**Лабораторно-практическое занятие №3.**

**Тема:Внутриаптечный контроль. Виды внутриаптечного контроля.**

**Цель работы:**изучить теоретических основ химико-аналитического анализа ЛС и внутриаптечного контроля ЛС, изготавливаемых аптеках ознакомление современными видами внутриаптечного контроля анализа лекарственных средств, с использованием современных международных стандартов.

**Реактивы и оборудование**:Реактивы: Алюминий, хлористоводородная кислота, нитраты, нитриты, кальций, магний, сульфаты, сульфиты, углерод диоксид

Оборудование: мерная колба, колба коническая, пробирки, пипетки, бюретки, воронка, капельница.

**Теоретическое обоснование работы**

Нормативно-правовая документация регулирования контроля качества лекарственных средств. Виды внутриаптечного контроля качества лекарственных препаратов, изготовляемых в аптеке. Общие положения внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.

Важность лекарственной терапии в современной медицине не вызывает сомнения. Практически каждый человек рано или поздно прибегает к помощи лекарственных средств, а многие постоянно нуждаются в медикаментозной поддержке. Однако следует учитывать, что действие лекарственных средств будет достаточно эффективным только при их соответствии требованиям критериев качества.

Речь идет о качестве, которое должно быть заложено в продукт (в данном случае в лекарственное средство) в процессе производства и проконтролировано на всех стадиях его изготовления, как это предусмотрено Правилами GMP. Жесткие требования обусловлены гуманитарными особенностями продукта и спецификой производства.

Не является секретом, что сфера обращения лекарственных средств остается зоной повышенного риска. В связи с этим большинство стран закрепляют на государственном уровне строгие меры контроля в соответствии с международными правовыми нормами. Это одна из немногих позиций глобального международного взаимодействия, где присутствует единая идеология - перенос акцента с контроля качества готовой продукции на обеспечение качества на всех этапах обращения лекарственных средств.

Главной задачей контрольно-разрешительной системы является защита интересов потребителей от возможных негативных последствий применения лекарств, что может быть связано с недостаточной изученностью лекарственного средства на этапе его разрешения и внедрения в медицинскую практику, с выпуском предприятиями недоброкачественной продукции или с нарушениями условий и порядка его хранения и реализации. Это связано с тем, что уже в настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств, зарегистрированных в КР, включено более 3000 наименований отечественных и зарубежных лекарственных средств. В соответствии с поставленными задачами контрольно-разрешительная система действует на двух уровнях: государственном и региональном.

Основная задача на государственном уровне - государственная регистрация лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники. На региональном уровне - контроль качества и сертификация лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

В качестве общественных экспертных организаций на гос. уровне функционируют Фармакологический и Фармакопейный государственные комитеты, гос. комиссия по медицинским иммунобиологическим препаратам, Комитет по новой медицинской технике. Финансируются из федерального бюджета Государственный институт доклинической и клинической экспертизы лекарств (численность 200 человек), Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств (численность 158 человек) и Национальный орган по контролю медицинских иммунобиологических препаратов

Управление государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники и Государственный НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств осуществляют контроль качества лекарственных средств, выпускаемых всеми предприятиями КР и ввозимых в КР, инспектирование промышленных предприятий и аптечных учреждений в части соблюдения ими технологии производства, порядка контроля качества, хранения и реализации лекарственных средств, разработку инструктивно-методических документов по вопросам контроля качества лекарств и методическое руководство территориально-аналитическими лабораториями и отделами технического контроля предприятий.

**Внутриаптечный контроль. Виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках**

**Внутриаптечный контроль −** это комплекс мероприятий, направленных на своевременное предупреждение и выявление ошибок, неточностей,

возникающих при изготовлении, оформлении и отпуске лекарств.

Система внутриаптечного контроля предусматривает проведение приемочного контроля, предупредительных мероприятий, органолептического, письменного, опросного, физического, химического контроля и контроля при отпуске.

Контроль качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках, регламентируется Приказом Минздрава КР ПП №320, Технический регламент «О безопасном изготовлении лекарств средств в аптечных учреждениях»

**Задачи Внутриаптечного контроля:**

1. изучить нормативно-правовую документация регулирования контроля качества лекарственных средств;

2. изучить виды контроля качества лекарственных средств;

3. рассмотреть систему организации контроля качества лекарственных средств в аптеке;

Инструкция по контролю качества лекарственных средств,

изготовляемых в аптеках, (далее - Инструкция) предусматривает мероприятия, обеспечивающие изготовление в аптеках лекарственных средств, качество которых соответствует требованиям, регламентированным Государственной фармакопеей ХI издания (далее - ГФ-ХI), действующими нормативными документами, приказами и инструкциями Министерства здравоохранения КР.

Действие настоящей Инструкции распространяется на все аптечные учреждения и предприятия (далее - аптеки), в том числе гомеопатические, находящиеся на территории КР, независимо от формы собственности и ведомственной принадлежности.

