

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМХІМІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

ЯКІСТЬ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА СЕРТИФІКАЦІЯ ЛІКІВ

*Навчальний посібник
до самостійної роботи молодших спеціалістів
на передатестаційному циклі з фаху «Фармація»*

Запоріжжя
2017

*Затверджено Центральною методичною радою
Запорізького державного медичного університету та
рекомендовано для використання у освітньому процесі
(протокол № 5 від 25 травня 2017 р.).*

Автори: Г. Г. Берест, Д. Ю. Скорина

Рецензенти:

С. О. Васюк, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри аналітичної хімії Запорізького державного медичного університету;

М. І. Романенко, доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри біологічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Берест Г. Г.

Б 48 **Якість, стандартизація та сертифікація ліків :** навч. посіб. до самостійної роботи молодших спеціалістів на передатестаційному циклі з фаху «Фармація» / Г. Г. Берест, Д. Ю. Скорина. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. – 84 с.

Пропонований навчальний посібник складений відповідно до робочої програми «Якість, стандартизація та сертифікація ліків» для належної організації самостійної роботи молодших спеціалістів на передатестаційному циклі з фаху «Фармація». У посібнику подана інформація щодо сучасного стану та перспектив розвитку фармацевтичної галузі, аналізу лікарських засобів та їх технологічних форм, контролю якості лікарських засобів сучасними методами аналізу з метою виявлення неякісної та фальсифікованої продукції, а також діючі нормативні акти з питань забезпечення якості лікарських засобів.

Посібник призначений для молодших спеціалістів (фармацевтів), які навчаються на передатестаційному циклі з фаху «Фармація».

УДК 615.07(075)

© Берест Г.Г., Скорина Д.Ю., 2017

© Запорізький державний медичний університет, 2017

ЗМІСТ

Вступ	4
Тема 1. Проблема якості та фальсифікації лікарських засобів в Україні	5
Тема 2. Хімічні методи аналізу. Ідентифікація та основні методи кількісного визначення лікарських речовин	16
Тема 3. Фізико-хімічні методи дослідження лікарських засобів	39
Тема 4. Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках	53
Тема 5. Організація аналітичної служби в аптеках	69
Рекомендована література	80

ВСТУП

Навчальний посібник «Якість, стандартизація та сертифікація ліків» складено відповідно до робочого навчального плану та робочої програми з дисципліни «Якість, стандартизація та сертифікація ліків» для належної організації самостійної роботи молодших спеціалістів на передатестаційному циклі з фаху «Фармація». Основними завданнями вивчення дисципліни в системі післядипломної освіти під час передатестаційного циклу з фаху «Фармація» є поглиблення професійних знань, вмінь і практичних навиків, необхідних для діяльності фармацевта – молодшого спеціаліста у галузі організації забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів якісними лікарськими засобами.

У посібнику надана інформація щодо сучасного стану та перспектив розвитку фармацевтичної галузі, аналізу лікарських засобів та їх технологічних форм, контролю якості лікарських засобів сучасними методами аналізу з метою виявлення неякісної та фальсифікованої продукції; а також діючі нормативні акти з питань забезпечення якості лікарських засобів. У кожній темі самостійної роботи визначені: тема, мета заняття, основні навчальні питання та стислий інформаційний матеріал за ними.. Більш повному засвоєнню матеріалу, що виноситься на самостійне опрацювання, та здійсненню контролю рівня засвоєних знань сприяє проробка тестових завдань до кожної теми. У посібнику наданий перелік рекомендованої літератури (нормативно-законодавчі документи, основна та допоміжна література), яку молодші спеціалісти (фармацевти), що навчаються на передатестаційному циклі з фаху «Фармація», зможуть використовувати при вивченні дисципліни та при підготовці до занять.

ТЕМА 1. Проблема якості та фальсифікації лікарських засобів в Україні.

Мета: систематизація знань щодо контролю якості лікарських засобів, фальсифікованих лікарських засобів, методів виявлення фальсифікованої та неякісної фармацевтичної продукції.

Основні навчальні питання:

1. Термінологія, що використовується в законодавстві про лікарські засоби.
2. Система контролю якості лікарських засобів в Україні.
3. Державний контроль якості лікарських засобів.
4. Причини розповсюдження фальсифікованих лікарських засобів.
5. Методи виявлення фальсифікованої та неякісної фармацевтичної продукції.

Інформаційний матеріал

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби»:

Лікарський засіб - будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу.

До лікарських засобів належать: активні фармацевтичні інгредієнти, продукція "in bulk; готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти); гомеопатичні засоби; засоби, які використовуються для виявлення збудників хвороб, а також боротьби із збудниками хвороб або паразитами; лікарські косметичні засоби та лікарські домішки до харчових продуктів.

Активний фармацевтичний інгредієнт (лікарська речовина, діюча речовина, субстанція) (АФІ або діюча речовина) - будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначена для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію на організм людини, у складі готових форм лікарських засобів їх застосовують для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів.

Продукція "in bulk" - будь-який лікарський засіб, призначений для виробництва готового лікарського засобу, який пройшов усі стадії технологічного процесу, крім стадії фасування та/або кінцевого пакування і маркування.

Готові лікарські засоби - дозовані лікарські засоби у вигляді та стані, в якому їх застосовують, що пройшли всі стадії виробництва (виготовлення), включаючи остаточне пакування.

Державна Фармакопея України - правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів.

Якість лікарського засобу - це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством.

Термін придатності лікарських засобів – час, протягом якого лікарський засіб не втрачає своєї якості за умови зберігання відповідно до вимог нормативно-технічної документації.

Фальсифікований лікарський засіб - лікарський засіб, який умисно промаркований не ідентично (невідповідно) відомостям (одній або декільком з них) про лікарський засіб з відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України, а так само лікарський засіб, умисно підроблений у інший спосіб, і не відповідає відомостям (одній або декільком

з них), у тому числі складу, про лікарський засіб з відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України.

Державний реєстр лікарських засобів України – нормативний документ, який містить відомості про лікарські засоби, дозволені для виробництва і застосування в медичній практиці.

Відповідно до Технічного регламенту щодо медичних виробів затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 2 жовтня 2013 року № 753:

медичний виріб - будь-який інструмент, апарат, прилад, пристрій, програмне забезпечення, матеріал або інший виріб, що застосовуються як окремо, так і в поєднанні між собою (включаючи програмне забезпечення, передбачене виробником для застосування спеціально для діагностичних та/або терапевтичних цілей та необхідне для належного функціонування медичного виробу), призначені виробником для застосування з метою забезпечення діагностики, профілактики, моніторингу, лікування або полегшення перебігу хвороби пацієнта в разі захворювання, діагностики, моніторингу, лікування, полегшення стану пацієнта в разі травми чи інвалідності або їх компенсації, дослідження, заміни, видозмінювання або підтримування анатомії чи фізіологічного процесу, контролю процесу запліднення та основна передбачувана дія яких в організмі або на організм людини не досягається за допомогою фармакологічних, імунологічних або метаболічних засобів, але функціонуванню яких такі засоби можуть сприяти.

Відповідно до Закону України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності»:

ліцензійні умови – установлений з урахуванням вимог законів вичерпний перелік організаційних, кваліфікаційних та інших спеціальних вимог, обов'язкових для виконання при провадженні видів господарської діяльності, що підлягають ліцензуванню.

Ліцензування – видача, переоформлення та анулювання ліцензій, видача дублікатів ліцензій, ведення ліцензійних справ та ліцензійних

реєстрів, контроль за дотриманням ліцензіатами ліцензійних умов, видача розпоряджень про усунення порушень ліцензійних умов, а також розпоряджень про усунення порушень законодавства у сфері ліцензування.

Суб'єкт господарювання – зареєстрована в установленому законодавством порядку юридична особа незалежно від її організаційно-правової форми та форми власності, яка провадить господарську діяльність, крім органів державної влади та органів місцевого самоврядування, а також фізична особа - підприємець, а також інвестор, у тому числі іноземний, що є стороною угоди про розподіл продукції відповідно до Закону України «Про угоди про розподіл продукції», його підрядник, субпідрядник, постачальник та інший контрагент, що виконує роботи, передбачені угодою про розподіл продукції, на основі договорів з інвестором.

В Україні функціонує 3 рівнева система контролю якості лікарських засобів:

- 1) державний контроль при ввезенні лікарських засобів на територію держави;
- 2) вхідний контроль якості лікарських засобів уповноваженими особами суб'єктів господарювання;
- 3) державний контроль якості лікарських засобів під час їх оптової та роздрібної торгівлі центральним органом виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, та його територіальними органами під час перевірок суб'єктів господарювання незалежно від їх організаційно-правової форми та форми власності, які займаються оптовою чи роздрібною торгівлею лікарськими засобами (далі - суб'єкти господарювання), для перевірки дотримання ними вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

Перший рівень – всі лікарські засоби, що ввозяться на територію України, підлягають державному контролю якості, який здійснюється з метою недопущення обігу фальсифікованих, неякісних та незареєстрованих лікарських засобів, згідно постанови Кабінету Міністрів України від 14

вересня 2005 р. № 902 «Про затвердження Порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну».

Державний контроль здійснюється шляхом проведення органами державного контролю:

- Ø експертизи поданих суб'єктом господарювання документів;
- Ø перевірки вантажу за місцем його розташування на відповідність митній декларації щодо кількості лікарських засобів кожної серії та здійснення візуального контролю кожної серії лікарських засобів;
- Ø лабораторного аналізу у визначених Порядком випадках на відповідність показників якості лікарських засобів вимогам специфікації якості методів контролю якості лікарських засобів або загальним вимогам до лікарських засобів, встановленим Державною фармакопеею України, в лабораторіях, атестованих в установленому МОЗ порядку.

Візуальний контроль включає перевірку зовнішнього вигляду групової тари, зовнішнього (вторинного) та внутрішнього (первинного) пакування на цілісність, наявність пошкоджень, відповідність маркування графічному зображенню упаковок, наявність затвердженої інструкції для медичного застосування.

У разі потреби перевірка проводиться з розкриттям будь-яких двох індивідуальних упаковок стосовно розмірів, форми, кольору та їх вмісту.

Під час здійснення державного контролю встановлюється факт наявності розпоряджень, приписів щодо заборони обігу інших серій лікарських засобів, стосовно яких здійснюється контроль, зокрема за ознаками фальсифікації.

Другий рівень – вхідний контроль якості лікарських засобів здійснюється уповноваженими особами суб'єктів господарювання. Обов'язково проводиться контроль кожної серії препарату за допомогою візуальних методів, перевіряється наявність сертифікатів якості, відсутність діючих приписів Держлікслужби на лікарські засоби, що надійшли до суб'єкта господарювання. Даний вид контролю здійснюється згідно наказу

МОЗ України від 29 вересня 2014 року № 677 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі» та наказу МОЗ України від 16 грудня 2003 року № 584 «Про затвердження правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах».

Забороняється торгівля неякісними лікарськими засобами; лікарськими засобами, обіг яких заборонено в Україні; лікарськими засобами, незареєстрованими в Україні; лікарськими засобами без сертифіката якості серії лікарського засобу; лікарськими засобами, які не пройшли державний контроль при ввезенні в Україну (для лікарських засобів іноземного виробництва); медичними імунобіологічними препаратами, які не пройшли державний контроль; лікарськими засобами, термін придатності яких минув.

Суб'єкт господарювання протягом трьох років повинен зберігати та у разі потреби надавати територіальним органам центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, для перевірок документи, що підтверджують закупівлю, зберігання, транспортування, торгівлю, знищення або утилізацію лікарських засобів.

Уповноважена особа - фахівець з повною вищою фармацевтичною освітою та стажом роботи за фахом не менше 2 років, на якого суб'єктом господарювання покладено обов'язки щодо ефективного управління системою якості лікарських засобів при їх оптовій та роздрібній торгівлі, проведення вхідного контролю якості лікарських засобів. Виконання обов'язків уповноваженої особи, відповідальної за ефективне управління системою якості лікарських засобів в аптеці, що розташована у сільській місцевості, може покладатися на особу із фармацевтичною освітою, яка здобула освітньо-кваліфікаційний рівень фахівця - молодший спеціаліст, бакалавр. Виконання обов'язків уповноваженої особи у сільській місцевості може покладатися на спеціалістів без стажу роботи за фахом.

Лікарські засоби сумнівної якості - лікарські засоби, що зберігаються, транспортуються та реалізуються з порушенням чинних норм і правил, втратили товарний вигляд, не відповідають вимогам МКЯ за візуальними показниками, стосовно яких наявна інформація про невідповідність вимогам законодавства інших серій цього препарату та встановлення факту заборони на території інших країн, лікарські засоби, що супроводжуються невідповідно оформленими сертифікатами якості серії лікарського засобу, у яких виявлено розбіжності у супровідних документах та порушення встановлених умов виготовлення лікарських засобів в аптеці за рецептом лікаря, тощо.

Неякісні лікарські засоби - лікарські засоби, якість яких не відповідає вимогам нормативних документів, лікарські засоби, які зазнали механічного, хімічного, фізичного, біологічного або іншого впливу, що унеможлиблює їх подальше використання, а також лікарські засоби з терміном придатності, що минув.

Третій рівень – контроль в ході планових та позапланових перевірок суб'єктів господарювання представниками Держлікслужби, що здійснюються відповідно до закону України від від 05.04.2007 № 877-V «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності». Під час таких перевірок (на дотримання ліцензійних умов господарювання) відбираються зразки лікарських засобів для лабораторного аналізу. Відбору підлягають у першу чергу лікарські засоби, що виготовляються (в умовах аптеки), зберігаються, транспортуються та реалізуються з порушенням діючих норм і правил, та в разі виникнення сумніву щодо їх якості.

Якщо встановлюється факт фальсифікації лікарських засобів, Держлікслужба приписом забороняє обіг серії даного препарату з подальшим знищенням.

Найбільше розповсюдження фальсифікованих лікарських засобів спостерігається в країнах з недосконалою законодавчою базою у сфері обігу лікарських засобів та з недостатньою ефективністю у сфері контролю за

обігом лікарських засобів з боку державних регуляторних органів. У більшості країн з розвинутою нормативно-правовою базою та ринковим контролем такі лікарські засоби виявляються досить рідко. Проте, фальсифікація і незаконний обіг лікарських засобів є проблемою міжнародного масштабу. ВООЗ відзначає, що ця проблема не обов'язково пов'язана з якістю препарату. Це може бути неправильне маркування лікарських засобів, ввезення їх контрабандним шляхом, виготовлення на великих виробництвах, оснащених найсучаснішим устаткуванням, або виготовлення за короткий час на невеликих, нерідко недостатньо оснащених виробництвах.

Виробництво фальсифікованих лікарських засобів можливе за наявності приміщення, персоналу, устаткування, діючих і допоміжних речовин, технологій виробництва, а також налагодженої системи доставки і збуту. Все це вимагає значних капіталовкладень і певної легалізації, тому представляється маловірогідним систематичне виготовлення складних лікарських форм в непристосованих умовах. З економічної точки зору набагато вигідніше виготовляти фальсифікат на легальних або напівлегальних підприємствах.

Для України проблема фальсифікованих лікарських засобів є досить актуальною. Основними джерелами надходження на фармацевтичний ринок фальсифікованих препаратів є:

- 1) контрабандне постачання виробниками, реалізація лікарських засобів під виглядом інших товарів;
- 2) перепакування протермінованих лікарських засобів з метою подальшої реалізації;
- 3) випуск на невстановлених підприємствах фальсифікованих лікарських засобів з використанням високотехнологічного обладнання із залученням кваліфікованих фахівців.

На даний час державний контроль за якістю лікарських засобів, що здійснюється Держлікслужбою, обмежений. Згідно закону України від

28.12.2014 № 71-VIII «Про внесення змін до Податкового кодексу України та деяких законодавчих актів України щодо податкової реформи» перевірки контролюючими органами підприємств, установ та організацій, фізичних осіб підприємців з обсягом доходу до 20 млн. грн. за попередній календарний рік, здійснюються тільки з дозволу уряду за заявкою підприємства щодо його перевірки згідно з рішенням суду або відповідно до вимог Кримінально-процесуального кодексу України. Мораторій встановлений на 2 роки.

Отже, контролюючі органи на сьогодні обмежені у виявленні та запобіганні фальсифікації лікарських засобів або обігу фальсифікованих лікарських засобів. Залишаються важелі лише в області кримінального права під час розслідування кримінального провадження правоохоронних органів.

Відповідно до ст. 321-1 КК України, за виготовлення, придбання, перевезення, пересилання, зберігання з метою збуту або збут завідомо фальсифікованих лікарських засобів встановлено покарання у вигляді позбавлення волі на строк **від трьох до п'яти років** з конфіскацією фальсифікованих препаратів, сировини та обладнання для їхнього виготовлення. Ті самі дії, вчинені повторно або за попередньою змовою групою осіб, або у великих розмірах, або якщо вони спричинили тривалий розлад здоров'я особи, а так само виробництво фальсифікованих ліків караються позбавленням волі на строк **від п'яти до восьми років** з конфіскацією фальсифікованих ліків, сировини, обладнання для їхнього виготовлення та майна. А дії, передбачені частинами першою або другою згаданої вище статті, якщо вони спричинили смерть особи або інші тяжкі наслідки, або вчинені в особливо великих розмірах, караються позбавленням волі на строк **від восьми до десяти років або довічним позбавленням волі** з конфіскацією фальсифікованих лікарських засобів, сировини, обладнання для їхнього виготовлення та майна.

