdot (\pm 2\%) / 100\% = \pm 3,4 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $166,6 \div 173,4 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

#### Подлинность

<i>Вариант 1</i> К 1 мл препарата прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной, 2 мл эфира, 0,2 мл раствора калия дихромата и взбалтывают. Эфирный слой окрашивается в синий цвет.	<i>Вариант 2</i> К 1 мл препарата прибавляют 0,2 мл серной кислоты разведенной 16 % и 0,25 мл 0,02 М раствора калия перманганата; раствор должен постепенно обесцветиться с выделением газа.
---	---

#### Количественное определение.

1 мл препарата разводят водой очищенной до объема 10 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 2 мл серной кислоты разведенной и титруют 0,1 М раствором калия перманганата до слабо-розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора калия перманганата соответствует 0,001701 г водорода пероксида. Содержание водорода пероксида должно быть 2,7-3,3 %.

Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле

$$C = \frac{V \times k \times T \times 100\% \times V_2}{a \times a_1}$$

Где V – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;

T – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1 мл титрованного раствора, г;

k – коэффициент поправки на титрованный раствор;

V<sub>2</sub> – объем колбы, взятой для разведения;

a – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл;

a<sub>1</sub> – объем лекарственной формы, взятый для разведения, мл.

### Контроль при отпуске

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (10 суток).

### **Раствор формальдегида 10% - 100 мл, для консервации тканей**

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Резкий, характерный
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 3\%$ , соответственно  $100 \text{ мл} \times (\pm 3\%) / 100\% = \pm 3 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $97 \div 103 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

#### Подлинность

<i>Вариант 1</i> К 1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата прибавляют 5-6 капель раствора аммиака, 3 капли раствора формальдегида и нагревают на водяной бане при 50-60 <sup>0</sup> С. Образуется металлическое серебро в виде серого осадка или зеркала.	<i>Вариант 2</i> К 5 мл концентрированной кислоты серной прибавляют 0,01-0,02 г кислоты салициловой, 2-3 капли раствора формальдегида и нагревают на водяной бане 1 мин. Появляется красное окрашивание.
---	---

#### Количественное определение.

Около 1 мг препарата (точная масса навески) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем водой до метки. Помещают 1 мл полученную раствора в колбу с притертой пробкой, прибавляют 4 мл 0,05 М раствора йода, 2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 мин. Затем добавляют 2,5 мл 0,5 М раствора кислоты серной и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор - крахмал).

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,001501 г формальдегида, которого в препарате должно быть 36,5-37,5%.

Расчет содержания формальдегида в препарате (%) проводят по формуле:

$$x, \% = \frac{(V_0 \cdot K_0 - V \cdot K) \cdot T \cdot W \cdot 100}{a \cdot V_a},$$

Где  $a$  - навеска препарата, взятая для определения, г (1 г);

$W$  - объем раствора препарата первого разведения, мл (100 мл);

$V_a$  - объем аликвотной части разведения, взятый для определения, мл (1 мл);

$V_0$  - объем избытка стандартного раствора ( $I_2$ ), реагирующего с определяемым веществом, мл. (4 мл);

$V$  - объем стандартного раствора ( $Na_2S_2O_3$ ), пошедший на титрование избытка раствора  $I_2$ , мл;

$K_0, K$  - поправочные коэффициенты к титру стандартных растворов  $I_2$  и  $Na_2S_2O_3$ , соответственно;

$T$  - титр титранта по определяемому веществу.

#### Контроль при отпуске

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (10 суток).

### **Раствор серебра нитрата 10% - 10 мл, для наружного применения**

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Без запаха
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 10\%$ , соответственно  $10 \text{ мл} \cdot (\pm 10\%) / 100\% = \pm 1 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $9 \div 11 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.