Все лекарственные средства, в том числе гомеопатические, изготовляемые в аптеках, по индивидуальным рецептам или требованиям (заказам) лечебно-профилактических учреждений, концентрированные растворы (концентраты) и полуфабрикаты, а также внутриаптечная заготовка и фасовка подвергаются внутриаптечному контролю: письменному, органолептическому и контролю при отпуске - обязательно; опросному и физическому - выборочно; химическому.

Заведующий-провизор аптекой, его заместители, провизор-аналитик и провизор-технолог обязаны владеть всеми видами внутриаптечного контроля качества лекарственных средств. Заведующий-провизор аптекой обязан в отсутствие провизора-аналитика обеспечить выполнение всех видов контроля в соответствии с требованиями настоящей Инструкции.

Провизор-аналитик аптеки, впервые назначенный на должность, должен пройти курс стажировки в контрольно-аналитической лаборатории областного производственного предприятия "Фармация" или государственного предприятия "Краевой центр экспертиз и испытаний в здравоохранении" (далее - испытательная лаборатория) под руководством заведующего-провизора лабораторией или его заместителя в течение срока, определяемого им, но не более двух недель.

Для проведения химического контроля качества изготовляемых лекарственных средств в аптеках должно быть оборудовано специальное рабочее место (кабинет, стол), оснащенное необходимым оборудованием, а также приборами, реактивами, лабораторной посудой.

Результаты контроля качества лекарственных средств регистрируются в журналах. Все журналы должны быть пронумерованы, прошнурованы, заверены подписью заведующего-провизора аптекой и скреплены печатью аптеки. Срок хранения журналов - 1 год, не считая текущего.

Отчет о работе по контролю качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках, составляется по итогам за год и направляется в испытательную лабораторию. Центральная районная аптека представляет отчет в целом по аптекам района.

При изъятии из аптеки лекарственных средств на анализ составляется акт в 2 экземплярах. Сведения о результатах контроля качества лекарственных средств, изъятых в испытательную лабораторию, представляются в аптеку в течение 10 дней.

**Устройство и оборудование аптеки**

Рациональному устройству и оборудованию аптеки уделяется боль­шое внимание. К решению этой задачи были привлечены и в настоя­щее время продолжают плодотворно работать фармацевтические на­учно-исследовательские учреждения и кафедры высших учебных заведений.

Аптека должна быть устроена и оборудована так, чтобы в ней гарантировались: правильное приготовление и отпуск лекарств, ус­ловия для высокой производительности труда аптечных работников, соблюдение необходимых санитарно-гигиенических норм в помеще­ниях и на каждом рабочем месте, правильное хранение лекарствен­ных средств и необходимая культурная обстановка для посетителей аптеки.

Для лучшего осуществления возложенных задач в аптеках орга­низуются определенные отделы:

запасов;

рецептурно-производственный;

готовых лекарственных средств;

безрецептурного отпуска (ручной продажи).

Размеры помещений в соответствии с объемом работы аптеки определяются специальными нормативами, утвержденными Минис­терством здравоохранения.

Очень важно для продуктивной работы аптеки правильное распо­ложение и взаимосвязь между аптечными помещениями. Все поме­щения аптеки должны быть сухими и отвечать санитарно-гигие­ническим требованиям.

Аптеки обычно состоят из таких комнат:

Приемная (ожидательная для посетителей). В приемной комнате аптеки ставится обычная мебель для посетителей; витрины с образ­цами лекарственных средств, выставки из санитарного образования и отдел ручной продажи, оборудованный прилавками и стеклянны­ми шкафами.

Рецептурная — это комната или часть комнаты, отделенная от приемной стеклянной перегородкой, в которой должны быть окна, предназначенные для приема рецептов и выдачи приготовленных лекарственных препаратов, стол провизора-технолога (рецептара) и вращающиеся установки с полками и выдвижными ящиками для лекарственных препаратов, подготовленных для отпуска.

Ассистентская — это комната, предназначенная для приготов­ления лекарственных препаратов, обычно изолирована от других по­мещений. Оборудована специальными ассистентскими столами с вер­тушками, на которых размещены самые ходовые лекарственные средства.

В больших аптеках специально оборудуют ассистентские столы, из которых одни служат только для приготовления мазей, другие — порошков, третьи — жидкостей и т. д. Столы, приспособленные для приготовления жидких лекарственных препаратов, оборудованы бю-реточными системами и наборами пипеток.

В ассистентской размещаются шкафы для хранения небольших количеств ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ.

Стерилизационно-асептический блок — это специальное поме­щение для приготовления стерильных и асептических лекарствен­ных препаратов. Обычно этот блок состоит из стерилизационной ком­наты, тамбура и асептической комнаты. Если нет необходимого количества комнат, этот блок может размещаться в одной комнате.

Кокторий — это комната, в которой готовятся водные вытяжки (настои, отвары), получают очищенную воду, проводятся другие тех­нологические операции, связанные с подогревом. Кокторий оборудо­ван инфундирными или перегонно-инфундирными аппаратами, пе­регонным кубом.