За даними правоохоронних органів, тільки у першій половині 2016 р. в Україні виявлено 7 випадків виробництва і збуту фальсифікованих ліків, вилучені підроблена продукція та обладнання становлять мільйони гривень, в

схемах задіяно сотні людей. Протягом останніх 5 років завдяки заходам, проведеним Держлікслужбою України та її територіальними органами, до споживачів не допущено понад 9,6 млн упаковок неякісних та фальсифікованих лікарських засобів.

Тестові завдання:

1. Який з документів вказує на відповідність серії лікарського засобу вимогам, установленим під час його реєстрації в Україні?

- A) Довіреність;
- B) Акт перевірки;
- C) Супровідний лист;
- D) Товарно-транспортна накладна;
- E) Сертифікат якості виробника.*

2. Сертифікат серії лікарського препарату видається:

- A) виробником;
- B) компетентним уповноваженим органом;
- C) виробником та компетентним уповноваженим органом;*
- D) Держлікслужбою;
- E) Ліцензійним комітетом.

3. Під час перевірки аптеки державні інспектори територіальних органів Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками здійснюють:

- A) перевірку додержання вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів;
- B) вибірковий візуальний контроль лікарських засобів;
- C) перевірку на відсутність механічних включень в рідких лікарських формах;
- D) перевірку додержання вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів, вибірковий візуальний контроль лікарських засобів;*
- E) перевірку ефективності лікарських засобів.

4. Лікарські засоби, термін придатності яких минув або виникли сумніви відносно їх якості, повинні бути:

- A) вилучені і поміщені в карантин;*
- B) вилучені і переміщені на склад;
- C) продовжена їх реалізація;
- D) вилучені та утилізовані завідувачем аптеки;
- E) вилучені та утилізовані уповноваженою особою.

5. Відбір зразків лікарських засобів для здійснення їх лабораторного аналізу здійснюється згідно з:

- A) постановою КМ України від 03.02.2010 р. № 260;*
- B) наказом МОЗ України від 16.12.2003 р № 584;
- C) наказом МОЗ України від 16.02.2009р. № 95;
- D) наказом МОЗ України від 15.05.2006 р. № 275;
- E) наказом МОЗ України від 17.10.2012 р. №812.

6. Субстанція, допоміжна речовина має відповідати вимогам Державної Фармакопеї України протягом:

- A) усього періоду її використання;*
- B) терміну її придатності ;
- C) протягом 3 місяців;
- D) протягом року;
- E) протягом 6 місяців.

7. Що повинна зробити уповноважена особа при виявленні неякісних лікарських засобів або лікарських засобів, стосовно яких виникла підозра у фальсифікації?

- A) Повідомити відвідувачів аптеки;
- B) Повідомити поліцію;
- C) Повідомити МОЗ України ;D) Знищити лікарські засоби;
- E) Помістити лікарські засоби в карантинну зону*.

ТЕМА 2. Хімічні методи аналізу. Ідентифікація та основні методи кількісного визначення лікарських речовин.

Мета: систематизація знань щодо хімічних методів фармацевтичного аналізу, методик проведення реакцій ідентифікації катіонів та аніонів у молекулах лікарських субстанцій неорганічної та органічної природи згідно вимог Державної фармакопеї України, узагальнення та систематизація знань щодо методів кількісного аналізу лікарських засобів згідно вимог Державної фармакопеї України та іншої нормативної документації.

Основні навчальні питання:

1. Характеристика фармацевтичного аналізу.
2. Ідентифікація неорганічних сполук за катіонами.
3. Ідентифікація неорганічних сполук за аніонами.
4. Ідентифікація органічних речовин.
5. Кисотно-основне титрування.
6. Титрування в неводному середовищі.
7. Комплексонометрія.
8. Окислювально-відновні методи титрування.
9. Методи осаджувального титрування.

Інформаційний матеріал

Фармацевтичний аналіз - це науковий напрям, який вивчає хімічні характеристики та зміни біологічно активних речовин на всіх етапах виробництва лікарських засобів: від оцінки сировини до оцінки якості отриманої лікарської речовини, вивчення її стабільності, встановлення термінів придатності і стандартизації готової лікарської форми.

Складовою частиною фармацевтичного аналізу є **фармакопейний аналіз**. У кожній державі вся продукція, що виробляється фармацевтичною промисловістю, повинна відповідати певним стандартам якості.

Відповідно до статті 2 Закону України «Про лікарські засоби», **Державна Фармакопея України** - це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті (монографії), а також методики контролю якості лікарських засобів.

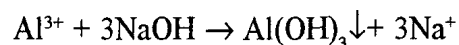
Державна фармакопея України має законодавчий характер. Її вимоги, висунуті до лікарських засобів, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України, що виробляють, зберігають, контролюють, реалізують і застосовують лікарські засоби, незалежно від їх форм власності.

Оцінка якості ліків у фармацевтичному аналізі здійснюється за множиною показників, серед яких ідентифікація та кількісне визначення вмісту лікарських засобів посідає провідне місце та є обов'язковим контрольним параметром будь-яких методів контролю якості (МКЯ), а також монографій Державної Фармакопеї України (ДФУ).

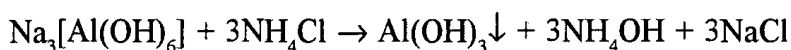
Якісний аналіз багатьох лікарських субстанцій неорганічної та органічної природи ґрунтується на **реакціях ідентифікації катіонів та аніонів** і його мета – відкрити іони, які входять до складу молекули випробовуваної субстанції.

Ідентифікація неорганічних сполук за катіонами (ДФУ)

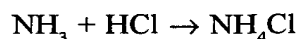
Алюміній. До водного розчину, який містить катіони алюмінію, додають кислоту хлористоводневу розведену та реактив тіоацетаміду; не має утворюватися осад (дослідження на відсутність домішок важких металів). Потім додають розчин натрію гідроксиду розведеного – утворюється гелеподібний білий осад, який розчиняється при наступному додаванні надлишку реактиву:



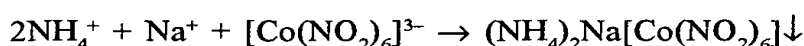
До одержаного розчину поступово додають розчин амонію хлориду – знову утворюється гелеподібний білий осад:



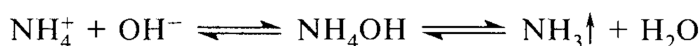
Амонію солі. До розчину субстанції додають магнію оксид. Амоніак, що утворився, пропускають крізь суміш 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та розчину метилового червоного; забарвлення індикатора переходить у жовте:



Іон амонію, що утворився, ідентифікують за появою жовтого осаду в реакції із розчином натрію кобальтинітриту:

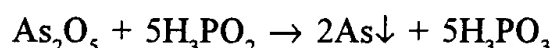
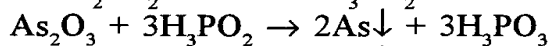
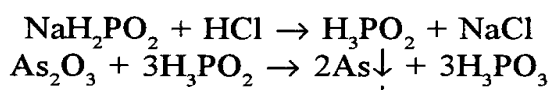


Амонію солі й солі легких основ. При нагріванні солей амонію і солей легких основ з розчином натрію гідроксиду виділяються пари амоніаку або легких основ, які виявляють за запахом та лужною реакцією (посиніння вологого червоного лакмусового папірця):

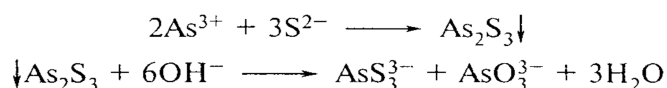


Арсен (III) та (V)

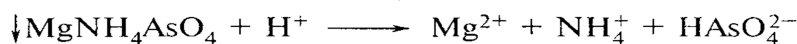
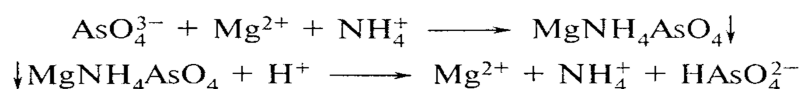
а) Із розчином реактиву гіпофосфіту утворюється коричневий осад (реакція характерна для солей арсену(III) та арсену (V)):



б) з розчином натрію сульфід у присутності кислоти хлористоводневої розведеної солі *арсену (III)* утворюють жовтий осад, нерозчинний у кислоті хлористоводневій концентрованій, розчинний у розчині амоніаку:

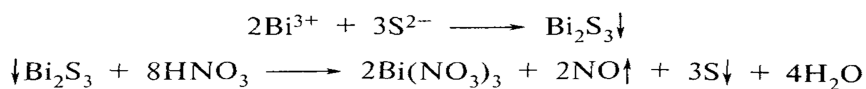


в) з розчином магнію сульфату у присутності розчинів амонію хлориду та амоніаку солі *арсену (V)* утворюють білий кристалічний осад, розчинний у кислоті хлористоводневій розведений (відмінність від арсенітів):

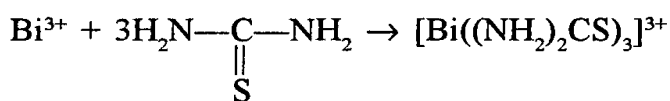


Вісмут

а) субстанцію розчиняють у кислоті хлористоводневій розведений, кип'ятять, охолоджують, за необхідності фільтрують, додають воду – утворюється білий або світло-жовтий осад, колір якого після додавання розчину натрію сульфіді змінюється на коричневий:



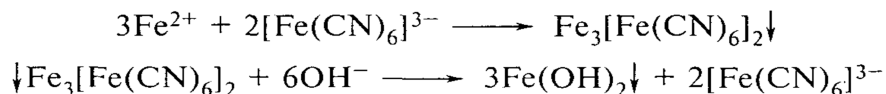
б) з розчином тіосечовини – утворюється жовтувато-оранжеве забарвлення або оранжевий осад, який не знебарвлюється при додаванні



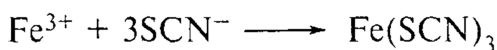
розчину натрію фториду:

Залізо

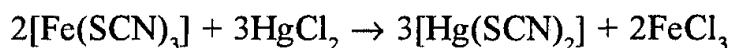
а) залізо (II) ідентифікують з розчином калію фериціаніду - утворюється синій осад, який не розчиняється в кислоті хлористоводневій розведений (але руйнується лугами з утворенням феруму(II) гідроксиду):



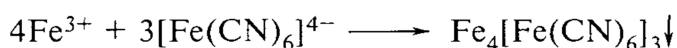
б) залізо (III) ідентифікують за реакцією з розчином калію тіоціанату в середовищі кислоти хлористоводневої розведеної – з'являється червоне забарвлення:



Потім до однієї половини одержаного розчину додають ізоаміловий спирт або ефір і струшують – після розшарування органічний шар набуває рожевого забарвлення. До другої – додають розчин меркурію(II) хлориду – червоне забарвлення розчину зникає:

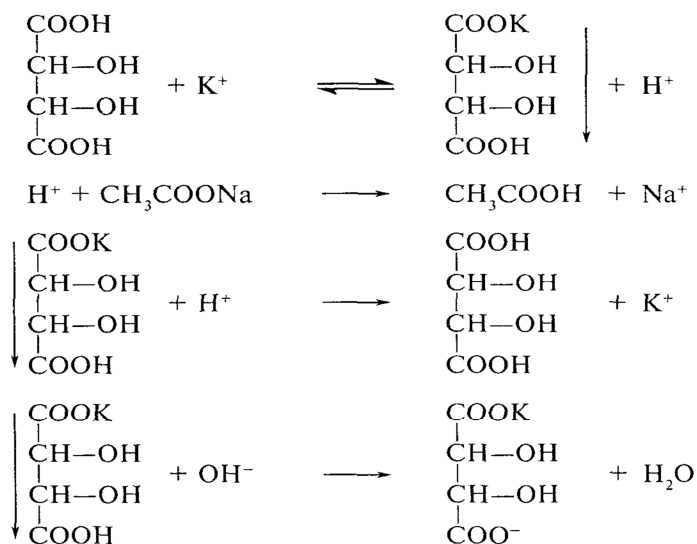


в) залізо (III) з розчином калію фероціаніду - утворюється синій осад, не розчинний у кислоті хлористоводневій розведений :

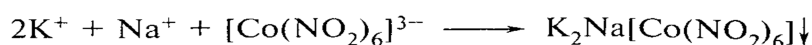


Калій

а) з розчином кислоти винної при охолодженні утворюється білий кристалічний осад (розчинний у розведених мінеральних кислотах і розчинах лугів):



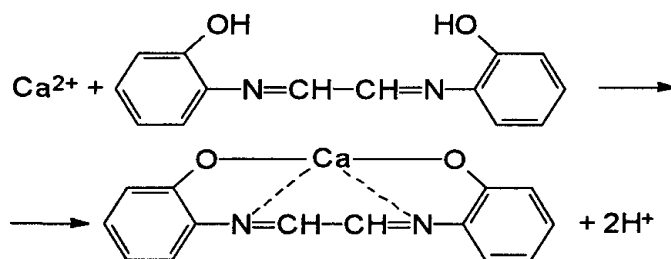
б) з розчином натрію кобальтинітриту у присутності кислоти оцтової розведеної - утворюється жовтий або оранжево-жовтий кристалічний осад:



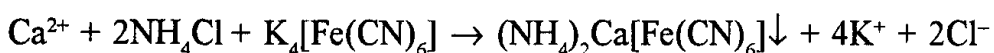
в) сіль калію, внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у фіолетовий колір або при розгляданні крізь синє скло – у пурпурово-червоний.

Кальцій

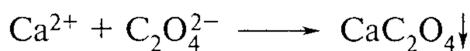
а) з розчином гліоксальгідроксіанілу в присутності натрію гідроксиду, натрію карбонату та хлороформу – при струшуванні хлороформний шар набуває червоного забарвлення:



б) з розчином калію фероціаніду в середовищі кислоти оцтової у присутності амонію хлориду формується білий кристалічний осад:

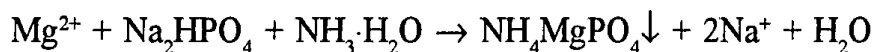


в) з розчином амонію оксалату утворюється білий осад, нерозчинний у кислоті оцтовій розведений та розчині амоніаку, розчинний у розведених мінеральних кислотах:



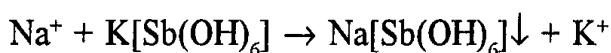
г) сіль кальцію, змочена кислотою хлористоводневою розведеною та внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його в оранжево-червоний (цегляно-червоний) колір.

Магній з розчином динатрію гідрофосфату у присутності розчину амоніаку розведеного та амонію хлориду утворюється білий кристалічний осад:

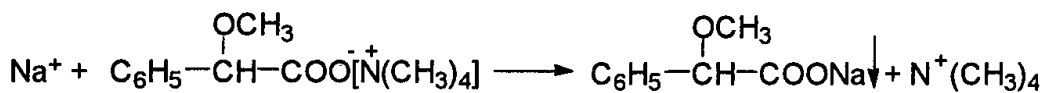


Натрій

а) з розчином калію піроантимонату (калію гексагідроксостибіату(V)) – утворюється білий осад:



б) з розчином реактиву метоксифенілоцтової кислоти – утворюється об'ємний білий кристалічний осад:

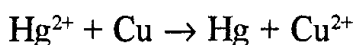


Осад розчиняється при додаванні розчину амоніаку розведеного та не випадає знову при наступному додаванні розчину амонію карбонату.

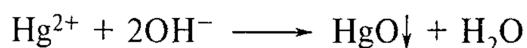
в) сіль натрію, змочена кислотою хлористоводневою розведеною, при внесенні в безбарвне полум'я забарвлює його в жовтий колір.

Ртуть

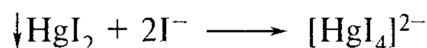
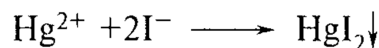
а) При взаємодії з очищеною мідною фольгою з'являється темно-сіра пляма, яка при натиранні стає блискучою, а при нагріванні – зникає:



б) з розчином натрію гідроксиду розведеним утворюється густий жовтий осад (солі ртуті):

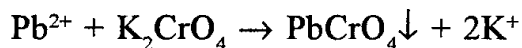


в) з розчином калію йодиду утворюється червоний осад, який розчиняється в надлишку реактиву:



Свинець

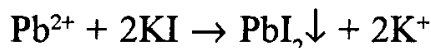
а) з розчином калію хромату в середовищі кислоти оцтової – утворюється жовтий осад:



При подальшому додаванні розчину натрію гідроксиду концентрованого осад розчиняється:

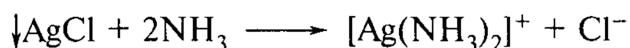
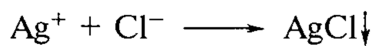


б) з розчином калію йодиду в середовищі кислоти оцтової – утворюється жовтий осад:

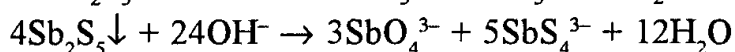
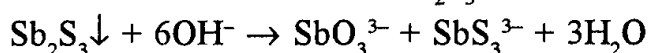
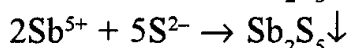
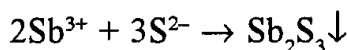


При кип'ятінні осад розчиняється, а при охолодженні випадає знову у вигляді блискучих жовтих пластинок.