## Подлинность

### *Серебро-ион*

<i>Вариант 1</i> К 1 мл исследуемого раствора прибавляют по 2-3 капли разведенной хлороводородной кислоты и раствора хлорида натрия. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.	<i>Вариант 2</i> К 1 мл исследуемого раствора прибавляют раствор аммиака до растворения образующегося в начале осадка, затем прибавляют 2-3 капли раствора формальдегида и нагревают. На стенках пробирки образуется блестящий налет металлического серебра (реакция серебряного зеркала).
--	---

### *Нитрат-ион*

К препарату прибавляют 2 капли раствора дифениламина. Появляется синее окрашивание.

### Количественное определение.

К 0,5 мл раствора добавляют 5-7 капель железо-аммонийных квасцов и титруют 0,01 н раствором тиоцианата аммония до красноватого окрашивания раствора.

1 мл 0,01 М раствора тиоцианата аммония соответствует 0,001699 г серебра нитрата.

Расчет количественного содержания проводят по формуле:

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100 \%}{a}$$

Где С – концентрация раствора, %

V – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;

T – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1 мл титрованного раствора, г;

K – коэффициент поправки на титрованный раствор;

a – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл.

### Контроль при отпуске

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в защищенном от света месте».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (10 суток).

### **Раствор аммиака 10% - 200 мл, для наружного применения**

#### Органолептический контроль

<b>Показатель</b>	<b>Требование</b>
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Резкий, характерный запах
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 2\%$ , соответственно  $200 \text{ мл} \cdot (\pm 2\%) / 100\% = \pm 4 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $196 \div 204 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

#### Подлинность

Проводят органолептически, определяют по резкому, характерному запаху.

#### Количественное определение.

1 мл раствора помещают в мерную колбу объемом 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и тщательно перемешивают. 1 мл полученного раствора титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты, индикатор метиловый оранжевый.

1 мл 0,1М раствора соляной кислоты соответствует 0,0017 г аммиака.

Расчет концентрации раствора (%) проводят по формуле

$$C = \frac{V \times k \times T \times 100\% \times V_2}{a \times a_1}$$

Где V – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;

T – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1мл титрованного раствора, г;

k – коэффициент поправки на титрованный раствор;

V<sub>2</sub> – объем колбы, взятой для разведения;

a – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл;

a<sub>1</sub> – объем лекарственной формы, взятый для разведения, мл.

#### Контроль при отпуске

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую

сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в защищенном от света месте».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (10 суток).

### **Раствор спирта этилового 70%, 95% - 70 мл, для наружного применения**

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор
Запах	Характерный запах
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 3\%$ , соответственно  $70 \text{ мл} \cdot (\pm 3\%) / 100\% = \pm 2,1 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $67,9 \div 72,1 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

#### Подлинность

<i>Вариант 1</i> 2 мл спирта смешивают с 0,5 мл ледяной уксусной кислоты, 1 мл концентрированной серной кислоты и нагревают до кипения - появляется характерный запах этилацетата.	<i>Вариант 2</i> 0,5 мл препарата смешивают с 5 мл раствора гидроксида натрия, прибавляют 2 мл 0,1н. раствора йода - появляется запах, напоминающий запах хлороформа, и постепенно образуется желтый осадок йодоформа.
---	---

#### Количественное определение.

Измерение плотности при помощи ареометра (спиртометра) при 20 С.

Значение плотности для спирта этилового 70% - 0,8652; 95% - (0,809 - 0,813).

#### Контроль при отпуске.

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;

- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в защищенном от света месте», «Беречь от огня».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (10 суток).

## 4.2 Анализ многокомпонентных смесей

Анализ лекарственной формы, состоящей из одного ингредиента, достаточно прост и сводится к проведению специфической реакции. В состав многокомпонентных лекарственных препаратов входит несколько лекарственных средств, что создает определенные трудности при их анализе. Поэтому анализ лекарственных смесей зависит в каждом отдельном случае от состава этих смесей, а также от физических и химических свойств входящих в них ингредиентов.

Для анализа веществ в смеси чаще всего используют общие приемы: различия в растворимости в воде, органических растворителях, кислотах, щелочах, а также кислотнo-основные или окислительно-восстановительные свойства.

