**Министерство Здравоохранения РФ**

**Согласовано**

**Утверждаю**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**по правилам экстемпорального изготовления применяемых в педиатрической практике лекарственных препаратов контролируемой группы лекарственных средств**

Методические указания разработаны коллективом авторов ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета:

Наркевич И.А., д. фарм. наук, проф., зав. каф. управления и экономики фармации

Флисюк Е.В., д. фарм. наук, зав. каф. технологии лекарственных форм

Ильинова Ю..Г., к. фарм. наук, проректорт по учебной работе

Тернинко И.И., д.фарм.наук, директор ЦККЛС

Смехова И.Е., д. фарм. наук, проф. каф. технологии лекарственных форм

Синева Т.Д., к. фарм. наук, доц. каф. технологии лекарственных форм

Русак А.В., к. фарм. наук, доц. каф. технологии лекарственных форм

Ладутько Ю.М., к. фарм. наук, доц. каф. технологии лекарственных форм

Белокуров С.С., асс. каф. технологии лекарственных форм

Стрелкова В.А., асс. каф. технологии лекарственных форм

Пелюшкевич А.В. асс каф. технологии лекарственных форм

Ивкин Д.Ю. к. биол.н., начальник центра экспериментальной фармакологии,

доц. кафедры фармакологии и клинической фармакологии

Немятых О.Д., д. фарм. н., проф. каф. управления и экономики фармации

Золотарева Н.Г., к. фарм. н., доцент каф. управления и экономики фармации

Похваленко Е.В., старший преподаватель каф. управления и экономики фармации

Котова Н.И., к. фарм. н., доц. каф. фармацевтической химии

Ильина Т.Ю., к. фарм. н., доц. каф. фармацевтической химии

Криштанова Н.А., к.фарм.н., доц. каф. фармацевтической химии

Блинова М.П., ст.преп. каф. фармацевтической химии

Медведева Д.М., асс. каф. управления и экономики фармации

Сиукаева Д.Д., асс. каф. управления и экономики фармации

Стрелков С.В., асс. каф. фармацевтической химии

Методические рекомендации содержат актуальные требования нормативных документов, регламентирующих порядок назначения, правила выписывания рецептов и отпуска лекарственных препаратов, особенности хранения в аптечных и медицинских организациях наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров.

В издании представлены образцы оформления рецептов на лекарственные препараты экстемпорального изготовления для паллиативной помощи детям, приведена классификация наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров согласно государственных мер контроля за оборотом. В Рекомендациях приведены особенности применения лекарственных препаратов, содержащих наркотические средств, психотропные вещества, у детей, а также указания по экстемпоральному изготовлению и контролю качества таких препаратов.

Методические указания (рекомендации) предназначены для практических работников фармацевтических и медицинских организаций (в т.ч. провизоров, фармацевтов, педиатров, ст. медсестер).

СОДЕРЖАНИЕ

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**ВВЕДЕНИЕ**

1. **ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

**II. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ** «Технология, контроль качества и сроки годности контролируемой группы лекарственных препаратов экстемпорального изготовления»

 **II.1. ПОРОШКИ**

 **II.2. РАСТВОРЫ И КАПЛИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ**

 **II.3.**  **СУППОЗИТОРИИ**

**ЛИТЕРАТУРА**

**III. ПРИЛОЖЕНИЯ**

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Нормативная правовая база: назначение, правила выписывания рецептов и отпуск лекарственных препаратов

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Предназначение отдельных рецептурных бланков

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Примеры оформления бланков рецептов

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Порядок оформления отдельных рецептурных бланков на ЛП

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Нормативная правовая база: правила хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АФС – активная фармацевтическая субстанция

ВР – вспомогательные работы

ВРД - высшая разовая доза

ГОСТ – Государственный отраслевой стандарт

ГФ – Государственная фармакопея РФ 13-е изд.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖЛФ – жидкая лекарственная форма

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

МЗ - Министерство здравоохранения

МНН - международное непатентованное наименование

МО – медицинская организация

НД – нормативный документ

ОФС – общая фармакопейная статья

ПКУ - предметно-количественный учёт

ППК – паспорт письменного контроля

ВСО – вторичный стандартный образец

РФ – Российская Федерация

ТП – технологический процесс

ТУ – Технические условия.

УМО – упаковочно-маркировочные операции

**ВВЕДЕНИЕ**

Отсутствие лекарственных средств (ЛС) для фармакологической коррекции ряда заболеваний и патологических состояний в педиатрии является причиной нерациональных (off label, unlicensed drug) назначений врачей, которые зачастую продиктованы тяжестью патологии и отсутствием альтернативных путей решения проблемы.

Ситуация осложняется недостатком целого ряда ЛС для паллиативной помощи детям, обеспечивающих возрастное дозирование фармакологически активных ингредиентов, эффективность и удобство использования.

Решение проблемы «детских лекарств» возможно при эффективной организации мелкосерийного и индивидуального аптечного изготовления препаратов путем создания (модернизации) производственных аптек в субъектах Российской Федерации, а также модернизации аптек перинатальных центров, родильных домов и детских стационаров в соответствии с требованиями надлежащей аптечной и производственной практик, правил оборота наркотических и психотропных веществ и их прекурсоров и иных нормативных документов (НД) в сфере обращения ЛС.

Лекарственное обеспечение пациентов разных возрастных групп препаратами, изготовленными экстемпорально, базируется на концепции персонифицированной медицины с учетом ценностно-ориентированного подхода и предполагает использование активных фармацевтических субстанций (АФС), эффективность и совместимость большинства из которых предсказуема и проверена многолетним опытом применения в клинической практике. Более того, комбинации лекарственных веществ, их дозы, кратность приема, а также вид лекарственной формы (ЛФ) и путь введения в организм для препарата аптечного изготовления носят индивидуальный характер, что позволяет в максимальной степени обеспечить вариабельность терапии для каждого пациента.

1. **ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

*I.1. Контролируемая группа лекарственных препаратов. Общая характеристика. Нормативная правовая база. Особенности выписывания рецептов на лекарственные препараты для детей и отпуска лекарственных препаратов контролируемой группы лекарственных средств*

**I.1.1. Особенности работы медицинских и фармацевтических работников с наркотическими средствами, психотропными веществами и прекурсорами**

Законодательное и нормативное регулирование оборота наркотических и психотропных веществ осуществляется на нескольких уровнях:

I уровень составляют Федеральные Законы РФ, Постановления Правительства РФ; II-ой - ведомственные и межведомственные акты Министерства здравоохранения РФ, Главного управления по контролю за оборотом наркотиков [МВД РФ](https://amvd.ru/) и др.

В основе правовой базы, регламентирующей оборот таких средств и веществ на территории России лежит вступивший в силу 15 апреля 1998 года Федеральный закон №3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».

Под оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров подразумевается разработка, производство, изготовление, переработка, хранение, перевозка, пересылка, отпуск, реализация, распределение, приобретение, использование, ввоз на территорию РФ, вывоз с территории РФ, уничтожение наркотических средств, психотропных веществ, разрешенных и контролируемых в соответствии с законодательством РФ.

Отдельные аспекты назначения ЛС, правила выписывания рецептов и отпуска лекарственных препаратов (ЛП) для паллиативной помощи детям регламентированы рядом законодательных и нормативных документов (Приложение 1).

**I.1.2. Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов для паллиативной помощи детям**

Назначение и выписывание ЛП осуществляется лечащим врачом, фельдшером, акушеркой, индивидуальными предпринимателями, осуществляющими медицинскую деятельность (далее - медицинские работники). Медицинские работники выписывают рецепты на ЛП за своей подписью.

Назначение и выписывание ЛП осуществляется по международному непатентованному наименованию (МНН), а при его отсутствии - группировочному наименованию.

 В случае индивидуальной непереносимости и (или) по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии медицинской организации (МО) назначение и выписывание ЛП, в том числе не входящих в стандарты медицинской помощи, осуществляется по торговым наименованиям. Решение врачебной комиссии МО фиксируется в медицинских документах пациента и журнале врачебной комиссии.

Рецепт, выписанный с нарушением установленных требований, считается недействительным.

Сведения о назначенном и выписанном ЛП (наименование ЛП, разовая доза, способ и кратность приема или введения, длительность курса, обоснование назначения лекарственного препарата) указываются в медицинской карте пациента.

Рецепт на ЛП выписывается на имя пациента, для которого он предназначен. Рецепт на ЛП может быть получен пациентом или его законным представителем, а также родственниками, социальными и иными работниками по доверенности. Факт выдачи рецепта и информация о лице, получившем ЛП, фиксируется записью в медицинской карте пациента.

Запрещается выписывать рецепты на ЛП:

*медицинским работникам:*

* при отсутствии медицинских показаний;
* на ЛП, не зарегистрированные на территории РФ;
* на ЛП, которые в соответствии с инструкцией по медицинскому применению используются только в МО;
* на наркотические средства и психотропные вещества, внесенные в список II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 30 июня 1998 г. N 681 (далее - Перечень), зарегистрированные в качестве ЛП для лечения наркомании;

*индивидуальными предпринимателями, осуществляющими медицинскую деятельность,* на наркотические и психотропные вещества, внесенные в списки II и III Перечня.

**Рецепт на лекарственный препарат -** письменное назначение ЛП по установленной форме, выданное медицинским или ветеринарным работником, имеющим на это право, в целях отпуска ЛП или его изготовления и отпуска.

Рецепты больным должны выписываться с указанием возраста пациента, порядка оплаты ЛП и с учетом действия входящих в их состав ингредиентов на рецептурных бланках, формы которых утверждены Министерством здравоохранения РФ.

Действующими НД утверждены следующие формы бланков рецептов:

* Форма N 107/у-НП "Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество" (рис. 1);
* Форма N 148-1/у-88 (рис. 2);
* Форма N 107-1/у (рис. 3);
* Форма N 148-1/у-04 (л) (рис. 4);
* Форма N 148-1/у-06 (л).

Предназначение отдельных рецептурных бланков приведено в Приложении 2.

В таблице 1 представлены особенности выписывания рецептов на отдельные лекарственные средства для паллиативной помощи детям.

**Таблица 1 – Особенности выписывания рецептов на лекарственные средства для паллиативной помощи детям**

| **МНН** | **Рецептурный бланк, обоснование** |
| --- | --- |
| Вигабатрин | Бланк формы № 107-1/уВигабатрин не подлежит предметно-количественному учёту в аптеках. Рецепт возвращается пациенту с отметкой «Лекарственный препарат отпущен». |
| Гиосцина гидробромид | Препарат отпускается без рецепта |
| Клобазам | Бланк формы № 148-1/у-88Клобазам относится к Списку психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список III). Рецепт хранится в аптеке 5 лет. |
| Клоназепам | Бланк формы № 148-1/у-88Клоназепам относится к Списку психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список III). Рецепт хранится в аптеке 5 лет. |
| Кодеин | Бланк  формы № 107/у-НП «Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество»Кодеин относится к Списку наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список II) ПП 681/98.Рецепт хранится в аптеке 5 лет. |
| Мидазолам | Бланк формы № 148-1/у-88Мидазолам относится к Списку психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список III). Рецепт хранится в аптеке 5 лет. |
| Морфин | Бланк  формы № 107/у-НП «Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество»Морфин относится к Списку наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список II).Рецепт хранится в аптеке 5 лет. |
| Скополамин | Бланк формы № 148-1/у-88Скополамин относится к Списку ядовитых веществ Постановления Правительства РФ от 29 декабря 2007 г. №  964 "Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса РФ, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса РФ ". Рецепт хранится в аптеке 3 года |
| Фенобарбитал | Бланк формы № 148-1/у-88Фенобарбитал относится к Списку психотропных веществ, оборот которых в РФ ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ (список III).Рецепт хранится в аптеке 5 лет. |
|
| Циклизин | Бланк формы № 107-1/уЦиклизин не подлежит ПКУ в аптеках.Рецепт возвращается пациенту с отметкой «Лекарственный препарат отпущен». |
| Этосуксимид | Бланк формы № 107-1/уЭтосуксимид не подлежит ПКУ в аптеках.Рецепт возвращается пациенту с отметкой «Лекарственный препарат отпущен». |

Примеры оформления бланков рецептов на ЛС, приведенные в таблице 1, представлены в Приложении 3.

Любой рецептурный бланк, независимо от формы бланка и характера действия выписанных ЛП, должен содержать **основные (обязательные) реквизиты.** К ним относят:

* штамп МО (с указанием наименования, адреса и ее телефона);
* дата выписки рецепта;
* Ф.И.О. больного и его возраст;
* Ф.И.О. врача;
* наименование (на латинском языке) и количество ЛП;
* подробный способ применения на русском или русском и национальном языках;
* подпись и личная печать врача.

Наличие **дополнительных реквизитов** определяется особенностями назначения ЛП и/или формой рецептурного бланка.

Порядок оформления отдельных рецептурных бланков на ЛП представлен в Приложении 4.

Установлены следующие **сроки действия рецептов:**

* специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество Формы N 107/у-НП - **15 дней** со дня выписки;
* рецепты, выписанные на рецептурных бланках формы N 148-1/у-88 - **15 дней**;
* рецепты лекарственные препараты (за исключением подлежащих ПКУ), выписанные на рецептурных бланках формы N 148-1/у-04 (л) и формы N 148-1/у-06 (л) - **30 дней** (для граждан, достигших пенсионного возраста, инвалидам первой группы и детям-инвалидам - **90 дней**).
* для лечения хронических заболеваний указанным категориям граждан рецепты на ЛП могут выписываться на курс лечения до 90 дней;
* рецепты, выписанные на рецептурном бланке формы 107-1/у – 60 дней (до 1 **года -** пациентам с хроническими заболеваниями)**.**

Рецепты на производные кислоты барбитуровой, комбинированные ЛП, содержащие кодеин (его соли), иные комбинированные ЛП, подлежащие ПКУ, ЛП, обладающие анаболической активностью, для лечения пациентов с хроническими заболеваниями могут выписываться на курс лечения до 60 дней. В этих случаях на рецептах производится надпись "По специальному назначению", отдельно скрепленная подписью медицинского работника и печатью медицинской организации "Для рецептов".

I.1.3. Требования к отпуску наркотических средств и психотропных веществ

Отпуску аптечными организациями подлежат наркотические средства и психотропные вещества, внесенные в Список II Перечня, и психотропные вещества, внесенные в Список III Перечня.

Право работы с указанными наркотическими средствами и психотропными веществами имеют только аптечные учреждения (организации), получившие соответствующие лицензии.

По рецептам, выписанным на рецептурных бланках формы N 107/у-НП, отпускаются наркотические и психотропные ЛП, внесенные в Список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых РФ ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ (список II), Перечня (далее - наркотические и психотропные лекарственные препараты списка II), за исключением наркотических и психотропных ЛП в виде трансдермальных терапевтических систем.

По рецептам, выписанным на рецептурных бланках формы N 148-1/у-88, отпускаются:

* психотропные ЛП, внесенные в Список психотропных веществ, оборот которых в РФограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ (список III), Перечня;
* наркотические и психотропные лекарственные препараты списка II в виде трансдермальных терапевтических систем.

Отпуск наркотических и психотропных ЛП осуществляется фармацевтическими работниками аптечных организаций, имеющими на это право в соответствии с Приказом Минздрава России оссииРо от 07.09.2016 г. № 681н «О перечне должностей медицинских и фармацевтических работников, а также организаций и учреждений, которым предоставлено право отпуска наркотических средств и психотропных веществ физическим лицам».

В аптечной организации отпуск наркотических и психотропных ЛП Списка II Перечня, осуществляется больным, прикрепленным к конкретному амбулаторно-поликлиническому учреждению, которое закреплено за аптечной организацией.

Наркотические и психотропные ЛП Списка II, за исключением ЛП в виде трансдермальных терапевтических систем, отпускаются при предъявлении документа, удостоверяющего личность, лицу, указанному в рецепте, его законному представителю или лицу, имеющему доверенность на право получения таких наркотических и психотропных ЛП.

Наркотические и психотропные ЛП Списка II (за исключением ЛП в виде трансдермальных терапевтических систем), предназначенные для граждан, имеющих право на бесплатное получение ЛП или получение ЛП со скидкой, отпускаются при предъявлении рецепта, выписанного на рецептурном бланке формы N 107/у-НП, и формы N 148-1/у-04 (л) или формы N 148-1/у-06 (л).

Психотропные ЛП Списка III, предназначенные для граждан, имеющих право на получение ЛП, отпускаемых бесплатно или со скидкой, отпускаются при предъявлении рецепта, выписанного на рецептурном бланке формы N 148-1/у-88, и рецепта, выписанного на рецептурном бланке формы N 148-1/у-04 (л) или формы N 148-1/у-06 (л).

Не допускается раздельный отпуск ЛС, подлежащих ПКУ, и других ЛС, входящих в состав комбинированного ЛС, изготовляемого по индивидуальной прописи.