Срібло Іони аргентуму з кислотою хлористоводневою розведеною утворюють білий сирнистий осад, який розчиняється при додаванні розчину амоніаку розведеного:

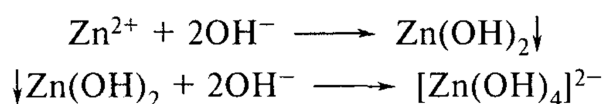


Сурма. З розчином натрію сульфїду в присутності розчину калію-натрію тартрату утворюється оранжево-червоний осад, який розчиняється при додаванні розчину натрію гідроксиду:

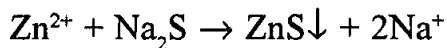


Цинк

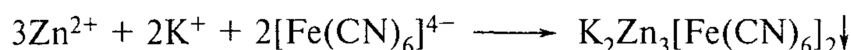
а) з розчином натрію гідроксиду утворюється білий драглеподібний осад, розчинний у надлишку реактиву:



При додаванні до отриманого розчину амонію хлориду осад не утворюється, а при додаванні розчину натрію сульфіді – утворюється білий пластівчастий осад:



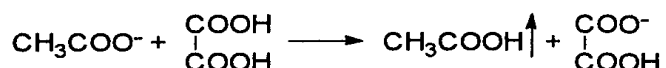
б) з розчином калію фероціаніду утворюється білий осад, нерозчинний у кислоті хлористоводневій розведених:



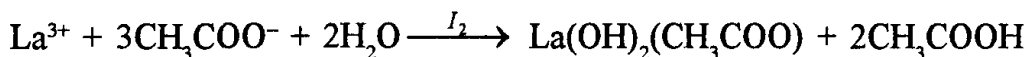
Ідентифікація неорганічних сполук за аніонами (ДФУ)

Ацетати

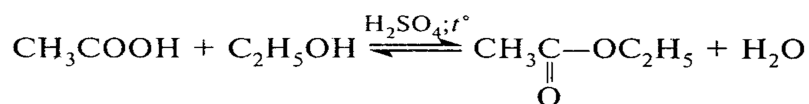
а) При нагріванні досліджуваної субстанції з рівною кількістю щавлевої кислоти виділяється кислота оцтова, яку виявляють за запахом:



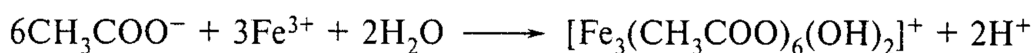
б) з розчином лантану(III) нітрату в присутності йоду та розчину амоніаку при нагріванні виникає синє забарвлення або утворюється осад синього кольору:



в) при взаємодії зі спиртом в присутності кислоти сульфатної концентрованої відчувається характерний запах етилацетату:

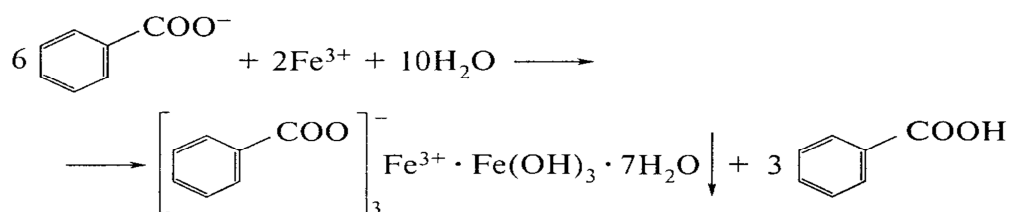


г) з розчином феруму (III) хлориду - з'являється червоно-буре забарвлення, яке зникає від додавання кислот мінеральних розведених:



Бензоати

а) з розчином феруму (III) хлориду утворюється блідо-жовтий осад, розчинний в ефірі (реакцію проводять у нейтральному середовищі):



б) змочують суху субстанцію кислотою сульфатною концентрованою та обережно нагрівають дно пробірки; на внутрішніх стінках пробірки з'являється білий наліт (за рахунок сублімації кислоти бензойної):

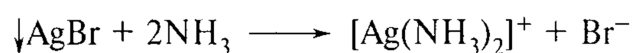
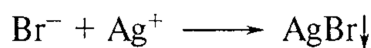


в) з розчином кислоти хлористоводневої утворюється білий осад кислоти бензойної, яку ідентифікують за температурою плавлення:



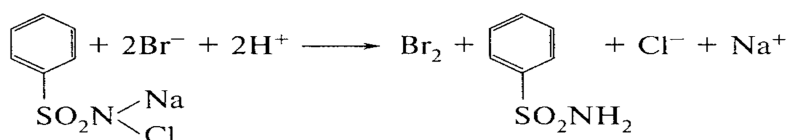
Броміди

а) з розчином срібла нітрату у присутності кислоти нітратної розведеної утворюється світло-жовтий сирнистий осад, який повільно розчиняється у розчині амоніаку:



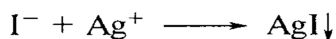
б) із свинцю(IV) оксидом у присутності кислоти оцтової виділяється бром, який ідентифікують за утворенням бромзаміщеного фуксину фіолетового кольору (фуксин забарвлений у червоний колір).

в) із розчином хлораміну у присутності кислоти хлористоводневої розведеної та хлороформу утворюється бром, який забарвлює хлороформний шар у жовто-бурий колір:

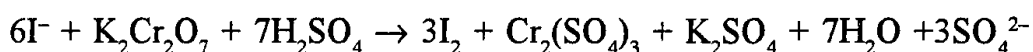


Йодиди

а) з розчином срібла нітрату у присутності кислоти нітратної розведеної утворюється світло-жовтий сирнистий осад, нерозчинний у кислоті нітратній розведений та розчині амоніаку:

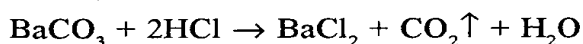
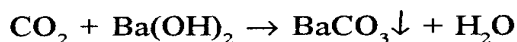
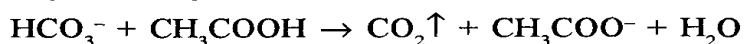
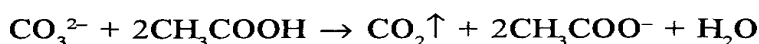


б) із розчином калію дихромату в середовищі кислоти сульфатної розведеної у присутності хлороформу утворюється йод, який забарвлює хлороформний шар у фіолетовий або фіолетово-червоний колір:

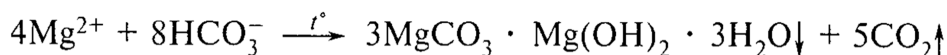


Карбонати й гідрокарбонати

а) з кислотою оцтовою розведеною спостерігається бурхливе виділення бульбашок газу, при пропусканні якого через розчин барію гідроксиду утворюється білий осад, розчинний у кислоті хлористоводневій:



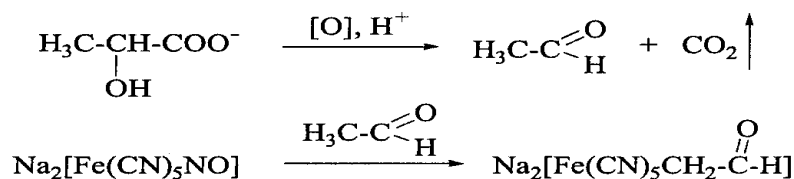
б) з насиченим розчином магнію сульфату карбонати утворюють білий осад (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких утворюють осад тільки при кип'ятінні):



в) розчини карбонатів при додаванні 1 краплі розчину фенолфталеїну забарвлюються в червоний колір (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких лишаються безбарвними).

Лактати знебарвлюють бромну воду у присутності кислоти сульфатної розведеної при нагріванні. При подальшому додаванні розчину амонію сульфату та розчину натрію нітропрусиду в середовищі розчину

амоніаку концентрованого на межі двох рідин утворюється темно-зелене кільце:

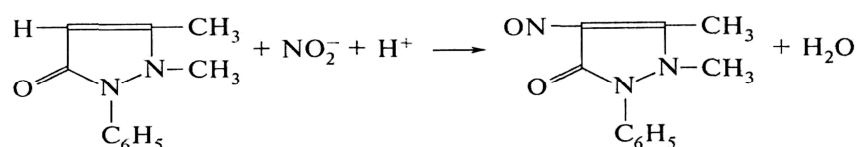


Нітрати

а) взаємодія із сумішшю нітробензолу та кислоти сульфатної концентрованої з подальшим додаванням до суміші розчину натрію гідроксиду та ацетону – верхній шар набуває темно-фіолетового забарвлення.

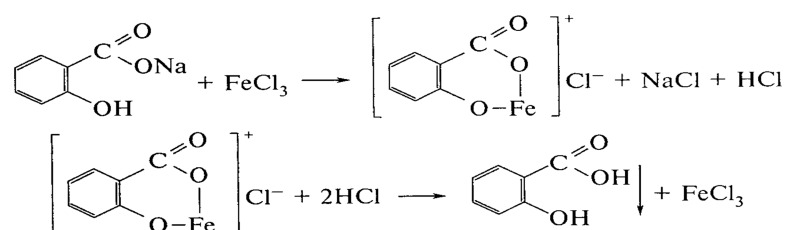
б) нітрати не знебарвлюють розчин калію перманганату, підкислений кислотою сульфатною розведеною (відмінність від нітритів).

Нітрити з антипірином у присутності кислоти хлористоводневої розведеної утворюють зелене забарвлення (відмінність від нітратів):

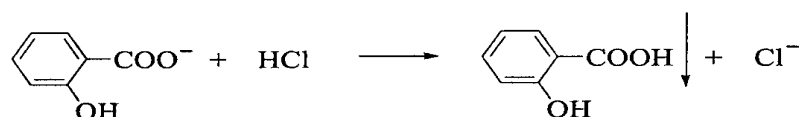


Саліцилати

а) з розчином заліза(III) хлориду утворюється фіолетове забарвлення, яке зберігається при додаванні кислоти оцтової:

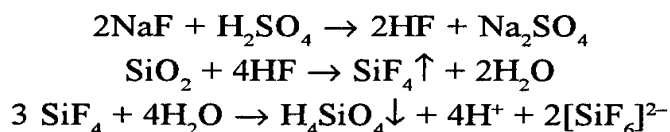


б) з розчином кислоти хлористоводневої утворюють білий осад кислоти саліцилової, яку ідентифікують за температурою плавлення:



Силікати ідентифікують за реакцією з натрію фторидом у присутності кислоти сульфатної концентрованої у свинцевому або платиновому тиглі. Тигель накривають прозорою пластиковою пластинкою з краплею води на її

внутрішній поверхні та обережно нагрівають; через невеликий проміжок часу навколо краплі води з'являється біле кільце:



Сульфати

а) з розчином барію хлориду утворюється білий осад, нерозчинний у розведених мінеральних кислотах: $\text{SO}_4^{2-} + \text{Ba}^{2+} \longrightarrow \text{BaSO}_4\downarrow$

Реакція проводиться в солянокислому середовищі для розчинення осадів барію фосфатів та карбонатів, які на відміну від барію сульфату розчинні в розведеній хлористоводневій кислоті.

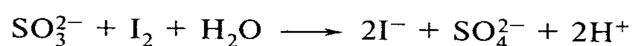
б) сульфати не знебарвлюють розчин йоду (на відміну від сульфідів і дитіонітів), жовте забарвлення зникає при додаванні розчину олова хлориду (відмінність від йодатів). При кип'ятінні не знебарвлюється (відмінність від селенатів і вольфраматів).

Сульфіти

а) з розчином кислоти хлористоводневої розведеної поступово виділяється сірчастий газ, який виявляють за характерним різким запахом:



б) при додаванні до розчину сульфіту декількох крапель розчину йоду відбувається його знебарвлення:

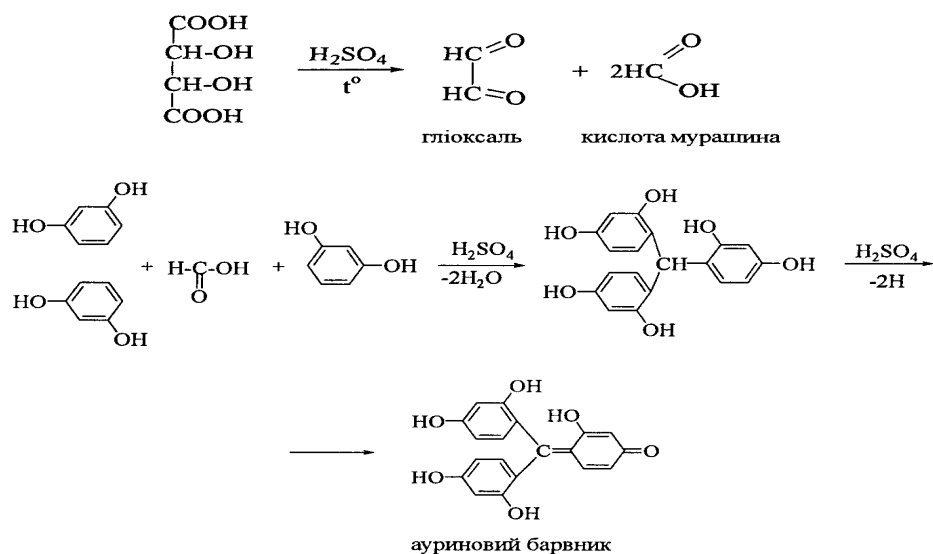


Тартрати

а) з розчином заліза(II) сульфату та розчином гідрогену пероксиду розведеного з'являється нестійке жовте забарвлення. Після знебарвлення розчину до нього додають краплями розчин натрію гідроксиду розведений – з'являється інтенсивне синє забарвлення.

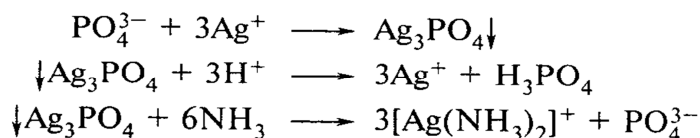
б) субстанцію нагрівають з розчинами калію броміду та резорцину у присутності кислоти сульфатної концентрованої; з'являється темно-синє

забарвлення. Після охолодження додають воду; забарвлення розчину змінюється на червоне:

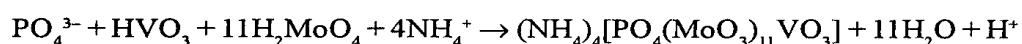


Фосфати

а) з розчином срібла нітрату; утворюється жовтий осад, колір якого не змінюється при кип'ятінні і який розчиняється у розчині амоніаку:

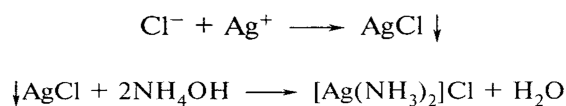


б) з молібденованадієвим реактивом утворюється жовте забарвлення:



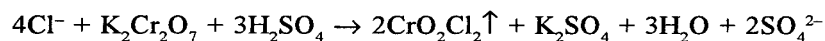
Хлориди

а) з розчином срібла нітрату у присутності кислоти нітратної розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині амоніаку:

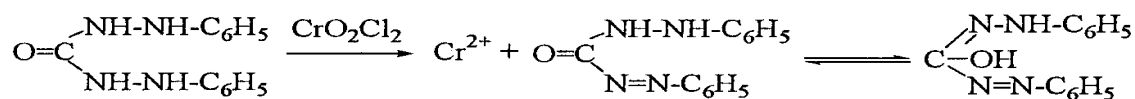


б) реакція сухої речовини, що містить хлорид-іони, з калію дихроматом і кислотою сульфатною – папір, просочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір.

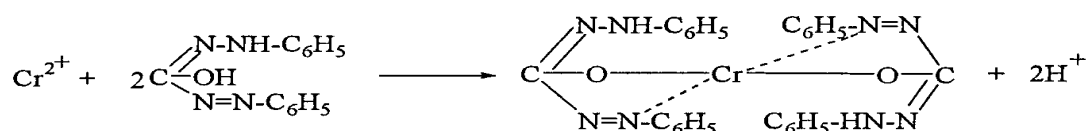
Хлориди взаємодіють з калію дихроматом у присутності кислоти сульфатної з утворенням леткої сполуки – хлористого хромілу:



Хлористий хроміл окиснює дифенілкарбазид до безбарвного дифенілкарбазону:

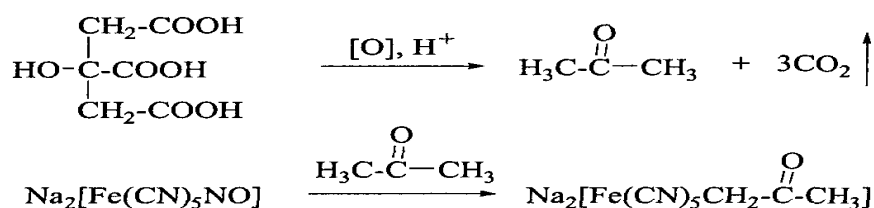


Далі утворюється внутрішньокмплексна сполука фіолетово-червоного кольору:

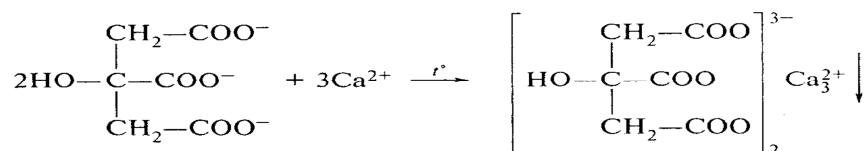


Цитрати

а) знебарвлення розчину калію перманганату в присутності кислоти сульфатної концентрованої при нагріванні. Далі додають розчин натрію нітропрусиду в кислоті сульфатній розведений та кислоту сульфамінову. До суміші + розчин амоніаку концентрований до лужної реакції, що призводить до появи фіолетового забарвлення, яке переходить у фіолетово-синє:



б) при додаванні розчину кальцію хлориду реакційна суміш залишається прозорою; при кип'ятінні утворюється білий осад, розчинний у кислоті хлористоводневій розведених:



в) при нагріванні субстанції з ангідридом оцтовим з'являється червоне забарвлення.

