

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ
КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2025

УДК 615.01(075.9)

ББК 52.82я73

Э41

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 26.06.2024 г., протокол № 18

Авторы: Р. И. Лукашов, Н. И. Михайлова, Н. М. Борабанова, Н. И. Мандрик

Рецензенты: канд. фармацевт. наук, зам. гл. технолога РУП «Белмед-препараты» Л. В. Дьячкова; каф. фармации с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

Экспресс-анализ лекарственных средств : учебно-методическое пособие / Р. И. Лукашов, Н. И. Михайлова, Н. М. Борабанова, Н. И. Мандрик. – Минск : БГМУ, 2025. – 24 с.

ISBN 978-985-21-1758-6.

Представлены практические навыки по фармацевтической химии и стандартизации лекарственных средств, рекомендованных к сдаче экзамена на присвоение и подтверждение квалификационной категории провизорам-специалистам. Разобраны методики выполнения экспресс-анализа растворов магния сульфата, кальция хлорида, воды очищенной (для инъекций), приведены установленные формы для фиксации результатов контроля, примеры расчетов.

Предназначено для слушателей повышения квалификации, провизоров-специалистов, специалистов системы контроля и обеспечения качества лекарственных средств.

УДК 615.01(075.9)

ББК 52.82я73

Учебное издание

Лукашов Роман Игоревич

Михайлова Надежда Игоревна

Борабанова Надежда Михайловна

Мандрик Наталья Ивановна

ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Р. И. Лукашов

Редактор А. В. Лесив

Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 13.02.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 0,99. Тираж 54 экз. Заказ 87.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1758-6

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГФ — Государственная фармакопея
КК — контроль качества
ЛС — лекарственное средство
ЛФ — лекарственная форма
НПА — нормативный правовой акт
ППК — паспорт письменного контроля

ВВЕДЕНИЕ

Реалии современной фармации предъявляют высокие требования к провизору-специалисту, который должен владеть не только глубокими теоретическими знаниями в области фармацевтического консультирования, организации и экономики фармации, но и прикладными знаниями в области контроля и обеспечения качества ЛС.

Высокие стандарты качества заложены не только при промышленном производстве ЛС, но и при их экстенпоральном изготовлении в аптеках Республики Беларусь. Поэтому навыки контроля качества необходимы провизору-специалисту как основа для формирования профессиональных компетенций, реализуемых им в сфере обращения ЛС.

Учитывая эти факторы и высокие требования, предъявляемые к фармацевтическому работнику, в т. ч. обязательства по присвоению и/или подтверждению квалификационных категорий в соответствии с действующим законодательством, в перечень практических навыков при аттестации на категорию внесены навыки по выполнению экспресс-анализа ЛС, изготовленных в аптеке. Среди них представлены основные варианты экспресс-анализа: титриметрическое определение (на примере кальция хлорида); рефрактометрическое определение (на примере магния сульфата) и определение примесей в воде очищенной (для инъекций) при помощи качественных реакций.

Провизору нужно не только выполнить сам анализ, но и рассчитать концентрацию (массу), сравнить полученное значение с нормами допустимых отклонений или правильно интерпретировать полученный аналитический эффект и оформить результаты в соответствующих журналах химического контроля.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

В условиях аптек проводят экспресс-анализ ЛС, который отличается точностью, простотой используемых аналитических методик, отсутствием необходимости в дорогостоящем оборудовании, требует минимального количества испытуемого образца и реактивов, минимальных затрат времени. В оценке качества ЛС аптечного изготовления основную роль играет химический контроль (качественные химические реакции, титриметрия), а также инструментальный метод (рефрактометрия), которые являются более простыми в выполнении по сравнению с методами, используемыми в контрольно-аналитических лабораториях (высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия).

В статье 6.2 ГФ Республики Беларусь II, т. 1 приведены методики качественного и количественного анализа ряда экстемпоральных ЛФ (растворы, растворы для инъекций, порошки). Для оценки качества экстемпоральных ЛС применяются два термина: «удовлетворительно» (годная продукция) или «неудовлетворительно» (забракованная продукция) приготовлена ЛФ.

Неудовлетворительность изготовленных ЛС устанавливается по следующим показателям их качества:

- несоответствие по описанию (внешний вид, цвет, запах);
- несоответствие растворов по прозрачности или цветности;
- неоднородность смешения порошков, мазей, суппозиториев, гомеопатических тритураций;
- несоответствие степени измельченности порошков;
- несоответствие размера частиц в тритурационных мазях;
- наличие видимых механических включений;
- несоответствие прописи по подлинности;
- замена одного вещества другим, отсутствие прописанного или наличие непрописанного вещества;
- замена веществ на аналогичные по фармакологическому действию без обозначения этой замены на требованиях, рецепте (этикетке);
- отклонения от прописи по массе или объему;
- отклонения по общей массе (объему);
- отклонения по массе отдельных доз и их количества;
- отклонения по массе/концентрации входящих веществ;
- несоответствие по значению рН (кислотности или щелочности);
- несоответствие по стерильности;
- несоответствие по микробиологической чистоте;
- нарушение герметичности укупорки (для стерильных ЛФ);
- нарушение правил оформления ЛС, предназначенных к отпуску.

Изменения в составе ЛФ (если необходимо) должны производиться только с согласия врача, за исключением случаев, установленных ГФ Республики Беларусь и НПА, и должны отмечаться на требованиях, рецепте (этикетке). При отсутствии указанной отметки на требованиях, рецепте (этикетке) качество изготовленного ЛС оценивается как неудовлетворительное.