Материальная комната — это комната, предназначенная для хранения запасов лекарственных средств и других санитарно-гигие­нических предметов. Оборудована специальными материальными шкафами.

Моечная — эта специальная комната, предназначенная для мой­ки посуды, разных приборов. В ней есть холодная и горячая вода, а также специальные приспособления для мытья посуды. Оборудова­на шкафами для сушки и хранения чистой посуды.

Подвал — это помещение, где хранятся запасы лекарственных средств, которые нужно хранить в прохладном и защищенном от света месте. Оборудован стеллажами и шкафами. Для хранения огнеопасных веществ предусматривается огнеупорное бетонное хра­нилище с железными дверьми.

Кроме указанных комнат в аптеке должны быть: кабинет руково­дителя, комната для дежурного фармацевта, контрольно-аналити­ческий кабинет или стол, комната персонала, комната первой помо­щи, фасовочная. В небольших аптеках возможно совмещение отделов в одной комнате.

**Приемочный контроль.**

С целью предупреждения поступления в аптеку некачественных лекарственных средств проводится приемочный контроль, для чего приказом по аптеке создается комиссия по приемке лекарственных средств, в состав которой включается провизор-аналитик или другой специалист, которому в соответствии с функционально-должностной инструкцией вменены эти обязанности.

Приемочный контроль заключается в проверке поступающих лекарственных средств на соответствие требованиям по показателям:

"Описание", "Упаковка", "Маркировка", наличия сертификатов качества (паспортов) производителя и других документов, подтверждающих качество лекарственных средств в соответствии с действующими нормативными документами, а также в проверке правильности оформления товарно-транспортных документов.

Контроль по разделу "Описание" включает проверку внешнего вида лекарственного средства, наличие запаха. В случае сомнения в качестве лекарственных средств образцы направляются в территориальную испытательную лабораторию по акту отбора образцов. Указанные лекарственные средства с обозначением "Забраковано при приемочном контроле" хранятся в аптеке изолированно от других лекарственных средств до решения вопроса о соответствии их качества.

Контроль по разделу "Упаковка" включает проверку на целостность упаковки и ее соответствие физико-химическим свойствам лекарственных средств, а по разделу "Маркировка" - соответствие оформления лекарственных средств требованиям нормативной документации.

Особое внимание следует обращать на соответствие маркировки первичной, вторичной и групповой упаковки, наличие листка-вкладыша (инструкции) на русском языке в индивидуальной упаковке или в групповой - в соответствии с количеством упаковок лекарственных средств.

На этикетках упаковки с лекарственными веществами (субстанциями), предназначенными для изготовления растворов для инъекций и инфузий, должно быть указано: "Годен для инъекций".

Упаковки с ядовитыми и наркотическими лекарственными средствами должны быть оформлены в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.

Лекарственное растительное сырье, поступившее от населения, проверяется по внешним признакам в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи ХI издания и направляется с актом отбора образцов и указанием объема партии в испытательную лабораторию для проведения анализа.

Закупаемое лекарственное растительное сырье должно сопровождаться заключением территориального Центра гигиены и эпидемиологии Министерства здравоохранения КР (или другой аккредитованной в этой области лаборатории) о проведенном радиометрическом контроле.

Провизор-аналитик аптеки или лицо, ответственное за качество поступающих лекарственных средств, должен в приходных документах указать: "Приемочный контроль проведен", и заверить своей подписью.

**Предупредительные мероприятия.**

Предупредительные мероприятия заключаются в выполнении следующих требований:

- соблюдение санитарных норм и правил санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов, правил асептики изготовления лекарственных средств, фармацевтического порядка в соответствии с нормативными документами;

- обеспечение исправности и точности приборов, аппаратов и средств измерения, своевременности их поверки согласно утвержденному графику;

- обеспечение сроков и соблюдения условий хранения в аптеке лекарственных средств в соответствии с физико-химическими свойствами и требованиями нормативных документов:

а) на штангласах с лекарственными средствами и лекарственными веществами (субстанциями) в помещениях хранения должны быть указаны номер серии (партии и дата выпуска) предприятия-изготовителя, номер анализа испытательной лаборатории, срок годности, дата заполнения и подпись заполнившего штанглас; на штангласах с лекарственными средствами, содержащими сердечные гликозиды, должно быть указано количество единиц действия в одном грамме лекарственного растительного сырья или в одном миллилитре готового лекарственного средства; на штангласах с лекарственными средствами списков А и Б должны быть указаны высшие разовые и суточные дозы, а при их отсутствии - средние терапевтические дозы;

штангласы, предназначенные для хранения лекарственных веществ, должны быть оформлены по токсикологическим группам в соответствии со списками А (ядовитые, наркотические), Б (сильнодействующие) и общим списком; надпись на штангласах, в которых хранятся ядовитые и наркотические лекарственные вещества, должна быть белого цвета на черном фоне, на штангласах с сильнодействующими лекарственными веществами - красного цвета на белом фоне, на штангласах с лекарственными веществами общего списка - черного цвета на белом фоне;