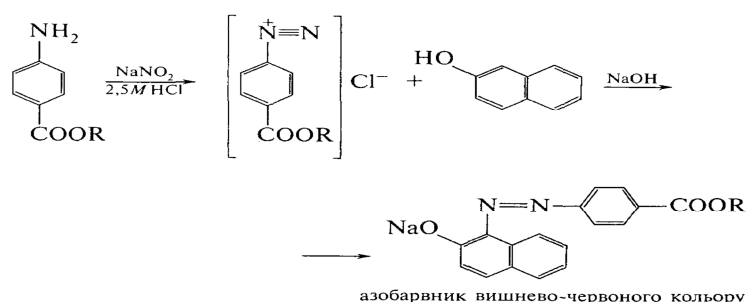
Ідентифікація органічних речовин (ДФУ)

Ідентифікація органічних лікарських засобів відрізняється від аналізу неорганічних сполук. Молекула органічної речовини складається з основи (скелета), що містить або вуглеводневий (аліфатичний) ланцюг, або

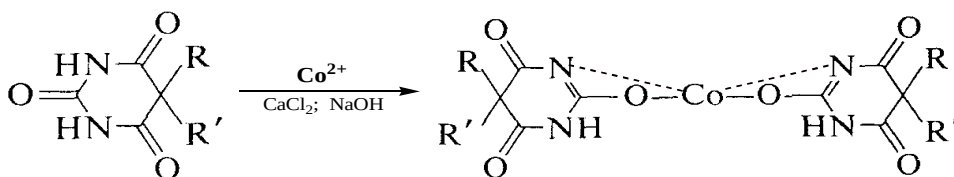
ароматичну чи гетероциклічну структуру, і певного набору **функціональних груп** – реакційноздатних атомів або груп атомів, наявність, розташування та взаємний вплив яких обумовлюють властивості сполуки. Тому аналіз лікарських речовин органічної природи зводиться загалом до реакцій, спрямованих на визначення функціональних груп. Однак, при виборі реакцій для функціонального аналізу необхідно враховувати хімічні властивості та взаємовплив всіх складових частин молекули.

Алкалоїди визначають за реакцією з розчином калію йодвісмутату ($K[BiI_4]$) у кислому середовищі за утворенням оранжево-червоного осаду.

Аміни ароматичні первинні - при взаємодії з розчином натрію нітриту в середовищі кислоти хлористоводневої розведеної утворюють безбарвні або блідо-жовті солі діазонію, які з лужними розчинами фенолів вступають у реакцію азосполучення з утворенням азобарвників. При додаванні β -нафтолу з'являється інтенсивне оранжеве або червоне забарвлення і, як правило, осад такого ж самого кольору:

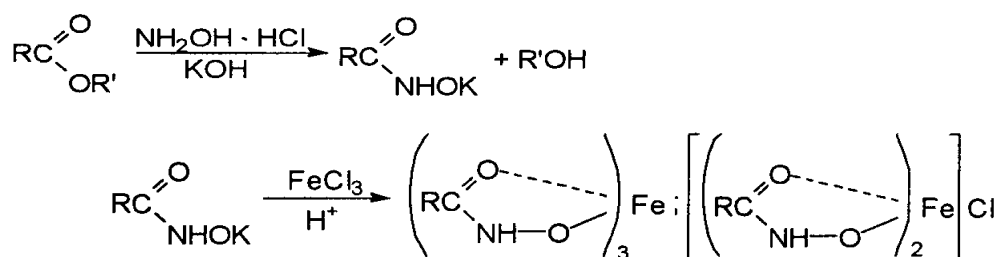


Барбітурати (за винятком N-заміщених) – за реакцією з розчином кобальту нітрату у присутності розчину кальцію хлориду та декількох крапель розчину натрію гідроксиду розведеного; з'являється фіолетово-синє забарвлення і утворюється осад.



Ксантини. До субстанції додають розчин гідрогену пероксиду концентрований і кислоту хлористоводневу розведену. Суміш упарюють на водяній бані до одержання сухого жовтувато-червоного залишку. При подальшому додаванні розчину амоніаку розведеного т колір залишку змінюється на червоно-фіолетовий.

Складноефірна група може бути ідентифікована у структурі органічних лікарських засобів за реакцією утворення гідроксаматів феруму(III), які забарвлені в синювато-червоний або червоний колір:



Для кількісної оцінки лікарських речовин застосовують чотири групи методів: хімічні, фізичні, фізико-хімічні та біологічні.

Хімічні методи кількісного визначення досить широко використовуються в аналізі лікарських засобів. Усі хімічні методи кількісного визначення лікарських засобів ґрунтуються на певній хімічній взаємодії – хімічній реакції чи сукупності реакцій.

Найбільш широко для кількісного визначення лікарських речовин використовуються наступні **хімічні методи**:

- гравіметричний (ваговий),
- титриметричні (об'ємні),
- газометричний аналіз,
- кількісний елементний аналіз.

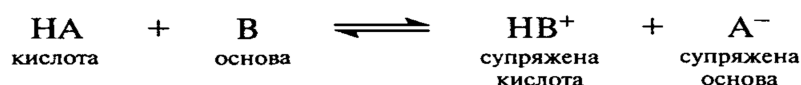
Титриметричний аналіз – метод кількісного визначення, заснований на точному вимірюванні об'єму розчину реактиву точно відомої концентрації, витраченого на реакцію з даною кількістю досліджуваної

речовини. Перевагами титриметричного аналізує простота виконання та більш висока швидкість виконання аналізу.

Кисотно-основне титрування у водному середовищі

Згідно з протолітичною теорією Бренстеда-Лоурі кислотно-основні реакції здійснюються за рахунок переносу протона від кислоти до основи. Кислота й основа, які відрізняються вмістом протона, називаються супряженими, наприклад: H_2O і OH^- ; NH_4^+ і NH_3 ; CH_3COOH і CH_3COO^- .

Метод кислотно-основного титрування ґрунтується на реакціях кислотно-основної взаємодії, які в загальному вигляді можна подати так:



При титруванні розчинів сильних кислот сильними основами і сильних основ сильними кислотами в точці еквівалентності середовище нейтральне. Після досягнення точки еквівалентності спостерігається різка зміна (стрибок) рН, яку можна зафіксувати або інструментальними методами (наприклад, потенціометричним), або візуально за допомогою кислотно-основних індикаторів. *Кислотно-основні індикатори* за своєю природою, як правило, слабкі органічні кислоти або основи. При відщепленні або приєднанні протона їх забарвлення змінюється, що дає змогу використовувати ці сполуки для фіксування кінцевої точки титрування.

Різновидом кислотно-основного титрування є **алкаліметрія** – титрування стандартним розчином лугу. За цим методом можна визначити кількісний вміст сильних та деяких слабких кислот, а також солей, утворених сильними кислотами та слабкими основами.

Титрування стандартними розчинами кислот називають **ацидиметрією**. Ацидиметричні методи титрування у фармацевтичному аналізі використовують для визначення органічних основ або солей, утворених сильними основами та слабкими кислотами. Титрантами є водні розчини сильних кислот – хлористоводневої, рідше сульфатної.

Метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі застосовується у фармацевтичному аналізі для кількісного визначення лікарських речовин, які є слабкими основами або кислотами ($K_{\text{дис.}} < 10^{-8}$), їх солей, а також речовин кислотно-основного характеру, які погано розчиняються у воді.

Ацидиметричне титрування у неводному середовищі застосовується для визначення вмісту слабких органічних основ та їх солей. В якості титранту зазвичай використовується стандартний розчин кислоти хлорної. Для поліпшення умов титрування лікарських речовин, які є слабкими органічними основами, частіше як розчинник застосовують безводну (льодяну) оцтову кислоту, оцтовий ангідрид або їх суміш. Для фіксування кінцевої точки титрування застосовують найчастіше індикатор кристалічний фіолетовий.

Алкаліметричне титрування у неводному середовищі застосовується в аналізі лікарських речовин із порівняно слабкими кислотними властивостями. Для визначення слабких кислот, які неможливо відтитрувати у воді (карбонові кислоти, амінокислоти, барбітурати, теобромін, теофілін та ін.), застосовують розчинники основного характеру – ДМФА, піридин, етилендіамін. Як титрант застосовують титровані розчини натрію метилату, розчини натрію або тетраетил-амонію гідроксиду в суміші бензолу та метанолу. При титруванні в основних розчинниках слід захищати розчин, що титрується, а також титрант від вуглецю двоокису, який є в повітрі. Титрування проводять у закритому посуді, іноді в атмосфері інертного газу. Індикатор – найчастіше тимоловий синій.

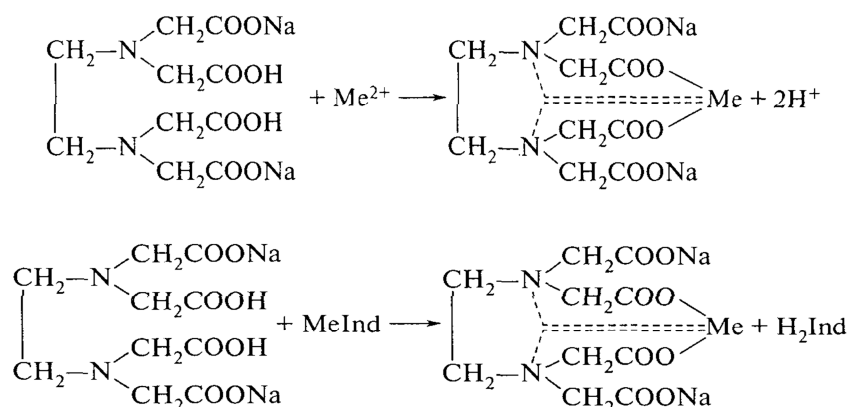
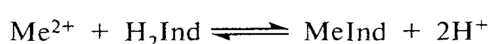
Комплексонометрія

– титриметричний метод, який базується на реакціях комплексоутворення між іонами металів та комплексонами. Комплексонами називають поліамінополікарбонові кислоти та їх солі, які належать до полідентатних хелатоутворюючих сполук. Комплекси здатні утворювати з дво-, три-, чотиривалентними металами, незалежно від їх валентності, у

простому стехіометричному співвідношенні 1 : 1 стійкі, добре розчинні у воді комплексні сполуки.

Найчастіше для титрування застосовують натрію едетат – динатрієву сіль етилендіамінотетраоцтової кислоти (ЕДТА, трилон Б, комплексон III).

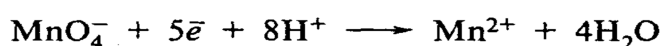
Індикатори, які зазвичай використовують у комплексометрії, називають металоіндикаторами. Металоіндикатори – це органічні барвники, які утворюють з йонами металів інтенсивно забарвлені комплекси, колір яких відрізняється від забарвлення вільного індикатору. Треба звернути увагу, що більшість індикаторів здатні приєднувати або віддавати протони, змінюючи при цьому забарвлення. У зв'язку з цим застосування їх у комплексометрії можливе тільки при певному значенні рН (у тій області, де конкуруюча реакція з протонами відсутня). Однією з умов комплексометрії є вимога, щоб комплекс металу з індикатором був менш міцним, ніж із титрантом.



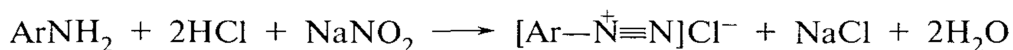
Окисно-відновні методи титрування

базуються на застосуванні окисно-відновних реакцій, тобто реакцій, пов'язаних з переносом електронів. Кінцеву точку титрування в окисно-відновних методах визначають за допомогою *редокс-індикаторів* – речовин, здатних у середовищі з певним окисно-відновним потенціалом окиснюватись та змінювати своє забарвлення, а також специфічних індикаторів (наприклад, метиловий червоний у броматометрії; крохмаль у йодометрії).

Перманганатометрія — метод, що базується на використанні реакції окиснення лікарської речовини, що визначається, перманганат-іонами. Найчастіше в титриметричному аналізі застосовують реакції окиснення перманганат-іонами в сильно кислому середовищі. Для створення кислого середовища застосовують кислоту сульфатну. Перманганатометрія є без індикаторним методом. Основне рівняння методу перманганатометрії:



Нітритометрія – титриметричний метод аналізу, який ґрунтується на окисно-відновних властивостях системи HNO_2/NO , $E^0 = 0,99$ В. Редокс-потенціал системи досить великий, тому нітритометрично можна визначати цілий ряд відновників (наприклад, As_2O_3 , FeSO_4). Але найчастіше нітритометрію застосовують для кількісного визначення органічних лікарських речовин, які мають у своєму складі первинну чи вторинну ароматичні аміногрупи або нітрогрупу, яку перед визначенням відновлюють до аміногрупи. Як титрант застосовують розчин натрію нітриту, з якого в кислому середовищі виділяється нітритна кислота. У загальному вигляді реакцію діазотування можна подати так:



Титрування проводять у солянокислому середовищі. Для того, щоб реакція проходила стехіометрично, необхідна присутність надлишку мінеральної кислоти. Тому на практиці беруть 2,5–3,0 еквівалента кислоти. У присутності надлишку кислоти підвищується також стійкість діазосполук.

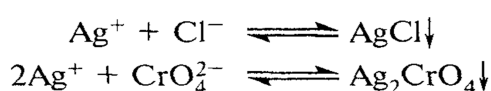
Швидкість діазотування підвищується в присутності бромід-іонів, тому до реакційного середовища додають калію бромід, який виконує роль каталізатора. Більшість діазосполук нестійкі; їх розкладання прискорюється при підвищенні температури. А оскільки діазотування – процес екзотермічний, перед початком реакції розчин, як правило, охолоджують до 0–10 °С. Момент еквівалентності визначають за допомогою зовнішніх, внутрішніх індикаторів або електриметрично (потенціометрія).

Методи осадження базуються на утворенні при титруванні малорозчинних речовин, які випадають в осад. Для кількісних розрахунків за цими методами необхідно визначити об'єм титранту, який витрачається на повне осадження речовини, що визначається.

Аргентометрія

базується на реакції утворення осадів ряду аніонів із солями аргентуму. За цим методом найчастіше визначають хлорид-, бромід-, йодид-, тіоціанат-іони. Залежно від способу проведення та того, який індикатор використовується, аргентометричне титрування поділяють на декілька методів, основними з яких є методи Мора, Фольгарда, Фаянса.

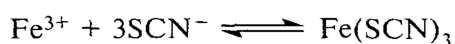
Метод Мора дозволяє кількісно визначати хлориди та броміди. Індикатором є калію хромат, який з надлишковою краплею аргентуму нітрату утворює цегляно-червоний осад аргентуму хромату.



Середовище має бути близьким до нейтрального (рН 6,3–10,0).

Метод Мора не дозволяє визначити йодид-іони внаслідок сильної адсорбції індикатору на поверхні осаду аргентуму йодиду. Забарвлення з'являється до настання моменту еквівалентності й сам момент еквівалентності спостерігається не чітко.

Метод Фольгарда базується на осадженні хлоридів, бромідів, йодидів надлишком стандартного розчину аргентуму нітрату з подальшим його відтитруванням стандартним розчином амонію роданіду (амонію тіоціанату). Як індикатор у методі Фольгарда використовують іон феруму(III), який вводиться у розчин у вигляді залізо-амонієвих галунів. Застосування феруму(III) як металохромного індикатору базується на його здатності утворювати з роданід-іонами у водних розчинах комплексну сполуку криваво-червоного кольору:



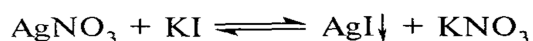
Середовище повинно бути кислим, що необхідно для пригнічення гідролізу йона феруму(III) (розчини підкислюють нітратною кислотою).

Метод Фаянса передбачає використання для титрування адсорбційних індикаторів при визначенні хлорид-, бромід- та йодид-іонів.

Адсорбційні індикатори дисоціюють за схемою:



У процесі титрування галогенід-іонів йонами аргентуму формуються осаді галогенідів аргентуму, які схильні до утворення колоїдів:



При цьому індикатори методу Фаянса адсорбуються осадом після настання точки еквівалентності та забарвлюють поверхню цього осаду. Найчастіше як адсорбційні індикатори використовують флуоресцеїн, еозин, натрію еозинат, бромфеноловий синій та ін. Титрування ведуть при значенні рН, яке визначено для кожного адсорбційного індикатору.

Тестові завдання:

1. Який метод кількісного визначення згідно ДФУ застосує провізор-аналітик для аналізу субстанції ацетилсаліцилової кислоти?

- А) алкаліметрію*;
- В) ацидиметрію;
- С) аргентометрію;
- Д) комплексонометрію;
- Е) поляриметрію.

2. Яку субстанцію можна кількісно визначити методом комплексонометрії?

- А) кальцію глюконату*;
- В) формаліну;
- С) бензойної кислоти;
- Д) резорцину;
- Е) стрептоциду.

3. Ідентифікувати субстанцію, що є складним ефіром, провізор-аналітик має змогу за реакцією утворення:

- A) основи Шиффа;
- B) етилацетату з характерним запахом;
- C) ауринового барвника;
- D) індофенолового барвника;
- E) гідроксаматів феруму(III)*.

4. Загальним методом визначення кількісного вмісту препаратів з групи галогенідів є:

- A) комплексонометрія;
- B) алкаліметрія;
- C) аргентометрія*;
- D) перманганатометрія;
- E) нітритометрія.