Изменения в количестве отпущенного ЛС/отпуск таблеток вместо порошков должны также отмечаться на требованиях, рецепте (этикетке).

ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЕГО ВИДЫ

Внутриаптечный КК ЛС регламентируется следующими документами:

- ГФ Республики Беларусь II, т. 1 (ст. 6.2 и 6.3);
- постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.04.2015 г. № 49 «Об утверждении Инструкции о порядке и условиях контроля качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках» (с изменениями и дополнениями).

КК подвергаются ЛС, изготовленные в аптеках по рецептам врачей и требованиям (заявкам) организаций здравоохранения. Для проведения КК используются методы и реактивы, указанные в ГФ Республики Беларусь.

Качество ЛС, изготавливаемых в аптеках, определяется их соответствием требованиям фармакопейных статей ГФ Республики Беларусь.

КК проводится ежедневно провизорами-специалистами аптек в соответствии с их должностными обязанностями, а также ежеквартально испытательными лабораториями, включенными в перечень испытательных лабораторий, осуществляющих КК ЛС, изготовленных в аптеках, аккредитованных в системе аккредитации Республики Беларусь для испытаний ЛС (химический и микробиологический контроль) (прил. 1).

При проведении КК применяются следующие его виды: письменный, органолептический, физический, химический, микробиологический.

В аптеках проводится только 4 вида КК (без микробиологического).

Письменный КК заключается в письменном оформлении сведений о ЛС, изготовленном в аптеке, при заполнении ППК качества ЛС, изготовленных в аптеке (ППК), и проверке соответствия записей в ППК рецепту/требованию. Письменному КК подвергаются все ЛС, изготовленные в аптеках.

ППК заполняется фармацевтическим работником аптеки, изготовившим ЛС, непосредственно после окончания его изготовления в соответствии с последовательностью технологических операций.

В ППК гомеопатических ЛС в случае использования при их изготовлении полуфабрикатов, тритураций, разведений указываются концентрация и

количество (объем или масса) полуфабрикатов, тритураций или разведений, а также необходимые математические формулы и расчеты, коэффициенты.

В ППК на ЛС в зависимости от ЛФ дополнительно указывается:

- для порошков, суппозиторий, пилюль — общая масса, количество и масса отдельных доз;

- капель глазных, растворов для инъекций и инфузий — название и количество изотонирующих и стабилизирующих вспомогательных веществ.

ППК сохраняются в аптеке не менее 3 месяцев.

Заполненные ППК и рецепт/требование + изготовленные ЛС передаются провизору-специалисту, который осуществляет проверку соответствия записей в ППК рецепту/требованию и правильности расчетов. В ходе ее проведения фармацевтический работник аптеки, изготовивший ЛС, может быть привлечен, для дачи пояснений по указанным в ППК и используемым для изготовления ЛС компонентам и их количеству.

Органолептический КК заключается в проверке провизором-специалистом внешнего вида ЛС, его цвета, запаха, однородности смешения компонентов, отсутствия в нем механических включений в зависимости от ЛФ.

Органолептическому КК подвергаются все ЛС, изготовленные в аптеках. Результаты указываются в ППК.

Физический КК заключается в проверке провизором-специалистом соответствия общей массы или объема ЛС, количества и массы отдельных доз, входящих в данное ЛС, указанных в рецепте или требовании.

Физическому контролю подвергаются изготовленные ЛС выборочно:

- ЛС в виде внутриаптечной заготовки и фасовки — не менее 3 упаковок каждой серии;

- ЛС, требующие стерилизации, до их стерилизации — не менее 5 флаконов (бутылок) каждой серии;

- остальные ЛС — не менее 3 % от общего количества изготовленных ЛС в течение рабочего дня по рецептам/требованиям.

Результаты физического контроля фиксируются в ППК.

Химический КК заключается в оценке качества ЛС по показателям «Подлинность»/«Примеси» (качественный анализ) и «Количественное содержание» (количественный анализ) с использованием методов, указанных в ГФ Республики Беларусь. Химический контроль осуществляется провизором-специалистом аптеки, а также специалистами испытательных лабораторий.

Качественному и количественному анализу (то есть полному химическому контролю) подвергаются:

- растворы для инъекций и инфузий до стерилизации и после стерилизации — не менее 1 флакона каждой серии;

- растворы для наружного и местного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения) — до их стерилизации;
- глазные капли — до стерилизации;
- ЛС для детей до 1 года;
- ЛС в виде внутриаптечной заготовки и фасовки;
- ЛС, содержащие наркотические средства;
- ЛС списка «А»;
- этанол — при разведении в аптеке;
- растворы стабилизаторов;
- буферные растворы.

При отсутствии методов качественного или количественного анализа ЛС применяется метод изготовления под наблюдением, при котором фармацевтический работник осуществляет аптечное изготовление ЛС в присутствии и под наблюдением провизора-специалиста, а затем данное ЛС подвергается другим (не химическому) видам КК.

ТИТРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗЕ

Данные методы основаны на точном измерении **количества титранта** (обычно объема), израсходованного на полное протекание реакции с определяемым веществом. Конечную точку титрования определяют чаще всего визуально по изменению окраски раствора. Для этого используют индикаторы или цвет, обусловленный титрантом или определяемым веществом.