б) на штангласах с лекарственными средствами в ассистентских комнатах должны быть указаны дата заполнения, подписи заполнившего и проверившего;

в) штангласы с растворами, настойками и жидкими полуфабрикатами должны быть обеспечены нормальными каплемерами или пипетками, число капель в определенном объеме устанавливается взвешиванием и обозначается на штангласе;

г) заполнение штангласов, бюреток в бюреточной установке и штангласов с нормальными каплемерами или пипетками должно проводиться только после полного использования лекарственных средств и соответствующей их обработки; на штангласах с лекарственными веществами, предназначенными для изготовления стерильных лекарственных средств и в асептических условиях, должна быть предупредительная надпись: "Для стерильных лекарственных форм";

д) аптеки должны быть обеспечены дублированными штангласами для лекарственных веществ, наиболее часто используемых при изготовлении лекарственных средств;

- тщательный просмотр поступающих в аптеку рецептов и требований лечебно-профилактических учреждений (далее - ЛПУ) в целях проверки правильности их выписывания, совместимости веществ, входящих в состав лекарственных средств, соответствия прописанных доз возрасту больного;

- соблюдение технологии лекарственных средств в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи ХI издания, действующих нормативных документов.

Номенклатура концентратов, полуфабрикатов и внутриаптечной заготовки лекарственных средств, изготовляемых в аптеках, в том числе и в аптеках лечебно-профилактических учреждений, должна утверждаться производственным предприятием "Фармация" после согласования с территориальной испытательной лабораторией и доводиться до сведения всех аптек соответствующей территории. В данный перечень могут включаться только прописи, содержащие совместимые лекарственные вещества, на которые имеются методики химического анализа. Как исключение, изготовление ароматных вод и внутриаптечной заготовки лекарственных средств для наружного применения, содержащих деготь, ихтиол, серу, нефть нафталанную, коллодий, свинцовую воду и другие, анализ которых не может быть осуществлен в условиях аптеки, производится в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога "под наблюдением".

Контроль за соблюдением правил хранения лекарственных средств в лечебно-профилактических учреждениях, прикрепленных к аптеке для лекарственного обеспечения, осуществляемый один раз в полугодие заведующим-провизором аптекой или лицом, уполномоченным им.

Запрещается в отделениях лечебных учреждений изготовление лекарственных средств, расфасовка, перемещение из одной емкости (упаковки) в другую и замена этикеток. Лекарственные средства должны храниться в отделениях только в оригинальной (заводской, фабричной или аптечной) упаковке.

При отпуске аптекой в отделение ЛПУ расфасованных готовых лекарственных средств на этикетке упаковки должна быть дополнительно указана серия предприятия-изготовителя и срок годности.

Подготовка вспомогательных и укупорочных материалов, посуды, средств малой механизации осуществляется в соответствии с установленными требованиями.

**Письменный контроль.**

При изготовлении лекарственных средств по индивидуальным рецептам и требованиям (заказам) лечебно-профилактических учреждений заполняются паспорта письменного контроля. В паспорте должны быть указаны: дата изготовления, номер рецепта (требования), номер (название) больницы и название отделения, наименования взятых лекарственных веществ и их количества, число доз, подписи изготовившего, расфасовавшего и проверившего лекарственное средство.

В случае изготовления лекарственного средства практикантом ставятся подписи практиканта и лица, ответственного за производственную практику.

Паспорт заполняется немедленно после изготовления лекарственного средства по памяти на латинском языке в соответствии с последовательностью технологических операций. В случае использования полуфабрикатов и концентратов, а также тритураций, разведений при изготовлении гомеопатических лекарственных средств в паспорте указываются их концентрация (разведение) и взятые количества (объем, масса).

При изготовлении порошков, суппозиториев и пилюль указываются общая масса, количество и масса отдельных доз. Общая масса пилюль или суппозиториев, количество изотонирующего и стабилизирующего веществ, добавленных в глазные капли и растворы для инъекций, должны быть указаны как в паспорте, так и на обратной стороне рецепта.

В паспорте следует указывать использованные при расчетах коэффициенты водопоглощения для лекарственного растительного сырья, коэффициенты увеличения объема водных растворов при растворении лекарственных веществ, а также коэффициенты замещения при изготовлении суппозиториев.

В случае, когда лекарственные средства изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицом, ведение паспортов письменного контроля также обязательно. Паспорт должен заполняться в процессе изготовления лекарственного средства.

Паспорта письменного контроля сохраняются в аптеке один месяц, не считая текущего.

Изготовленные лекарственные средства, рецепты и заполненные паспорта передаются на проверку провизору-технологу или лицу, выполняющему его функции. Контроль заключается в проверке соответствия записей в паспорте письменного контроля, прописи в рецепте, правильности произведенных расчетов. Если провизором-аналитиком проведен полный химический контроль лекарственного средства, то на паспорте ставится номер анализа и подпись провизора-аналитика.

При изготовлении растворов для инъекций все записи ведутся в журнале.

При изготовлении концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки и фасовки лекарственных средств все записи производятся в книгах учета лабораторных и фасовочных работ.