5. За допомогою якого реактиву провізор-аналітик може визначити наявність фенольного гідроксилу в лікарському засобі:

- A) розчин калію йодиду;
- B) розчин заліза (III) хлориду*;
- C) розчин натрію гідрокарбонату ;
- D) розчин гідроксил аміну;
- E) розчин 2,4 – динітрохлорбензолу.

6. Яку домішку можна визначити, додавши до розчину досліджуваної речовини розчин кислоти хлористоводневої та розчин барію хлориду?

- A) Хлориди;
- B) Карбонати;
- C) Сульфати*;
- D) Солі важких металів;
- E) Ацетати.

ТЕМА 3. Фізико-хімічні методи дослідження лікарських засобів.

Мета: систематизація та поглиблення знань щодо фізико-хімічних методів аналізу, які використовуються у стандартизації лікарських засобів.

Основні навчальні питання:

1. Фотометричні методи аналізу якості лікарських засобів.
2. Спектрофотометрія, її використання у фармацевтичному аналізі.
3. Методи молекулярно-емісійного аналізу
4. Рефрактометрія у фармацевтичному аналізі. Розрахунки при рефрактометричних методах аналізу.
5. Поляриметрія в аналізі якості лікарських засобів.
6. Хроматографічні методи аналізу.
7. Електрохімічні методи аналізу.

Інформаційний матеріал

Оптичні методи аналізу

засновані на вимірюванні оптичних властивостей речовини, що проявляються при взаємодії зі сполукою електромагнітного випромінювання (поглинання, випускання, заломлення, поляризація світла тощо).

Молекулярно-абсорбційний аналіз

Методи молекулярно-абсорбційного аналізу ґрунтуються на вибіркового поглинанні електромагнітного випромінювання сполукою, що аналізується та служать для дослідження будови, ідентифікації та кількісного визначення лікарських речовин. До таких методів належать: колориметрія, фотоколориметрія та спектрофотометрія.

Колориметричний метод базується на візуальному порівнянні інтенсивності забарвлення розчину різних концентрацій за допомогою простих приладів: колориметричних пробірок, циліндрів з кранами, колориметрів і фотометрів.

Метод фотоколориметрії полягає у вимірюванні поглинання світла забарвленим розчином (або самої речовини, або продукту її взаємодії з тим чи іншим реагентом) в видимій ділянці спектра.

На відміну від спектрофотометрії у фотоколориметрії досліджують поглинання немонохроматичного світла з порівняно вузьким інтервалом довжин хвиль, виділеного за допомогою світлофільтрів. Для цього використовують спеціальні прилади – фотоелектроколориметри.

У фармацевтичному аналізі **спектрофотометрія** – найбільш поширена із інструментальних методів аналізу лікарських засобів. Крива залежності інтенсивності поглинання від довжини хвилі або хвильового числа носить назву – *спектр поглинання* речовини і є специфічною характеристикою цієї речовини.

Вимірювання проводять за допомогою спеціальних приладів – спектрофотометрів, які дозволяють одержувати спектри *ультрафіолетові* – на ділянці від 190 до 380 нм, *видимі* – від 380 до 780 нм, *інфрачервоні* – від 780 до 40000 нм.

Спектрофотометрія на ультрафіолетовій (190-380 нм) та видимій (380-780 нм) ділянках спектру

Поглинання на цих ділянках спектру пояснюють наявністю в молекулі речовини певних груп – хромофорів, до яких можуть бути віднесені подвійні або потрійні зв'язки, ароматичні фрагменти, азо-, нітро- та інші групи. Деякі речовини для аналізу необхідно попередньо перевести в сполуку, яка поглинає випромінювання. Ці вимірювання на зазначених ділянках спектру зазвичай проводять для розчинів, хоча об'єктами дослідження можуть бути також речовини в пароподібному, рідкому та твердому станах. Розчинники, які використовують, не повинні поглинати самі й не містити домішок, які поглинають світло на цій ділянці спектру.

Спектрофотометрія на інфрачервоній ділянці спектру (780-40000 нм)

Поглинання інфрачервоного випромінювання в речовині, що досліджується, викликає коливання зі зміною довжини зв'язків або кутів між

зв'язками, тобто залежно від частоти випромінювання, що поглинається, починає періодично розтягуватися певний зв'язок або змінюватися певний кут між зв'язками. Коливання, які полягають у зміні довжини зв'язку між атомами і не супроводжуються відхиленням від між'ядерної осі, називаються *валентними* (ν); коливання, при яких атоми зміщуються з між'ядерної осі, називаються *деформаційними* (σ).

Інфрачервоний спектр – це серія смуг поглинання, максимумами яких характеризуються хвильовим числом (ν) або довжиною хвилі (λ) та інтенсивністю поглинання.

Головна перевага інфрачервоної спектроскопії – це високий ступінь об'єктивності при дослідженні будови молекул лікарських засобів і їх ідентифікації, тому цей метод дуже широко застосовується для ідентифікацій не тільки субстанцій, але й готових лікарських засобів, а також в кількісному аналізі.

Взаємодія зв'язків у межах функціональної групи характеризується суворою постійністю і лише незначною мірою залежить від природи вуглецевого скелету, який несе цю функціональну групу. Тому можливо встановити відповідність між різними функціональними групами і груповими частотами поглинання, що їм відповідають. Застосування ІЧ-спектрів для ідентифікації і дослідження будови речовин ґрунтується, таким чином, на визначенні наявності *характеристичних смуг поглинання* (смуги, пов'язані з коливанням певних функціональних груп або зв'язків у молекулах).

Набір смуг в інтервалі $1350\text{--}400\text{ см}^{-1}$ є специфічним для кожної речовини і називається ділянкою «*відбитків пальців*». Повний збіг смуг поглинання в ІЧ-спектрах свідчить про ідентичність речовин.

Методи *молекулярно-емісійного аналізу* засновані на вимірюванні інтенсивності світла, яке випромінюється досліджуваною речовиною під

впливом джерел збудження різних типів. З цих методів у фармацевтичному аналізі найбільше значення має флуориметрія.

Флуориметрія – один з емісійних методів аналізу, який ґрунтується на здатності речовин, що досліджуються, до флуоресценції.

Флуоресценцією називають світіння, яке виникає під впливом електромагнітного випромінювання на деякі речовини та припиняється після видалення джерела випромінювання.

У фармацевтичному аналізі явище флуоресценції може бути застосовано для ідентифікації та кількісного визначення лікарських речовин. Так, у багатьох випадках спектральні характеристики флуоресценції органічних речовин дозволяють ідентифікувати ці сполуки за їх спектрами. У простішому випадку якісне визначення речовин може бути проведене за кольором флуоресцентного випромінювання. Кількісний люмінесцентний аналіз заснований на залежності інтенсивності флуоресценції розчинів від концентрації флуоресціюючої речовини.

Рефрактометрія

Рефрактометрія заснована на спостереженні граничних меж заломлення або повного внутрішнього відбивання променя світла при переході з одного середовища в інше. Це явище обумовлюється різною швидкістю поширення світла в різних середовищах. Для даних двох середовищ постійною величиною є показник заломлення.

Показник заломлення (n) є відношенням швидкості розповсюдження світла у вакуумі до швидкості розповсюдження світла у розчині, що визначається, – це абсолютний показник заломлення.

На практиці визначають відносний показник заломлення – відношення швидкості розповсюдження світла у повітрі до швидкості розповсюдження світла у розчині, що визначається.

Рефрактометрія може застосовуватися для ідентифікації, встановлення чистоти речовини, а також для визначення концентрації речовини в розчині.

Залежність показника заломлення від концентрації відображається

формулою: $n = n_0 + CF$, звідки $C = \frac{n - n_0}{F}$,

де C – концентрація розчину;

n – показник заломлення розчину;

n_0 – показник заломлення розчинника при тій самій температурі;

F – фактор, що дорівнює величині приросту показника заломлення при збільшенні концентрації на 1% (встановлюється експериментально).

Якщо немає інших зазначень в окремій монографії, визначення показника заломлення проводять при температурі $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ за довжини хвилі лінії D спектра натрію ($\lambda = 589,3 \text{ нм}$). Показник заломлення визначений за таких умов позначають n_D^{20} . Для дистильованої води він становить 1,3330.

Для калібрування рефрактометра використовують еталонні рідини або дистильовану воду.

Користуючись методом рефрактометрії, також можна визначити кількісний вміст одного з інгредієнтів у багатокомпонентних лікарських формах, якщо відомі концентрації інших речовин у цій суміші (їх можна визначити якимось іншим методом, наприклад, хімічним).

Оскільки показник заломлення розчину є величиною адитивною:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots + n_x, \text{ то } n = n_0 + C_1F_1 + C_2F_2 + \dots + C_xF_x.$$

Тобто концентрацію однієї з речовин у розчині можна розрахувати за

формулою: $C_1 = \frac{n - (n_0 + C_2F_2 + \dots + C_xF_x)}{F_1}$,

де n – показник заломлення розчину суміші речовин;

n_0 – показник заломлення розчинника за тих самих умов;

C_2 та C_x – відомі концентрації речовин, %;

F_1, F_2, F_x – відповідні фактори.

Рефрактометричний метод застосовують для кількісного визначення розчинів із концентрацією не менше 3-4%. Аналіз розчинів із меншою концентрацією приводить до збільшення похибки.

При аналізі багатокомпонентних порошкових лікарських форм також можна застосувати рефрактометричний метод.

Поляриметрія

Поляриметричний метод аналізу заснований на здатності деяких речовини обертати площину поляризації поляризованого променя світла.

Величина відхилення площини поляризації від початкового положення (кут обертання) залежить від природи оптично активної речовини, довжини шляху поляризованого світла в оптично активному середовищі та довжини хвилі світла, а для розчинів – також від концентрації оптично активної речовини та від природи розчинника.

Вимірювання кута обертання речовини проводять на приладах, які називаються *поляриметрами*.

Для порівняльної оцінки здатності різних речовин обертати площину поляризації введене поняття «питоме оптичне обертання» (спрощено «питоме обертання»).

Питоме оптичне обертання $[a]_D^{20}$ речовини в розчині являє собою кут обертання α , виражений в градусах (°) площини поляризації за довжини хвилі лінії D спектра натрію ($\lambda=589,3$ нм), виміряний при температурі 20^0 С у розчині випробовуваної речовини і розрахований для товщини шару 1 дм у перерахунку на вміст 1 г речовини в 1 мл розчину:

$$[a]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C},$$

де C – концентрація розчину, %;

α – виміряний кут обертання, град;

l – товщина шару (довжина поляриметричної трубки), дм.

Для питомого оптичного обертання речовини в розчині завжди зазначають використовуваний розчинник і концентрацію розчину.

Питоме оптичне обертання $[\alpha]_D^{20}$ рідкої речовини являє собою кут обертання α , виражений в градусах ($^\circ$) площини поляризації за довжини хвилі лінії D спектра натрію ($\lambda=589,3$ нм), виміряний при температурі 20°C , розрахований для товщини шару випробовуваної речовини 1 дм і поділений

на густину, виражену в г/мл:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho_{20}},$$

де ρ_{20} – густина при температурі 20°C , г/мл;

Питоме оптичне обертання обчислюють за формулами, позначаючи праве та ліве обертання відповідно «+» та «-». Значення $[\alpha]_D^{20}$ є сталими для кожної оптично активної речовини.

Величину питомого обертання визначають для підтвердження чистоти й ідентифікації оптично активної речовини.

В інтервалі концентрацій, при яких питоме обертання – постійна величина, за допомогою виміряного кута обертання можна розрахувати концентрацію речовини у розчині (%):

$$C = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot [\alpha]_D^{20}}.$$

Поляриметрія дає можливість якісно та кількісно визначити оптично активну речовину в присутності оптично неактивних.

Хроматографія – це метод розділення, аналізу і фізико-хімічного дослідження речовин, який ґрунтується на відмінності в швидкості руху концентраційних зон компонентів, що досліджуються, які переміщуються в потоці рухомої фази (елюента) вздовж шару нерухомої фази, причому сполуки, що досліджуються, розподілені між обома фазами.

У залежності від агрегатного стану рухомої фази розрізняють: *рідинну* хроматографію і *газову* хроматографію, яку, в свою чергу, поділяють на газoadсорбційну і газорідинну.

За геометрією сорбційного шару нерухомої фази розрізняють *площинну* і *колонкову* хроматографії. До площинної належать *тонкошарова* хроматографія (ТШХ) і *хроматографія на папері*. В колонковій зазвичай виділяють капілярну хроматографію.

За механізмом розділення розрізняють *іонообмінну*, *ексклюзійну*, *осаджувальну*, *афінну*, *адсорбційну* і *розподільчу* хроматографії. Останні два види хроматографії ґрунтуються відповідно на різній сорбованості речовин, що розділяються адсорбентом, і на різній розчинності їх у нерухомій фазі й елюенті.

Іонообмінна хроматографія

В основі іонообмінної хроматографії лежить зворотна хемосорбція іонів розчину, що аналізується, іоногенними групами сорбенту. Зворотний обмін іонами в системі сорбент-розчинник протікає в цьому випадку з додержанням стехіометричних співвідношень. Стаціонарною фазою слугують катіоно- або аніонообмінні смоли. Макромолекули катіонітів містять кислотні групи різної сили, такі як сульфо-, карбоксильні і оксифенільні групи. Макромолекули аніонітів, навпаки, мають у своєму складі основні групи, наприклад, аліфатичні або ароматичні аміногрупи різного ступеня заміщення.

У фармацевтичному аналізі іонообмінну хроматографію застосовують для кількісного визначення лікарських речовин – солей хлористоводневої, сульфатної, цитратної та інших кислот. При цьому її поєднують з кислотно-основним титруванням. Іноді іонообмінну хроматографію поєднують з комплексонометрією. Для цього застосовують катіоніти не в H^+ , а в Zn^{2+} -формі. Такий метод використовують, наприклад, для кількісного визначення сумішей амінопохідних або алкалоїдів у екстрактах чи настоянках.

Хроматографія в тонкому шарі сорбенту

Хроматографічний процес, який протікає при проходженні рухомої фази в тонкому шарі сорбенту (носія), нанесеному на інертну поверхню,

називається хроматографією в тонкому шарі сорбенту. Механізм хроматографічного розділення може бути різним, але найчастіше він адсорбційний. Переміщення рухомої фази в шарі сорбенту з метою спрощення апаратного оформлення процесу хроматографування, як правило, здійснюють висхідним методом, тобто під дією капілярних сил.

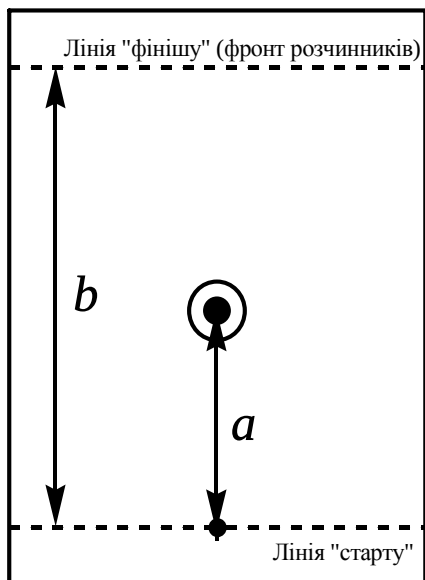
Основне застосування ТШХ – ідентифікація і контроль домішок. Нерідко ці розділи об'єднують.

Застосування ТШХ для ідентифікації лікарських засобів

Існує два підходи при проведенні тесту «Ідентифікація» за допомогою ТШХ: із застосуванням стандартів речовин, що досліджуються, і без стандартів. У першому випадку на одній і тій самій пластинці паралельно хроматографують пробу, що досліджується, і стандартні зразки речовин-свідків (СЗРС) з концентраціями, які відповідають номінальним концентраціям речовин, що досліджуються, в пробі. Перевага такого підходу – найвища можлива (в цих умовах) об'єктивність. Недолік – необхідність наявності СЗРС. Проблема виникає, як правило, під час аналізу препаратів рослинного або тваринного походження, для яких СЗРС не існує. У такому разі іноді застосовують певні «стандартні» субстанції даного рослинного або тваринного препарату.

Інший підхід використовують тоді, коли стандарти речовин, що досліджуються, з якихось причин мало доступні. В такому разі в тексті розділу «Ідентифікація» указується, що на хроматограмі має бути пляма з R_f близько якоїсь величини.

R_f – це відношення швидкості переміщення речовини до швидкості переміщення елюента. Практично в тонкошаровій і паперовій хроматографіях R_f розраховують, як відношення відстані від лінії старту до центру плями до відстані, пройденої від лінії старту фронтом системи розчинників:



$$R_f = \frac{a}{b},$$

де a – відстань від лінії старту до центру плями;

b – відстань, пройдена від лінії старту фронтом системи розчинників.

На величини R_f що визначаються експериментально, помітно впливають умови хроматографування (особливо, якщо не вказано марку і виробника сорбенту). Більш точною оцінкою хроматографічної рухомості, мало чутливою до впливу випадкових відхилень в умовах проведення експерименту, є величина R_s – відношення величини R_f однієї речовини до величини R_f іншої речовини, прийнятої за стандарт. Зазвичай вибір стандарту здійснюють так, щоб величина R_s знаходились у межах 0,5-2.

Способи оцінки вмісту домішок у лікарських засобах методом ТШХ

Методом ТШХ можуть контролюватися як конкретно зазначені (специфічні) домішки, так і загальний вміст домішок у лікарських засобах.

1. Контроль специфічних домішок

Контроль специфічних домішок застосовують у тих випадках, коли вміст якихось конкретних домішок, що виникають у процесі виробництва лікарського препарату або його збереження, має бути обмежений через їхню токсичність або з інших міркувань.