Титрование — процесс определения вещества, при котором к нему постепенно прибавляют небольшие порции реагента до того момента, пока все определяемое вещество не вступит в реакцию.

Титранты — реагенты с точно известной концентрацией, используемые при титриметрических определениях.

По типу химической реакции, лежащей в основе титрования, титриметрические методы классифицируют на кислотно-основные, комплексонометрические, осадительные и окислительно-восстановительные.

К **кислотно-основному титрованию** относят ацидиметрию (титрант — кислота) и алкалометрию (титрант — щелочь). Наиболее часто используемые индикаторы — метиловый оранжевый, фенолфталеин. В экспресс-анализе используют варианты водного и водно-органического титрования. Определяют вещества основной или кислотной природы. Алкалометрически определяют аминокaproновую (формольное титрование по Серенсену), борную (титрование заместителя с глицерином), аскорбиновую, ацетилсалициловую, глутаминовую, никотиновую, хлористоводородную кислоты и др. Ацидиметрически — натрия гидрокарбонат.

Окислительно-восстановительное титрование — группа титриметрических методов анализа, основанных на использовании окислительно-восстановительных реакций. В качестве титранта наиболее часто выступают окислители (растворы йода в калия йодиде, натрия нитрита, калия перманганата и др.). Индикаторами выступает раствор крахмала, о конце титрования судят также по изменению окраски титранта. Йодатометрически определяют аскорбиновую кислоту, йодометрически — глюкозу, фурацилин (обратное титрование), перманганат калия (заместительное титрование), йодиметрически — натрия тиосульфат, перманганатометрически — водорода пероксид и др.

Комплексонометрическое титрование — группа титриметрических методов анализа, основанных на образовании растворимых в воде комплексных соединений. Основной титрант — раствор натрия эдетата, индикаторы — эриохром черный Т, хромовый темно-синий. В данном методе используют металлохромные индикаторы, которые при взаимодействии с определяемым катионом образуют растворимые малоустойчивые комплексы, из которых при титровании натрия эдетатом вытесняется индикатор. При этом окраска в конечной точке титрования меняется с окраски комплекса металла и индикатора на окраску свободного индикатора. Например, с красно-фиолетовой до синей. Таким методом определяют соли кальция, магния, цинка (кальция хлорид, магния сульфат, цинка сульфат и др.).

Осадительное титрование — группа титриметрических методов анализа, основанных на реакциях образования малорастворимых соединений, выделяющихся из раствора в виде осадка. Используют как титрант раствор серебра нитрата, индикаторы — бромфеноловый синий, эозин, калия хромат. Аргентометрически определяют галогениды (дибазол, димедрол, калия йодид, натрия бромид).

В экспресс-анализе концентрацию (массу) определяемого вещества рассчитывают с использованием **титра соответствия** (T), величина которого приводится в методике количественного определения на соответствующую ЛФ аптечного изготовления в общей фармакопейной ст. 6.2 Экспресс-анализ экстемпоральных лекарственных средств.

Титр соответствия (титр по определяемому веществу) — масса определяемого вещества в граммах, которая взаимодействует (которая соответствует) с 1 мл раствора титранта. Величина титра соответствия в современных фармакопеях имеет размерность мг/мл.

Расчет массы (г) определяемого вещества в твердой ЛФ в таком случае ведут по общей формуле:

$$m = \frac{T_{\text{соотв.}} \cdot V_{\text{T}} \cdot k \cdot m_{\text{пор.}}}{g},$$

где $T_{\text{соотв.}}$ — титр соответствия (мг/мл); V_{T} — объем титранта (мл); k — поправочный коэффициент титранта; $m_{\text{пор.}}$ — средняя масса порошка (г); g — масса навески испытуемого образца (мг).

Расчет массы (г) определяемого вещества в жидкой ЛФ ведут по общей формуле:

$$m = \frac{T_{\text{соотв.}} \cdot V_{\text{T}} \cdot k \cdot V_{\text{ЛФ}}}{V_{\text{пробы}} \cdot 1000},$$

где $T_{\text{соотв.}}$ — титр соответствия (мг/мл); V_{T} — объем титранта (мл); k — поправочный коэффициент титранта; $V_{\text{ЛФ}}$ — объем анализируемой ЛФ (мл); $V_{\text{пробы}}$ — объем пробы ЛС, взятый для анализа (мл).

Пример расчета. ЛС приготовлена в виде внутриаптечной заготовки согласно следующей прописи:

Рр.: Acidi ascorbinici 0,05
Glucosi 0,1
M.f.p.
D.t.d. № 10

Для количественного определения аскорбиновой кислоты навеску порошка массой 0,05 г растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 17,61 мг $C_6H_8O_6$.

Дайте заключение об удовлетворительности приготовления ЛС, если на титрование израсходовали 0,9 мл титранта (по результатам химического контроля).

Решение:

$$m = \frac{V_{\text{T}} \cdot T \cdot m_{\text{пор.}}}{m_{\text{нав.}}} = \frac{0,9 \text{ мл} \cdot 17,61 \cdot 10^{-3} \cdot 0,15 \text{ г}}{0,05 \text{ г}} = 0,047 \text{ г.}$$

Масса навески аскорбиновой кислоты в прописи составляет 0,05 г. Находим по таблице 6.3.1.-3 ГФ Республики Беларусь II, т. 1 нормы допустимых отклонений: $\pm 15 \%$. Рассчитываем диапазон допустимых значений, исходя из прописанной массы навески:

$$0,05 \cdot 0,15 = 0,0075; [0,0425-0,0575 \text{ г}].$$

Либо рассчитываем отклонение в массе по формуле:

$$\Delta m = \frac{m_{\text{реальная}} - m_{\text{теоретическая}}}{m_{\text{теоретическая}}} \cdot 100 \% = \frac{0,047 - 0,05}{0,05} \cdot 100 \% = -6 \%.$$

-6 % не превышает допустимое значение $\pm 15 \%$.