**Опросный контроль.**

Опросный контроль применяется для лекарственных средств выборочно. Проводится после изготовления фармацевтом не более пяти лекарственных средств.

При проведении опросного контроля провизор-технолог называет первое входящее в лекарственное средство вещество, а в лекарственных средствах сложного состава указывает также его количество, после чего фармацевт называет все взятые им вещества и их количества. При использовании полуфабрикатов или концентрированных растворов фармацевт называет также их состав и концентрацию.

**Органолептический контроль.**

Заключается в проверке внешнего вида лекарственных форм (в том числе гомеопатических), его цвета, запаха, однородности смешения, отсутствия механических включений в жидких лекарственных средствах.

Однородность смешения порошков, гомеопатических тритураций, мазей, пилюль, суппозиториев проверяется до разделения массы на дозы в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи ХI издания. Проверка осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня, с учетом всех видов изготовляемых лекарственных средств.

**Физический контроль.**

Заключается в проверке общей массы или объема лекарственного средства, количества и массы отдельных доз, входящих в данное лекарственное средство (но не менее трех доз).

Физическому контролю подвергаются:

- каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки в количестве не менее трех упаковок (в том числе фасовка промышленной продукции и гомеопатических лекарственных средств);

- лекарственные средства, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям) выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов лекарственных средств, но не менее 3% от количества лекарственных средств, изготовленных за день;

- каждая серия лекарственного средства, требующего стерилизации, после расфасовки до его стерилизации в количестве не менее пяти флаконов (бутылок);

- количество штук гомеопатических гранул в определенной массе навески в соответствии с требованиями нормативной документации.

Результаты физического контроля регистрируются в журнале (приложение 8 к настоящей Инструкции).

При проверке лекарственных средств контролируется также качество укупорки.

**Химический контроль.**

Химический контроль заключается в оценке качества изготовленного лекарственного средства по показателям "Подлинность" (качественный анализ) и "Количественное содержание" (количественный анализ) лекарственных веществ, входящих в его состав.

Качественному анализу подвергаются обязательно:

- вода очищенная ежедневно из каждого баллона (сборника), а при подаче воды по трубопроводу - на каждом рабочем месте на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция; вода, предназначенная для изготовления растворов для инъекций, для новорожденных детей и детей до одного года, глазных капель, кроме указанных выше испытаний, должна быть проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и диоксида углерода в соответствии с требованиями нормативной документации; результаты контроля воды очищенной регистрируются в журнале; ежеквартально вода очищенная направляется в испытательную лабораторию для полного химического анализа;

- все лекарственные средства, концентрированные растворы и полуфабрикаты (в том числе гомеопатические настойки, тритурации, растворы, разведения), поступающие из помещений хранения в ассистентскую, а также лекарственные вещества (субстанции), поступающие в аптеку в упаковке предприятия-изготовителя или поставщика, а также в случае сомнения;

- концентраты, полуфабрикаты и жидкие лекарственные средства в бюреточной установке и в штангласах с пипеткой в ассистентской при их заполнении; результаты контроля.

- лекарственные средства промышленного производства, расфасованные в аптеке, и внутриаптечная заготовка, изготовленная и расфасованная в аптеке.

- лекарственные средства, изготовляемые по индивидуальным рецептам и требованиям лечебно-профилактических учреждений, выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня, при этом проверке должны подвергаться все виды лекарственных средств; особое внимание обращается на лекарственные средства для детей, применяемые в глазной практике, содержащие ядовитые и наркотические лекарственные вещества;

- результаты качественного анализа (пункты 42.4, 42.5) регистрируются в журнале.

Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются обязательно:

- все растворы для инъекций и инфузий, а также для наружного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения и другие) до стерилизации, включая определение рН методом потенциометрии или по универсальной индикаторной бумаге, изотонирующих и стабилизирующих веществ (растворы для инъекций и инфузий после стерилизации проверяются на величину рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ); для контроля после стерилизации отбирается один флакон раствора каждой серии;

- все глазные капли и мази, содержащие ядовитые и

наркотические вещества; при анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации; - все лекарственные средства для новорожденных детей и детей до одного года; при отсутствии методик количественного анализа лекарственных форм должен быть проведен качественный анализ (как исключение, изготовление лекарственных форм для новорожденных детей, сложных по составу, не имеющих методик качественного и количественного анализа, производится в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога "под наблюдением");

- растворы кислоты хлористо-водородной (для внутреннего употребления), атропина сульфата и серебра нитрата;

- все концентраты, полуфабрикаты и тритурации (изготовление гомеопатических разведений лекарственных веществ и их тритураций до третьего десятичного разведения, не имеющих методик качественного и количественного анализа, производится в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога "под наблюдением");

- вся внутриаптечная заготовка лекарственных средств (каждая серия);

- стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций, и буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель;

- концентрация этилового спирта при разведении в аптеке, а

в случае необходимости - при приеме со склада;

- концентрация спирта этилового в водно-спиртовых

гомеопатических растворах и каплях - каждая серия;

- пергидроль, раствор аммиака концентрированный, формалин,

кислота хлористо-водородная разведенная при поступлении из

материальной в ассистентскую, а также проведение их ежеквартального контроля при хранении в ассистентской.