При контролі специфічних домішок звичайно використовують порівняння плям домішок, що регламентуються, на хроматограмах випробовуваного розчину і розчинів порівняння (стандартів).

2. Контроль загального вмісту домішок

У тих випадках, коли немає підстав вважати якісь домішки особливо токсичними, часто не так важливо знати їх справжній вміст. Важливо знати, що цей вміст не перевершує певного допустимого рівня. У таких випадках

використовують метод внутрішньої нормалізації – як розчини порівняння звичайно використовують розчини самої випробовуваної субстанції різної концентрації, а вміст домішок знаходять у перерахунку на цю субстанцію.

Хроматографія на папері являє собою хроматографічний метод розділення, при якому рухома рідка фаза переміщується по капілярах і поверхні нерухомої фази, якою є фільтрувальний папір або речовини, попередньо нанесені на його волокна.

В залежності від техніки виконання розрізняють три способи хроматографії на папері: низхідна, висхідна, кругова (радіальна). У фармацевтичному аналізі застосовуються переважно висхідна та низхідна паперова хроматографія.

Газова хроматографія – це хроматографія, у якій рухома фаза знаходиться в стані газу або пари. У фармацевтичному аналізі застосовується як газoadсорбційна, так і газорідинна хроматографія.

Рідинна хроматографія (РХ) – вид хроматографії, у якій рухомою фазою є рідина. У фармацевтичному аналізі широкого застосування набуває вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ).

ВЕРХ (рідинна хроматографія високого тиску) є варіантом колонкової рідинної хроматографії, у якому рухома фаза – елюент – проходить через сорбент, що заповнює колонку, з великою швидкістю за рахунок значного тиску на вході в колонку.

Електрохімічні методи аналізу

- методи фармацевтичного аналізу, що базуються на дослідженні електрохімічних процесів. Під електрохімічними процесами розуміють такі процеси, що супроводжуються одночасним перебігом хімічних реакцій та зміною електричних параметрів системи (різниці електродних потенціалів, сили струму, напруги, електричної провідності, кількості електрики тощо).

Класифікація електрохімічних методів за природою джерела електричної енергії в системі:

1) Методи без накладення зовнішнього (стороннього) потенціалу – джерелом енергії виступає сама електрохімічна система. До таких методів належать *потенціометричні методи*, які ґрунтуються на використанні залежності електрорушійної сили (ЕРС) гальванічного елемента від концентрації речовини, що аналізують.

2) Методи із накладанням зовнішнього (стороннього) потенціалу – для перебігу електрохімічних процесів необхідна наявність зовнішнього джерела струму. До таких методів належать:

- *кондуктометричні методи* – ґрунтуються на використанні залежності електричної провідності розчинів електролітів від їх концентрації;

- *вольтамперометричні методи* – ґрунтуються на використанні явища поляризації мікроелектрода і одержання поляризаційних кривих, які описують залежність сили струму від напруги. Одержана при цьому величина граничного дифузійного струму пропорційна концентрації досліджуваного іона;

- *кулонометричні методи* – ґрунтуються на використанні залежності кількості електрики, що витрачено на проведення електрохімічної реакції з досліджуваною речовиною, від її концентрації в розчині;

- *електрогравіметричні методи* – ґрунтуються на визначенні маси продукту електрохімічної реакції.

Усі зазначені електрохімічні методи аналізу можуть бути використані для контролю якості лікарських засобів, однак найбільше значення має потенціометрія.

Потенціометрія – метод аналізу, заснований на використанні залежності електрорушійної сили (ЕРС) електрохімічного кола (ланцюга) від концентрації аналізованого розчину.

За способом виконання та призначенням потенціометричні методи аналізу поділяються на *пряму потенціометрію* (іонометрію) та *потенціометричне титрування*.

Електродні системи для потенціометричного титрування

<i>Тип аналітичної реакції</i>	<i>Індикаторні електроди</i>	<i>Електроди порівняння</i>	<i>Застосування</i>
Кислотно-основний	Скляний	Хлорсрібний, каломельний	Титрування кислот, основ і солей
Осадження	Срібний, сульфідсрібний	Хлорсрібний, каломельний, скляний	Титрування галогенідів, роданідів, ціанідів, сульфідів
Комплексонометричний	Ртутний, іонселективні	Хлорсрібний, каломельний, скляний	Титрування катіонів, що утворюють міцні комплексонати
Окисно-відновний	Платиновий	Хлорсрібний, каломельний, скляний	Титрування відновників різними окисниками; титрування окисників різними відновниками.

Потенціометричне титрування – це метод аналізу, в якому еквівалентний об'єм титранту визначається шляхом вимірювання у процесі титрування ЕРС спеціально підібраної електродної пари. Індикацію точки еквівалентності здійснюють за різкою зміною ЕРС потенціометричної комірки. Електродна пара складається з індикаторного електрода та електрода порівняння.

Тестові завдання:

1. Як визначається концентрація спирту етилового у водно-спиртових розчинах?

- А) спектрофотометром;
- В) поляриметром;
- С) потенціометром;
- Д) фотоелектроколориметром;
- Е) спиртометром або рефрактометричним методом*.

2. Який показник визначається при поляриметричному випробуванні?

- А) густина;
- В) кут оптичного обертання*;
- С) показник заломлення;
- Д) температура кипіння;

Е) температура плавлення.

3. Для визначення кількісного вмісту діючої речовини методом спектрофотометрії потрібно виміряти:

А) Температуру плавлення;

В) рН розчину;

С) Оптичну густину*;

Д) Температуру кипіння;

Е) Показник заломлення.

4. Для чого в аптеках використовується рефрактометричний метод фармацевтичного аналізу?

А) для якісного визначення катіонів;

В) для якісного визначення аніонів;

С) для визначення домішок у речовинах;

Д) для кількісного визначення лікарських засобів*;

Е) для визначення концентрації іонів водню.

5. Який метод заснований на вимірюванні інтенсивності флуоресценції, випромінюваної випробовуваною речовиною відносно флуоресценції, випромінюваної стандартом?

А) хроматографія;

В) флуориметрія*;

С) спектрометрія;

Д) потенціометрія;

Е) кондуктометрія.

6. Для яких методів фармацевтичного аналізу використовують стандартні фармакопейні зразки ?

А) фізичних;

В) хімічних;

С) фізико-хімічних*;

Д) фармако-технологічних;

Е) хімічних та фармако-технологічних.

ТЕМА 4. Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках.

Мета: систематизація знань щодо контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптек, контролю якості води очищеної та води для ін'єкцій, видів внутрішньоаптечного контролю екстемпоральних лікарських засобів.

Основні навчальні питання:

1. Термінологія, що використовується в наказі Міністерства охорони здоров'я України від 17 жовтня 2012 року № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках»
2. Підготовка і контроль якості води очищеної та води для ін'єкцій.
3. Види внутрішньоаптечного контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.
4. Вимоги до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються про запас (серіями) та до яких ставляться вимоги щодо їх стерилізації.
5. Маркування та упаковка лікарських засобів, виготовлених в аптеках.

Інформаційний матеріал

Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках розроблені відповідно до статті 4 Закону України «Про лікарські засоби», з метою посилення контролю за якістю лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) в аптеках.

Основні терміни, які використовуються в Правилах:

активний фармацевтичний інгредієнт (лікарська речовина, діюча речовина, субстанція) (АФІ або діюча речовина) – будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначена для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію на організм

людини; у складі готових форм лікарських засобів їх застосовують для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів;

асептичний блок – комплекс виробничих приміщень, до складу якого входять шлюз, асептична асистентська, приміщення для отримання води для ін'єкцій, фасування, закупорювання та стерилізації вироблених (виготовлених) лікарських засобів;

асистентська – окреме, відповідно обладнане виробниче приміщення в аптеці для виробництва (виготовлення) лікарських засобів;

валідація – дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики доводять, що певні методики, процес, обладнання, сировина, діяльність або система дійсно дають очікувані результати;

виробництво (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки – індивідуальне виробництво (виготовлення) лікарських засобів за рецептами лікарів, на замовлення (вимогу) лікувально-профілактичних закладів та виробництво (виготовлення) внутрішньоаптечної заготовки;

виробничі приміщення – приміщення в аптеках, у яких виготовляються, контролюються, пакуються, маркуються, зберігаються та відпускаються лікарські засоби. Розміщення виробничих приміщень аптек, що здійснюють виробництво лікарських засобів, повинно виключати зустрічні виробничі потоки;

внутрішньоаптечна заготовка – концентровані розчини та напівфабрикати, що використовують для виготовлення екстемпоральних лікарських засобів, та екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені про запас за часто повторюваними прописами;

внутрішньоаптечний контроль – комплекс запобіжних заходів та видів контролю, які затверджують показники якості та безпеки лікарських засобів, що здійснюється безпосередньо в аптеці;

Державна фармакопея України – це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів (ДФУ);

діючі речовини (субстанції) – біологічно активні речовини, які можуть змінювати стан і функції організму або мають профілактичну, діагностичну чи лікувальну дію та використовуються для виробництва готових лікарських засобів;

допоміжні речовини – додаткові речовини, необхідні для виробництва готових лікарських засобів;

екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) – лікарські засоби, вироблені (виготовлені) в аптечних умовах за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням (вимогою) лікувально-профілактичного закладу, та внутрішньоаптечні заготовки. До екстемпоральних лікарських засобів відносяться також лікарські засоби, вироблені (виготовлені) про запас за часто повторюваними прописами;

концентровані розчини (концентрати) – це вихідні розчини лікарських речовин у значно більшій концентрації, ніж ці речовини прописують у рецептах, у розрахунку на відповідне розведення до зазначеної в рецепті концентрації;

лікарська форма – наданий лікарському засобу зручний до вживання стан, при якому забезпечується необхідний лікувальний ефект;

лікарський засіб – будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу;

лікарський препарат – лікарський засіб у вигляді певної лікарської форми. Це готовий продукт, розфасований, упакований, маркований, що має певне медичне призначення і встановлений термін придатності;

лікарські засоби, вироблені (виготовлені) про запас, – екстемпоральні лікарські засоби, вироблені (виготовлені) заздалегідь, що зберігають готовими про запас до видачі за рецептом або замовленням;

методи контролю якості (МКЯ) – затверджена в установленому порядку нормативна документація, яка визначає методики контролю якості лікарських засобів, установлює якісні і кількісні показники лікарського засобу та їх допустимі межі, вимоги до упаковки, маркування, умов зберігання, транспортування, терміну придатності, що були затверджені при державній реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу;

напівфабрикати – внутрішньоаптечні заготовки сумішей двох або більше речовин у тих співвідношеннях, що і у прописах, які найчастіше виготовляються в аптеках;

серія лікарського засобу – визначена кількість однорідної продукції (лікарського засобу), виготовленого в аптеці з певної кількості сировини відповідно до технологічної інструкції в єдиному технологічному процесі від одного завантаження в одиниці ємнісного обладнання. Ознакою серії є однорідність;

технологічна інструкція – внутрішній документ суб'єкта господарювання, що належить до категорії виробничих інструкцій, у якому визначено технологічні методи, технологічні засоби, норми та нормативи виробництва (виготовлення) лікарських засобів, методи контролю якості і який встановлює якісні та кількісні показники лікарських засобів, їх допустимі межі, вимоги до їх упаковки, маркування, умов зберігання, терміну придатності.

Усі лікарські засоби, що виготовляються в аптеках за рецептами або вимогами лікувально-профілактичних закладів, а також внутрішньоаптечна заготовка, фасування лікарських засобів, концентрати та напівфабрикати

підлягають внутрішньоаптечному контролю відповідно до ДФУ та Правил.

Підготовка і контроль якості води очищеної та води для ін'єкцій

Контроль якості води очищеної та води для ін'єкцій за показниками «Випробування на чистоту» відповідно до ДФУ «Вода очищена» та «Вода для ін'єкцій» здійснюється атестованими лабораторіями один раз на квартал.

Вода очищена – це вода для виробництва (виготовлення) лікарських засобів, крім тих, що мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших розпоряджень і дозволів компетентного уповноваженого органу.

Воду очищену слід одержувати з питної води відповідно до вимог ДФУ, використовувати свіжоприготовленою або протягом трьох діб з моменту її одержання за умови зберігання у закритих ємностях, які виготовлені з матеріалів, що не змінюють властивостей води і захищають її від сторонніх часток і мікробіологічних контамінацій.

Вода очищена (з кожного балона, а при подаванні води трубопроводом – на кожному робочому місці) повинна витримувати перевірку за показниками «Випробування» ДФУ «Вода очищена «in bulk».

Вода очищена в контейнерах (кожна серія) повинна перевірятися за показниками «Випробування» відповідно до ДФУ «Вода очищена в контейнерах», крім показників «Сухий залишок», «Мікробіологічна чистота».

Вода для ін'єкцій – вода, яка використовується як розчинник при виробництві (виготовленні) лікарських засобів для парентерального застосування (вода для ін'єкцій «in bulk»), або для розчинення, або для розведення субстанцій або лікарських засобів для парентерального застосування перед використанням (вода для ін'єкцій стерильна).

Воду для ін'єкцій одержують із води питної або води очищеної відповідно до вимог ДФУ. Вода для ін'єкцій, що використовується для виготовлення парентеральних лікарських засобів, які в подальшому підлягають термічній стерилізації, повинна відповідати вимогам ДФУ «Вода

для ін'єкцій» «in bulk». Її слід використовувати свіжоприготовленою або зберігати не більше 24-х годин у закритих ємностях, які виготовлені з матеріалів, що не змінюють властивостей води і захищають її від механічних, мікробіологічних контамінацій.

Для виготовлення внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, ін'єкційних лікарських засобів, що не підлягають термічній стерилізації, необхідно використовувати стерильну воду для ін'єкцій, що відповідає вимогам ДФУ «Вода для ін'єкцій стерильна».

Для приготування очних крапель, що підлягають подальшій термічній стерилізації, необхідно використовувати воду, що відповідає вимогам ДФУ «Вода очищена в контейнерах».

Вода для ін'єкцій, призначена для виготовлення парентеральних, офтальмологічних лікарських засобів, лікарських засобів для новонароджених та немовлят, що підлягають подальшій термічній стерилізації (з кожного балона, а при подаванні води трубопроводом – на кожному робочому місці), повинна перевірятися за показниками «Випробування» відповідно до ДФУ «Вода для ін'єкцій «in bulk» із встановленою для конкретної аптеки періодичністю.

Вода для ін'єкцій стерильна (кожна серія), яка використовується для виготовлення стерильних лікарських засобів, що не підлягають подальшій термічній стерилізації, повинна перевірятися за показниками «Випробування» відповідно до ДФУ «Вода для ін'єкцій стерильна», крім показників «Сухий залишок», «Стерильність», «Бактеріальні ендотоксини».

Внутрішньоаптечний контроль якості лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в умовах аптеки

До внутрішньоаптечного контролю ЕЛЗ відповідно до ДФУ відносять: письмовий, опитувальний, органолептичний, фізичний, хімічний та контроль при відпуску згідно з вимогами нормативних документів.

Усі ЕЛЗ, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням лікувально-профілактичних закладів, обов'язково підлягають

органолептичному (візуальному), письмовому, опитувальному контролю та контролю при відпуску. Вони зазвичай не підлягають фізичному та хімічному контролю, їх готують під наглядом відповідальної особи.

Фізичному та хімічному контролю обов'язково підлягають ЕЛЗ, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленнями лікувально-профілактичних закладів, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та ЕЛЗ для новонароджених і немовлят.

Як виняток, виготовлення лікарських засобів для новонароджених та немовлят за складними прописами, ароматних вод і внутрішньоаптечної заготовки лікарських засобів для зовнішнього застосування, що містять дьоготь, іхтіол, сірку, нафталанську нафту, колодій тощо, контроль яких неможливо здійснити в умовах аптеки, проводиться в присутності (під наглядом) провізора-аналітика або у разі його відсутності – завідувача аптеки, його заступників, уповноваженої особи, які володіють всіма видами внутрішньоаптечного контролю якості виготовлених лікарських засобів.

Письмовий контроль полягає у заповненні по пам'яті паспорта письмового контролю (далі – ППК) відразу після виготовлення ЕЛЗ.

Запис у ППК відображає технологію (порядок введення інгредієнтів) і виконується латинською мовою особою, яка виготовила лікарський засіб.

У ППК зазначають дату, номер рецепта (вимоги), взяті речовини та їх кількість; загальну масу або об'єм лікарської форми, число доз; проставляється підпис особи, яка виготовила, розфасувала та перевірила лікарську форму.

При використанні напівфабрикатів і концентратів у ППК зазначають їх концентрацію, взятую кількість і серію.

При виготовленні порошків і супозиторіїв зазначають масу окремих дозованих одиниць та їх кількість. Кількість супозиторної маси зазначають як у ППК, так і в рецепті.

Якщо до складу ЕЛЗ входять отруйні, наркотичні, психотропні речовини та речовини, що підлягають предметно-кількісному обліку, а також коли ЕЛЗ виготовляється за рецептом, що передбачає відпуск лікарського засобу безоплатно або на пільгових умовах, ППК заповнюють на зворотному боці рецепта, що залишається в аптеці. У ППК зазначають використані при розрахунку коефіцієнти водопоглинання для лікарської рослинної сировини, коефіцієнти збільшення об'єму водних розчинів при розчиненні лікарських речовин.

ППК зберігають в аптеці протягом двох місяців.