Ответ: ЛФ приготовлена удовлетворительно.

НОРМЫ ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫХ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКАХ

Нормы отклонений в массе навески отдельных фармацевтических субстанций в порошках описаны в общей фармакопейной статье 6.3.1 (таблица 6.3.1.-3) ГФ Республики Беларусь II, т. 1; в жидких ЛС при изготовлении массо-объемным методом — в таблице 6.3.1.-6, в жидких ЛС при изготовлении методом по массе — в таблицах 6.3.1.-7 и 6.3.1.-8 (отличаются диапазоном прописанных масс).

Для ЛФ, изготовленных в аптеках, рассчитывают относительное отклонение полученного результата количественного определения (в %).

Абсолютное отклонение отдельного результата:

$$A_{\text{абс.}} = X_1 - X_0.$$

Относительное отклонение:

$$A_{\text{отн.}} = \frac{A_{\text{абс.}}}{X_0} \cdot 100 \% = \frac{X_1 - X_0}{X_0} \cdot 100 \%,$$

где X_1 — результат количественного определения (г); X_0 — содержание определяемого вещества по прописи (г).

Полученное значение сравнивают с нормами допустимых отклонений, используя необходимую таблицу из ГФ Республики Беларусь II, т. 1 (С. 1047–1050). Если отклонения превышают нормы допустимых отклонений, то ЛФ приготовлена неудовлетворительно.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА 1%-НОГО РАСТВОРА КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» ТИТРИМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ В АПТЕКЕ

Для количественного определения концентрации в растворе кальция хлорида используется метод комплексонометрического титрования, в котором в качестве титранта выступает раствор натрия эдетата, а в качестве индикатора — металлоиндикатор хромовый темно-синий.

В ходе комплексонометрического титрования происходит образование хелатов при взаимодействии между катионами металлов и комплексонами. Понятие «комплексон» подразумевает органический лиганд группы полиаминополиуксусных кислот с иминодиуксусным фрагментом — $N(\text{CH}_2\text{COOH})_2$, который может быть связан с различными ароматическими и алифатическими радикалами.

В молекуле комплексона содержится большое число основных донорных центров и кислотных функциональных групп, которые расположены таким образом, что при взаимодействии с катионом металлов происходит образование устойчивых внутрикомплексных соединений (хелатов), в структуре которых содержится не менее двух циклов.

На рис. 1 представлена структурная формула этилендиаминтетрауксусной кислоты, раствор динатриевой соли которой является наиболее распространенным титрантом в комплексонометрическом титровании.

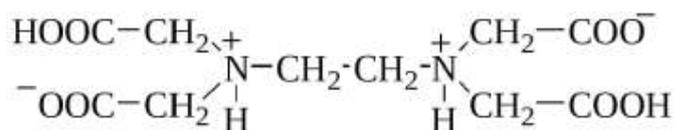
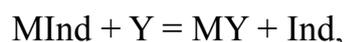
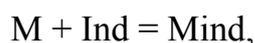


Рис. 1. Структурная формула этилендиаминтетрауксусной кислоты

Для обнаружения конечной точки титрования в комплексонометрическом титровании используются металлоиндикаторы — вещества, которые меняют свою окраску в зависимости от концентрации катионов металла в растворе.

При титриметрическом анализе концентрации раствора кальция хлорида для обеспечения соответствующего уровня рН используют аммиачный буферный раствор рН 10,0. Хромовый темно-синий в данной среде образует с ионами кальция комплексное соединение красно-фиолетового цвета. При титровании в точке эквивалентности или вблизи нее разрушается комплекс катиона металла с индикатором, и раствор приобретает окраску индикатора (в случае с кальцием хлоридом — сине-фиолетовую):



где М — ион металла в определяемом веществе; Ind — металлоиндикатор; Y — титрант (натрия эдетат).

Методика экспресс-анализа: к 0,5 мл 1%-ного испытуемого раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора рН 10,0 Р, 2–3 капли раствора хромового темно-синего Р и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до появления сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 10,95 мг $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Пример расчета. На экспресс-анализ провизору-аналитику поступило 50 мл приготовленного провизором-технологом (фармацевтом-ассистентом) 1%-ного раствора кальция хлорида. Объем титранта, который пошел на ти-

трование испытуемого образца, равен 0,4 мл. Рассчитайте содержание вещества в растворе и сделайте заключение, удовлетворительно ли приготовленна ЛФ.

1. 0,4 мл 0,05 М раствора натрия эдетата — x мг $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата — 10,95 мг $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

$x = 4,38$ мг $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ — содержится в 0,5 мл испытуемого образца.

2. 0,5 мл испытуемого образца содержит 4,38 мг $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

50 мл испытуемого образца содержит y мг $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

$y = 438$ мг $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,438 г $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$).

3. Рассчитаем норму допустимых отклонений при приготовлении 50 мл 1%-ного раствора кальция хлорида. Согласно таблице 6.3.1-6 при прописанной массе навески субстанции свыше 0,2 (до 0,5 г) отклонение составляет $\pm 8\%$.