Фармацевтический работник аптечной организации при получении рецепта на лекарственную пропись индивидуального изготовления обязан отпустить ЛС, подлежащее ПКУ, в половине высшей разовой дозы в случае выписывания врачом ЛС в дозе, превышающей высший однократный прием.

ЛП отпускаются в количестве, указанном в рецепте, кроме случаев, когда для ЛП установлены предельно допустимое или рекомендованное количество для выписывания на один рецепт. При предъявлении рецепта с превышением предельно допустимого или рекомендованного количества ЛП для выписывания на один рецепт фармацевтический работник информирует об этом лицо, представившее рецепт, руководителя соответствующей МО и отпускает установленное соответственно предельно допустимое или рекомендованное количество ЛП для выписывания на один рецепт с проставлением соответствующей отметки в рецепте.

При изготовлении экстемпоральных ЛП, содержащих ЛС, подлежащие ПКУ, в соответствии с рецептами, выписанными врачом, провизор аптечного учреждения расписывается на рецепте о выдаче, а фармацевт аптечного учреждения - в получении требуемого количества ЛС.

После отпуска наркотических и психотропных ЛП Списка II, психотропных ЛП Списка III лицу, получившему ЛП, выдается сигнатура с желтой полосой в верхней части и надписью черным шрифтом на ней "Сигнатура".

**I.1.3. Правила хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров**

Хранение АФС и ЛП, содержащих наркотические средства, психотропные вещества (их соли, изомеры, стереоизомеры) и включенных в [списки II](http://base.garant.ru/12112176/b74bde3689a4e1e06d7f9b66b4229274/#block_222) и III Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, а также ЛС, подлежащих ПКУ, регламентировано нормативно-правовыми документами, приведенными в прил. 5.

**II. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ** «Технология, контроль качества и сроки годности контролируемой группы лекарственных препаратов экстемпорального изготовления»

**II.1. ПОРОШКИ**

**II.1.1.** Порошки как лекарственная форма. Особенности состава, технологии, качества капель, применяемых в педиатрии

Порошки – ЛФ, состоящая из твердых отдельных сухих частиц различной дисперсности, обладающая свойством сыпучести.

Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 160 мкм.

Порошки для внутреннего применения являются наиболее часто используемой и популярной ЛФ, портативной в хранении, простой в изготовлении и не требующей специфических условий хранения. порошки для внутреннего применения, предназначенные для детей, как правило, изготавливают с добавлением сахара или глюкозы, обладающих сладким вкусом.

Ядовитые и сильнодействующие вещества в количествах менее 0,05 г на всю массу используют в виде тритураций – смеси с молочным сахаром или другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению (1:10 или 1:10).

Процесс получения порошков состоит из следующих стадий:

1. Измельчение исходных веществ. Порошки изготавливаются в ступках с учетом их физико-химических свойств, общая масса порошка не должна превышать максимальную загрузку ступки

2. Получение однородного порошка (просеивание). Просеивание при массе порошка менее 25,0, как правило, опускается.

 3. Смешивание. Измельчение и смешивание порошков осуществляется путем добавления последовательно ингредиентов в предварительно затертой ступке индифферентным в фармакологическом отношении вспомогательным веществом или ЛС, выписанном в большом количестве. Остальные ингредиенты порошков добавляются в порядке увеличения их массы при соблюдении соотношения 1:20.

 4. Фасовка. Порошок разделяется на дозы с использованием ручных весов или дозаторов в соответствии с массой одного порошка и их количеством, указанным в рецепте или требовании. Порошки, содержащие АФС ПКУ, должны быть расфасованы сотрудником, изготовившим порошок.

5. Упаковка. В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». Каждую дозу порошка помещают в индивидуальную первичную упаковку в зависимости от свойств субстанции – капсулу из парафинированной, вощаной или пергаментной бумаги. Порошки по 10 штук, сложенные по 3-5 штук помещают во вторичную упаковку – бумажный пакет.

6. Маркировка. В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы», Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2015 г. №751н "Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность".

7. Хранение. В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности ЛП, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С, если нет других указаний в НД. Срок хранения 10 суток.

Тритурации хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

**II.1.2.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества порошков для внутреннего применения в условиях аптек**

**II.1.2.1.1. Характеристика готового продукта**

Наименование Тритурация диазепама 1:10 для приготовления порошков для внутреннего применения.

Состав: Диазепама 1,0 г

 Сахара молочного 9,0 г

Описание. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

Упаковка. В стерильные стеклянные банки из оранжевого стекла с навинчиваемыми пластмассовыми крышками с прокладками.

Хранение. Банки с тритурацией хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

Срок хранения 10 суток.

Применение. Для изготовления порошков диазепама для внутреннего применения.

По качеству порошки должны соответствовать требованиям действующей фармакопеи ГФ 13, статья Порошки ОФС.1.4.1.0010.15.

**II.1.2. 1.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** (субстанции)**Диазепам** **(диазепам, сибазон)** | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5% |
| **Сахар молочный** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| **II. Материалы**Банки стеклянные из оранжевого стеклаКрышки навинчиваемые пластмассовыеПрокладки под крышки | **ГОСТ 34036-2016,****ГОСТ Р 51214-98** |  |

**II.1.2.1. 3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления порошков состоит из 5 стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления тритурации диазепама 1:10 используют субстанции диазепама, соответствующие требованиям ГФ. Брутто-формула C16H13ClN2O. Сахар молочный (ГФ Х).

В журнале лабораторных и фасовочных работ записывают количества использованных субстанций диазепама и молочного сахара на 10,0 г тритурации диазепама 1:10:

|  |  |
| --- | --- |
| Количество диазепама на 10 г тритурации 1:10 | 1,0 г (1000 мг) |
| Количество сахара молочного на 10 г тритурации 1:10 | 9,0 г |
| Общая масса тритурации | 10,0 г  |

*ТП 2. Приготовление тритурации*

ТП 2.1. Субстанции диазепама и сахара молочного взвешивают на ручных весах.

Диазепам представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

ТП 2.2.1. Измельчение ингредиентов

Предварительно в ступке измельчают 9,0 г сахара молочного. Измельченный сахар высыпают на бумажную капсулу, оставив в ступке примерно 1,0 г.

Диазепам в количестве 1,0 г помещают в ступку, измельчают и смешивают с сахаром молочным.

ТП 2.2.2. Смешивание ингредиентов

Затем порциями в 2-3 приема с бумажной капсулы добавляют отсыпанный сахар молочный, перемешивают и контролируют однородность. Смесь периодически собирают в центр ступки с помощью целлулоидной пластинки и перпендикулярно надавливают пестиком. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

*ТП 3. Упаковка*

ТП 3.1 Упаковка и маркировка тритурации (оформление этикеток)

Тритурацию пересыпают в стерильную стеклянную банку из оранжевого стекла, закрывают навинчивающейся пластмассовой крышкой с прокладкой.

Тритурации оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

Этикетка

«Тритурация диазепама 1:10 – 10,0 г

В 1 г тритурации 0,1 г диазепама».

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание. Белый порошок. Порошок должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 160 мкм.

*Подлинность*

УФ спектры поглощения растворов препарата и ВСО, приготовленных для количественного определения, должны иметь максимумы поглощения при одних и тех же длинах волн (241+2 нм, 284+2 нм, 359+2 нм) (диазепам).

0,02 г порошка растворяют в 1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и прибавляют реактив Драгендорфа. Образуется оранжевый осадок (диазепам).

К 0,02 г порошка прибавляют 0,01 г нингидрина, 5 капель спирта и нагревают на водяной бане 1-2 минуты. После охлаждения прибавляют 1 мл спирта, раствор окрашивается в синий цвет. Прибавляют 1 каплю раствора меди сульфата, окрашивание переходит в красное или оранжево-красное (диазепам).

Несколько кристаллов порошка нагревают на медной проволоке в пламени спиртовки. Наблюдают зелёное или сине-зелёное окрашивание пламени (диазепам).

0,02 г порошка кипятят с 2 мл реактива Фелинга, наблюдают выпадение жёлтого осадка, переходящего в буровато-красный (сахар молочный).

*Количественное определение*.

0,10 г порошка помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, доводят объём тем же раствором до метки, перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём до метки 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при выбранной длине волны (241 нм) в кювете с толщиной слоя 10 мм. При тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора ВСО диазепама. В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Содержание диазепама (г) в одном грамме тритурации рассчитывают по формуле

=

*A*1 – оптическая плотность испытуемого раствора

*A*0 – оптическая плотность раствора ВСО диазепама

*a*1 – навеска порошка тритурации, взятая на анализ (г)

*a*0 – навеска диазепама, взятая для приготовления раствора ВСО (г)

Содержание диазепама (г) в препарате (тритурации) рассчитывают по формуле



== 

*М* = 10,0 (г) – масса препарата (тритурации).

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

Примечание. Приготовление раствора ВСО диазепама. Около 0,1 г (точная масса) диазепама растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объём тем же раствором до метки. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора той же кислотой до метки.

Срок хранения раствора 1 месяц.

ТП 4.2 Бракераж

Тритурацию диазепама 1:10 считают забракованной при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание, однородность дозирования.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления журнала лабораторных и фасовочных работ

УМО 5.2. Бракераж

Тритурацию считают забракованной при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих записей.

**II.1.2. 1.4. Меры предосторожности**

Банки с тритурацией диазепама 1:10 хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

Срок хранения 10 суток.

**II.1.2.2.1. Характеристика готового продукта**

Наименование **Диазепам порошки для внутреннего применения для детей**

Состав: Диазепама 0,001 г или 0,0025 г или 0,005 г или 0,01 г

 Сахара 0,2

Описание. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

Упаковка. Первичная - капсулы бумажные парафинированные, вощаные, вторичная - пакет бумажный. Пакет бумажный опечатан. Количество доз в пакете бумажном - 10 порошков, сложенных брикетами по 3-5 штук.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок хранения. 10 суток.

С учетом возрастных дозировок готовим порошки по 1 мг, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.

По качеству порошки должны соответствовать требованиям действующей фармакопеи ГФ 13, статья Порошки ОФС.1.4.1.0010.15.

**II.1.2.2. 2. Характеристика сырья и материалов**

**Таблица 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** (субстанции)**Диазепам** **(диазепам, сибазон,****Тритурация диазепама 1:10)** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| **Сахар (сахароза, сахар свекловичный, тростниковый)** | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5% |
| **II. Материалы**Капсулы парафинированные марки БП-1-25Капсулы бумажные вощаные Пакет бумажный | ГОСТ 9569-2006 |  |

**II.1.2.2. 3. Изложение технологического процесса**

Порошки готовить «под наблюдением».

Технологический процесс изготовления порошков состоит из 5 стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонал, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ. Порошки для детей до 1 года готовят в асептических условиях.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления порошков используют тритурацию диазепама 1:10 или субстанцию диазепама, соответствующие требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C16H13ClN2O. Сахар (сахарозу, сахар свекловичный, сахар тростниковый) (ГФ Х).

На обороте ППК выполняют следующие расчеты:

- определяют массу каждого ингредиента прописи: количество диазепама на 10 порошков в зависимости от дозировки.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Дозировка диазепама, мг/порошок | 1 мг | 2,5 мг | 5 мг | 10 мг |
| Количество диазепама на 10 порошков | 10 мг(0,01) | 25 мг(0,025) | 50 мг(0,05) | 100 мг(0,1) |
| Количество тритурации диазепама 1:10 на 10 порошков | 0,1 г | 0,25 г | - | - |
| Количество диазепама на 10 порошков | - | - | 0,05 г | 0,1 г |
| Количество сахара на 10 порошков | 1,9 г | 1,75 г | 2,0 г | 2,0 г |
| Общая масса порошков | 2,0 г | 2,0 г | 2,05 | 2,1 |
| Масса одной дозы (развеска) порошка | 0,2 г | 0,2 г | 0,21 г | 0,21 г |
| Количество доз порошков | 10 | 10 | 10 | 10 |

*ТП 2. Приготовление порошковой массы*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов. Тритурацию диазепама 1:10 в количествах 0,1 г и 0,25 г, субстанцию диазепама в количествах 0,05 г и 0,1 г отвешивают на ручных весах.

Диазепам представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

Сахар взвешивают в количествах 1,9 г, 1,75 г или 2,0 г на ручных весах.

ТП 2.2.1. Измельчение ингредиентов

Предварительно в ступке измельчают 1,9 г, 1,75 г или 2,0 г сахара. Измельченный сахар высыпают на бумажную капсулу, оставив в ступке примерно 0,1 г, 0,25 г, 0,05 г или 0,1 г, соответственно вносимой далее навеске тритурации диазепама 1:10 или субстанции диазепама.

Субстанцию диазепама в количестве 0,05 г или 0,1 г помещают в ступку, измельчают и смешивают с сахаром. Или Тритурацию диазепама 1:10 в количестве 0,1 г, 0,25 г смешивают в ступке с сахаром.

ТП 2.2.2. Смешивание ингредиентов

Затем в ступку с бумажной капсулы добавляют отсыпанный сахар, перемешивают и контролируют однородность. Смесь периодически собирают в центр ступки с помощью целлулоидной пластинки и перпендикулярно надавливают пестиком. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

*ТП 3. Упаковка*

ТП 3.1 Дозирование, упаковка и маркировка порошков (оформление этикеток)

Порошковую массу развешивают по 0,2 г (в случае использования тритурации диазепама 1:10) или по 0,21 г (в случае использования субстанции диазепама) в капсулы бумажные парафинированные или вощаные, заворачивают и складывают по 3-5 доз. Затем помещают в пакеты бумажные.

Основная этикетка «Внутреннее. Порошки». Дополнительная - «Детское».

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

*Подлинность* 0,1 г порошка растворяют в 25-50 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. УФ спектр поглощения раствора должен иметь максимумы поглощения при тех же длинах волн, что и раствор ВСО диазепама (241+2 нм, 284+2 нм, 359+2 нм) (диазепам).

При кипячении 0,01 г порошка с 0,01 г резорцина и 1 мл кислоты хлороводородной разведенной 8,3% появляется красное окрашивание (сахар).

Количественное определение. Готовить «под наблюдением».

Сыпучесть.

Упаковка. *Описание упаковки со ссылками на НД*.

Маркировка.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

ТП 4.2 Бракераж

Порошки считают забракованными при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Бракераж

Наличие и правильность оформления сигнатуры

Порошки считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «детское»).

**II.1.2.3.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества тритурации морфина 1:10 для приготовления порошков для внутреннего применения**

**II.1.2.3.** **1. Характеристика готового продукта**

Наименование: Тритурация морфина 1:10 для приготовления порошков для внутреннего применения.

Состав: Морфина 1,0 г

 Сахара молочного 9,0 г

Описание. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

Упаковка. В стерильные стеклянные банки из оранжевого стекла с навинчиваемыми пластмассовыми крышками с прокладками.

Хранение. Банки с тритурацией хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

Срок хранения 10 суток.

Применение. Для изготовления порошков морфина для внутреннего применения в количестве морфина менее 0,05 г на всю массу порошка.

По качеству порошки должны соответствовать требованиям действующей фармакопеи ГФ 13, статья Порошки ОФС.1.4.1.0010.15.

**II.1.2. 3.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** (субстанции)**Морфин** **(морфина гидрохлорид тригидрат, морфина гидрохлорид** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| **Сахар молочный** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| **II. Материалы**Банки стеклянные из оранжевого стеклаКрышки навинчиваемые пластмассовыеПрокладки под крышки | ГОСТ 34036-2016,ГОСТ Р 51214-98 |  |

**II.1.2. 3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления порошков состоит из 5 стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом Минздрава России. Изготовление проводят в асептических условиях в ассистентской асептической (дефектарной) комнате асептического блока с использованием стерильного вспомогательного материала.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.10.1997 № 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления тритурации морфина 1:10 используют субстанции морфина, соответствующие требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C34H40N2O10S. 3H2O. Сахар молочный (ГФ).

В журнале лабораторных и фасовочных работ записывают количества использованных субстанций морфина и молочного сахара на 10,0 г тритурации морфина 1:10:

|  |  |
| --- | --- |
| Количество морфина на 10 г тритурации 1:10 | 1,0 г (1000 мг) |
| Количество сахара молочного на 10 г тритурации 1:10 | 9,0 г |
| Общая масса тритурации | 10,0 г  |

*ТП 2. Приготовление тритурации*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов. Субстанции морфина и сахара молочного отвешивают на ручных весах.

Морфин представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

ТП 2.2.1. Измельчение ингредиентов

Предварительно в ступке измельчают 9,0 г сахара молочного. Измельченный сахар молочный высыпают на бумажную капсулу, оставив в ступке примерно 1,0 г.

Морфин в количестве 1,0 г помещают в ступку, измельчают и смешивают с сахаром молочным.

ТП 2.2.2. Смешивание ингредиентов

Затем порциями в 2-3 приема с бумажной капсулы добавляют отсыпанный сахар молочный, перемешивают и контролируют однородность. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

*ТП 3. Упаковка*

ТП 3.1 Упаковка и маркировка тритурации (оформление этикеток)

Тритурацию пересыпают в стерильную стеклянную банку из оранжевого стекла, закрывают навинчивающейся пластмассовой крышкой с прокладкой.