Качественному и количественному анализу (полный химический анализ) подвергаются выборочно: лекарственные средства, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям лечебно-профилактических учреждений, проверяются провизором-аналитиком выборочно с учетом всех видов лекарственных средств (особое внимание следует обращать на контроль лекарственных средств для детей, применяемых в глазной практике, содержащих ядовитые и наркотические вещества, растворы для лечебных клизм).

Провизор-аналитик центральной районной аптеки осуществляет контроль качества лекарственных средств индивидуального изготовления в подведомственных аптеках ежеквартально.

Результаты полного химического контроля регистрируются в

журнале. В этом журнале обязательно регистрируются все случаи неудовлетворительного изготовления лекарственных средств.

Особые требования к изготовлению и контролю качества стерильных лекарственных средств.

Контроль качества растворов для инъекций должен охватывать все стадии их изготовления. Результаты постадийного контроля изготовления растворов для инъекций регистрируются в журнале.

Полный химический контроль стерильных лекарственных средств должен осуществляться в соответствии с требованиями настоящей Инструкции. Результаты полного химического контроля стерильных лекарственных средств регистрируются в журнале.

Бутылки и флаконы со стерильными лекарственными средствами после укупорки маркируются путем надписи или штамповки на крышке, с использованием металлических жетонов, с указанием наименования, концентрации и номера серии.

Стерилизация лекарственных средств должна проводиться не

позднее трех часов с момента изготовления под контролем специалиста (фармацевта или провизора-технолога). Регистрация параметров стерилизации производится в журнале. Повторная стерилизация растворов для инъекций не допускается. Разгрузка стерилизатора должна проводиться при снижении температуры раствора со 120 до 70°C и выравнивании давлений (время охлаждения более 60 минут).

Контроль растворов для инъекций на отсутствие механических

включений до и после стерилизации проводится в соответствии с требованиями законодательства. Одновременно до стерилизации

проводится проверка объема наполнения флаконов, качества укупорки флаконов (металлический колпачок под обкатку не должен прокручиваться при проверке вручную и раствор не должен выливаться при опрокидывании флакона).

Микробиологический контроль стерильныхлекарственных

средств на стерильность и испытание на пирогенность проводится в

соответствии с требованиями действующей Государственной фармакопеи ХI издания.

Изготовление стерильных лекарственных средств запрещается

при отсутствии данных: о химической совместимости входящих в них лекарственных веществ; о технологии изготовления и режиме

стерилизации; об анализе входящих ингредиентов; при отсутствии методик их полного химического контроля.

Категорически запрещается одновременное изготовление на

одном рабочем месте нескольких растворов для инъекций, содержащих вещества с различными наименованиями или одного наименования, но в различных концентрациях.

Стерильные лекарственные средства должны храниться в

соответствии с физико-химическими свойствами входящих в них веществ и использоваться в течение установленного срока годности. По истечении сроков годности растворы для инъекций подлежат изъятию.

Лекарственные средства для новорожденных детей и детей до

одного года, для наружного и внутреннего применения и другие, не

подлежащие стерилизации, изготавливаются в аптеках в асептических условиях.

**Контроль при отпуске.**

Данному контролю подвергаются все изготовленные в аптеках лекарственные средства при их отпуске.

При этом проверяется соответствие: упаковки лекарственных средств физико-химическим свойствам входящих в них ингредиентов;

оформления лекарственных средств требованиям нормативных документов; доз лекарственных средств списков А или Б, указанных в рецепте, возрасту больного; номера рецепта и номера, указанного на этикетке;

фамилии больного на квитанции, на этикетке и в рецепте или его

копии; копии рецепта его прописи.

При отпуске особое внимание обращается на оформление

соответствующими предупредительными надписями лекарственных среств, изготовленных в аптеках для лечебных учреждений: растворы для лечебных клизм должны быть оформлены предупредительной надписью "Для клизм"; растворы для дезинфекции - надписью "Для дезинфекции", "Обращаться с осторожностью"; все лекарственные средства,

отпускаемые в детские отделения лечебно-профилактических учреждений, - надписью "Детское".

Лекарственные средства, в том числе гомеопатические,

оформляются и отпускаются из аптек в соответствии с требованиями

нормативных документов.

Лицо, отпустившее лекарственное средство, обязано поставить

дату и свою подпись на обратной стороне рецепта (требования).

Глава II. На рабочем месте провизора-аналитика

Рабочие места провизоров - аналитиков в аптеках должны быть оборудованы в аналитическом кабинете, размещенном в непосредственной близости от ассистентской, асептической и помещения для приготовления внутриаптечных заготовок, концентратов и полуфабрикатов. В аналитическом кабинете должны быть типовой аналитический стол (конструкции ЦАНИИ), который отвечает современным требованиям организации рабочих мест, удобен в эксплуатации, имеет красивый внешний вид, окрашен в светлые тона, что способствует повышению работоспособности и снижению утомляемости химика - аналитика.