Прописанная масса $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в ЛФ:

100 мл раствора содержит 1 г $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

50 мл раствора содержит z г $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

$z = 0,5$ г $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

1 способ:

0,5 г — 100 %

0,438 г — x

$x = 87,6\%$

$100\% - 87,6\% = 12,4\%$ — отклонение в %.

Допустимо 8 %, следовательно, ЛФ приготовлена неудовлетворительно.

2 способ:

0,5 г — 100 %

x — 8 %

$x = 0,04$ г — допустимое отклонение по массе.

Допустимый диапазон массы навески: 0,46–0,54 г.

Определено фактически: 0,438 г.

Фактическое отклонение: $0,5 - 0,438$ г = 0,062 г.

Следовательно, ЛФ приготовлена неудовлетворительно, так как фактическое отклонение превышает допустимое значение.

РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИЙ ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ 5%-НОГО РАСТВОРА МАГНИЯ СУЛЬФАТА

Если луч света пересекает границу раздела двух прозрачных сред, то направление луча изменяется (рис. 2), т. е. происходит его преломление (рефракция).

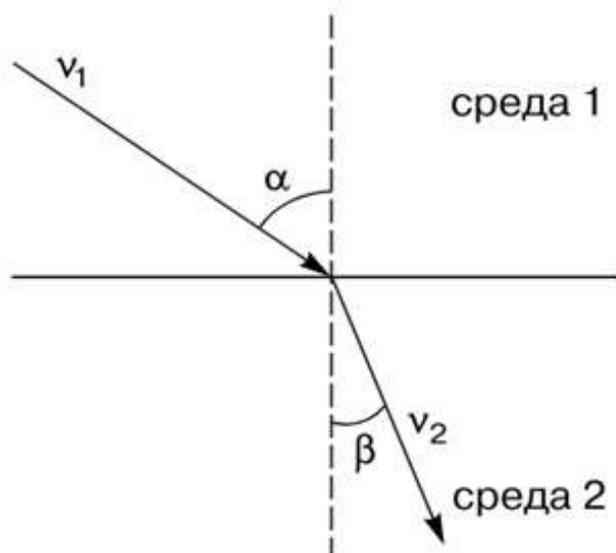


Рис. 2. Преломление падающего луча на границе раздела двух сред

Показатель преломления (n) — отношение синусов углов падения и преломления:

$$n = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta},$$

где $\sin \alpha$ — синус угла падения; $\sin \beta$ — синус угла преломления.

Коэффициент n — безразмерная величина, которая называется показателем преломления. Показатель преломления зависит от следующих факторов:

- природы вещества;
- плотности вещества;
- концентрации вещества в растворе;
- температуры и давления, при которых проводится измерение (так как они влияют на плотность вещества);
- длины волны света.

Наиболее точный количественный рефрактометрический анализ возможен только в определенном диапазоне концентраций (от 3 до 30 %). Это связано с тем, что при низком или чрезмерно высоком содержании вещества в растворе возрастает относительная погрешность рефрактометрического анализа. Например, 1%-ный раствор сульфата магния не анализируют методом рефрактометрии, в экспресс-анализе данной ЛФ применяется титриметрический метод анализа.

Стандартным условием для определения показателя преломления является температура $(20 \pm 5) ^\circ\text{C}$ при длине волны D-линии спектра натрия 589,3 нм. Измеренный в таких условиях показатель преломления определяется как n^{20} .

В экспресс-анализе рефрактометрия широко используется для количественного анализа растворов ЛС. С этой целью применяются рефрактометры (рис. 3), позволяющие определять показатель преломления n с относительно высокой точностью (до 0,0001).

Рефрактометрически определяют растворы калия йодида, магния сульфата, кальция хлорида, глюкозы.

Алгоритм выполнения определения показателя преломления:

1. Поверните рычаг для открытия/закрытия призмы, откройте вторичную призму. Обработайте призмы салфеткой, смоченной очищенной водой, затем салфеткой, смоченной этиловым спиртом, чтобы убедиться, что на основной и вторичной призме отсутствуют загрязнения и остатки посторонних веществ. Дождитесь полного улетучивания этилового спирта.

2. После того, как протрете поверхности основной и вторичной призм, капните на нее 2–3 капли очищенной воды. Осторожно закройте вторичную призму, зафиксируйте ее ручкой для открытия/закрытия призмы (слева).

3. Наблюдая поле зрения рефракции в окуляре, увидите цветную разграничивающую линию вблизи от пересечения осей. Перемещение границы светотени осуществляйте измерительной ручкой (правый нижний винт). Проводя наблюдение в окуляр, мягко поворачивайте измерительную ручку, пока в поле зрения рефракции не увидите разграничивающую линию. В этот момент линия может быть окрашенной и нечеткой, так как она не ахроматизирована. Если это действительно так, поверните измерительную ручку, чтобы остановить ее в тот момент, когда в поле зрения рефракции видно ясное изменение светлого поля на темное, или наоборот (рис. 4).