Тритурации оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

Этикетка

«Тритурация морфина 1:10 – 10,0 г

В 1 г тритурации 0,1 г морфина».

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание. Белый порошок

*Подлинность* УФ спектры поглощения растворов препарата и ВСО, приготовленных для количественного определения, должны иметь максимум поглощения при длине волны 285+2 нм (морфин).

К нескольким кристаллам порошка прибавляют 1-2 капли реактива Марки. Появляется красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое (морфин).

К нескольким кристаллам порошка прибавляют 1-2 капли реактива Фреде. Появляется фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, при стоянии в зелёное (морфин).

К 0,01 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 2-3 капли кислоты хлороводородной разведённой 8,3% и по каплям 0,5-1 мл реактива Драгендорфа. Образуется оранжевый осадок (морфин).

К 0,02-0,05 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 5 капель кислоты азотной разведённой и 5 капель раствора серебра нитрата. Выпадает белый осадок (хлорид-ион).

0,02 г порошка кипятят с 2 мл реактива Фелинга, наблюдают выпадение жёлтого осадка, переходящего в буровато-красный (сахар молочный).

*Количественное определение*. 1) 0,1 г порошка (тритурации 1:10) или 0,3 г (1:100) растворяют в 3-5 мл воды, прибавляют 10 мл спирто-хлороформной смеси, нейтрализованной по фенолфталеину, и тируют соответственно 0,02 М или 0,01 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор фенолфталеин).

2) 0,1 г порошка (тритурации 1:10) или 0,3 г (1:100) растворяют в 3-5 мл воды, прибавляют 3-4 капли раствора индикатора бромфенолового синего, по каплям уксусную кислоту разведённую 30% до жёлто-зелёного окрашивания и тируют соответственно 0,02 М или 0,01 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания осадка.

Содержание морфина гидрохлорида (г) в одном грамме тритурации рассчитывают по формуле

 =  (1:10) или  =  (1:100)

*V* – объём 0,02 М или 0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,02 М или 0,01 М раствора серебра нитрата, израсходованный на титрование (мл)

*a* – навеска порошка тритурации, взятая на анализ (г).

Содержание морфина гидрохлорида (г) в препарате (тритурации) рассчитывают по формуле

=(1:10) или =(1:100)

*М* – масса препарата (тритурации) =10,0 г

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

0,1 г порошка растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объём водой до метки. После перемешивания измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 285 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Повторяют такое же измерение для раствора ВСО морфина. Раствор сравнения – вода.

Содержание морфина гидрохлорида (г) в одном грамме тритурации рассчитывают по формуле

=

*A*1 – оптическая плотность испытуемого раствора

*A*0 – оптическая плотность раствора ВСО морфина гидрохлорида

*a*1 – навеска порошка тритурации, взятая на анализ (г)

*a*0 – навеска морфина гидрохлорида, взятая для приготовления раствора ВСО (г)

Содержание морфина гидрохлорида (г) в препарате (тритурации) рассчитывают по формуле

== 

*М* = 10,0 (г) – масса препарата (тритурации).

Примечание. Приготовление раствора ВСО морфина гидрохлорида. Около 0,1 г (точная масса) морфина гидрохлорида растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объём водой до метки. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой до метки.

 Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

 Срок годности 10 суток.

ТП 4.2 Бракераж

Тритурацию морфина 1:10 считают забракованной при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления журнала лабораторных и фасовочных работ

УМО 5.2. Бракераж

Тритурацию морфина 1:10 считают забракованной при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих записей.

**II.1.2.3. 4. Меры предосторожности**

Банки с тритурацией морфина 1:10 хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

Срок хранения 10 суток.

**II.1.2.4.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества тритурации морфина 1:100 для приготовления порошков для внутреннего применения**

**II.1.2.4.** **1. Характеристика готового продукта**

Наименование: Тритурация морфина 1:100 для приготовления порошков для внутреннего применения.

Состав: Морфина 0,1 г

 Сахара молочного 9,9 г

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

Упаковка. В стерильные стеклянные банки из оранжевого стекла с навинчиваемыми пластмассовыми крышками с прокладками.

Хранение. Банки с тритурацией хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

Срок хранения 10 суток.

Применение. Для изготовления порошков морфина для внутреннего применения в количестве морфина менее 0,05 г на всю массу порошка.

По качеству порошки должны соответствовать требованиям действующей фармакопеи, статья ОФС.1.4.1.0010.15 Порошки.

**II.1.2. 4.2. Характеристика сырья и материалов**

**Таблица**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** (субстанции)**Морфин** **(морфина гидрохлорид тригидрат, морфина гидрохлорид)** | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5%  |
| **Сахар молочный** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| **II. Материалы**Банки стеклянные из оранжевого стеклаКрышки навинчиваемые пластмассовыеПрокладки под крышки | ГОСТ 34036-2016,ГОСТ Р 51214-98 |  |

**II.1.2. 4.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления порошков состоит из 5 стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ. Изготовление проводят в асептических условиях в ассистентской асептической (дефектарной) комнате асептического блока с использованием стерильного вспомогательного материала.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления тритурации морфина 1:100 используют субстанции морфина, соответствующие требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C16H13ClN2O. Сахар молочный (ГФ).

В журнале лабораторных и фасовочных работ записывают количества использованных субстанций морфина и молочного сахара на 10,0 г тритурации морфина 1:100:

|  |  |
| --- | --- |
| Количество морфина на 10 г тритурации 1:100 | 0,1 г (100 мг) |
| Количество сахара молочного на 10 г тритурации 1:100 | 9,9 г |
| Общая масса тритурации | 10,0 г  |

*ТП 2. Приготовление тритурации*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов. Субстанции морфина и сахара молочного

отвешивают на ручных весах.

Морфин представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

ТП 2.2.1. Измельчение ингредиентов

Предварительно в ступке измельчают 9,9 г сахара молочного. Измельченный сахар молочный высыпают на бумажную капсулу, оставив в ступке примерно 0,1 г.

Морфин в количестве 0,1 г помещают в ступку, измельчают и смешивают с сахаром молочным.

ТП 2.2.2. Смешивание ингредиентов

Затем порциями в 2-3 приема с бумажной капсулы добавляют отсыпанный сахар молочный, перемешивают и контролируют однородность. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

*ТП 3. Упаковка*

ТП 3.1 Упаковка и маркировка тритурации (оформление этикеток)

Тритурацию морфина 1:100 пересыпают в стерильную стеклянную банку из оранжевого стекла, закрывают навинчивающейся пластмассовой крышкой с прокладкой.

Тритурацию морфина 1:100 оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

Этикетка

«Тритурация морфина 1:100 – 10,0 г

В 1 г тритурации 0,01 г морфина».

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

*Подлинность* см. тритурацию морфина гидрохлорида 1:10*.*

*Количественное определение* см. тритурацию морфина гидрохлорида 1:10

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

ТП 4.2 Бракераж

Тритурацию морфина 1:100 считают забракованной при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание, однородность дозирования.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления журнала лабораторных и фасовочных работ

УМО 5.2. Бракераж

Тритурацию морфина 1:100 считают забракованной при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих записей.

**II.1.2. 4.4. Меры предосторожности**

Банки с тритурацией морфина 1:100 хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С. Срок хранения 10 суток.

**II.1.2.5.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества порошков морфина**

**II.1.2.5.1. Характеристика готового продукта**

Наименование **Морфин порошки для внутреннего применения для детей**

Состав: Морфина 0,00025 г или 0,0005 г или 0,001 г

 Сахара 0,2

Готовить «под наблюдением».

Описание. Белые или белые с желтоватым оттенком гладкие суппозитории формы конуса, однородные на продольном срезе.

Упаковка. Первичная - капсулы бумажные парафинированные, вощаные,; вторичная - пакет бумажный. Пакет бумажный опечатан. Количество доз в пакете бумажном - 10 порошков, сложенных по 3-5 штук.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок хранения. 10 суток.

Применение. Детям до 2 лет не назначают.

 С учетом возрастных дозировок готовим порошки по 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг.

По качеству порошки должны соответствовать требованиям действующей фармакопеи , статья ОФС.1.4.1.0010.15 Порошки.

**II.1.2. 5.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** (субстанции)**Морфин** **(тритурация морфина 1:10, тритурация морфина 1:100)** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5%  |
| **Сахар (сахароза, сахар свекловичный, тростниковый)** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| **II. Материалы**Капсулы бумажные парафинированные Капсулы бумажные вощаные Пакет бумажный | ГОСТ 9569-2006 |  |

**II.1.2.5.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления порошков состоит из 5 стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонал, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления порошков используют тритурацию морфина 1:10 или тритурацию морфина 1:100, соответствующие требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C34H40N2O10S. 3H2O. Сахар (сахарозу, сахар свекловичный, сахар тростниковый).

На обороте ППК выполняют следующие расчеты:

- определяют массу каждого ингредиента прописи: количество морфина на 10 порошков в зависимости от дозировки.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Дозировка морфина, мг/порошок | 0,25 мг | 0,5 мг | 1 мг |
| Количество морфина на 10 порошков | 2,5 мг(0,0025) | 5,0 мг(0,005) | 10,0 мг(0,01) |
| Количество тритурации морфина 1:100 на 10 порошков | 0,25 г | - | - |
| Количество тритурации морфина 1:10 на 10 порошков | - | 0,05 г | 0,1 г |
| Количество сахара на 10 порошков | 1,75 г | 1,95 г | 1,9 г |
| Общая масса порошков | 2,0 г | 2,0 г | 2,0 г |
| Масса одной дозы (развеска) порошка | 0,2 г | 0,2 г | 0,2 г |

*ТП 2. Приготовление порошковой массы*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов. Тритурацию морфина 1:100 или 1:10 и сахар взвешивают на ручных весах.

Морфин представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

ТП 2.2.1. Измельчение ингредиентов

Предварительно в ступке измельчают 1,75 г, 1,95 г, г или 1,9 г сахара. Измельченный сахар высыпают на бумажную капсулу, оставив в ступке примерно 0,25 г, 0,05 г или 0,1 г, соответственно вносимой далее навеске тритурации морфина 1:100 или тритурации морфина 1:10.

ТП 2.2.2. Смешивание ингредиентов

Тритурацию морфина 1:100 или 1:10 смешивают в ступке с сахаром.

Затем в ступку с бумажной капсулы добавляют отсыпанный сахар, перемешивают и контролируют однородность. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

*ТП 3. Упаковка*

ТП 3.1 Дозирование, упаковка и маркировка порошков (оформление этикеток)

Порошковую массу развешивают по 0,2 г в капсулы бумажные парафинированные или вощаные, заворачивают и складывают по 3-5 доз. Затем в количестве 10 доз порошков помещают в пакеты бумажные.

Основная этикетка «Внутреннее. Порошки». Дополнительная - «Детское».

Порошки оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

*Подлинность* К нескольким кристаллам порошка прибавляют 1-2 капли реактива Марки. Появляется красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое (морфин).

При кипячении 0,01 г порошка с 0,01 г резорцина и 1 мл хлороводородной кислоты разведенной 8,3% появляется красное окрашивание (сахар).

*Количественное определение*. Готовить «под наблюдением».

Сыпучесть.

Упаковка.

Маркировка.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

ТП 4.2 Бракераж

Порошки морфина считают забракованными при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание, однородность дозирования.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Бракераж

Наличие и правильность оформления сигнатуры

Порошки морфина считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «детское»).

**II.1.2.6.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества тритурации фенобарбитала 1:10 для приготовления порошков для внутреннего применения**

**II.1.2.6.** **1. Характеристика готового продукта**

Наименование: Тритурация фенобарбитала 1:10 для приготовления порошков для внутреннего применения.

Состав: Фенобарбитала 1,0 г

 Сахара молочного 9,0 г

Описание. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

Упаковка. В стерильные стеклянные банки из оранжевого стекла с навинчиваемыми пластмассовыми крышками с прокладками.

Хранение. Банки с тритурацией хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

Срок хранения 10 суток.

Применение. Для изготовления порошков фенобарбитала для внутреннего применения в количестве фенобарбитала менее 0,05 г на всю массу порошка.

По качеству порошки должны соответствовать требованиям действующей фармакопеи, статья ОФС.1.4.1.0010.15 Порошки.

**II.1.2. 6.2. Характеристика сырья и материалов**

**Таблица 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** (субстанции)**Фенобарбитал** **(фенобарбитал)** | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5%  |
| **Сахар молочный** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| **II. Материалы**Банки стеклянные из оранжевого стеклаКрышки навинчиваемые пластмассовыеПрокладки под крышки | ГОСТ 34036-2016,ГОСТ Р 51214-98 |  |

**II.1.2. 6.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления порошков состоит из 5 стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ. Изготовление проводят в асептических условиях в ассистентской асептической (дефектарной) комнате асептического блока с использованием стерильного вспомогательного материала.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления тритурации фенобарбитала 1:10 используют субстанции фенобарбитала, соответствующие требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C12H12N2O3. Сахар молочный (ГФ Х).

В журнале лабораторных и фасовочных работ записывают количества использованных субстанций фенобарбитала и молочного сахара на 10,0 г тритурации фенобарбитала 1:10:

|  |  |
| --- | --- |
| Количество фенобарбитала на 10 г тритурации 1:10 | 1,0 г (1000 мг) |
| Количество сахара молочного на 10 г тритурации 1:10 | 9,0 г |
| Общая масса тритурации | 10,0 г  |

*ТП 2. Приготовление тритурации*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов. Субстанции фенобарбитала и сахара молочного взвешивают на ручных весах.

Фенобарбитал представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

ТП 2.2.1. Измельчение ингредиентов

Предварительно в ступке измельчают 9,0 г сахара молочного. Измельченный сахар молочный высыпают на бумажную капсулу, оставив в ступке примерно 1,0 г.

Фенобарбитал в количестве 1,0 г помещают в ступку, измельчают и смешивают с сахаром молочным.

ТП 2.2.2. Смешивание ингредиентов

Затем порциями в 2-3 приема с бумажной капсулы добавляют отсыпанный сахар молочный, перемешивают и контролируют однородность. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

*ТП 3. Упаковка*

ТП 3.1 Упаковка и маркировка тритурации (оформление этикеток)

Тритурацию пересыпают в стерильную стеклянную банку из оранжевого стекла, закрывают навинчивающейся пластмассовой крышкой с прокладкой.

Тритурации оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

Этикетка

«Тритурация фенобарбитала 1:10 – 10,0 г

В 1 г тритурации 0,1 г фенобарбитала».

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

*Подлинность.* К 0,01 г порошка прибавляют 5-6 капель 96% этанола, 3-5 капель спиртового раствора кобальта нитрата и 1-2 капли раствора аммиака. Появляется фиолетовое окрашивание (фенобарбитал).

0,02 г порошка кипятят с 2 мл реактива Фелинга, наблюдают выпадение жёлтого осадка, переходящего в буровато-красный (сахар молочный).

*Количественное определение*. К 0,1 г порошка прибавляют 5 мл нейтрализованного по тимолфталеину 96% спирта, перемешивают 1 минуту и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до синего окрашивания (индикатор тимолфталеин)..

Содержание фенобарбитала (г) в одном грамме тритурации рассчитывают по формуле



*V* – объём 0,02 М раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование (мл)

a – навеска порошка тритурации, взятая на анализ (г).

Содержание фенобарбитала (г) в препарате (тритурации) рассчитывают по формуле

 = 

*М* – масса препарата (тритурации) =10,0 г

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

ТП 4.2 Бракераж

Тритурацию фенобарбитала 1:10 считают забракованной при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления журнала лабораторных и фасовочных работ

УМО 5.2. Бракераж

Тритурацию фенобарбитала 1:10 считают забракованной при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих записей.

**II.1.2.6. 4. Меры предосторожности**

Банки с тритурацией фенобарбитала 1:10 хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

Срок хранения 10 суток.

**II.1.2.7.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества порошков фенобарбитала**

**II.1.2.7.1. Характеристика готового продукта**

Наименование **Фенобарбитал порошки для внутреннего применения для детей**

Состав: Фенобарбитала 0,0005 г или 0,001 г или 0,003 г или 0,005 г или 0,01 г

 Сахара 0,2

Описание. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

Упаковка. Первичная - капсулы бумажные парафинированные или вощаные; вторичная - пакет бумажный. Пакет бумажный опечатан. Количество доз в пакете бумажном - 10 порошков, сложенных по 3-5 штук.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок хранения. 10 суток.

Применение. В детском возрасте ограничено

 С учетом возрастных дозировок готовим порошки по 0, 5 мг, 1 мг, 3 мг, 5 мг и 10 мг.

По качеству порошки должны соответствовать требованиям действующей фармакопеи ГФ, статья ОФС.1.4.1.0010.15 Порошки.