Анализ многокомпонентных лекарственных препаратов проводится без разделения или с разделением на компоненты.

*Для анализа без разделения* используют следующие приемы.

- 1) Проводят химические реакции, в результате которых один из компонентов превращается в производное, обладающее иными свойствами. С этой целью используют реакции окисления, осаждения, комплексообразования и др.
- 2) Определяют суммарное содержание компонентов, используя метод анализа, общий для компонентов смеси, затем с помощью другого возможного метода определяют отдельные компоненты. Расчет количественного содержания проводят по разности объемов титрования с учетом различия эквивалентных объемов, навесок, концентраций титрованных растворов (данный прием наиболее часто используют для экстенпоральных лекарственных препаратов, изготовленных в условиях аптек).
- 3) Если в состав смеси входят вещества, различающиеся по своим кислотным или основным свойствам, то их количественное определение возможно в одной навеске методом нейтрализации путем последовательного титрования с различными индикаторами. Таким образом определяют смеси

кислот, оснований и солей, образованных сильными основаниями и слабыми кислотами.

Для *анализа смесей с использованием разделения* на компоненты используют следующие приемы.

1) Проводят разделение смеси веществ, основанное на различной растворимости, причем твердые лекарственные формы (порошки) обрабатывают подходящим растворителем и фильтруют, а при анализе жидких лекарственных форм разделение веществ проводят методом экстракции органическим растворителем, не смешивающимся с водой. При подборе растворителя необходимо тщательно учитывать растворимость веществ. Для количественного разделения необходимо проверять полноту экстракции с помощью качественных реакций.

2) Для разделения смеси веществ, растворимых в одних и тех же растворителях. Но имеющих различные кислотно-основные свойства, используют химические реакции, в результате которых один из компонентов превращается в производное, обладающее иными химическими свойствами и иной растворимостью. Для этих целей проводят реакции нейтрализации и гидролиза. Так например, органические кислоты и органические основания при взаимодействии с растворами кислот или щелочей образуют соответствующие соли и изменяют растворимость в органических растворителях. В связи с этим для разделения смесей веществ, состоящих из смесей:

- органические кислоты + органические основания;
  - органические кислоты + соли оснований с органическими и неорганическими кислотами;
  - органические основания + органические вещества, не образующие солей ни с кислотами ни со щелочами и неорганическими кислотами;
- Используют экстракцию органическими растворителями из кислотного или щелочного раствора.

### **Раствор йода спиртовой 5 % - 70 мл, для наружного применения.**

Состав: Йод кристаллический - 3,5 г  
Калия иодид - 7,0 г  
Спирт этиловый 95% - до 70 мл

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный раствор красно-бурого цвета
Запах	Характерный
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 3\%$ , соответственно  $70 \text{ мл} \cdot (\pm 3\%) / 100\% = \pm 2,1 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $67,9 \div 72,1$  мл

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

### Подлинность

*Йод*: К 1-2 каплям раствора прибавляют 1-2 мл воды и 2-3 капли раствора крахмала. Появляется синее окрашивание.

*Калия йодид и йод*: 1 каплю исследуемого раствора выпаривают в чашке до обесцвечивания (улетучивания йода). Остаток растворяют в 1 мл воды и переносят раствор в пробирку. Затем прибавляют 1 мл хлороформа, 2-3 капли разведенной соляной кислоты, кристалл хлорамина и энергично встряхивают - хлороформ окрашивается в фиолетовый цвет.

### Количественное определение

*1 действие. Определение йода молекулярного ( $I_2$ )*: 1 мл препарата титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания ( $V_1$ , мл).

1 мл 0,1 М раствора тиосульфата натрия соответствует 0,01269 г йода. Расчет содержания йода в лекарственной форме ( $X$ , г) проводят по формуле:

$$X = \frac{V_1 * K_1 * T_1 * P}{a}$$

*2 действие. Определение йодида калия (суммарное титрование)*: к оттитрованному раствору прибавляют 5-6 мл воды, 1 мл разведенной уксусной кислоты, 2-3 капли 0,5% раствора эозината натрия и титруют 0,1 М раствором нитрата серебра при встряхивании до ярко-розового окрашивания осадка и образования прозрачной жидкости над ним ( $V_1$ , мл).