На столе под стеклом или на специальной подставке целесообразно разместить методики анализов концентратов и полуфабрикатов отдельных лекарственных форм; таблицы расчетов количественных экспресс - анализов, таблицы качественных анализов и т.д. Некоторые справочные материалы удобно располагать в виде картотек.

В аналитическом кабинете должны быть: вытяжной шкаф для работы с ядовитыми, летучими веществами и концентрированными кислотами, водопровод с холодной и горячей водой; раковина со сливом в канализацию и подводка технического тока.

Необходимой аппаратурой и инвентарем аналитические кабинеты должны оснащаться согласно требованиям инструкции по контролю качества лекарств и нормам технического и хозяйственного оснащения аптек.

 **Порядок выполнения лабораторной работы**

 **Анализы на воду для инъекции**

 Н2О М. м. 18,02

Настоящая фармакопейная статья распространяется на нефасованную воду для инъекций, получаемую из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другим способом, или из воды, очищенной методом дистилляции, и предназначенную для производства или изготовления парентеральных и других лекарственных средств.

При использовании воды для инъекций в технологии парентеральных и других лекарственных средств, получаемых непосредственно перед применением, в условиях, исключающих последующую стерилизацию лекарственных препаратов, вода для инъекций должна быть стерильной.

Вода для инъекций должна быть апирогенной и не должна содержать антимикробных консервантов или других добавок.

**Описание**

Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

**рН**

От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3). К 100 мл воды очищенной прибавляют 0,3 мл насыщенного раствора калия хлорида.

**Кислотность или щелочность**

К 20 мл воды для инъекций прибавляют 0,05 мл 0,1 % раствора фенолового красного. При появлении желтого окрашивания оно должно измениться на красное от прибавления не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.При появлении красного окрашивания оно должно измениться на желтое от прибавления не более 0,15 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Электропроводность**

Определение проводят в соответствии с ОФС «Электропроводность» с помощью оборудования – кондуктометров, внесенных в Государственный реестр средств измерений.

Оборудование

Кондуктометрическая ячейка:

— электроды из подходящего материала, такого как нержавеющая сталь;

— константа ячейки обычно устанавливается поставщиком и впоследствии проверяется через соответствующие интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора с электропроводностью менее 1500 мкСм/см или путем сравнения с ячейкой, имеющей аттестованную константу ячейки. Константа ячейки считается подтвержденной, если найденное значение находится в пределах 2 % от значения, указанного в сертификате; в противном случае должна быть проведена повторная калибровка.

Кондуктометр. Точность измерения должна быть не менее 0,1 мкСм/см в низшем диапазоне.

Калибровка системы (ячейки электропроводности и кондуктометра). Калибровка должна проводиться с использованием одного или более соответствующих стандартных растворов (ОФС «Электропроводность»). Допустимое отклонение должно составлять не более 3 % от измеренного значения электропроводности.

Калибровка кондуктометра. Калибровку кондуктометра проводят с использованием сопротивлений высокой точности или эквивалентным прибором после отсоединения ячейки электропроводности для всех интервалов, использующихся для измерения электропроводности и калибровки ячейки, с погрешностью не более 0,1 % от сертифицированной величины.

В случае невозможности отсоединения ячейки электропроводности, вмонтированной в производственную линию, калибровка может быть проведена относительно предварительно калиброванной ячейки электропроводности, помещенной в поток воды рядом с калибруемой ячейкой.

Методика

**Стадия 1**

Измеряют электропроводность без температурной компенсации с одновременной регистрацией температуры. Измерение электропроводности с помощью кондуктометров с температурной компенсацией возможно только после соответствующей валидации.

Находят ближайшее значение температуры (табл. 1), меньше измеренного. Соответствующая величина электропроводности является предельно допустимой.

Вода для инъекций соответствует требованиям, если измеренное значение электропроводности не превышает найденного по табл. 1 предельно допустимого значения.

Для значений температур, не представленных в табл. 1, рассчитывают максимально допустимое значение электропроводности путем интерполяции ближайших к полученному верхнему и нижнему значениям, приведенным в табл. 1.

Если величина электропроводности превышает приведенное в табл. 1 значение, продолжают испытания в соответствии с требованиями стадии 2.

**Стадия 2**

Не менее 100 мл воды для инъекций помещают в сосуд и перемешивают. При постоянном перемешивании устанавливают температуру в пределах 25 ± 1 ºС и измеряют электропроводность через каждые 5 мин до тех пор, пока изменение электропроводности за 5 мин не составит менее

0,1 мкСм/см. Фиксируют это значение электропроводности.

Вода для инъекций удовлетворяет требованиям, если полученное значение электропроводности составляет не более 2,1 мкСм/см.

Если значение электропроводности более 2,1 мкСм/см, проводят испытания в соответствии с требованиями стадии 3.