**II.1.2. 7.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** (субстанции)**Фенобарбитал** **(тритурация фенобарбитала 1:10, фенобарбитал субстанция)** | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5%  |
| **Сахар (сахароза, сахар свекловичный, тростниковый)** | НД производителя | Не менее99% не более 100,5% |
| **II. Материалы**Капсулы бумажные парафинированные Капсулы бумажные вощаные Пакет бумажный | ГОСТ 9569-2006 |  |

**II.1.2.7.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления порошков состоит из 5 стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ. Порошки для детей до 1 года готовят в асептических условиях.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления порошков используют тритурацию фенобарбитала 1:10 или субстанцию фенобарбитала, соответствующие требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C12H12N2O3. Сахар (сахарозу, сахар свекловичный, сахар тростниковый) (НД).

На обороте ППК выполняют следующие расчеты:

- определяют массу каждого ингредиента прописи: количество фенобарбитала на 10 порошков в зависимости от дозировки.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Дозировка фенобарбитала, мг/порошок | 0,5 мг | 1 мг | 3 мг | 5 мг | 10 мг |
| Количество фенобарбитала на 10 порошков | 5,0 мг(0,005) | 10,0 мг(0,01) | 30 мг(0,0025) | 50,0 мг(0,05) | 100 мг(0,1) |
| Количество тритурации фенобарбитала 1:10 на 10 порошков | 0,05 г | 0,1 г | 0,3 г | - | - |
| Количество фенобарбитала субстанции на 10 порошков | - | - | - | 50,0 мг(0,05) | 100 мг(0,1) |
| Количество сахара на 10 порошков | 1,95 г | 1,9 г | 1,7 г | 2,0 г | 2,0 г |
| Общая масса порошков | 2,0 г | 2,0 г | 2,0 г | 2,05 | 2,1 |
| Масса одной дозы (развеска) порошка | 0,2 г | 0,2 г | 0,2 г | 0,21 | 0,21 |

*ТП 2. Приготовление порошковой массы*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов. Тритурацию фенобарбитала 1:10, субстанцию фенобарбитала и сахар взвешивают на ручных весах.

Фенобарбитал представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

ТП 2.2.1. Измельчение ингредиентов

Предварительно в ступке измельчают сахар. Измельченный сахар высыпают на бумажную капсулу, оставив в ступке примерно 0,05 г, 0,1 г, 0,3 г, 0,05 г 0,1 г соответственно вносимой далее навеске тритурации фенобарбитала 1:10 или субстанции фенобарбитала.

ТП 2.2.2. Смешивание ингредиентов

Тритурацию фенобарбитала 1:10 или субстанцию фенобарбитала помещают в ступку и смешивают с сахаром. Затем в ступку с бумажной капсулы добавляют отсыпанный сахар, перемешивают и контролируют однородность. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

*ТП 3. Упаковка*

ТП 3.1 Дозирование, упаковка и маркировка порошков (оформление этикеток)

Порошковую массу развешивают по 0,2 г (в случае использования тритурации фенобарбитала 1:10) или по 0,21 г (в случае использования субстанции фенобарбитала) в капсулы бумажные парафинированные или вощаные, заворачивают и складывают по 3-5 доз. Помещают в пакеты бумажные.

Основная этикетка «Внутреннее. Порошки». Дополнительная - «Детское».

Порошки оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

*Подлинность*. К 0,05-0,1 г порошка прибавляют 5-6 капель 96% этанола, 3-5 капель спиртового раствора кобальта нитрата и 1-2 капли раствора аммиака. Появляется фиолетовое окрашивание (фенобарбитал).

При кипячении 0,01 г порошка с 0,01 г резорцина и 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% появляется красное окрашивание (сахар).

*Количественное определение*. К 0,5 г (0,001 г фенобарбитала) порошка прибавляют 5 мл нейтрализованного по тимолфталеину 96% спирта и титруют 0,01 М раствором натрия гидроксида до синего окрашивания (индикатор тимолфталеин).

Содержание фенобарбитала в препарате (г) рассчитывают по формуле

 = 

*V* – объём 0,01 М раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование (мл)

*a* – навеска порошка, взятая на анализ (г)

*M –* масса лекарственной формы (одного порошка) по прописи (г).

К 0,3 г (0,003 г), 0,15 г (0,005 г) или 0,1 г (0,01 г) порошка прибавляют 5 мл нейтрализованного по тимолфталеину 96% спирта и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до синего окрашивания (индикатор тимолфталеин).

Содержание фенобарбитала в препарате (г) рассчитывают по формуле

=

*V* – объём 0,02 М раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование.

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

Порошки состава Фенобарбитала 0,0005

 Сахара 0,2

готовить «под наблюдением».

*Описание.* Белый порошок.

*Качественный анализ*.

К 0,1 г порошка прибавляют 5-6 капель 96% этанола, 3-5 капель спиртового раствора кобальта нитрата и 1-2 капли раствора аммиака. Появляется фиолетовое окрашивание (фенобарбитал).

При кипячении 0,01 г порошка с 0,01 г резорцина и 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% появляется красное окрашивание (сахар).

Сыпучесть.

Упаковка. *Описание упаковки со ссылками на НД*.

Маркировка.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

ТП 4.2 Бракераж

Порошки фенобарбитала считают забракованными при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание, однородность дозирования.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Бракераж

Наличие и правильность оформления сигнатуры

Порошки фенобарбитала считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «детское»).

**II.1.2.8.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества тритурации кодеина 1:10 для приготовления порошков для внутреннего применения**

**II.1.2.8.** **1. Характеристика готового продукта**

Наименование Тритурация кодеина 1:10 для приготовления порошков для внутреннего применения.

Состав: Кодеина 1,0 г

 Сахара молочного 9,0 г

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сыпучий.

Упаковка. В стерильные стеклянные банки из оранжевого стекла с навинчиваемыми пластмассовыми крышками с прокладками.

Хранение. Банки с тритурацией хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

Срок хранения 10 суток.

Применение. Для изготовления порошков кодеина для внутреннего применения в количестве кодеина менее 0,05 г на всю массу порошка.

По качеству порошки должны соответствовать требованиям действующей фармакопеи ГФ 13, статья Порошки ОФС.1.4.1.0010.15.

**II.1.2. 8.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** (субстанции)**Кодеин** **(Кодеина основание, кодеина фосфат полугидрат)** | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5%  |
| **Сахар молочный** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| **II. Материалы**Банки стеклянные из оранжевого стеклаКрышки навинчиваемые пластмассовыеПрокладки под крышки | ГОСТ 34036-2016,ГОСТ Р 51214-98 |  |

**II.1.2. 8.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления порошков состоит из 5 стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ. Изготовление проводят в асептических условиях в ассистентской асептической (дефектарной) комнате асептического блока с использованием стерильного вспомогательного материала.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2. Подготовка сырья.

Для изготовления тритурации кодеина 1:10 используют субстанции кодеина (кодеина основание, кодеина фосфат полугидрат), соответствующие требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C18H21NO3. Сахар молочный (ГФ).

В журнале лабораторных и фасовочных работ записывают количества использованных субстанций кодеина и молочного сахара на 10,0 г тритурации кодеина 1:10:

|  |  |
| --- | --- |
| Количество кодеина на 10 г тритурации 1:10 | 1,0 г (1000 мг) |
| Количество сахара молочного на 10 г тритурации 1:10 | 9,0 г |
| Общая масса тритурации | 10,0 г  |

*ТП 2. Приготовление тритурации*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов. Субстанции кодеина и сахара молочного взвешивают на ручных весах.

Кодеин представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

ТП 2.2.1. Измельчение ингредиентов

Предварительно в ступке измельчают 9,0 г сахара молочного. Измельченный сахар молочный высыпают на бумажную капсулу, оставив в ступке примерно 1,0 г.

Кодеин в количестве 1,0 г помещают в ступку, измельчают и смешивают с сахаром молочным.

ТП 2.2.2. Смешивание ингредиентов

Затем порциями в 2-3 приема с бумажной капсулы добавляют отсыпанный сахар молочный, перемешивают и контролируют однородность. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

*ТП 3. Упаковка*

ТП 3.1 Упаковка и маркировка тритурации (оформление этикеток)

Тритурацию пересыпают в стерильную стеклянную банку из оранжевого стекла, закрывают навинчивающейся пластмассовой крышкой с прокладкой.

Тритурации оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

Этикетка

«Тритурация кодеина 1:10 – 10,0 г

В 1 г тритурации 0,1 г кодеина».

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сыпучий.

*Подлинность.* К нескольким кристаллам порошка прибавляют 1-2 капли реактива Марки. Появляется сине-фиолетовое окрашивание (кодеин).

К 0,01 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 2-3 капли кислоты хлористоводородной разведённой 8,3% и по каплям 0,5-1 мл реактива Драгендорфа. Образуется оранжевый осадок (кодеин).

0,02 г порошка кипятят с 2 мл реактива Фелинга, наблюдают выпадение жёлтого осадка, переходящего в буровато-красный (сахар молочный).

*Количественное определение*. 0,1 г порошка растворяют в 10 мл воды и титруют 0,02 М раствором кислоты хлористоводородной до розового окрашивания (индикатор метиловый красный).

Содержание кодеина (г) в одном грамме тритурации рассчитывают по формуле

 = 

*V* – объём 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, израсходованный на титрование (мл)

*a* – навеска порошка тритурации, взятая на анализ (г).

Содержание кодеина (г) в препарате (тритурации) рассчитывают по формуле

 = 

*М* – масса препарата (тритурации) =10,0 г

Сыпучесть.

Упаковка. *Описание упаковки со ссылками на НД*.

Маркировка.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

ТП 4.2 Бракераж

Тритурацию кодеина 1:10 считают забракованной при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления журнала лабораторных и фасовочных работ

УМО 5.2. Бракераж

Тритурацию кодеина 1:10 считают забракованной при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих записей.

**II.1.2.8. 4. Меры предосторожности**

Банки с тритурацией кодеина 1:10 хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

Срок хранения 10 суток.

**II.1.2.9.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества порошков кодеина**

**II.1.2.9.1. Характеристика готового продукта**

Наименование **Кодеин порошки для внутреннего применения для детей**

Состав: Кодеина 0,0005 г или 0,001 г или 0,003 г или 0,005 г или 0,01 г

 Сахара 0,2

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

Упаковка. Первичная - капсулы бумажные парафинированные или вощаные,; вторичная - пакет бумажный. Пакет бумажный опечатан. Количество доз в пакете бумажном - 10 порошков, сложенных по 3-5 штук.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок хранения. 10 суток.

Применение. Противопоказан детям до 2 лет

 С учетом возрастных дозировок готовим порошки по 0, 5 мг, 1 мг, 3 мг, 5 мг и 10 мг.

По качеству порошки должны соответствовать требованиям действующей фармакопеи ГФ, статья ОФС.1.4.1.0010.15 Порошки.

**II.1.2. 9.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** (субстанции)**Кодеин** **(тритурация кодеина 1:10)** | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5%  |
| **Сахар (сахароза, сахар свекловичный, тростниковый)** | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5% |
| **II. Материалы**Капсулы бумажные парафинированные Капсулы бумажные вощаные Пакет бумажный | ГОСТ 9569-2006 |  |

**II.1.2.9.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления порошков состоит из 5 стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонал, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления порошков используют тритурацию кодеина 1:10, соответствующие требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C18H21NO3. Сахар (сахарозу, сахар свекловичный, сахар тростниковый) (ГФ).

На обороте ППК выполняют следующие расчеты:

- определяют массу каждого ингредиента прописи: количество кодеина на 10 порошков в зависимости от дозировки.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Дозировка кодеина, мг/порошок | 0,5 мг | 1 мг | 2 мг | 3 мг | 4 мг |
| Количество кодеина на 10 порошков | 5,0 мг(0,005) | 10,0 мг(0,01) | 20 мг(0,0025) | 30,0 мг(0,05) | 40 мг(0,1) |
| Количество тритурации кодеина 1:10 на 10 порошков | 0,05 г | 0,1 г | 0,2 г | 0,3 г | 0,4 г |
| Количество сахара на 10 порошков | 1,95 г | 1,9 г | 1,8 г | 1,7 г | 1,6 г |
| Общая масса порошков | 2,0 г | 2,0 г | 2,0 г | 2,0 | 2,0 |
| Масса одной дозы (развеска) порошка | 0,2 г | 0,2 г | 0,2 г | 0,2 г | 0,2 г |

*ТП 2. Приготовление порошковой массы*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов. Тритурацию кодеина 1:10 и сахар взвешивают на листах из вощеной, парафинированной или пергаментной бумаги.

Тритурацию кодеина 1:10 в количествах 0,05 г, 0,1 г и 0,2 г, 0,3 г и 0,4 г отвешивают на ручных или электронных весах.

Кодеин представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

Сахар взвешивают в количествах 1,95 г, 1,9 г, 1,8 г, 1,7 г или 1,6 г на ручных или электронных весах.

ТП 2.2.1. Измельчение ингредиентов

Предварительно в ступке измельчают 1,95 г, 1,9 г, 1,8 г, 1,7 г или 1,6 г сахара. Измельченный сахар собирают в центр ступки с помощью целлулоидной пластинки и перпендикулярно надавливают пестиком. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

Измельченный сахар высыпают на бумажную капсулу, оставив в ступке примерно 0,05 г, 0,1 г, 0,2 г, 0,3 г или 0,4 г соответственно вносимой далее навеске тритурации кодеина 1:10.

ТП 2.2.2. Смешивание ингредиентов

Тритурацию кодеина 1:10 в количествах 0,05 г, 0,1 г, 0,2 г, 0,3 г или 0,4 г, помещают в ступку и смешивают с сахаром.

Субстанцию кодеина в количестве смешивают в ступке с сахаром.

Затем в ступку с бумажной капсулы добавляют отсыпанный сахар, перемешивают и контролируют однородность. Смесь периодически собирают в центр ступки с помощью целлулоидной пластинки и перпендикулярно надавливают пестиком. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

*ТП 3. Упаковка*

ТП 3.1 Дозирование, упаковка и маркировка порошков (оформление этикеток)

Порошковую массу развешивают по 0,2 г (в случае использования тритурации кодеина 1:10) в капсулы бумажные парафинированные, вощаные или пергаментные, заворачивают и складывают в брикеты по 3-5 доз.

Брикеты капсул в количестве 10 доз порошков помещают в пакеты бумажные.

Основная этикетка «Наружное». Дополнительная - «Детское».

Порошки оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сыпучий.

*Подлинность.* К нескольким кристаллам порошка прибавляют 1-2 капли реактива Марки. Появляется сине-фиолетовое окрашивание (кодеин).

К 0,01 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 2-3 капли хлористоводородной кислоты разведённой 8,3% и по каплям 0,5-1 мл реактива Драгендорфа. Образуется оранжевый осадок (кодеин).

0,02 г порошка кипятят с 2 мл реактива Фелинга, наблюдают выпадение жёлтого осадка, переходящего в буровато-красный (сахар молочный).

*Количественное определение*. 0,1 г порошка растворяют в 10 мл воды и титруют 0,02 М раствором хлористоводородной кислоты до розового окрашивания (индикатор метиловый красный).

Содержание кодеина (г) в одном грамме тритурации рассчитывают по формуле

 = 

*V* – объём 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, израсходованный на титрование (мл)

*a* – навеска порошка тритурации, взятая на анализ (г).

Содержание кодеина (г) в препарате (тритурации) рассчитывают по формуле

 = 

*М* – масса препарата (тритурации) =10,0 г

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

Сыпучесть.

Упаковка. *Описание упаковки со ссылками на НД*.

Маркировка.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

ТП 4.2 Бракераж

Порошки кодеина считают забракованными при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание, однородность дозирования.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Бракераж

Наличие и правильность оформления сигнатуры

Порошки кодеина считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «детское»).

**II.1.2.10.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества тритурации эфедрина 1:10 для приготовления порошков для внутреннего применения**

**II.1.2.10.** **1. Характеристика готового продукта**

Наименование: Тритурация эфедрина 1:10 для приготовления порошков для внутреннего применения.

Состав: Эфедрина 1,0 г

 Сахара молочного 9,0 г

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сыпучий.

Упаковка. В стерильные стеклянные банки из оранжевого стекла с навинчиваемыми пластмассовыми крышками с прокладками.

Хранение. Банки с тритурацией хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

Срок хранения 10 суток.

Применение. Для изготовления порошков эфедрина для внутреннего применения в количестве эфедрина менее 0,05 г на всю массу порошка.

По качеству порошки должны соответствовать требованиям действующей фармакопеи ГФ, статья ОФС.1.4.1.0010.15 Порошки.