1 мл 0,1 М раствора, нитрата серебра соответствует 0,0166 г йодида калия. Расчет содержания калия йодида в лекарственной форме ( $X_2$ , г.) проводят по формуле:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) * K_2 * T_2 * P}{a}$$

где  $V_2$  - объем 0,1 н раствора  $AgNO_3$ , пошедшего на суммарное титрование, мл;  $V_1$  - объем 0,1 н раствора  $Na_2S_2O_3$ , пошедшего на титрование йода, мл;

$K_1$  - поправочный коэффициент к титру стандартного раствора  $Na_2S_2O_3$ ;

$K_2$  - поправочный коэффициент к титру стандартного раствора  $AgNO_3$ ;

$T_1$  — титр по определяемому веществу (для  $I_2$ );

$T_2$  - титр по определяемому веществу (для  $I$ );

$a$  - объем лекарственной формы, взятый для титрования (1 мл);

$P$  - объем лекарственной формы (по прописи -100 мл).

### Контроль при отпуске.

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в защищенном от света месте».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (10 суток).

### **Раствор Люголя 2% - 150 мл, для наружного применения**

Состав: Йод кристаллический - 3,75 г

Калия иодид - 7,5 г

Воды очищенной до 150 мл

### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный раствор красно-бурого цвета
Запах	Характерный
Механические включения	Механические включения отсутствуют

### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 3\%$ , соответственно  $150 \text{ мл} \cdot (\pm 3\%) / 100\% = \pm 4,5 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $145,5 \div 154,5 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

### Подлинность.

*Йод:* К 1-2 каплям раствора прибавляют 1-2 мл воды и 2-3 капли раствора крахмала. Появляется синее окрашивание.

*Калия иодид и йод:* 1 каплю исследуемого раствора выпаривают в чашке до обесцвечивания (улетучивания йода). Остаток растворяют в 1 мл воды и переносят раствор в пробирку. Затем прибавляют 1 мл хлороформа, 2-3 капли разведенной соляной кислоты, кристалл хлорамина и энергично встряхивают - хлороформ окрашивается в фиолетовый цвет.

### Количественное определение.

1 мл исследуемого раствора доводят водой до 10 мл.

1 действие. *Определение йода молекулярного (I<sub>2</sub>):* из полученного разведения берут 2 мл и титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания жидкости (V<sub>1</sub>мл). 1 мл 0,1 М раствора тиосульфата натрия соответствует 0,01269 г йода.

Расчет содержания йода в лекарственной форме (X<sub>1</sub>, г.) проводят по формуле:

$$x = \frac{V_1 \times K_1 \times T_1 \times W \times P}{a \times V_a}$$

2 действие. *Определение йодида калия (суммарное титрование):* к оттитрованному раствору (после определения йода) прибавляют 1 мл воды, 0,5 мл разведенной уксусной кислоты, 1 каплю 0,5% раствора эозината натрия и титруют 0,1 М раствором нитрата серебра при встряхивании до ярко-розового окрашивания осадка и образования прозрачной жидкости над ним (V<sub>2</sub>мл).

1 мл 0,1 М раствора нитрата серебра соответствует 0,0166 г йодида калия. Расчет содержания калия йодида в лекарственной форме (x<sub>2</sub>, г.) проводят по формуле:

$$x = \frac{(V_1 - V_2) \times K_2 \times T_2 \times W \times P}{a \times V_a}$$

где V<sub>2</sub> - объем 0,1 н раствора AgNO<sub>3</sub>, пошедшего на суммарное титрование, мл;

V<sub>1</sub> - объем 0,1 н раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, пошедшего на титрование йода, мл;

K<sub>1</sub> поправочный коэффициент к титру стандартного раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>;

K<sub>2</sub>- поправочный коэффициент к титру стандартного раствора AgNO<sub>3</sub>;

T<sub>1</sub>- титр по определяемому веществу (для I<sub>2</sub>);

T<sub>2</sub>- титр по определяемому веществу (для I<sup>-</sup>);

V<sub>a</sub> - объем разведения, взятый для определения (2 мл);

W - конечный объем разведения (10 мл);

a - объем лекарственной формы, отобранный для разведения (1 мл);

P - объем лекарственной формы по прописи (100 мл).