**Стадия 3**

Испытание выполняют в течение приблизительно 5 мин после проведения испытания по стадии 2, поддерживая температуру в пределах

25 ± 1 ºС. Прибавляют свежеприготовленный насыщенный раствор калия хлорида к воде для инъекций (0,3 мл на 100 мл воды для инъекций) и определяют pH с точностью до 0,1.

Определяют предельное значение электропроводности (табл. 2) для данного рН.

Вода для инъекций удовлетворяет требованиям по электропроводности, если величина электропроводности, полученная на стадии 2, не превышает значения, приведенного в табл. 2. Если полученная на стадии 2 величина электропроводности превышает значение, приведенное в табл. 2, или значение рН находится за пределами диапазона 5,0–7,0, то вода для инъекций не соответствует требованиям по показателю «Электропроводность».

**Сухой остаток**

Не более 0,001 %. 100 мл воды для инъекций выпаривают досуха и сушат при температуре от 100 до 105 ºС до постоянной массы.

**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 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.

**Нитраты и нитриты**

К 5 мл воды для инъекций осторожно прибавляют 0,1 мл свежеприготовленного раствора дифениламина; не должно появляться голубое окрашивание.

**Аммоний**

Не более 0,00002 % (ОФС «Аммоний»). Определение проводят с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора аммоний-иона (2 мкг/мл) и 9 мл воды, свободной от аммиака. Для определения отбирают 10 мл испытуемой пробы.

Примечание. Стандартный раствор аммоний-иона (2 мкг/мл) готовят разбавлением стандартного раствора аммоний-иона (200 мкг/мл) водой, свободной от аммиака.

**Хлориды**

К 10 мл воды для инъекций прибавляют 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и оставляют на

5 мин. Не должно быть опалесценции.

**Сульфаты**

К 10 мл воды для инъекций прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 0,1 мл 5 % раствора бария хлорида, перемешивают и оставляют на 10 мин. Не должно быть помутнения.

**Кальций и магний**

К 100 мл воды для инъекций прибавляют 2 мл буферного раствора аммония хлорида, рН 10,0, 50 мг индикаторной смеси протравного черного 11 и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата; должно наблюдаться чисто синее окрашивание раствора (без фиолетового оттенка).**Алюминий**

Не более 0,000001 % (ОФС «Алюминий», метод 1).

Испытуемый раствор. К 400 мл воды очищенной прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 и 100 мл воды дистиллированной, перемешивают.

**Эталонный раствор**. К 2 мл стандартного раствора алюминий-иона

(2 мкг/мл) прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 и 98 мл воды дистиллированной, перемешивают.

**Контрольный раствор**. К 10 мл ацетатного буферного раствора, рН 6,0 прибавляют 100 мл воды дистиллированной и перемешивают.

**Тяжелые металлы**

Не более 0,00001 %.

Определение проводят одним из приведенных методов.

**Метод 1.** В пробирку диаметром около 1,5 см помещают 10 мл испытуемой воды для инъекций, прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, 2 капли 2 % раствора натрия сульфида и перемешивают. Через 1 мин производят наблюдение окраски раствора по оси пробирки, помещенной на белую поверхность. Не должно быть окрашивания.

**Метод 2.** 120 мл воды для инъекций упаривают до объёма 20 мл. Оставшаяся после упаривания вода в объеме 10 мл должна выдерживать испытание на тяжёлые металлы (ОФС «Тяжелые металлы») с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) и 9 мл испытуемой воды для инъекций.

Примечание. Стандартный раствор свинец-иона (5 мкг/мл) готовят разбавлением стандартного раствора свинец-иона (100 мкг/мл) испытуемой водой для инъекций.

**Микробиологическая чистота**

Общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 10 КОЕ в 100 мл. Не допускается наличие Еscherichiacoli, Staphylococcusaureus, Pseudomonasaeruginosa в 100 мл.

Для анализа микробиологической чистоты воды для инъекций отбирают образец в объеме не менее 1000 мл.

Исследование проводят методом мембранной фильтрации в асептических условиях в соответствии с методами ОФС «Микробиологическая чистота», п.12.

Бактериальные эндотоксины

Менее 0,25 ЕЭ/мл (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Хранение и распределение

Воду для инъекций хранят и распределяют в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации.

Хранение воды для инъекций осуществляют в специальных сборниках при условии постоянной циркуляции при температуре не ниже 85 ºС, в течение не

**Контрольные вопросы для самоподготовки:**

1. Дайте общее понятие про внутриаптечный контроль .

2. Расскажите про классификацию внутриаптечного контроля .

3. Условия проведения письменного контроля .

4. Условия проведения контроля при отпуске.

5. Условия проведения опросного контроля.

6. Условия проведения физического контроля.

7. Условия проведения химического контроля.

8. Условия проведения органолептического контроля.

9. Какие лекарственные средства подлежат обязательному контролю.

10. Какие лекарственные средства подлежат выборочному контролю .

**Домашняя задания:**

Классификация количественного метода анализа ЛС. Преимущества и недостатки метода физического от физико-химического

**СРС:**Анализ твердых лекарственных веществ