**II.1.2. 10.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** (субстанции)**Эфедрин (эфедрина гидрохлорид)** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| **Сахар молочный** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| **II. Материалы**Банки стеклянные из оранжевого стеклаКрышки навинчиваемые пластмассовые Прокладки под крышки | ГОСТ 34036-2016,ГОСТ Р 51214-98 |  |

**II.1.2. 10.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления порошков состоит из 5 стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ. Изготовление проводят в асептических условиях в ассистентской асептической (дефектарной) комнате асептического блока с использованием стерильного вспомогательного материала.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления тритурации эфедрина 1:10 используют субстанции эфедрина гидрохлорида, соответствующие требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C10H15NO. Сахар молочный (ГФ).

В журнале лабораторных и фасовочных работ записывают количества использованных субстанций эфедрина и молочного сахара на 10,0 г тритурации эфедрина 1:10:

|  |  |
| --- | --- |
| Количество эфедрина гидрохлорида на 10 г тритурации 1:10 | 1,0 г (1000 мг) |
| Количество сахара молочного на 10 г тритурации 1:10 | 9,0 г |
| Общая масса тритурации | 10,0 г  |

*ТП 2. Приготовление тритурации*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов. Субстанции эфедрина гидрохлорида и сахара молочного взвешивают на ручных весах.

Эфедрин представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком игольчатый мелкокристаллический порошок.

ТП 2.2.1. Измельчение ингредиентов

Предварительно в ступке измельчают 9,0 г сахара молочного. Измельченный сахар молочный высыпают на бумажную капсулу, оставив в ступке примерно 1,0 г.

Эфедрин в количестве 1,0 г помещают в ступку, измельчают и смешивают с сахаром молочным.

ТП 2.2.2. Смешивание ингредиентов

Затем порциями в 2-3 приема с бумажной капсулы добавляют отсыпанный сахар молочный, перемешивают и контролируют однородность. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

*ТП 3. Упаковка*

ТП 3.1 Упаковка и маркировка тритурации (оформление этикеток)

Тритурацию пересыпают в стерильную стеклянную банку из оранжевого стекла, закрывают навинчивающейся пластмассовой крышкой с прокладкой.

Тритурации оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

Этикетка

«Тритурация эфедрина 1:10 – 10,0 г

В 1 г тритурации 0,1 г эфедрина г/хл».

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

*Подлинность.* К 0,02 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 1 каплю 0,1 М раствора натрия гидроксида, 0,5 мл раствора нингидрина и нагревают до кипения. Появляется сине-фиолетовое окрашивание (эфедрин).

Растворяют 0,5-1,0 г порошка в 1 мл воды, прибавляют 2 капли раствора меди сульфата и 3-4 капли раствора натрия гидроксида. Появляется фиолетово-синее окрашивание. Затем прибавляют 0,5-1 мл хлороформа или эфира и взбалтывают. Органический слой окрашивается в красно-фиолетовый цвет (эфедрин).

К 0,02-0,05 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 5 капель кислоты азотной разведённой и 5 капель раствора серебра нитрата. Выпадает белый осадок, растворимый в растворе аммиака (хлорид-ион).

0,02 г порошка кипятят с 2 мл реактива Фелинга, наблюдают выпадение жёлтого осадка, переходящего в буровато-красный (сахар молочный).

*Количественное определение*. 0,1 г порошка растворяют в 3-5 мл воды, прибавляют 3-4 капли раствора индикатора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную разведённую 30% до жёлто-зелёного окрашивания и тируют 0,02 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания осадка.

Содержание эфедрина гидрохлорида (г) в одном грамме тритурации рассчитывают по формуле

 = 

*V* – объём 0,02 М раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование (мл)

*a* – навеска порошка тритурации, взятая на анализ (г).

Содержание эфедрина гидрохлорида (г) в препарате (тритурации) рассчитывают по формуле

=

 Сыпучесть.

Упаковка.

Маркировка.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

ТП 4.2 Бракераж

Тритурацию эфедрина 1:10 считают забракованной при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание, однородность дозирования.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления журнала лабораторных и фасовочных работ

УМО 5.2. Бракераж

Тритурацию эфедрина 1:10 считают забракованной при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих записей.

**II.1.2.6. 4. Меры предосторожности**

Банки с тритурацией эфедрина 1:10 хранятся в условиях и по правилам хранения вместе с основной АФС, из которой изготовлена тритурация. Банка опечатана. В защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°С.

Срок хранения 10 суток.

**II.1.2.7.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества порошков эфедрина**

**II.1.2.7.1. Характеристика готового продукта**

Наименование **Эфедрин порошки для внутреннего применения для детей**

Состав: Эфедрина 0,0025 г или 0,005 г или 0,010 г или 0,012 г или 0,015 г

 Сахара 0,2

Готовить «под наблюдением».

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

Упаковка. Первичная - капсулы бумажные парафинированные или вощаные,; вторичная - пакет бумажный. Пакет бумажный опечатан. Количество доз в пакете бумажном - 10 порошков, сложенных по 3-5 штук.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок хранения. 10 суток.

Применение. Противопоказан детям до года.

С учетом возрастных дозировок готовим порошки по 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 12 мг и 15 мг.

По качеству порошки должны соответствовать требованиям действующей фармакопеи ГФ, статья ОФС.1.4.1.0010.15 Порошки.

**II.1.2. 7.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** (субстанции)**Эфедрин** **(тритурация эфедрина 1:10, эфедрина гидрохлорид субстанция)** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5%  |
| **Сахар (сахароза, сахар свекловичный, тростниковый)** | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| **II. Материалы**Капсулы бумажные парафинированные Капсулы бумажные вощаные Пакет бумажный | ГОСТ 9569-2006 |  |

**II.1.2.7.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления порошков состоит из 5 стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонал, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления порошков используют тритурацию эфедрина 1:10 или субстанцию эфедрина гидрохлорида, соответствующие требованиям НД. Брутто-формула C10H15NO. Сахар (сахарозу, сахар свекловичный, сахар тростниковый) (ГФ).

На обороте ППК выполняют следующие расчеты:

- определяют массу каждого ингредиента прописи: количество эфедрина на 10 порошков в зависимости от дозировки.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Дозировка эфедрина, мг/порошок | 2,5 мг | 5 мг | 10 мг | 12 мг | 15 мг |
| Количество эфедрина на 10 порошков | 25,0 мг(0,025) | 50,0 мг(0,05) | 100 мг(0,1) | 120,0 мг(0,12) | 150 мг(0,15) |
| Количество тритурации эфедрина 1:10 на 10 порошков | 0,25 г | - | - | - | - |
| Количество эфедрина гидрохлорида субстанции на 10 порошков | - | 0,05 г | 0,1 г | 0,12 г | 0,15 г |
| Количество сахара на 10 порошков | 1,75 г | 2,0 г | 2,0 г | 2,0 г | 2,0 г |
| Общая масса порошков | 2,0 г | 2,05 г | 2,1 г | 2,12 г | 2,15 г |
| Масса одной дозы (развеска) порошка | 0,2 г | 0,21 г | 0,21 г | 0,21 г | 0,22 г |

*ТП 2. Приготовление порошковой массы*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов. Тритурацию эфедрина 1:10, субстанцию эфедрина гидрохлорида и сахар взвешивают на ручных весах.

Эфедрин представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком игольчатый мелкокристаллический порошок.

ТП 2.2.1. Измельчение ингредиентов

Предварительно в ступке измельчают сахар. Измельченный сахар высыпают на бумажную капсулу, оставив в ступке примерно 0,25 г, 0,05 г, 0,1 г, 0,12 г, 0,15 г соответственно вносимой далее навеске тритурации эфедрина 1:10 или субстанции эфедрина гидрохлорида.

ТП 2.2.2. Смешивание ингредиентов

Тритурацию эфедрина 1:10 или субстанцию эфедрина гидрохлорида смешивают в ступке с сахаром.

Затем в ступку с бумажной капсулы добавляют отсыпанный сахар, перемешивают и контролируют однородность. При просмотре с расстояния 25 см в положении сидя не должно обнаруживаться видимых частиц, блесток и неоднородностей по цвету.

*ТП 3. Упаковка*

ТП 3.1 Дозирование, упаковка и маркировка порошков (оформление этикеток)

Порошковую массу развешивают по 0,2 г (в случае использования тритурации эфедрина 1:10) или по 0,21 или 0,22 г (в случае использования субстанции эфедрина гидрохлорида) в капсулы бумажные парафинированные или вощаные, заворачивают и складывают по 3-5 доз. Капсулы в количестве 10 доз помещают в пакеты бумажные.

Основная этикетка «Внутреннее. Порошки». Дополнительная - «Детское».

Порошки оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание. Белый мелкокристаллический порошок, однородный, без запаха, сладкого вкуса, сыпучий.

*Подлинность.* К 0,1 г порошка прибавляют 0,5 мл воды, 1 каплю 0,1 М раствора натрия гидроксида, 0,5 мл раствора нингидрина и нагревают до кипения. Появляется сине-фиолетовое окрашивание (эфедрин).

При кипячении 0,01 г порошка с 0,01 г резорцина и 1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% появляется красное окрашивание (сахар).

Количественное определение. Готовить «под наблюдением».

Сыпучесть.

Упаковка. *Описание упаковки со ссылками на НД*.

Маркировка.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

ТП 4.2 Бракераж

Порошки эфедрина считают забракованными при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание, однородность дозирования.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Бракераж

Наличие и правильность оформления сигнатуры

Порошки эфедрина считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «детское»).

**II.2. РАСТВОРЫ И КАПЛИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ ДЛЯ ДЕТЕЙ**

**II.2.1.** *Растворы и капли для приема внутрь как лекарственная форма. Особенности состава, технологии, качества капель, применяемых в педиатрической практике*

Растворы – жидкая лекарственная форма (ЖЛФ), получаемая растворением жидких, твердых или газообразных веществ в соответствующем растворителе или смеси взаимосмешивающихся растворителей с образованием гомогенных дисперсных систем (ОФС.1.4.1.0011.15).

К растворам относятся следующие лекарственные формы (ЛФ): собственно растворы, капли, микстуры, ароматные воды, сиропы, концентраты для приготовления растворов.

По способу применения различают растворы: для приема внутрь, наружного и местного применения. В зависимости от природы растворителя различают водные и неводные растворы.

Растворы для приема внутрь – растворы, содержащие одно или несколько АФС, растворенных в соответствующем растворителе. При применении в педиатрической практике, в зависимости от возраста ребенка, растворы для приема внутрь дозируют ложками (чайными, десертными, столовыми).

Капли – ЖЛФ, содержащая одно или несколько АФС, растворенных в соответствующем растворителе, дозируемая каплями с помощью специального приспособления (капельница, пипетка и другие). Капли предполагают общий объем ЛФот 5 мл (чаще 10 мл) до 30 мл.

В качестве основного растворителя для изготовления водных растворов для внутреннего применения используют воду очищенную. При отсутствии в рецепте или требовании растворителя, а также при указании в качестве растворителя «вода», используется вода очищенная (ФС.2.2.0020.15). В соответствии с требованиями Приказа Минздрава РФ № 751н водные растворы изготавливаются массо-объемным методом. При изготовлении ЖЛФ с водной дисперсионной средой в первую очередь отмеривается рассчитанный объем воды (или ее часть), а затем растворяются порошкообразные АФС. Для ускорения растворения АФС могут применяться нагревание раствора, перемешивание и другие вспомогательные операции.

При изготовлении капель, с целью сохранения объема и концентрации, может применяться метод вытеснения. Для этого АФС растворяются в части воды очищенной, полученный раствор фильтруется через промытый водой фильтр. Оставшееся количество воды фильтруется через тот же фильтр до получения заданного объема раствора.

Для детей младшего возраста пероральный путь введения ЛП, как удобный, простой, безболезненный, является наиболее предпочтительным. В соответствии с требованиями ВОЗ, детям в возрасте до трех лет более физиологично (удобно для проглатывания) применение жидких лекарственных препаратов.

ЛФ аптечного изготовления, предназначенные для лечения новорожденных детей и детей до 1 года, изготавливаются в асептических условиях. К изготовлению ЛФ в асептических условиях предъявляются требования, направленные на сведение к минимуму риска загрязнения микроорганизмами и механическими частицами. В НД на ЛП для детей могут быть введены более строгие нормы: в 1 г (мл) препаратов для детей от 0 до 1 года содержание аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) – не более 50 – при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococccus aureus; в 1 г (мл) для препаратов для детей старше 1 года содержание аэробных микроорганизмов и 50 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) – не более 500 – при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococccus aureus (ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота).

ЛФ, предназначенные для лечения новорожденных детей и детей до 1 года, в зависимости от свойств входящих АФС делятся на две группы: стерилизуемые в конечной упаковке и изготовленные в асептических условиях на стерильном растворителе.

Так как возможность термической стерилизации ЖЛФ требует экспериментального изучения, в данных Методических указаниях предлагается использовать стерильный растворитель. Стерилизация воды очищенной проводится термическим методом насыщенным паром под давлением (автоклавирование).

При изготовлении ЛП для детей соблюдается санитарный режим в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек).

 **II.2.2.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества капель для приема внутрь для детей в условиях аптек**

**II.2.2.1. Характеристика готового продукта**

Наименование: **Этосуксимид (Ethosuximide) раствор для приема внутрь для детей**

*Состав*: Этосуксимид 1,5 (г)

 Вода очищенная до 30 мл

*Описание*. Бесцветный прозрачный раствор.

*Примечание:* для детей в возрасте до 1 года вода очищенная должна быть предварительно простерилизована. Рекомендуемые нормы по микробиологической чистоте на препараты для детей регламентированы ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота.

*Упаковка*. Флакон марки стеклянный ОС-1, укупоренный полиэтиленовой прокладкой и навинчиваемой пластмассовой крышкой или флакон стеклянный НС-1, укупоренный резиновой пробкой и металлическим колпачком под обкатку (для детей в возрасте до 1 года).

Флакон опечатан.

*Хранение*. При комнатной температуре в защищенном от света месте, срок хранения 10 суток.

*Применение*. Противоэпилептические средства.

РД в растворе = 250 мг в 5 мл (чайная ложка)

По качеству растворы для приема внутрь должны соответствовать требованиям действующей ГФ.

**II.2.2.1.1. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативнаядокументация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё**Этосуксимид  | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| Вода очищенная | Актуальная ФС  |  |
| Вода очищенная стерилизованная | Актуальная ФС |  |
| **II. Материалы**Флаконы стеклянные ОС-1Прокладки полиэтиленовыеПробки пластмассовые навинчиваемыеФлаконы стеклянные НС-1Пробки резиновыеКолпачки металлические | ГОСТ 34036-2016,ГОСТ Р 51214-98 |  |

**II.2.2. 1.2. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления раствора для применения внутрь состоит из следующих стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала, вспомогательных материалов, оборудования, упаковочной тары и укупорочных материалов.

Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ (приказ МЗ РФ от 26.10.2015 N 751н).

Растворы для приема внутрь для новорожденных детей и детей до 1 года готовят в асептических условиях. *Возможность термической стерилизации раствора указанного состава требует дополнительных исследований.*

Вспомогательные материалы, весы, разновесы, подставку обрабатывают и стерилизуют в соответствии с действующим приказом МЗ РФ (приказ Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017)).

ВР 1.2 Подготовка сырья и растворителя.

На обороте паспорта письменного контроля (ППК), в соответствии с указанием индивидуальной прописи, выполняют следующие расчеты: определяют массу этосуксимида и объем воды очищенной.

Для изготовления раствора для приема внутрь используют субстанцию этосуксимида и воду очищенную. Субстанция этосуксимида соответствует требованиям –НД.

Брутто-формула C7H11NO2.

Вода очищенная соответствует требованиям ФС.2.2.0020.15 Вода очищенная. Стерилизацию воды очищенной проводят в соответствии с требованиями ФС.1.1.0016.15. Стерилизацию насыщенным паром осуществляют при температуре 120 – 122 0 С под давлением 120 кПа в паровых стерилизаторах (автоклавах). Время стерилизации при объеме до 100 мл составляет 8 мин.

*ТП 2. Изготовление раствора*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов и отмеривание растворителя.

Этосуксимид отвешивают на ручных (или аналитических) весах.

Этосуксимид представляет собой белый или почти белый порошок или восковидную массу. Легко растворим в воде. Хранят в плотно укупоренной таре.

Воду очищенную отмеривают цилиндром соответствующей вместимости.

ТП 2.2 Растворение ингредиентов

Этосуксимид помещают в подставку, в которую предварительно отмеривают воду очищенную в объеме около половины от рассчитанного количества, перемешивают, растворяют, добавляют оставшийся объем воды очищенной.

ТП 2.3 Очистка раствора от механических включений

Полученный раствор фильтруют во флакон для отпуска с помощью стеклянной воронки через рыхлый тампон ваты или фильтровальную бумагу (если капли для приема внутрь предназначены для ребенка в возрасте до 1 года).

*ТП 3. Дозирование и упаковка раствора*

ТП 3.1 В случае, если раствор изготовлен в объеме, соответствующем нескольким дозам, то производят их дозирование цилиндром во флаконы для отпуска в объеме, соответствующем прописи.