### Контроль при отпуске

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;



- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в защищенном от света месте».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (10 суток).

### **Раствор фурацилина 0,02% - 350 мл, раствор для наружного применения**

**Состав:** фурацилина - 0,07 г  
натрия хлорид - 3,15 г  
воды очищенной до 350 мл

#### Органолептический контроль

Показатель	Требование
Внешний вид	Прозрачный раствор желтого цвета
Запах	Без запаха
Механические включения	Механические включения отсутствуют

#### Физический контроль

Интервал отклонения =  $\pm 1\%$ , соответственно  $350 \text{ мл} \cdot (\pm 1\%) / 100\% = \pm 3,5 \text{ мл}$

Допустимый интервал отклонения составляет  $346,5 \div 353,5 \text{ мл}$

Также в рамках физического контроля проверяют качество укупорки.

#### Подлинность

*Фурацилин:* к 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида: появляется оранжево-красное окрашивание.

*Ион натрия:*

<i>Вариант 1</i> Графитовую палочку, смоченную раствором, вносят в бесцветное пламя; пламя окрашивается в желтый цвет.	<i>Вариант 2</i> Упаривают 4-5 капель раствора до 1 капли, прибавляют 1-2 капель разведенной уксусной кислоты и 1-2 капли раствора цинк-уранил-ацетата; образуется желтый кристаллический осадок.
---	--

*Хлорид-ион:* К 2-3 каплям раствора прибавляют по 2-3 капли азотной кислоты разведённой и раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

#### Количественное определение

*Фурацилин:*

К 2 мл раствора фурацилина добавляют 2 мл 0,01М раствора йода и раствор натрия гидроксида 10% по каплям до обесцвечивания. Затем добавляют 2 мл разбавленной серной кислоты и оставляют в темном месте на 2-5 минут. Выделившийся йод титруют 0,01 М раствором тиосульфата натрия до

обесцвечивания. Индикатор – крахмал (добавляют в конце титрования 3 капли).

1 мл 0,01 М раствора йода соответствует 0,0004954 г фурацилина.

Расчет количественного содержания проводят по формуле:

$$C = \frac{(V - V_1) * K * T * 100}{a}$$

Где С – концентрация раствора, %

V – количество титрованного раствора (0,01 М раствора йода), мл;

V<sub>1</sub> – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование (0,01 М раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), мл;

T – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1 мл титрованного раствора, г;

K – коэффициент поправки на титрованный раствор;

a – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл.

*Натрия хлорид:* К 1 мл 0,9 % раствора прибавляют 1 каплю раствора калия хромата и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания. 1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида. Расчет количественного содержания проводят по формуле:

$$C = \frac{V \times K \times T \times 100\%}{a}$$

Где С – концентрация раствора, %

V – количество титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл;

T – титр, количество испытуемого препарата, соотв. 1 мл титрованного раствора, г;

K – коэффициент поправки на титрованный раствор;

a – объем лекарственной формы, взятой для анализа, мл.

#### Контроль при отпуске

Раствор помещается во флаконы. Этикетка на флаконе оформлена типографским способом на русском языке, имеет на белом фоне оранжевую сигнальную полосу с обозначением «Наружное». На этикетке напечатаны надписи:

- наименование и адрес аптеки,
- медицинская организации и отделение, для которого препарат изготовлен;
- вид лекарственной формы;
- наименование, состав лекарственного препарата и способ его применения;
- «Хранить в недоступном для детей месте», «Стерильно».