Рис. 3. Рефрактометр типа Аббе, серия NAR/DR-A1, ATAGO

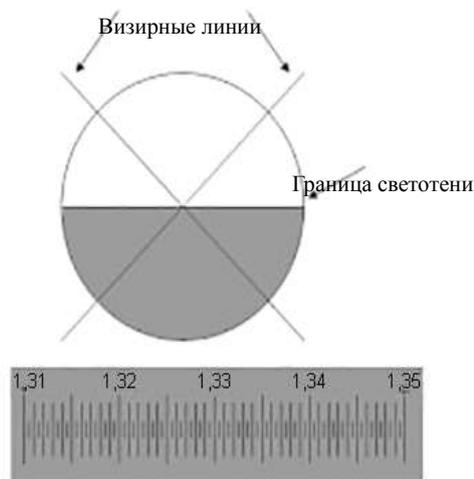


Рис. 4. Граница света и тени

4. Поверните ручку компенсации цвета для проведения ахроматизации разграничивающей линии (правый верхний винт), чтобы она была четко видна в поле зрения (без размытия и свечения красноватого или голубоватого цвета).

5. По верхней шкале считайте значение показателя преломления воды. При температуре 20 °С значение показателя преломления воды равно 1,333. Данное значение может варьировать в зависимости от условий окружающей среды в момент измерения.

6. После определения показателя преломления воды вытрите основную и вторичную призму сухой салфеткой и нанесите на основную призму 2–3 капли испытуемого раствора. Повторите выполненные ранее действия, описанные в пунктах 3–5, для определения показателя преломления испытуемого раствора.

7. Концентрацию определяемого компонента c (%) рассчитывают по формуле:

$$c = \frac{n - n_0}{F},$$

где n — показатель преломления анализируемого раствора; n_0 — показатель преломления чистого растворителя (для воды — 1,333); F — фактор показателя преломления, который находится по справочной таблице или в методике экспресс-анализа образца в ГФ Республики Беларусь.

Пример расчета. В экспресс-анализе получены следующие значения при определении показателя преломления 5%-ного раствора магния сульфата:

$$\begin{aligned} n_0 &= 1,333, \\ n &= 1,338. \end{aligned}$$

F (5%-ный раствор магния сульфата) = 0,00095 (ГФ Республики Беларусь II, т. 1, С. 1031–1032, магния сульфата 1, 5, 14, 25, 33%-ные растворы (041)).

$$c = \frac{1,338 - 1,333}{0,00095} = 5,26 \%$$

Заключение о правильности изготовления ЛФ формируется после определения нормы допустимых отклонений, что осуществляется согласно фармакопейной ст. 6.3 (ГФ Республики Беларусь II, т. 1, С. 1047), в частности, в таблице п. 7 ст. 6.3.1 «Отклонения, допустимые в массе навески отдельных фармацевтических субстанций в жидких лекарственных средствах при изготовлении массо-объемным методом с использованием как концентрированных растворов, так и фармацевтических субстанций (таблица 6.3.1-6).

Важно! Отклонения определяются не на концентрацию в процентах, а на массу навески каждой субстанции, входящей в состав ЛФ.

Для 5%-ного раствора магния сульфата прописанная масса действующего вещества в 100 мл раствора соответствует 5 г магния сульфата.

Рассчитаем норму допустимых отклонений при приготовлении 100 мл 5%-ного раствора магния сульфата. Согласно таблице 6.3.1-6 при прописанной массе навески субстанции свыше 2 г до 5 г отклонение составляет $\pm 4\%$.

В 100 мл раствора магния сульфата с концентрацией действующего вещества 5,26 % содержится 5,26 г субстанции.

1 способ:

5 г — 100 %.

5,26 г — x .

$x = 105,2\%$.

$105,2\% - 100\% = 5,2\%$ — отклонение.

Допустимо 4 %, следовательно, ЛФ приготовлена неудовлетворительно.

2 способ:

5 г — 100 %.

x — 4 %.

$x = 0,2$ г — допустимое отклонение по массе.

Допустимый диапазон в массе навески: 4,8–5,2 г.

Определено фактически: 5,26 г.

Фактическое отклонение: 5,26 г – 5 г = 0,26 г.

Следовательно, ЛФ приготовлена неудовлетворительно, так как фактическое отклонение превышает допустимое значение.

Регистрация результатов внутриаптечного контроля качества. Письменный и органолептический контроль являются обязательными видами КК ЛС в аптеке. Физический и химический контроль относятся к необязательным видам КК ЛС в аптеках.

Результаты письменного, органолептического и физического контроля в аптеке отмечаются в ППК.

Результаты химического КК (качественного и количественного анализа) ЛС, изготовленных в аптеке, регистрируются в аптеке в журнале регистрации результатов химического контроля ЛС, изготовленных в аптеке (табл. 1).

ППК хранятся в аптеках в течение 3 месяцев, журнал — не менее 1 года.

ЛС, изготовленное в аптеке, не соответствующее требованиям ГФ Республики Беларусь, признается некачественным и подлежит уничтожению.

**Журнал
регистрации результатов химического контроля лекарственных средств,
изготовленных в аптеке**

Дата контроля качества	N п/п (номер анализа)	Номер серии, номер рецепта или требования (заявки)	Состав лекарственного средства	Результаты контроля		Зачленение	Фамилия и подпись лица, изготовившего лекарственное средство	Фамилия и подпись лица, осуществившего контроль качества
				качественного <*>	количественного (формула расчета, показатель преломления)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
09.04.2024	1259	1154689	Магния сульфата 5,0 Воды очищенной до 100 мл	+	$n = 1,338$ $m = \frac{(1,338 - 1,333) \cdot 100}{0,00095 \cdot 100} = 5,26 \text{ г}$	Не удовлетворяет	Иванов 	Петров 
09.04.2024	1260	1187565	Кальция хлорида 0,5 Воды очищенной до 50 мл	+	$m = \frac{10,95 \cdot 0,4 \cdot 50}{0,5 \cdot 1000} = 0,438 \text{ г}$	Не удовлетворяет	Иванов 	Петров 

<*> Отмечается знаками плюс (+) или минус (-).