ТП 3.2 Упаковка и маркировка раствора для приема внутрь (оформление этикеток)

Растворы для приема внутрь упаковывают в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы». Растворы для приема внутрь помещают для отпуска в стеклянные флаконы ОС-1, укупоривают полиэтиленовыми прокладками и пластмассовыми крышками или в стеклянные флаконы НС-1 и укупоривают резиновыми пробками и металлическими колпачками под обкатку.

Маркировку растворов для внутреннего применения проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0001.15. Растворы для приема внутрь оформляют к отпуску согласно действующим правилам оформления ЛП в аптеках. Основная этикетка «Внутреннее. Микстура». Дополнительная этикетка – «Детское» или «Для новорожденного».

*ТП 4. Контроль качества и бракераж готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

*Описание*. Бесцветная прозрачная жидкость без механических включений.

*Подлинность*. 1) 0,005% раствор препарата в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты имеет максимум поглощения при длине волны 244±2 нм.

2) К 2 мл препарата прибавляют 2 мл раствора едкого натра, при нагревании выделяется газ, окрашивающий красную лакмусовую бумагу в синий цвет

3) 1 мл препарата выпаривают на водяной бане досуха. Прибавляют к остатку 2-3 капли спиртового раствора кобальта нитрата и 1 каплю спиртового раствора аммиака. Появляется фиолетовое окрашивание.

*Объем содержимого упаковки*

*Отсутствие механических включений*

*Количественное определение*. 0,5 мл препарата помещают в коническую колбу емкостью 50 мл, прибавляют 3 мл 0,1М раствора серебра нитрата, 3-4 капли раствора индикатора бромтимолового синего и титруют 0,1 М раствором едкого натра до зеленовато-голубого окрашивания. Содержание этосукцимида в препарате в граммах рассчитывают по формуле

Х =$\frac{0,0141×V×30}{0,5}$ ,

где

V – объем 0,1 М раствора едкого натра, израсходованный на титрование, мл.

*Упаковка.*

*Маркировка*.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток (требует дополнительного изучения).

ТП 4.2 Бракераж

Растворы для приема внутрь считают забракованным при несоответствии показателей: подлинность и/или количественное содержание, прозрачность, объем содержимого упаковки, отсутствие механических включений.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления Сигнатуры

УМО 5.3. Бракераж

Растворы для приема внутрь считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «Детское» или «Для новорожденного»).

**II.2.2.2. Характеристика готового продукта**

Наименование:

**Дименгидринат (Dimenhydrinate) раствор для приема внутрь для детей**

*Состав*: Дименгидринат 75 мг

 Вода очищенная 30 мл

Готовить «под наблюдением».

*Описание*. Бесцветный прозрачный раствор.

*Примечание:* Рекомендуемые нормы по микробиологической чистоте на препараты для детей регламентированы ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота.

*Упаковка*. Флакон марки стеклянный ОС-1, укупоренный полиэтиленовой прокладкой и навинчиваемой пластмассовой крышкой.

*Хранение*. При комнатной температуре в защищенном от света месте, срок хранения 10 суток (требует дополнительного изучения).

*Применение*. Противорвотные средства. Н1- антигистаминовые средства.

***Противопоказания:*** детский возраст (до 2 лет).

РД в растворе = 12,5 мг в 5 мл (чайная ложка)

По качеству растворы для приема внутрь должны соответствовать требованиям действующей ГФ.

**II.2.2.2.1. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативнаядокументация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** Дименгидринат  | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| Вода очищенная | Актуальная ФС |  |
| **II. Материалы**Флаконы стеклянные ОС-1Прокладки полиэтиленовыеПробки пластмассовые навинчиваемые | ГОСТ 34036-2016,ГОСТ Р 51214-98 |  |

**II.2.2. 2.2. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления раствора для внутреннего применения состоит из следующих стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала, вспомогательных материалов, оборудования, упаковочной тары и укупорочных материалов.

Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ (приказ Минздрава России от 26.10.2015 N 751н).

Вспомогательные материалы, весы, разновесы, подставку обрабатывают и стерилизуют в соответствии с действующим приказом МЗ РФ (приказ Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017)).

ВР 1.2 Подготовка сырья и растворителя.

На обороте ППК, в соответствии с указанием индивидуальной прописи, выполняют следующие расчеты: определяют массу дименгидрината и объем воды очищенной.

Для изготовления раствора для приема внутрь используют субстанцию дименгидрината и воду очищенную.

Брутто-формула C24H28ClN5O3.

Вода очищенная соответствует требованиям ФС.2.2.0020.15 Вода очищенная.

*ТП 2. Изготовление раствора*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов и отмеривание растворителя.

Дименгидринат отвешивают на ручных (или аналитических) весах.

Дименгидринат представляет собой белый порошок.

Воду очищенную отмеривают цилиндром соответствующей вместимости.

ТП 2.2 Растворение ингредиентов

Дименгидринат помещают в поставку, в которую предварительно отмеривают воду очищенную в объеме около половины от рассчитанного количества, перемешивают, растворяют, добавляют оставшийся объем воды очищенной.

ТП 2.3 Очистка раствора от механических включений

Полученный раствор фильтруют во флакон для отпуска с помощью стеклянной воронки через рыхлый тампон ваты.

*ТП 3. Дозирование и упаковка раствора*

ТП 3.1 В случае, если раствор изготовлен в объеме, соответствующем нескольким дозам, то производят их дозирование цилиндром во флаконы для отпуска в объеме, соответствующем прописи.

ТП 3.2 Упаковка и маркировка раствора для приема внутрь (оформление этикеток)

Растворы для приема внутрь упаковывают в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы». Растворы для приема внутрь помещают для отпуска в стеклянные флаконы ОС-1, укупоривают полиэтиленовыми прокладками и пластмассовыми крышками.

 Маркировку раствора для внутреннего применения проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0001.15. Растворы для приема внутрь оформляют к отпуску согласно действующим правилам оформления лекарственных препаратов в аптеках. Основная этикетка «Внутреннее. Микстура». Дополнительная этикетка – «Детское».

*ТП 4. Контроль качества и бракераж готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

*Описание*. Бесцветная прозрачная жидкость без механических включений

*Подлинность* 1 мл лекарственного препарата выпаривают на водяной бане в фарфоровой чашке досуха. Прибавляют 10 капель хлористоводородной кислоты, 10 капель пергидроля и смесь выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 1-2 каплями раствора аммиака. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

К 5 каплям лекарственной формы добавляют 2-3 капли разведённой хлористоводородной кислоты и 2 капли реактива Драгендорфа. Выпадает оранжевый осадок.

*Объем* содержимого упаковки

*Отсутствие механических включений*

*Количественное определение.* К 2 мл горячего раствора прибавляют 4 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, 1 мл разведенной азотной кислоты, взбалтывают. Через 1 минуту прибавляют 0,5 мл раствора железоаммониевых квасцов и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,1 моль/л раствора тиоцианата аммония до розовато-желтого окрашивания раствора.

Расчет содержания дименгидрината в препарате проводят в граммах по формуле:

$$Х=\frac{0,04769×(4-V)×V\_{ЛФ}}{2}$$

V – объем 0,1 моль/л раствора тиоцината аммония, затраченный на титрование, мл

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

*Упаковка.*

*Маркировка.*

*Хранение*. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток (требует дополнительного изучения).

 ТП 4.2 Бракераж

Растворы для приема внутрь считают забракованным при несоответствии показателей: подлинность и/или количественное содержание, прозрачность, цветность, значение рН, объем содержимого упаковки, отсутствие механических включений.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Бракераж

Растворы для приема внутрь считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «Детское»).

**II.2.2.3. Характеристика готового продукта**

Наименование: **Морфин (Morphine) капли для приема внутрь для детей**

*Состав*: Морфина гидрохлорид 0,001 (г)

 Вода очищенная 10 мл

*Описание*. Бесцветный прозрачный раствор.

*Примечание:* Рекомендуемые нормы по микробиологической чистоте на препараты для детей регламентированы ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота.

*Упаковка*. Флакон марки стеклянный ОС-1, укупоренный полиэтиленовой прокладкой и навинчиваемой пластмассовой крышкой.

Флакон опечатан.

*Хранение*. При комнатной температуре в защищенном от света месте, срок хранения 10 суток (требует дополнительного изучения).

*Применение*. Опиоидные ненаркотические анальгетики

***Противопоказания:*** детский возраст (до 2 лет).

РД капель = 100 мкг в 20 каплях (1 мл)

По качеству капли для приема внутрь должны соответствовать требованиям действующей ГФ.

**II.2.2.2.1. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативнаядокументация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** Морфин гидрохлорид | НД производителя. | Не менее 99% не более 100,5% |
| Вода очищенная | Актуальная ФС |  |
| **II. Материалы**Флаконы стеклянные ОС-1Прокладки полиэтиленовыеПробки пластмассовые навинчиваемые | ГОСТ 34036-2016,ГОСТ Р 51214-98 |  |

**II.2.2. 2.2. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления капель для применения внутрь состоит из следующих стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала, вспомогательных материалов, оборудования, упаковочной тары и укупорочных материалов.

Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ (приказ Минздрава России от 26.10.2015 N 751н).

Вспомогательные материалы, весы, разновесы, подставку обрабатывают и стерилизуют в соответствии с действующим приказом МЗ РФ (приказ Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)»).

ВР 1.2 Подготовка сырья и растворителя.

На обороте ППК, в соответствии с указанием индивидуальной прописи, выполняют следующие расчеты: определяют массу морфина гидрохлорида и объем воды очищенной.

Для изготовления капель для приема внутрь используют субстанцию морфина гидрохлорида и воду очищенную.

Брутто-формула C17H19NO3 .

Вода очищенная соответствует требованиям ФС.2.2.0020.15 Вода очищенная.

*ТП 2. Изготовление капель*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов и отмеривание растворителя.

Морфина гидрохлорид отвешивают на ручных (или аналитических) весах.

Морфина гидрохлорид представляет собой белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, слегка желтеющий при хранении. Растворим в воде (1,0 (г) в 17,5 мл воды или 0,5 мл кипящей воды).

Воду очищенную отмеривают цилиндром соответствующей вместимости.

ТП 2.2 Растворение ингредиентов, очистка капель от механических включений

При изготовлении капель малых объемов (до 10 мл) используется метод вытеснения, который объединяет растворение ингредиента и очистку капель от механических примесей. Морфина гидрохлорид помещают в подставку, в которую предварительно отмеривают воду очищенную в объеме около половины от рассчитанного объема (5 мл), перемешивают, растворяют. Фильтруют полученный раствор во флакон для отпуска с помощью стеклянной воронки через рыхлый тампон ваты, предварительно промытый водой очищенной, взятой сверх объема раствора. Промывают фильтр водой, добавляя оставшееся количество растворителя – воды очищенной (5 мл).

*ТП 3. Дозирование и упаковка капель*

ТП 3.1 В случае, если капли сделаны в объеме, соответствующем нескольким дозам, то метод вытеснения не используется, производят дозирование цилиндром во флаконы для отпуска в объеме, соответствующем прописи.

ТП 3.2 Упаковка и маркировка капель для приема внутрь (оформление этикеток)

Капли для приема внутрь упаковывают в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы».

Капли для приема внутрь помещают для отпуска в стеклянные флаконы ОС-1, укупоривают полиэтиленовыми прокладками и пластмассовыми крышками.

 Маркировку капель для внутреннего применения проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы».

Капли оформляют к отпуску согласно действующим правилам оформления лекарственных препаратов в аптеках. Основная этикетка «Внутреннее. Капли». Дополнительная этикетка – «Детское».

*ТП 4. Контроль качества и бракераж готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

*Описание.* Бесцветная прозрачная жидкость без механических включений.

*Подлинность* 0,01% водный раствор морфина гидрохлорида имеет максимум поглощения при 285 нм

- 1 мл капель помещают в выпарительную чашку и выпаривают на водяной бане досуха. Прибавляют по каплям реактив Марки. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

- 1 мл капель помещают в выпарительную чашку, выпаривают на водяной бане досуха. Прибавляют по каплям реактив Фреде. Появляется фиолетовая окраска, переходящая в синюю, при стоянии - в зеленую.

- К 1 мл препарата прибавляют по каплям реактив Драгендорфа. Образуется желто-оранжевый осадок.

- К 1 мл препарата прибавляют 5 капель разведенной азотной кислоты и 5 капель раствора серебра нитрата. Выпадает белый осадок.

*Прозрачность*

*Объем содержимого упаковки*

*Отсутствие механических включений*

*Количественное определение.*  1). 5 мл препарата помещают в колбу емкостью 50 мл, прибавляют 10 мл спирто-хлороформной смеси, нейтрализованной по фенолфталеину, и титруют 0,01 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор фенолфталеин).

2). 5 мл препарата помещают в колбу емкостью 50 мл, прибавляют 3-4 капли индикатора бромфенолового синего, по каплям уксусную кислоту разведенную до желто-зеленого окрашивания и титруют 0,01 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания осадка.

Содержание морфина гидрохлорида в лекарственном препарате в граммах рассчитывают по формуле

Х =$\frac{0,003759×V×10}{5}$ = 0,007518×V,

 Где

V – объем 0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,01 М раствора серебра нитрата, израсходованные на титрование, мл

3). Измеряют оптическую плотность препарата при длине волны 285 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Повторяют такое же измерение с 0,01% раствором ВСО морфина гидрохлорида. Раствор сравнения – вода.

Содержание морфина гидрохлорида в препарате в граммах рассчитывают по формуле

$Х=\frac{А\_{1}×0,01×10}{А\_{0}×0.01}$=$\frac{А\_{1}×10}{А\_{0}}$

А1 - оптическая плотность испытуемого раствора,

А0 - оптическая плотность раствора ВСО морфина гидрохлорида.

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

*Упаковка.*

*Маркировка.*

*Хранение*. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток (требует дополнительного изучения).

ТП 4.2 Бракераж

Капли для приема внутрь считают забракованным при несоответствии показателей: подлинность и/или количественное содержание, прозрачность, объем содержимого упаковки, отсутствие механических включений.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления Сигнатуры

УМО 5.3. Бракераж

Капли для приема внутрь считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «Детское»).

**II.2.2.4. Характеристика готового продукта**

Наименование: **Эфедрин (Ephedrine) капли для приема внутрь для детей**

*Состав*: Эфедрина гидрохлорид 100 мг

 Вода очищенная 10 мл

*Описание*. Бесцветный прозрачный раствор горького вкуса.

*Примечание:* для детей в возрасте до 1 года вода очищенная должна быть предварительно простерилизована. Рекомендуемые нормы по микробиологической чистоте на препараты для детей регламентированы ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота.

*Упаковка*. Флакон марки стеклянный ОС-1, укупоренный полиэтиленовой прокладкой и навинчиваемой пластмассовой крышкой или флакон стеклянный НС-1, укупоренный резиновой пробкой и металлическим колпачком под обкатку (для детей в возрасте до 1 года).

Флакон не опечатан.

*Хранение*. При комнатной температуре в защищенном от света месте, срок хранения 10 суток (требует дополнительного изучения).

*Применение*. Адрено- и симпатомиметики (альфа-,бета-). Гипертензивные средства.

РД капель = 0,5 мг в 1 капле

По качеству капли для приема внутрь должны соответствовать требованиям действующей ГФ.

**II.2.2.1.1. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативнаядокументация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** Эфедрина гидрохлорид  | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5% |
| Вода очищенная | Актуальная ФС |  |
| Вода очищенная стерилизованная | Актуальная ФС  |  |
| **II. Материалы**Флаконы стеклянные ОС-1Прокладки полиэтиленовыеПробки пластмассовые навинчиваемыеФлаконы стеклянные НС-1Пробки резиновыеКолпачки металлические | ГОСТ 34036-2016,ГОСТ Р 51214-98 |  |

**II.2.2. 1.2. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления капель для применения внутрь состоит из следующих стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала, вспомогательных материалов, оборудования, упаковочной тары и укупорочных материалов.

Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ (приказ Минздрава России от 26.10.2015 N 751н).

Капли для приема внутрь для детей до 1 года готовят в асептических условиях. Возможность термической стерилизации раствора указанного состава требует дополнительных исследований.

Вспомогательные материалы, весы, разновесы, подставку обрабатывают и стерилизуют в соответствии с действующим приказом МЗ РФ (приказ Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017)).

ВР 1.2 Подготовка сырья и растворителя.

На обороте ППК, в соответствии с указанием индивидуальной прописи, выполняют следующие расчеты: определяют массу эфедрина гидрохлорида и объем воды очищенной.

Для изготовления капель для приема внутрь используют субстанцию массу эфедрина гидрохлорида и очищенную.

Брутто-формула C10H15NO.

Вода очищенная соответствует требованиям ФС.2.2.0020.15 Вода очищенная.

Стерилизацию воды очищенной проводят в соответствии с требованиями ФС.1.1.0016.15 Стерилизация. Стерилизацию насыщенным паром осуществляют при температуре 120 – 122 0 С под давлением 120 кПа в паровых стерилизаторах (автоклавах). Время стерилизации при объеме растворителя до 100 мл составляет 8 мин.