Вироблені ЕЛЗ, рецепти та заповнені ППК передають на перевірку відповідальній особі. Контроль полягає у перевірці дотримання правил технології, відповідності записів у ППК пропису в рецепті, правильності проведених розрахунків. Якщо виявлено помилку, ЕЛЗ підлягає фізичному та хімічному контролю. За відсутності методик аналізу ЕЛЗ виготовляють заново. Якщо проведено фізичний і хімічний контроль ЕЛЗ, то у ППК проставляють номер аналізу та підпис особи, яка провела аналіз.

При виробництві ін'єкційних лікарських засобів та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів усі стадії виготовлення та контролю якості реєструються у журналі реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів.

При виготовленні концентратів (напівфабрикатів), внутрішньоаптечної заготовки і розфасовки лікарських засобів усі записи здійснюються в журналі реєстрації результатів контролю лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту.

При проведенні **опитувального контролю** відповідальна особа називає перший інгредієнт, що входить до складу ЕЛЗ, та його кількість, після чого особа, яка проводила виготовлення, називає всі взяті ним для виготовлення ЕЛЗ інгредієнти та їх кількості, а при використанні напівфабрикатів (концентратів) називає також їх склад і концентрацію. Якщо допущено

помилку, ЕЛЗ підлягає фізичному та хімічному контролю. За відсутності методик аналізу ЕЛЗ виготовляють заново.

Органолептичний контроль полягає в перевірці зовнішнього вигляду, кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень в умовах випробування, якості закупорювання ЕЛЗ.

Фізичний контроль полягає у перевірці загальної маси або об'єму ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць (не менше трьох доз).

Хімічний контроль полягає в ідентифікації та визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до складу ЕЛЗ. Хімічний контроль проводять за фармакопейними методами.

Ідентифікації підлягають:

- ЕЛЗ для конкретного пацієнта або за замовленнями лікувально-профілактичного закладу, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та ЕЛЗ для новонароджених і немовлят;

- концентрати (напівфабрикати) та рідкі лікарські засоби в бюреточній установці та штангласах з емпіричними краплемірами в асистентській при заповненні, у тому числі матричні настойки, тритурації, розчини, розведення, а також кожна серія лікарських засобів, розфасованих в аптеці. Результати аналізів реєструються в журналі.

Ідентифікації та кількісному аналізу підлягають:

- усі ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби до та після стерилізації (стабілізуючі речовини визначаються до стерилізації);

- усі очні краплі та мазі. При аналізі очних крапель вміст у них ізотонізуючих речовин і (стабілізуючих) антимікробних консервантів визначається до стерилізації;

- усі лікарські форми для новонароджених та немовлят (за відсутності методик кількісного аналізу). Ці лікарські форми повинні бути перевірені якісним аналізом. Як виняток, виготовлення лікарських форм для новонароджених та немовлят, складних за складом, які не мають методик

ідентифікації і кількісного аналізу, проводиться у присутності (під наглядом) провізора-аналітика або провізора;

- розчини кислоти хлористоводневої (для внутрішнього застосування), атропіну сульфату та срібла нітрату;
- усі концентровані розчини, напівфабрикати, лікарські засоби, виготовлені про запас, внутрішньоаптечна заготовка (кожна серія);
- концентрація спирту етилового у водно-спиртових розчинах (визначається спиртометром або рефрактометричним методом);
- стабілізатори, що використовуються при виготовленні розчинів для ін'єкцій і буферних розчинів для очних крапель.

Результати реєструються в журналі. У цьому журналі фіксуються всі випадки неякісного виготовлення лікарських засобів. Неякісні лікарські засоби на підставі рішення уповноваженої особи вилучаються у «Карантин», утилізуються чи знищуються в установленому законодавством порядку.

Контроль при відпуску проводиться для всіх ЕЛЗ.

Контроль при відпуску полягає у перевірці відповідності:

- упаковки ЕЛЗ – фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до його складу;
- оформлення ЕЛЗ – вимогам нормативних документів;
- зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних, психотропних та сильнодіючих речовин – віку хворого;
- номери на рецепті та номери на етикетці; прізвища хворого на квитанції та прізвища на етикетці, у рецепті або його копії;
- складу ЕЛЗ, зазначеного у ППК та пропису в рецепті.

Особа, яка відпустила лікарський засіб, зобов'язана поставити свій підпис і дату відпуску на зворотному боці рецепта (замовлення) та у ППК.

Для оцінки якості лікарського засобу застосовують два терміни: «Задовольняє» або «Не задовольняє».

Незадовільність ЕЛЗ встановлюють за невідповідності одному з видів внутрішньоаптечного контролю.

Вимоги до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) про запас (серіями) та до яких ставляться вимоги щодо їх стерилізації

Контроль якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються серіями, повинен охоплювати всі стадії їх виробництва. Постадійний контроль виробництва повинен бути внесений у технологічну інструкцію. Результати постадійного контролю виробництва реєструються в журналі реєстрації окремих стадій виробництва ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів.

Контроль парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються серіями, як готової продукції повинен здійснюватися за всіма показниками якості, які внесені в технологічну інструкцію. Вироблений лікарський засіб повинен відповідати всім вимогам, зазначеним у технологічній інструкції. Результати контролю реєструються в журналі реєстрації результатів контролю лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту.

Стерилізація розчинів повинна здійснюватись не пізніше 3-х годин від початку виготовлення під контролем спеціально призначеної особи (яка має допуск до роботи з обладнанням, що працює під тиском). Стерилізація розчинів глюкози повинна здійснюватись одразу ж після їх виробництва. Реєстрація параметрів стерилізації проводиться у відповідному журналі реєстрації стерилізації ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

Умови стерилізації і строк зберігання стерильних лікарських засобів, виготовлених в аптеках, визначено в технологічних інструкціях та нормативних документах МОЗ України.

Контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів на механічні вclusions (видимі частки) проводиться відповідно до вимог ДФУ з обов'язковою перевіркою кожного контейнера. Одночасно проводиться перевірка якості закупорювання контейнерів (алюмінієвий

ковпачок не повинен прокручуватися при перевірці вручну) та об'єму ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, що виготовляються відповідно до вимог ДФУ.

Повторна стерилізація ін'єкційних розчинів не допускається.

Контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, води для ін'єкцій *на відсутність бактеріальних ендотоксинів або пірогенів* здійснюється вибірково один раз на місяць в атестованих лабораторіях.

Контроль на стерильність ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, офтальмологічних та інших лікарських засобів, до яких ставляться вимоги щодо їх стерильності, здійснюється щомісяця вибірково в лабораторіях, атестованих згідно з установленим порядком.

Забороняється одночасне виготовлення)в одному виробничому приміщенні кількох найменувань ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

Маркування лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеках

Етикетки для ЕЛЗ залежно від способу їх застосування повинні мати на білому фоні *сигнальні кольори*:

- для лікарських засобів для внутрішнього застосування – зелений;
- для лікарських засобів для зовнішнього застосування – оранжевий;
- на всі етикетки друкарським способом має бути нанесено попереджувальний напис «Берегти від дітей».

Для звернення особливої уваги на призначення ЕЛЗ або його специфічні властивості застосовують додаткові *попереджувальні написи*:

- «Дитячий» (на зеленому фоні білий шрифт);
- «Серцевий» (на оранжевому фоні білий шрифт);
- «Берегти від вогню» (на червоному фоні білий шрифт);
- «Поводитись обережно!» (на білому фоні червоний шрифт) ;
- «Зберігати у прохолодному місці» (на синьому фоні білий шрифт);

– «Зберігати у захищеному від світла місці» (на синьому фоні білий шрифт);

– «Перед вживанням збовтувати» (на білому фоні зелений шрифт).

На етикетці обов'язково мають бути такі позначення:

– емблема медицини, або емблема медицини та емблема (логотип) суб'єкта господарювання, або емблема (логотип) суб'єкта господарювання;

– порядковий номер аптеки та, за бажанням суб'єкта господарської діяльності, його найменування та місцезнаходження (прізвище, ім'я, по батькові та місце проживання – для фізичних осіб - підприємців);

– номер рецепта або вимоги (замовлення) лікувально-профілактичного закладу;

– прізвище, ініціали хворого або номер і найменування лікарні (відділення);

– докладний спосіб застосування;

– дата приготування;

– строк придатності.

Концентровані розчини: на етикетці штангласа зазначають:

– назву та концентрацію розчину;

– дату приготування;

– номер серії;

– номер аналізу;

– прізвище та підпис особи, яка приготувала розчин;

– прізвище та підпис особи, яка провела контроль якості розчину;

– строк придатності.

Напівфабрикати: на етикетці зазначають:

– склад напівфабрикату;

– серію;

– дату приготування;

– строк придатності;

– приготував, перевірів, номер аналізу.

Лікарські засоби, виготовлені про запас: на етикетці обов'язково мають бути такі позначення:

- емблема медицини, або емблема медицини та емблема (логотип) суб'єкта господарювання, або емблема (логотип) суб'єкта господарювання;
- порядковий номер аптеки та, за бажанням суб'єкта господарювання, його найменування та місцезнаходження (прізвище, ім'я, по батькові та місце проживання – для фізичних осіб-підприємців);
- назва та/або склад лікарського засобу;
- серія;
- дата приготування;
- строк придатності;
- приготував, перевірів, номер аналізу.

На кожній упаковці лікарського засобу, до складу якого входять *наркотичні, психотропні речовини та прекурсори*, має бути:

- номер (найменування) аптеки, де виготовлені ці лікарські засоби;
- точне і чітке позначення «Внутрішнє», «Мазь», «Для ін'єкцій», «Очні краплі» тощо;
- найменування відділення (кабінету), для якого призначено виготовлені лікарські форми;
- склад лікарської форми, що відповідає припису, зазначеному у вимогах, поданих в аптеку;
- дата виготовлення лікарських форм;
- підписи осіб, які виготовили, перевірили і видали лікарські форми з аптеки.

На лікарські засоби, що містять отруйні речовини, а також при відпуску кислот концентрованих, розчинів пероксиду водню, фенолу в чистому вигляді або в розчинах з концентрацією понад 5 % повинна наклеюватися попереджувальна етикетка – «Поводитись обережно».

На всіх видах внутрішньоаптечних заготовок та лікарських засобах, до яких ставляться вимоги щодо *стерильності*, повинно додатково зазначатися:

«Стерильно» (етикетка – на білому фоні синій шрифт) або: «Приготовлено асептично» (етикетка – на білому фоні синій шрифт) – для препаратів, які не підлягають стерилізації.

На етикетках внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів додатково зазначаються значення осмоляльності (осмолярності) та іонний склад розчину.

Тестові завдання:

1. Фізичний контроль лікарських засобів полягає в перевірці:

А) відповідності упаковки лікарських засобів фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, номери на рецепті та номери на етикетці;

В) загальної маси або об'єму лікарських засобів, кількості та маси окремих доз*;

С) ідентифікації та визначення кількісного вмісту лікарських речовин;

Д) зовнішнього вигляду лікарських засобів, кольору, запаху, однорідності змішування;

Е) зовнішнього вигляду лікарських засобів та ідентифікації лікарських речовин.

2. Який реактив використовує провізор-аналітик для виявлення домішки речовин, що окислюються у воді для ін'єкцій стерильній?

А) розчин барію хлориду;

В) розчин натрію гідроксиду розведений;

С) розчин заліза (ІІІ) хлориду;

Д) розчин амонію оксалату;

Е) розчин калію перманганату*.

3. Коли заповнюється паспорт письмового контролю особою, яка приготувала лікарський засіб?

А після виготовлення трьох лікарських форм;

В після виготовлення двох лікарських форм;

С перед відпуском екстемпорального лікарського засобу;

Д в кінці робочої зміни;

Е відразу після виготовлення екстемпорального лікарського засобу*.

4. Який вид контролю у перевірці зовнішнього вигляду, кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень?

- A) письмовий контроль;
- B) контроль при відпуску;
- C) органолептичний контроль*;
- D) фізичний контроль;
- E) хімічний контроль.

5. При виготовленні в аптеці лікарських засобів для парентерального застосування використовується:

- A) Вода очищена;
- B) Вода високо очищена;
- C) Вода в контейнерах;
- D) Вода для ін'єкцій*;
- E) Вода «inbulk».

6. Який вид контролю полягає в ідентифікації та визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до складу екстемпоральних лікарських засобів?

- A) письмовий контроль;
- B) контроль при відпуску;
- C) органолептичний контроль;
- D) фізичний контроль;
- E) хімічний контроль*.

7. Які види внутрішньоаптечного контролю якості є обов'язковими для всіх лікарських засобів, виготовлених в аптеці?

- A) опитувальний, письмовий, хімічний ;
- B) хімічний, фізичний;
- C) контроль під час відпуску, письмовий, опитувальний;
- D) письмовий, органолептичний, контроль під час відпуску*;
- E) фізичний, органолептичний.

ТЕМА 5. Організація аналітичної служби в аптеках.

Мета: систематизація знань з організації аналітичної служби аптеки, внутрішнього порядку обігу лікарських засобів у аптеці. Засвоєння та покращення знань про функції, права та обов'язки уповноваженої особи та види контролю, що застосовуються на різних етапах внутрішнього обігу лікарських засобів у аптеках.

Основні навчальні питання:

1. Внутрішній обіг лікарського засобу на фармацевтичному підприємстві.
2. Обов'язки уповноваженої особи аптеки.
3. Порядок проведення вхідного контролю якості лікарських засобів, які надходять в аптеку.
4. Контроль якості лікарських засобів під час зберігання.
5. Контроль якості під час виробництва лікарських засобів в умовах аптеки.

Інформаційний матеріал

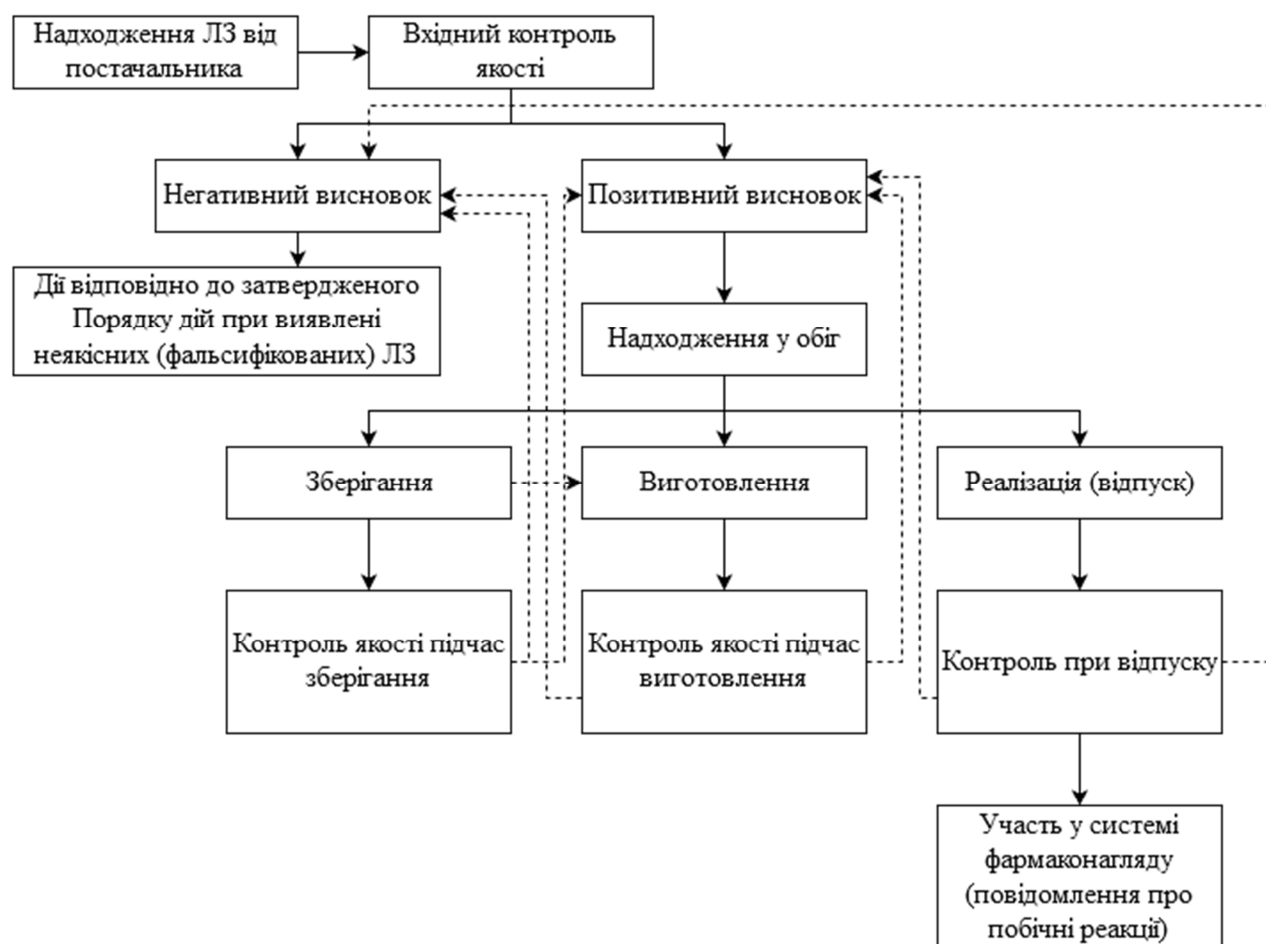
Внутрішній обіг лікарського засобу – це обіг лікарського засобу від моменту надходження лікарського засобу на фармацевтичне підприємство до моменту відпуску його кінцевому споживачу.

Згідно Закону України «Про лікарські засоби» **лікарський засіб** – «будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу».