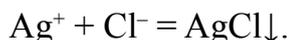
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ И ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В АПТЕКЕ

В аптеке, согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 49 от 17.04.2015 (с изм. и доп.), качественному анализу по показателю «Примеси» подвергаются:

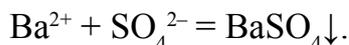
- вода очищенная из каждого сборника или водоотвода на каждом рабочем месте фармацевтического работника на наличие хлоридов, сульфатов, кальция и магния;
- вода для инъекций из каждого сборника на наличие хлоридов, сульфатов, кальция и магния, восстанавливающих веществ и солей аммония.

Контроль качества воды очищенной по показателю «Примеси» в соответствии с методиками из ГФ Республики Беларусь

Хлориды. К 10 мл испытуемого образца воды прибавляют 1 мл кислоты азотной разведенной Р и 0,2 мл раствора серебра нитрата Р2. В течение 15 мин не должно быть видимых изменений раствора.



Сульфаты. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и 0,1 мл раствора бария хлорида Р1. В течение 1 ч не должно быть видимых изменений раствора.



Кальций и магний. К 100 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл аммиачного буферного раствора рН 10 Р, 50 мг протравного черного 11 индикаторной смеси Р и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата. Появляется синее окрашивание (комплекс индикатора с кальцием и/или магнием имеет красное окрашивание при указанном значении рН) (рис. 5).

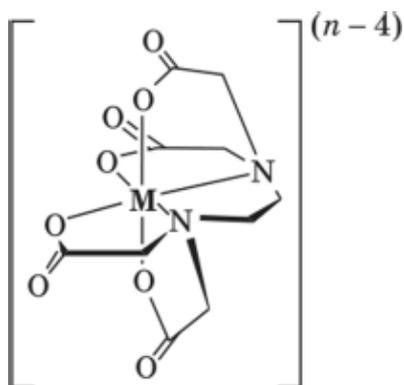
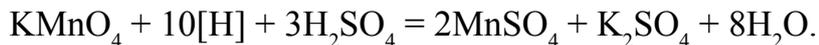


Рис. 5. Комплекс этилендиаминтетрауксусной кислоты с металлом

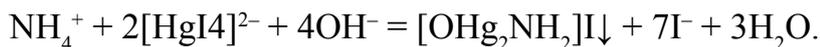
Контроль качества воды для инъекций по показателю «Примеси» в соответствии с методиками из ГФ Республики Беларусь

Хлориды, сульфаты, кальций и магний — по аналогии с водой очищенной.

Восстанавливающие вещества. К 100 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл кислоты серной разведенной Р, доводят до кипения, прибавляют 0,2 мл 0,02 М раствора калия перманганата и кипятят в течение 5 мин. Раствор должен сохранять слабо-розовое окрашивание.



Соли аммония. Для воды для инъекций в контейнерах с номинальным объемом 50 мл и более содержание должно составлять не более 0,00002 % (0,2 ppm). К 20 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл раствора калия тетраiodомеркурата щелочного Р. Через 5 мин исследуют раствор вдоль вертикальной оси пробирки. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного параллельно, прибавляя 1 мл раствора калия тетраiodомеркурата щелочного Р (реактива Несслера) к смеси из 4 мл эталонного раствора аммония (1 ppm NH_4^+) Р и 16 мл воды, свободной от аммиака, Р.



Регистрация результатов контроля качества воды

Результаты контроля качества, проведенного в аптеках, регистрируются в журнале регистрации результатов химического контроля воды очищенной (воды для инъекций), который хранится в аптеках не менее одного года (табл. 2). Результаты контроля отмечаются знаками плюс (+) при наличии иона или минус (–) при его отсутствии. В заключении записывают «удовлетворяет» (в строке все минусы) или «не удовлетворяет» (в строке есть один или более плюсов).

Ситуационная задача. При контроле качества воды очищенной из сборника № 1 в аптеке при обнаружении хлоридов выявлено, что в течение 15 мин не обнаруживалось видимых изменений, сульфатов — в течение 30 мин раствор помутнел, кальция и магния — появилось малиновое окрашивание. Для воды для инъекций из сборника № 2 при обнаружении хлоридов выявлено, что в течение 15 мин не обнаруживалось видимых изменений, сульфатов — в течение 1 ч также не обнаруживалось видимых изменений, кальция и магния — синее окрашивание, сохранение розового окрашивания в течение 5 мин кипячения при определении восстанавливающих веществ, при определении солей аммония через 5 мин окраска полученного раствора интенсивнее, чем у эталона.

Таблица 2

**Журнал регистрации результатов химического контроля воды очищенной
(воды для инъекций)**

Дата получения воды	Дата контроля качества	N п/п (номер анализа)	Номер сборника или бюретки	Результаты контроля <*>						Заключение	Подпись лица, осуществившего контроль качества
				хлориды	сульфаты	кальций и магний	соли аммония	восстанавливающие вещества			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
08.04.2024	08.04.2024	1154	1	-	+	+			Не удовлетворяет		
08.04.2024	08.04.2024	1155	2	-	-	-	+	-	Не удовлетворяет		

«*» Отмечаются знаками плюс (+) или минус (-).