*ТП 2. Изготовление капель*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов и отмеривание растворителя.

Эфедрина гидрохлорид отвешивают на ручных (или аналитических) весах.

Эфедрина гидрохлорид представляет собой белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок горького вкуса. Легко растворим в воде (1:5).

Воду очищенную отмеривают цилиндром соответствующей вместимости.

ТП 2.2 Растворение ингредиентов, очистка капель от механических включений

При изготовлении капель малых объемов (до 10 мл) используется метод вытеснения, который объединяет растворение ингредиента и очистку капель от механических примесей. Эфедрина гидрохлорид помещают в подставку, в которую предварительно отмеривают воду очищенную в объеме около половины от рассчитанного количества (5 мл), перемешивают, растворяют. Фильтруют полученный раствор во флакон для отпуска с помощью стеклянной воронки через рыхлый тампон ваты, предварительно промытый водой очищенной, взятой сверх объема раствора. Промывают фильтр водой, добавляя оставшееся количество растворителя – воды очищенной (5 мл).

Если капли для приема внутрь предназначены для ребенка в возрасте до 1 года, то в качестве фильтрующего материала используют не вату, а фильтровальную бумагу.

*ТП 3. Дозирование и упаковка капель*

ТП 3.1 В случае, если капли сделаны в объеме, соответствующем нескольким дозам, то производят их дозирование цилиндром во флаконы для отпуска в объеме, соответствующем прописи.

ТП 3.2 Упаковка и маркировка капель для приема внутрь (оформление этикеток)

Капли для приема внутрь упаковывают в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы». Капли для приема внутрь помещают для отпуска в стеклянные флаконы ОС-1, укупоривают полиэтиленовыми прокладками и пластмассовыми крышками или в стеклянные флаконы НС-1 и укупоривают резиновыми пробками и металлическими колпачками под обкатку.

Маркировку капель для внутреннего применения проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы». Капли оформляют к отпуску согласно действующим правилам оформления лекарственных препаратов в аптеках. Основная этикетка «Внутреннее. Капли». Дополнительная этикетка – «Детское» или «Для новорожденного».

*ТП 4. Контроль качества и бракераж готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

Описание

*Подлинность* 1. К 5 мл анализируемого препарата прибавляют 0,1 мл раствора меди сульфата и по каплям раствор натрия гидроксида до появления синего окрашивания. При взбалтывании раствора с 1 мл эфира, эфирный слой окрашивается в фиолетово-красный цвет.

2. К 5 мл препарата прибавляют 2-3 капли хлористоводородной кислоты разведенной и 1 мл раствора пикриновой кислоты. Образуется желтый осадок.

3. К 1 мл препарата прибавляют 5 капель азотной кислоты разведенной и 5 капель раствора серебра нитрата. Выпадает белый осадок, растворимый в растворе аммиака.

*Прозрачность*

*Объем содержимого упаковки*

*Отсутствие механических включений*

*Количественное определение.*  0,5 мл препарата помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 3-4 капли индикатора бромфенолового синего и уксусную кислоту разведенную до желто-зеленого окрашивания раствора. Титруют 0,01 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания осадка. Содержание эфедрина гидрохлорида в препарате рассчитывают в граммах по формуле

Х =$\frac{0,002017×V×10}{0,5}$ ,

где

V - объем 0,01 М раствора серебра нитрата, затраченный на определение, мл.

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

Упаковка.

Маркировка.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток (требует дополнительного изучения).

ТП 4.2 Бракераж

Капли для приема внутрь считают забракованным при несоответствии показателей: подлинность и/или количественное содержание, прозрачность, объем содержимого упаковки, отсутствие механических включений.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления сигнатуры

УМО 5.3. Бракераж

Капли для приема внутрь считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «Детское» или «Для новорожденного»).

**II.2.2.5. Характеристика готового продукта**

Наименование:

**Кодеин (Codeine) раствор для приема внутрь для детей**

*Состав*: Кодеин 0,1 (г)

 Вода очищенная 100 мл

*Описание*. Бесцветный прозрачный раствор, горького вкуса.

*Примечание:* Рекомендуемые нормы по микробиологической чистоте на препараты для детей регламентированы ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота.

*Упаковка*. Флакон марки стеклянный ОС-1, укупоренный полиэтиленовой прокладкой и навинчиваемой пластмассовой крышкой.

*Хранение*. При комнатной температуре в защищенном от света месте, срок хранения 10 суток (требует дополнительного изучения).

*Применение*. Противокашлевые средства. Опиоидные ненаркотические анальгетики.

***Противопоказания:*** детский возраст (до 2 лет).

РД в растворе = 5 мг в 5 мл (чайная ложка)

По качеству растворы для приема внутрь должны соответствовать требованиям действующей ГФ.

**II.2.2.2.1. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативнаядокументация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** Кодеин  | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5% |
| Вода очищенная | Актуальная ФС |  |
| **II. Материалы**Флаконы стеклянные ОС-1Прокладки полиэтиленовыеПробки пластмассовые навинчиваемые | ГОСТ 34036-2016,ГОСТ Р 51214-98 |  |

**II.2.2. 2.2. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления раствора для внутреннего применения состоит из следующих стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонала, вспомогательных материалов, оборудования, упаковочной тары и укупорочных материалов.

Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ.

Вспомогательные материалы, весы, разновесы, подставку обрабатывают и стерилизуют в соответствии с действующим приказом МЗ РФ (приказ Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017)).

ВР 1.2 Подготовка сырья и растворителя.

На обороте ППК, в соответствии с указанием индивидуальной прописи, выполняют следующие расчеты: определяют массу кодеина и объем воды очищенной.

Для изготовления раствора для приема внутрь используют субстанцию кодеина и воду очищенную.

Брутто-формула C18H21NO3 .

Вода очищенная соответствует требованиям ФС.2.2.0020.15 Вода очищенная.

*ТП 2. Изготовление раствора*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов и отмеривание растворителя.

Кодеин отвешивают на ручных (или аналитических) весах.

Кодеин представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. На воздухе выветривается. Медленно и мало растворим в холодной воде, хорошо растворим в горячей воде.

Воду очищенную отмеривают цилиндром соответствующей вместимости.

ТП 2.2 Растворение ингредиентов

Кодеин помещают в поставку, в которую предварительно отмеривают воду очищенную в объеме около половины от рассчитанного количества, перемешивают, растворяют, добавляя оставшийся объем воды очищенной.

ТП 2.3 Очистка раствора от механических включений

Полученный раствор фильтруют во флакон для отпуска с помощью стеклянной воронки через рыхлый тампон ваты.

*ТП 3. Дозирование и упаковка раствора*

ТП 3.1 В случае, если раствор изготовлен в объеме, соответствующем нескольким дозам, то производят их дозирование цилиндром во флаконы для отпуска в объеме, соответствующем прописи.

ТП 3.2 Упаковка и маркировка раствора для приема внутрь (оформление этикеток)

Растворы для приема внутрь упаковывают в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы». Растворы для приема внутрь помещают для отпуска в стеклянные флаконы ОС-1, укупоривают полиэтиленовыми прокладками и пластмассовыми крышками.

 Маркировку раствора для внутреннего применения проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0001.15. Растворы для приема внутрь оформляют к отпуску согласно действующим правилам оформления лекарственных препаратов в аптеках. Основная этикетка «Внутреннее. Микстура». Дополнительная этикетка – «Детское».

*ТП 4. Контроль качества и бракераж готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

*Описание* Бесцветная прозрачная жидкость без механических включений.

*Подлинность* 5 мл препарата помещают в выпарительную чашку, выпаривают досуха на водяной бане. Прибавляют несколько капель реактива Марки. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

5 мл препарата подкисляют хлористоводородной кислотой разведенной до кислой реакции среды и прибавляют 1 мл реактива Драгендорфа. Образуется оранжевый осадок.

*Прозрачность*

*Объем содержимого упаковки*

*Отсутствие механических включений*

*Количественное определение* 5 мл препарата помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1-2 капли индикатора метилового красного и титруют 0,02 М раствором хлористоводородной кислоты до розового окрашивания. Содержание кодеина в препарате в граммах (Х) рассчитывают по формуле

Х =$\frac{0,006379×V×100}{5}$ ,

где

V- объем 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты, затраченный на определение, мл

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

*Упаковка.*

*Маркировка.*

*Хранение*. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток (требует дополнительного изучения).

 ТП 4.2 Бракераж

Растворы для приема внутрь считают забракованным при несоответствии показателей: подлинность и/или количественное содержание, прозрачность, цветность, значение рН, объем содержимого упаковки, отсутствие механических включений.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления Сигнатуры

УМО 5.3. Бракераж

Растворы для приема внутрь считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «Детское»).

**II.3.**  **СУППОЗИТОРИИ**

**II.3.1.** *Суппозитории как лекарственная форма. Особенности состава, технологии, качества суппозиториев, применяемых в педиатрии*

Ректальные ЛФ имеют большое значение в педиатрии. Однако следует учитывать, что прямая кишка у детей нежная и недостаточно приспособлена для абсорбции действующих веществ - они могут нарушить ее слизистую оболочку и привести к эрозии. Активные субстанции в значительно большей концентрации, по сравнению с пероральным введением, сразу попадают в кровь ребенка. Лечебный эффект возрастает, но при этом и увеличивается вероятность побочных действий.

К ректальным ЛФ относятся суппозитории, капсулы, микроклизмы, мази, пенные аэрозоли, однако для экстемпорального изготовления наиболее пригодны ректальные суппозитории.

Суппозитории - твердая при комнатной температуре дозированная ЛФ, содержащая одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе, предназначенная для введения в полости тела и расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела.

Суппозитории обладают преимуществами, присущими ректальному способу введения: быстрота всасывания, удобство назначения, возможность мягкого воздействия на общий и местный патологический процесс.

Различают суппозитории общего и локального действия. Общего действия рассчитаны на быстрое всасывание действующих ингредиентов. Суппозитории местного действия применяют главным образом с целью воздействия препарата на тот или иной воспалительный процесс в rectum.

В форме детских суппозиториев широко применяются лекарственные вещества различных фармакологических групп: гормоны, витамины, антибиотики, сульфаниламиды, спазмолитики, анальгетики, антипиретики, транквилизаторы, противоаллергические препараты и др.

В то же время суппозитории как ЛФ имеют свои специфические недостатки:

• необходимость строгого соблюдения условий хранения (температура среды, влажность);

• четко выраженная зависимость процессов абсорбции лекарственных веществ от их физико-химических свойств и природы основы;

• трудности в варьировании дозировок ЛС;

• психологическая сторона вопроса: не все дети способны смириться с приемом этой лекарственной формы.

Суппозитории в аптеках можно готовить методом ручного формования (выкатывания) и выливания. Однако из-за отсутствия форм для выливания суппозитории изготавливают методом ручного формования на основе масла какао.

**II.3.2.** **Инструкция по приготовлению и контролю качества суппозиториев в условиях аптек**

**II.3.2.1. Характеристика готового продукта**

Суппозитории

Наименование **Диазепам суппозитории ректальные**

Состав: Диазепам 0,001 или 0,0025 или 0,005 или 0,01

 Масло какао 1,0

Описание. Белые или белые с желтоватым оттенком гладкие суппозитории формы конуса, однородные на продольном срезе.

Упаковка. Первичная - капсулы пергаментные; вторичная - коробка. Коробка опечатана. Количество доз в коробке - 10 суппозиториев.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте, срок хранения 10 суток.

Применение. В возрасте 1–12 месяцев – по 250 мкг/кг 2 раза в день, детям в возрасте 1–5 лет – по 2,5 мг 2 раза в день, детям в возрасте 5–12 лет – по 5 мг 2 раза в день; детям в возрасте 12–18 лет – по 10 мг 2 раза в день

По качеству суппозитории должны соответствовать требованиям ГФ 13: ОФС.1.4.1.0013.15.

**II.3.2.1.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** Диазепам  | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5% |
| Масло какао | НД производителя  |  |
| **II. Материалы**Капсулы пергаментныеКоробки картонные, пакеты бумажные  | ГОСТ 1341-97 |  |

**II.3.2.1.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления суппозиториев методом выкатывания (ручного формования) состоит из следующих стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонал, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ. Суппозитории для детей до 1 года готовят в асептических условиях.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, стекло пилюльной машинки, деревянную дощечку, резак, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления суппозиториев используют субстанции диазепама, соответствующие требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C16H13ClN2O. Масло какао (ГФ Х).

На обороте ППК выполняют следующие расчеты:

- определяют массу каждого ингредиента прописи: количество диазепама на 10 суппозиториев в зависимости от дозировки. По ГФ 13 масса одного суппозитория для детей должна быть в пределах 0,5-1,5.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Дозировка диазепама, мг/суппозиторий | 1 мг | 2,5 мг | 5 мг | 10 мг |
| Количество диазепама на 10 суппозиториев | 10 мг(0,01) | 25 мг(0,025) | 50 мг(0,05) | 100 мг(0,1) |
| Количество масла какао на 10 суппозиториев | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Общая масса суппозиториев | 10,01  | 10,02 | 10,05 | 10,1 |

*ТП 2. Приготовление суппозиториев*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов.

Масло какао взвешивают на листах вощеной, парафинированной или пергаментной бумаги.

Для облегчения работы с масло какао его перед отвешиванием измельчают (на терке), предварительно выдержав в холодильнике: при этом повышается хрупкость и облегчается измельчение.

Диазепам отвешивают на ручных весах (если есть, то на аналитических).

Диазепам представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте. Поэтому его вводят в основу по типу суспензии, измельчив в ступке с 1 кап масла подсолнечного.

ТП 2.2 Смешивание ингредиентов

Диазепам помещают в ступку, капают 1 кап растительного масла, измельчают. Затем добавляют измельченное масло какао.

ТП 2.3 Получение суппозиторной массы

Измельченную основу смешивают с измельченным диазепамом сначала с помощью целлулоидной пластинки до получения грубодисперсной смеси. Затем массу уминают пестиком до получения однородного не липкого отстающего от стенок ступки и пестика теста.

Для придания массе пластичности добавляют небольшое количество безводного ланолина.

Изготовленную суппозиторную массу с помощью листа пергаментной бумаги сжимают в комок и взвешивают. Полученный результат указывают на обратной стороне рецепта или сигнатуры и в ППК.

ТП 2.4 Выкатывание стержня

Взвешенную массу переносят на стеклянную пластину пилюльной машинки, покрытую пергаментной бумагой, и с помощью дощечки формируют цилиндрический стержень или брусок.

Длину бруска (стержня) устанавливают по пилюльному ножу, на котором отсчитывают определенное число делений, обычно равное удвоенному числу прописанных суппозиториев (при изготовлении 10 суппозиториев число делений – 20). Края бруска (стержня) должны ограничиваться равными параллельными друг другу плоскостями.

*ТП 3. Дозирование и упаковка суппозиториев*

ТП 3.1 Разрезание стержня, выкатывание суппозиториев

Брусок (стержень) помещают на резак пилюльной машинки, слегка надавливают дощечкой, делая насечки. Брусок (стержень) по насечкам (меткам) разрезают лезвием или скальпелем на отдельные дозы (порции).

Поверхность разреза бруска (стержня) должна быть однородной. «Мраморная» структура указывает на плохо размешанную массу. Такую массу размешивают вторично.

С помощью дощечки пилюльной машинки возвратно-поступательными движениями из порций массы выкатывают суппозитории конусовидной формы (наиболее простая форма для выкатывания).

Готовые суппозитории должны иметь одинаковую величину и форму, поэтому сначала выкатывают все суппозитории, относящиеся к одному рецепту, а потом заворачивают.

ТП 3.2 Упаковка и маркировка суппозиториев (оформление этикеток)

Суппозитории заворачивают в тонкую пергаментную бумагу. Помещают в коробку. Основная этикетка «Наружное». Дополнительная - «Детское».

Суппозитории оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

 *Описание*. Суппозитории желтоватого цвета

*Подлинность* УФ-спектры поглощения растворов препарата и ВСО, приготовленных для количественного определения должны иметь максимумы поглощения при одних и тех же длинах волн (241±2 нм, 284±2 нм, 359±2 нм).

4 суппозитория по 0,001 или 3 суппозитория по 0,0025 или 2 суппозитория по 0,005 или 1 суппозиторий по 0,01 г помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5-10 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают на льду до застывания основы и фильтруют водный слой через плотный ватный тампон или плотный бумажный фильтр. К 3 мл фильтрата прибавляют реактив Драгендорфа. Образуется оранжевый осадок.

Небольшое количество суппозитория помещают на медную проволоку и вносят в пламя спиртовки. Наблюдают зеленое или сине-зеленое окрашивание пламени.