До лікарських засобів відносять: АФІ (активний фармацевтичний інгредієнт), продукція "in bulk; готові лікарські засоби (лікарські препарати,

ліки, медикаменти); гомеопатичні засоби; засоби, які використовуються для виявлення збудників хвороб, а також боротьби із збудниками хвороб або паразитами; лікарські косметичні засоби та лікарські домішки до харчових продуктів.

Внутрішній обіг лікарських засобів на фармацевтичному підприємстві можна зобразити схемою:



Як видно з наведеної схеми, важливим елементом внутрішнього обігу лікарського засобу є контроль якості.

Під **якістю лікарського засобу** розуміють сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти потребу споживачів відповідно до свого призначення та відповідність вимогам, встановленим чинним законодавством.

Контроль якості лікарських засобів на фармацевтичних підприємствах здійснюється:

1. При надходженні лікарського засобу від постачальника (вхідний контроль якості)
2. Під час зберігання
3. Під час надходження АФІ до виробництва
4. У процесі виробництва
5. При відпуску

Відповідно до Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі (Наказ МОЗ від 29.09.2014 р. №677), «вхідний контроль якості лікарських засобів в аптеках здійснює уповноважена особа, призначена наказом керівника суб'єкта господарювання, відповідальна за якість лікарських засобів, які надходять в аптеку».

Уповноважена особа - фахівець з повною вищою фармацевтичною освітою та стажом роботи за фахом не менше 2 років, на якого суб'єктом господарювання покладено обов'язки щодо ефективного управління системою якості лікарських засобів при їх оптовій та роздрібній торгівлі, проведення вхідного контролю якості лікарських засобів. Виконання обов'язків уповноваженої особи, відповідальної за ефективне управління системою якості лікарських засобів в аптеці, що розташована у сільській місцевості, може покладатися на особу із фармацевтичною освітою, яка здобула освітньо-кваліфікаційний рівень фахівця - молодший спеціаліст, бакалавр. Виконання обов'язків уповноваженої особи у сільській місцевості може покладатися на спеціалістів без стажу роботи за фахом.

Обов'язки уповноваженої особи під час вхідного контролю якості лікарських засобів в аптеках:

1) перевіряти лікарські засоби, які надходять в аптеку, і супровідні документи - накладні (з обов'язковим зазначенням найменування, дозування, лікарської форми, номера серії, терміну придатності, кількості, назви виробника), сертифікати якості серії лікарських засобів, висновки про якість ввезених в Україну лікарських засобів (для лікарських засобів іноземного виробництва), висновки про відповідність МІБП вимогам державних і

державних і міжнародних стандартів (для медичних імунобіологічних препаратів); відомості про державну реєстрацію лікарського засобу;

2) оформляти висновок вхідного контролю якості лікарських засобів шляхом відмітки на прибутковій накладній: «Вхідний контроль проведено, результат позитивний/негативний, дозволено/не дозволено до реалізації, підпис, П.І.Б. уповноваженої особи, дата проведення вхідного контролю»;

3) здійснювати ведення реєстру лікарських засобів, які надійшли до суб'єкта господарювання та ведення обліку рішень центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, щодо якості лікарських засобів в електронному та/або паперовому вигляді з можливістю термінового формування реєстрів руху лікарських засобів на виконання запитів центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, та його територіальних органів;

4) перевіряти наявність в аптеці лікарських засобів, обіг яких заборонено в Україні; лікарських засобів, незареєстрованих в Україні та термін придатності яких минув;

5) надавати територіальному органу центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, інформацію про виявлені неякісні лікарські засоби; лікарські засоби, стосовно яких виникла підозра у фальсифікації; фальсифіковані та незареєстровані лікарські засоби, інші дефекти чи невідповідності. При виявленні зразків таких лікарських засобів вживати заходів щодо вилучення їх з обігу шляхом поміщення в спеціально відведену, чітко визначену, промарковану карантинну зону (приміщення), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення;

6) вживати заходів, що зазначені в рішеннях центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, щодо якості лікарських засобів;

7) постійно здійснювати моніторинг умов зберігання лікарських засобів відповідно до вимог інструкції для медичного застосування лікарського засобу;

8) надавати дозвіл на відпуск лікарських засобів до структурних підрозділів аптеки.

Вхідний контроль - контроль якості лікарських засобів при їх одержанні суб'єктом господарювання, який здійснюється шляхом візуальної перевірки або лабораторних досліджень якості лікарських засобів. Вхідний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі здійснюється за допомогою візуальних методів уповноваженими особами суб'єктів господарювання, які мають ліцензії на провадження господарської діяльності з оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами. Вхідний контроль якості лікарських засобів в аптеках здійснює уповноважена особа, призначена наказом керівника суб'єкта господарювання, відповідальна за якість лікарських засобів, які надходять в аптеку. До компетенції уповноваженої особи належать підготовка та оформлення висновку вхідного контролю якості лікарських засобів з відміткою про передачу їх до реалізації.

Порядок проведення вхідного контролю якості лікарських засобів, які надходять в аптеку:

1) закуповувати і одержувати лікарські засоби слід тільки в суб'єктів господарювання, які мають ліцензії на провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів. Копії таких ліцензій додаються до договору про постачання (для постачальників - резидентів) і зберігаються у суб'єкта господарювання протягом трьох років;

2) вхідний контроль проводиться у місці приймання продукції. Одержані аптекою лікарські засоби повинні пройти візуальний контроль уповноваженою особою. До одержання від уповноваженої особи письмового висновку вхідного контролю якості торгівля отриманими лікарськими засобами забороняється;

3) уповноважена особа перевіряє відповідність одержаних лікарських засобів супровідним документам щодо кількості, дозування, номерів серій, термінів придатності, реєстраційного статусу, найменування, лікарської форми, виробника. Кожна серія лікарського засобу повинна супроводжуватися копіями сертифіката якості серії лікарського засобу, що видається виробником (для імпортованих лікарських засобів - імпортером (виробником або особою, що представляє виробника лікарських засобів на території України)), висновку про якість ввезеного в Україну лікарського засобу (для лікарських засобів іноземного виробництва) та висновку про відповідність МІБП вимогам державних і міжнародних стандартів (для медичних імунобіологічних препаратів), завіреними печаткою останнього постачальника;

4) групова тара, зовнішня (вторинна) та внутрішня (первинна) упаковки, маркування, інструкція для медичного застосування лікарського засобу, зовнішній вигляд без розкриття упаковки перевіряються на цілісність, однорідність, наявність пошкоджень, якість пакувальних матеріалів. При потребі, якщо виникла підозра щодо якості, лікарські засоби перевіряються з розкриттям упаковок стосовно розмірів, форми, кольору, однорідності, кількості одиниць в упаковці, наявності забруднень;

5) при позитивному результаті вхідного контролю уповноважена особа дає дозвіл на випуск (реалізацію) одержаних серій лікарських засобів;

6) при негативному результаті уповноважена особа складає акт про виявлені дефекти, який є підставою для повернення партії постачальнику. Копія акта разом із копіями прибуткової (видаткової) накладної, сертифіката якості серії лікарського засобу, що видається виробником (для імпортованих лікарських засобів - імпортером (виробником або особою, що представляє виробника лікарських засобів на території України)), висновку про якість ввезеного в Україну лікарського засобу (для лікарських засобів іноземного виробництва), висновку про відповідність МІБП вимогам державних і міжнародних стандартів (для медичних імунобіологічних

препаратів) у десятиденний строк (якщо інше не передбачено рішенням центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів) подається до територіального органу центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів;

7) у разі виникнення сумніву щодо якості лікарських засобів при виконанні візуального контролю уповноважена особа відбирає зразки сумнівних лікарських засобів та направляє їх у територіальний орган центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, для проведення лабораторних досліджень якості лікарських засобів. На час проведення таких досліджень до остаточного вирішення питання про їх якість серії сумнівних лікарських засобів перебувають в спеціально відведених, чітко визначених, промаркованій карантинній зоні (приміщенні), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення.

Контроль якості лікарських засобів під час зберігання регламентується настановою GSP:

«Усі запаси слід періодично контролювати на наявність застарілих матеріалів та лікарських засобів. Необхідно вживати всі застережні заходи, щоб запобігти відпуску застарілих матеріалів та лікарських засобів. Лікарські засоби, термін придатності яких закінчився, не можна ні продавати, ні постачати; їх слід зберігати окремо від придатного до реалізації запасу»

Також під час зберігання слід періодично контролювати товарні запаси на наявність лікарських засобів, у яких змінилися показники якості, що можна зафіксувати візуально (колір, агрегатний стан, наявність осаду та ін.), а також на наявність найменувань та серій лікарських засобів, відносно яких були видані розпорядження Державної служби з лікарських засобів та контролю за наркотиками (постійна або тимчасова заборони, повідомлення по фальсифікацію або відклик серії).

Контроль якості під час виробництва лікарських засобів в умовах аптеки (внутрішньоаптечний контроль якості) регламентований Наказом МОЗ України від 17.10.2012 р. №812.

До внутрішньоаптечного контролю екстемпоральних лікарських засобів відносять: письмовий, опитувальний, органолептичний, фізичний, хімічний та контроль при відпуску згідно з вимогами нормативних документів.

Усі екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням лікувально-профілактичних закладів, обов'язково підлягають органолептичному (візуальному), письмовому, опитувальному контролю та контролю при відпуску. Вони зазвичай не підлягають фізичному та хімічному контролю, їх готують під наглядом відповідальної особи.

Фізичному та хімічному контролю обов'язково підлягають екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленнями лікувально-профілактичних закладів, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та екстемпоральні лікарські засоби для немовлят і дітей до року.

Як виняток, виготовлення лікарських засобів для немовлят і дітей до року за складними прописами, ароматних вод і внутрішньоаптечної заготовки лікарських засобів для зовнішнього застосування, що містять дьоготь, іхтіол, сірку, нафталанську нафту, колодій тощо, контроль яких неможливо здійснити в умовах аптеки, проводиться в присутності (під наглядом) провізора-аналітика або у разі його відсутності - завідувача аптеки, його заступників, уповноваженої особи, які повинні володіти всіма видами внутрішньоаптечного контролю якості виготовлених лікарських засобів і в разі відсутності провізора-аналітика забезпечити його виконання.

Контроль якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) серіями, повинен охоплювати всі стадії їх виробництва (виготовлення). Постадійний контроль

виробництва (виготовлення) повинен бути внесений у технологічну інструкцію. Результати постадійного контролю виробництва (виготовлення) реєструються в журналі реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів.

Контроль парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) серіями, як готової продукції повинен здійснюватися за всіма показниками якості, які внесені в технологічну інструкцію. Вироблений (виготовлений) лікарський засіб повинен відповідати всім вимогам, зазначеним у технологічній інструкції. Результати контролю реєструються в журналі реєстрації результатів контролю лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту.

Контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів на механічні включення (видимі частки) проводиться відповідно до вимог ДФУ з обов'язковою перевіркою кожного контейнера. Одночасно проводиться перевірка якості закупорювання контейнерів (алюмінієвий ковпачок не повинен прокручуватися при перевірці вручну) та об'єму ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, що виготовляються відповідно до вимог ДФУ.

Контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, води для ін'єкцій на відсутність бактеріальних ендотоксинів або пірогенів здійснюється вибірково один раз на місяць в атестованих лабораторіях.

Контроль на стерильність ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, офтальмологічних та інших лікарських засобів, до яких ставляться вимоги щодо їх стерильності, здійснюється щомісяця вибірково в лабораторіях, атестованих згідно з установленим порядком.

Контроль якості підчас реалізації (відпуску) лікарських засобів

Контроль при відпуску проводиться для всіх лікарських засобів, що відпускаються з аптек та їх структурних підрозділів.

Контроль при відпуску полягає у перевірці відповідності:

- упаковки ЕЛЗ - фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до його складу;
- оформлення ЕЛЗ - вимогам нормативних документів;
- зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних, психотропних та сильнодіючих речовин - віку хворого;
- номерів на рецепті та номерів на етикетці; прізвища хворого на квитанції та прізвища на етикетці, у рецепті або його копії;
- складу ЕЛЗ, зазначеного у ППК та пропису в рецепті.

Особа, яка відпустила лікарський засіб, зобов'язана поставити свій підпис і дату відпуску на зворотному боці рецепта (замовлення) та у ППК.

При відпуску з аптеки готових лікарських засобів належить перевіряти:

- номерів на рецепті та номерів на етикетці; прізвища хворого на квитанції та прізвища на етикетці, у рецепті або його копії;
- зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних, психотропних та сильнодіючих речовин - віку хворого;
- візуальні показники якості ЛЗ.

Тестові завдання:

1. Хто здійснює вхідний контроль якості лікарських засобів, які надходять в аптеку?

- A) провізор-аналітик аптеки;
- B) завідувач відділу готових лікарських форм аптеки;
- C) завідувач рецептурного відділу аптеки;
- D) уповноважена особа*;
- E) завідувач аптеки.

2. Як називаються лікарські засоби, якість яких не відповідає вимогам нормативних документів, лікарські засоби, які зазнали механічного, хімічного, фізичного, біологічного або іншого впливу, що унеможлиблює їх

подальше використання, а також лікарські засоби з терміном придатності, що минув?

- A) фальсифіковані лікарські засоби;
- B) неякісні лікарські засоби*;
- C) лікарські засоби сумнівної якості;
- D) готові лікарські засоби неналежної якості;
- E) екстемпоральні лікарські засоби неналежної якості.

3. До обов'язків якого фармацевтичного фахівця відносять здійснення моніторингу умов зберігання лікарських засобів в аптечному закладі?

- A) провізор-аналітик аптеки;
- B) уповноважена особа*;
- C) завідувач рецептурного відділу аптеки;
- D) завідувач відділу готових лікарських форм аптеки;
- E) завідувач аптеки.

4. Вхідний контроль якості лікарських засобів в аптеках здійснює уповноважена особа, яка призначається наказом

- A) міністра охорони здоров'я;
- B) начальника територіальної Держлікслужби;
- C) головного санітарного лікаря України;
- D) начальника відділу кадрів суб'єкта господарювання;
- E) керівника суб'єкта господарювання*.

5. Яку освіту повинен мати фахівець, на якого покладені обов'язки уповноваженої особи міської аптеки?

- A) середня фармацевтична ;
- B) вища фармацевтична*;
- C) вища медична;
- D) середня економічна;
- E) середня медична.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Нормативно-законодавчі документи:

1. Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів : Постанова КМУ від 03 лютого 2010 року № 260. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/260-2010-п>
2. Про визначення понять «великі» та «особливо великі» розміри фальсифікованих лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 22 квітня 2013 року № 321. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0743-13>
3. Про затвердження Положення про Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками : Постанова КМУ від 12 серпня 2015 року № 647. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/647-2015-п>
4. Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України : Наказ МОЗ України від 22 листопада 2011 року № 809. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0126-12>
5. Про затвердження Порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну : Постанова КМУ від 14 вересня 2005 року № 902 – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/902-2005-п>
6. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі : Наказ МОЗ України від 29 вересня 2014 року № 677. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>
7. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках : Наказ МОЗ України від 17 жовтня 2012 року № 812. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>
8. Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах : Наказ МОЗ

України від 16 грудня 2003 року № 584. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04>

9. Про затвердження форм документів, що застосовуються при здійсненні державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну : Наказ МОЗ України від 21 січня 2013 року №39. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0234-13>

10. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>

11. Про ліцензування видів господарської діяльності : Закон України від 02.03.2015 № 222-VIII – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/222-19>

12. Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності : Закон України від від 05.04.2007 № 877-V. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/877-16>

Основна:

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

4. Фармацевтична хімія : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, І. С. Гриценко, І. В. Українець [та ін.]; за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вид. 2-ге, випр., доопрац. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 560 с.

5. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко [та ін.] ; за заг. ред. В. А. Георгіянц. – Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. – 552 с.

Додаткова:

1. Боротьба з контрафактом: фахівці США діляться досвідом з українськими колегами [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/83498>

2. Демченко І. Попередження поширення фальсифікованих лікарських засобів на міжнародному та національному рівні / І. Демченко, О. Соловійов. – К. : ТОВ "Новий друк", 2014. – 128 с.

3. Левашова І. Г. Надлежащие практики в фармации : учебник / И. Г. Левашова, А. Н. Мурашко, Ю. В. Подпружников. – К. : Морион, 2006. – 256 с.

4. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищ. мед. і фармацевт. навч. закл. IV рівнів акредитації. / Н. І. Гудзь [та ін.] ; за ред. Т. Г. Калинюка. – Вінниця : Нова книга, 2013. – 368 с.

5. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів : навч. посіб. / К. І. Сметаніна. – Вінниця : Нова книга, 2010. – 420 с.

6. Фальсифіковані ліки в Україні: проблеми і шляхи вирішення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://fp.com.ua/articles/falsifikovani-liki-v-ukrayini-problemi-i-shlyahi-virishennya>

7. Фальсифіковані ліки в Україні: проблеми і шляхи вирішення (закінчення) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://fp.com.ua/articles/falsifikovani-liki-v-ukrayini-problemi-i-shlyahi-virishennya-2>

[illegible]

Навчальне видання

Берест Галина Григорівна

Скорина Дмитро Юрійович

ЯКІСТЬ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА СЕРТИФІКАЦІЯ ЛІКІВ

Навчальний посібник

*до самостійної роботи молодших спеціалістів
на передатестаційному циклі з фаху «Фармація»*

Формат 60×84 1/16. Папір офсетний. Друк – ризограф.
Умовн. друк. арк. 4,88. Тираж – 100 прим.

Видавництво ЗДМУ
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Свідоцтво ДК № 2298 від 22.09.2005 р.