Контроль качества экстермпоральных лекарственных препаратов в испытательных лабораториях

Испытательными лабораториями (прил. 1) ежеквартально проводится химический и микробиологический КК. При этом испытательные лаборатории осуществляют отбор из аптек образцов ЛС, в т. ч. воды очищенной и воды для инъекций, с составлением акта отбора образцов ЛС, изготовленных в аптеке, по форме согласно прил. 2, оформляемому в двух экземплярах.

Химический контроль (полный — качественный и количественный анализ) обычно проводится в территориальной контрольно-аналитической лаборатории.

Микробиологический КК заключается в оценке качества по показателям «Микробиологическая чистота» и «Стерильность» и проводится микробиологическими лабораториями (центры гигиены и эпидемиологии (санстанции)).

Микробиологическому КК подвергаются:

- по показателю «Стерильность» — вода для инъекций, растворы для инъекций и инфузий, капли глазные (выборочно по 3 наименованиям (сериям));
- по показателю «Микробиологическая чистота» — вода очищенная, а также нестерильные ЛС (выборочно по 3 наименованиям).

Результаты КК, проведенного испытательными лабораториями, оформляются *протоколом испытаний ЛС*, изготовленного в аптеке, который в трехдневный срок после окончания испытаний направляется юридическому лицу/индивидуальному предпринимателю, а в случае признания ЛС некачественным — в Госфармнадзор.

ЛС, изготовленное в аптеке, не соответствующее требованиям ГФ Республики Беларусь, признается некачественным и подлежит уничтожению. При этом назначается инспектирование аптечного изготовления на предмет соответствия требованиям НПА и фармакопейных статей ГФ Республики Беларусь.

**ПЕРЕЧЕНЬ ИСПЫТАТЕЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРИЙ,
ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ В АПТЕКАХ,
АККРЕДИТОВАННЫХ В НАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ
АККРЕДИТАЦИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ДЛЯ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

1. Республиканская контрольно-аналитическая лаборатория республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».
2. Брестская областная контрольно-аналитическая лаборатория Брестского торгово-производственного республиканского унитарного предприятия «Фармация».
3. Витебская областная контрольно-аналитическая лаборатория Витебского торгово-производственного республиканского унитарного предприятия «Фармация».
4. Контрольно-аналитическая лаборатория Гомельского торгово-производственного республиканского унитарного предприятия «Фармация».
5. Контрольно-аналитическая лаборатория Гродненского торгово-производственного республиканского унитарного предприятия «Фармация».
6. Контрольно-аналитическая лаборатория торгово-производственного республиканского унитарного предприятия «Минская Фармация».
7. Могилевская контрольно-аналитическая лаборатория Могилевского торгово-производственного республиканского унитарного предприятия «Фармация».
8. Контрольно-аналитическая лаборатория торгово-производственного республиканского унитарного предприятия «Белфармация».
9. Испытательная лаборатория государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»¹.
10. Испытательные лаборатории территориальных центров гигиены и эпидемиологии¹.

¹Испытательная лаборатория, осуществляющая микробиологический контроль образцов ЛС, воды очищенной и воды для инъекций по показателям «Микробиологическая чистота» и «Стерильность».

АКТ N _____
отбора образцов лекарственных средств, изготовленных в аптеке
_____ 20__ г.

Отбор образцов лекарственных средств в аптеке _____
 (наименование)

_____ (юридического лица или индивидуального предпринимателя, место нахождения и номер аптеки)

для проведения контроля качества в испытательной лаборатории, аккредитованной в Национальной системе аккредитации Республики Беларусь для испытаний лекарственных средств _____
 (наименование лаборатории)

осуществлен _____
 (инициалы (инициал собственного имени), фамилия уполномоченного

_____ (должностного лица испытательной лаборатории)

в присутствии _____
 (инициалы (инициал собственного имени), фамилия, должность

_____ (руководителя аптеки или уполномоченного им лица)

Номер рецепта врача, требования (заявки) организации здравоохранения, номер серии (партии) лекарственного средства	Состав лекарственного средства	Цена лекарственного средства в упаковке	Инициалы (инициал собственного имени), фамилия работника аптеки, изготовившего лекарственное средство	Инициалы (инициал собственного имени), фамилия работника аптеки, проверившего лекарственное средство

Итого изъято _____
 (количество прописью)

образцов лекарственных средств на сумму _____
 (прописью)

_____ рублей.

Руководитель аптеки

_____ (должность служащего) _____ (подпись) _____ (инициалы (инициал собственного имени), фамилия)

_____ 20__ г.

Представитель испытательной лаборатории

_____ (должность служащего) _____ (подпись) _____ (инициалы (инициал собственного имени), фамилия)

_____ 20__ г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	3
Фармакопейные требования к экспресс-анализу лекарственных средств аптечного изготовления	4
Внутриаптечный контроль качества лекарственных средств, его виды	5
Титриметрические методы в экспресс-анализе	7
Нормы отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств в аптеках	10
Контроль качества 1%-ного раствора кальция хлорида по показателю «Количественное определение» титриметрическим методом в аптеке	10
Рефрактометрический экспресс-анализ 5%-ного раствора магния сульфата...	12
Контроль качества воды очищенной и воды для инъекций в аптеке	18
Приложение 1	22
Приложение 2	23