Этикетка заверена подписями изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_») с указанием номера проведенного анализа, даты изготовления и даты, до которой годен препарат (30 суток).

Дополнительно: не реже одного раза в месяц образцы изготовленных стерильных лекарственных форм направляются в исследовательскую лабораторию для контроля по показателям микробиологическая чистота, стерильность с ретроспективной оценкой результатов испытаний.

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Ответы к разделу

1. Предупредительные мероприятия, обеспечивающие качество изготовленных лекарственных препаратов

1.1. Система менеджмента качества производственного отдела аптеки

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ответ</b>	<b>в</b>	<b>б</b>	<b>г</b>

Ответы к разделу

1.2. Подготовка производственных помещений аптечной организации для изготовления лекарственных препаратов

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Ответ</b>	<b>а</b>	<b>б</b>	<b>г</b>	<b>а</b>

Ответы к разделу

1.3. Соблюдение правил установки и эксплуатации оборудования, используемого при изготовлении лекарственных препаратов

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Ответ</b>	<b>г</b>	<b>в</b>	<b>а</b>	<b>б</b>

Ответы к разделу

1.4. Соблюдение требований санитарного режима в аптечной организации

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Ответ</b>	<b>а</b>	<b>в</b>	<b>г</b>	<b>а</b>

Ответы к разделу

1.5. Анализ сведений о качестве лекарственных препаратов

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Ответ</b>	<b>г</b>	<b>а</b>	<b>в</b>	<b>б</b>

Ответы к разделу

1.6. Соблюдение требований к изготовлению лекарственных препаратов

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Ответ</b>	<b>а</b>	<b>г</b>	<b>б</b>	<b>а</b>

Ответы к разделу

2. Внутриаптечный контроль качества лекарств

2.1. Приемочный контроль

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ответ</b>	<b>в</b>	<b>г</b>	<b>б</b>

Ответы к разделу

2.2. Письменный контроль

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ответ</b>	<b>в</b>	<b>б</b>	<b>а</b>

Ответы к разделу

2.3. Опросный контроль

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ответ</b>	<b>б</b>	<b>в</b>	<b>а</b>

Ответы к разделу

2.4. Органолептический контроль

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ответ</b>	<b>б</b>	<b>а</b>	<b>в</b>

Ответы к разделу

2.5. Физический контроль

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ответ</b>	<b>в</b>	<b>г</b>	<b>б</b>

Ответы к разделу

2.6. Химический контроль

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ответ</b>	<b>б</b>	<b>в</b>	<b>а</b>

Ответы к разделу

2.7. Контроль качества стерильных растворов

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ответ</b>	<b>б</b>	<b>г</b>	<b>а</b>

Ответы к разделу

2.8. Контроль при отпуске

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Ответ</b>	<b>а</b>	<b>в</b>

Ответы к разделу

3. Особенности проведения химического контроля в аптечной организации

3.1. Методики определения подлинности лекарственных средств

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Ответ</b>	<b>г</b>	<b>б</b>	<b>в</b>	<b>г</b>	<b>а</b>

Ответы к разделу

3.2. Методики количественного определения лекарственных средств

<b>Вопрос</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Ответ</b>	<b>б</b>	<b>г</b>	<b>в</b>	<b>а</b>	<b>в</b>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жебентяев А.И., Аналитическая химия. Химические методы анализа : учебное пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Москва : Новое знание, 2010. – 541 с.
2. Плетенева, Т. В Контроль качества лекарственных средств : учебник / Т. В. Плетенева, Е. В. Успенская, Л. И. Мурадова ; под ред. Т. В. Плетеневой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 560 с.
3. Практикум по технологии лекарственных форм : учебное пособие / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова. – 2-е изд., стер. – Москва : Академия, 2006. – 432 с.
4. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. Практикум : учебное пособие / ред. Г. В. Раменская. – Москва : Лаборатория знаний, 2016. – 352 с.
5. Фармацевтическая химия : учебник / ред. Г.В. Раменская. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 467 с.