 *Однородность массы*

*Количественное определение* 8 суппозиториев по 0,001 г или 3 суппозитория по 0,0025 г или 2 суппозитория по 0,005 г или 1 суппозиторий по 0,01 г помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, нагревают на водяной бане до расплавления основы, взбалтывают в течение 3-х минут при периодическом подогревании, охлаждают на льду до застывания основы. Фильтруют раствор через плотный бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Таким же образом повторяют извлечение еще раз. Колбу с оставшейся массой промывают 25 мл 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты, присоединяя промывные воды к основному фильтрату. Объем раствора в колбе доводят до метки 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при выбранной длине волны в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ВСО диазепама. В качестве раствора сравнения принимают 0,1 М раствор кислоты хлороводородной. Содержание диазепама в одной свече в граммах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{А\_{1}×а\_{0}×100×1×100}{А\_{0}×100×100×10×n}=\frac{А\_{1}×а\_{0}}{А\_{0}×10×n}$$

А1 - оптическая плотность испытуемого раствора

А0 - оптическая плотность раствора ВСО диазепама

а0 – навеска диазепама, взятая для приготовления раствора ВСО.

n – количество суппозиториев, взятое на анализ.

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

Примечание. Приготовление раствора ВСО диазепама. Около 0,1 г (точная масса) диазепама растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки.

Срок хранения раствора 1 месяц.

*Упаковка.*

*Маркировка.*

*Хранение*. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности суппозиториев 10 суток.

 ТП 4.2 Бракераж

Суппозитории считают забракованным при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание, однородность дозирования.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления сигнатуры

УМО 5.2. Бракераж

Суппозитории считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «детское»).

**II.3.2.2.1. Характеристика готового продукта**

Суппозитории

Наименование **Морфин, суппозитории ректальные**

Состав: Морфина гидрохлорид 0,001 или 0,00025 или 0,0005

 Масло какао 1,0

Описание. Белые или белые с желтоватым оттенком гладкие суппозитории конусовидной формы однородные на продольном срезе.

Упаковка. Первичная - капсулы пергаментные; вторичная - коробка (пакет бумажный). Коробка (пакет) опечатана. Количество доз в коробке (пакете) - 10 суппозиториев.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте, срок хранения 10 суток.

Применение. Детям до 2 лет не назначают.

 С учетом возрастных дозировок готовим суппозитории по 250 мкг, 500 мкг и 1 мг.

По качеству суппозитории должны соответствовать требованиям действующей ГФ.

**II.3.2.2.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** Морфина гидрохлорид  | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5% |
| Масло какао | НД производителя |  |
| Вода очищенная  | Актуальная ФС  |  |
| **II. Материалы**Капсулы пергаментныеКоробки картонные, пакеты бумажные  | ГОСТ 1341-97 |  |

**II.3.2.2.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления суппозиториев методом выкатывания (ручного формования) состоит из следующих стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонал, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, стекло пилюльной машинки, деревянную дощечку, резак, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления суппозиториев используют субстанции Морфина гидрохлорид, соответствующие требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C17H20ClNO3, 3H2O. Масло какао (ГФ Х).

На обороте ППК выполняют следующие расчеты:

- определяют массу каждого ингредиента прописи: количество морфина гидрохлорида на 10 суппозиториев в зависимости от дозировки. По ГФ 13 масса одного суппозитория для детей должна быть в пределах 0,5-1,5

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Дозировка Морфина гидрохлорида, мг/суппозиторий | 1 мг | 500 мкг | 250 мкг |
| Количество Морфина гидрохлорида на 10 суппозиториев | 10 мг(0,01) | 5 мг(0,005) | 2,5 мг(0,0025) |
| Количество масла какао на 10 суппозиториев | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Общая масса суппозиториев | 10,0  | 10,0 | 10,0 |

*ТП 2. Приготовление суппозиториев*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов.

Масло какао взвешивают на листах вощеной, парафинированной или пергаментной бумаги.

Для облегчения работы с масло какао его перед отвешиванием измельчают (на терке), предварительно выдержав в холодильнике: при этом повышается хрупкость и облегчается измельчение.

Морфина гидрохлорид отвешивают на аналитических весах.

Морфина гидрохлорид представляет собой белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок; слегка желтеющий или сереющий при хранении. Медленно растворим в воде, трудно растворим в спирте (1:50). Поэтому его вводят в основу по типу эмульсии, растворив в ступке в 1 кап воды очищенной.

ТП 2.2 Смешивание ингредиентов

В ступку капают 1 кап воды очищенной, растворяют морфина гидрохлорид. Затем добавляют измельченное масло какао.

ТП 2.3 Получение суппозиторной массы

Измельченную основу смешивают с раствором морфина гидрохлорида сначала с помощью целлулоидной пластинки до получения грубодисперсной смеси. Затем массу уминают пестиком до получения однородного не липкого отстающего от стенок ступки и пестика теста.

Для придания массе пластичности добавляют небольшое количество безводного ланолина.

Изготовленную суппозиторную массу с помощью листа пергаментной бумаги сжимают в комок и взвешивают. Полученный результат указывают на обратной стороне рецепта, сигнатуры и в паспорте.

ТП 2.4 Выкатывание стержня

Взвешенную массу переносят на стеклянную пластину пилюльной машинки, покрытую пергаментной бумагой, и с помощью дощечки формируют цилиндрический стержень или брусок.

Длину бруска (стержня) устанавливают по пилюльному ножу, на котором отсчитывают определенное число делений, обычно равное удвоенному числу прописанных суппозиториев (при изготовлении 10 суппозиториев число делений – 20). Края бруска (стержня) должны ограничиваться равными параллельными друг другу плоскостями.

*ТП 3. Дозирование и упаковка суппозиториев*

ТП 3.1 Разрезание стержня, выкатывание суппозиториев

Брусок (стержень) помещают на резак пилюльной машинки, слегка надавливают дощечкой, делая насечки. Брусок (стержень) по насечкам (меткам) разрезают лезвием или скальпелем на отдельные дозы (порции).

Поверхность разреза бруска (стержня) должна быть однородной. «Мраморная» структура указывает на плохо размешанную массу. Такую массу размешивают вторично.

С помощью дощечки пилюльной машинки возвратно-поступательными движениями из порций массы выкатывают суппозитории в форме конуса (наиболее простая форма для выкатывания).

Готовые суппозитории должны иметь одинаковую величину и форму, поэтому сначала выкатывают все суппозитории, относящиеся к одному рецепту, а потом заворачивают.

ТП 3.2 Упаковка и маркировка суппозиториев (оформление этикеток)

Суппозитории заворачивают в тонкую пергаментную бумагу. Помещают в коробку. Основная этикетка «Наружное». Дополнительные: «Детское» «Обращаться с осторожностью». Суппозитории оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

 *Описание.* Суппозитории желтоватого цвета.

*Подлинность* 2 суппозитория по 0,001 г или 4 суппозитория по 0,0005 г, или 8 суппозиториев по 0,00025 г помещают в колбу емкостью 100 мл, прибавляют 10 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают на льду до застывания основы. Фильтруют раствор через плотный комок ваты или через плотный бумажный фильтр.

Раствор имеет максимум поглощения при длине волны 285±2 нм.

- 2 мл фильтрата выпаривают в фарфоровой чашке на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 3-4 капли реактива Марки, появляется красно-фиолетовая окраска, переходящая в сине-фиолетовую.

- 2 мл фильтрата выпаривают в фарфоровой чашке на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 3-4 капли реактива Фреде. Появляется фиолетовая окраска, переходящая в синюю и в зеленую.

- 2 мл фильтрата помещают в пробирку, прибавляют 2-3 капли хлористоводородной кислоты разведенной и реактив Драгендорфа. Выпадает желто-оранжевый осадок.

- 2 мл фильтрата дают положительную реакцию на хлориды.

*Однородность массы*

*Количественное определение* 3 суппозитория по 0,001 г или 7 суппозиториев по 0,0005 г или 10 суппозиториев по 0,00025 г морфина гидрохлорида помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления основы, тщательно взбалтывают, охлаждают на льду. Прибавляют 2-3 капли индикатора бромфенолового синего, разведенную уксусную кислоту до желто-зеленого окрашивания и титруют 0,01 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания осадка. Содержание морфина гидрохлорида в одном суппозитории в граммах рассчитывают по формуле

Х =$\frac{0,003759×V}{n}$ ,

где

 V – объем 0,01 М раствора серебра нитрата, израсходованный на титрование, мл

n – количество суппозиториев, взятых на анализ.

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

*Упаковка.*

*Маркировка.*

*Хранение*. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности суппозиториев 10 суток.

 ТП 4.2 Бракераж

Суппозитории считают забракованным при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Наличие и правильность оформления сигнатуры

УМО 5.2. Бракераж

Суппозитории считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «детское»).

**II.3.2.3.1. Характеристика готового продукта**

Суппозитории

Наименование **Клобазам суппозитории ректальные**

Состав: Клобазам 0,005

 Масло какао 1,0

Описание. Белые или белые с желтоватым оттенком гладкие суппозитории конусовидной формы однородные на продольном срезе.

Упаковка. Первичная - капсулы пергаментные; вторичная - коробка (пакет бумажный). Коробка не опечатана. Количество доз в коробке (пакете) - 10 суппозиториев.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте, срок хранения 10 суток.

Применение. Детям в возрасте до 3 лет препарат не назначают

 После регистрации субстанции возможно изготовление суппозиториев 5 мг/суппозиторий

По качеству суппозитории должны соответствовать требованиям действущей ГФ.

**II.3.2.3.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** Клобазам  | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5% |
| Масло какао | НД производителя  |  |
| **II. Материалы**Капсулы пергаментныеКоробки картонные, пакеты бумажные  | ГОСТ 1341-97 |  |

**II.3.2.3.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления суппозиториев методом выкатывания (ручного формования) состоит из следующих стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонал, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, стекло пилюльной машинки, деревянную дощечку, резак, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления суппозиториев используют субстанцию Клобазама, соответствующую требованиям НД. Брутто-формула C₁₆H₁₃ClN₂O₂. Масло какао.

На обороте ППК выполняют следующие расчеты:

- определяют массу каждого ингредиента прописи: количество Клобазама на 10 суппозиториев. По ГФ 13 масса одного суппозитория для детей должна быть в пределах 0,5-1,5

|  |  |
| --- | --- |
| Дозировка Клобазама, мг/суппозиторий | 5 мг |
| Количество Клобазама на 10 суппозиториев | 50 мг (0,05) |
| Количество масла какао на 10 суппозиториев | 10,0 |
| Общая масса суппозиториев | 10,05 |

*ТП 2. Приготовление суппозиториев*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов.

Масло какао взвешивают на листах вощеной, парафинированной или пергаментной бумаги.

Для облегчения работы с масло какао его перед отвешиванием измельчают (на терке), предварительно выдержав в холодильнике: при этом повышается хрупкость и облегчается измельчение.

Клобазам отвешивают на ручных весах (если есть, то на аналитических).

Клобазам представляет собой белый кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, растворим в спирте. Поэтому его вводят в основу по типу суспензии, измельчив в ступке с 1 кап масла подсолнечного.

ТП 2.2 Смешивание ингредиентов

Клобазам помещают в ступку, капают 1 кап растительного масла, измельчают. Затем добавляют измельченное масло какао.

ТП 2.3 Получение суппозиторной массы

Измельченную основу смешивают с измельченным клобазамом сначала с помощью целлулоидной пластинки до получения грубодисперсной смеси. Затем массу уминают пестиком до получения однородного не липкого отстающего от стенок ступки и пестика теста.

Для придания массе пластичности добавляют небольшое количество безводного ланолина.

Изготовленную суппозиторную массу с помощью листа пергаментной бумаги сжимают в комок и взвешивают. Полученный результат указывают на обратной стороне рецепта и в паспорте.

ТП 2.4 Выкатывание стержня

Взвешенную массу переносят на стеклянную пластину пилюльной машинки, покрытую пергаментной бумагой, и с помощью дощечки формируют цилиндрический стержень или брусок.

Длину бруска (стержня) устанавливают по пилюльному ножу, на котором отсчитывают определенное число делений, обычно равное удвоенному числу прописанных суппозиториев (при изготовлении 10 суппозиториев число делений – 20). Края бруска (стержня) должны ограничиваться равными параллельными друг другу плоскостями.

*ТП 3. Дозирование и упаковка суппозиториев*

ТП 3.1 Разрезание стержня, выкатывание суппозиториев

Брусок (стержень) помещают на резак пилюльной машинки, слегка надавливают дощечкой, делая насечки. Брусок (стержень) по насечкам (меткам) разрезают лезвием или скальпелем на отдельные дозы (порции).

Поверхность разреза бруска (стержня) должна быть однородной. «Мраморная» структура указывает на плохо размешанную массу. Такую массу размешивают вторично.

С помощью дощечки пилюльной машинки возвратно-поступательными движениями из порций массы выкатывают суппозитории в форме конуса (наиболее простая форма для выкатывания).

Готовые суппозитории должны иметь одинаковую величину и форму, поэтому сначала выкатывают все суппозитории, относящиеся к одному рецепту, а потом заворачивают.

ТП 3.2 Упаковка и маркировка суппозиториев (оформление этикеток)

Суппозитории заворачивают в тонкую пергаментную бумагу. Помещают в коробку. Основная этикетка «Наружное». Дополнительные: «Детское».

Суппозитории оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

 *Описание*. Суппозитории желтоватого цвета

*Подлинность* Раствор, приготовленный для количественного определения должен иметь максимум поглощения, при длине волны 232±2 нм.

Небольшое количество суппозитория помещают на медную проволоку и вносят в пламя спиртовки. Наблюдают зеленое или сине-зеленое окрашивание пламени.

*Однородность массы*

*Количественное определение.* Один суппозиторий помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл спирта, нагревают на водяной бане при температуре 500 до расплавления, взбалтывают в течение 3-х минут при периодическом подогревании, охлаждают на льду до застывания основы. Фильтруют раствор через плотный бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Таким же образом повторяют извлечение еще раз. Колбу с оставшейся массой промывают 25 мл спирта, присоединяя промывные воды к основному фильтрату. Объем раствора в колбе доводят до метки тем же спиртом. 5 мл разведения переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят тем же спиртом до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 232 нм.

В качестве раствора сравнения используют спирт.

Содержание клоназепама в одной свече в граммах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{А\_{}×100×50}{1380\_{}×5×100}=\frac{А\_{}×10}{1380}$$

А - оптическая плотность испытуемого раствора

1380 - удельный показатель поглощения клобазама в спиртовом растворе при длине волны 232 нм.

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

*Упаковка.*

*Маркировка.*

*Хранение.* При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

 ТП 4.2 Бракераж

Суппозитории считают забракованным при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание, однородность дозирования.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Бракераж

Суппозитории считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «детское»).

**II.3.2.4.1. Характеристика готового продукта**

Суппозитории

Наименование **Клоназепам, суппозитории ректальные**

Состав: Клоназепам 0,0005

 Масло какао 1,0

Описание. Белые с желтоватым оттенком гладкие суппозитории в форме конуса однородные на продольном срезе.

Упаковка. Первичная - капсулы пергаментные; вторичная - коробка. Коробка не опечатана. Количество доз в коробке (пакете) - 10 суппозиториев.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте, срок хранения 10 суток.

Применение. Новорожденные и до 1 года: 0,1 – 1 мг в сутки. 1-5 лет доза = 1,5-3 мг в сутки.6-16 лет СД 3-6 мг в сутки. Суточная доза делится на 3 приема.

По качеству суппозитории должны соответствовать требованиям действующей ГФ.

**II.3.2.4.2. Характеристика сырья и материалов**

**Таблица 3**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** Клоназепам | НД производителя  | Не менее 99% не более 100,5% |
| Масло какао | НД производителя  |  |
| **II. Материалы**Капсулы пергаментныеКоробки картонные, пакеты бумажные  | ГОСТ 1341-97 |  |

**II.3.2.4.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления суппозиториев методом выкатывания (ручного формования) состоит из следующих стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонал, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ. Суппозитории для детей до 1 года готовят в асептических условиях.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, стекло пилюльной машинки, деревянную дощечку, резак, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления суппозиториев используют субстанции Клоназепама, соответствующие требованиям НД. Брутто-формула C₁₅H₁₀ClN₃O₃. Масло какао.

На обороте ППК выполняют следующие расчеты:

- определяют массу каждого ингредиента прописи: количество Клоназепама на 10 суппозиториев в зависимости от дозировки. По ГФ 13 масса одного суппозитория для детей должна быть в пределах 0,5-1,5.

|  |  |
| --- | --- |
| Дозировка Клоназепама, мг/суппозиторий | 0,5 мг |
| Количество Клоназепам на 10 суппозиториев | 5 мг (0,005) |
| Количество масла какао на 10 суппозиториев | 10,0 |
| Общая масса суппозиториев | 10,05 |

*ТП 2. Приготовление суппозиториев*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов.

Масло какао взвешивают на листах вощеной, парафинированной или пергаментной бумаги.

Для облегчения работы с масло какао его перед отвешиванием измельчают (на терке), предварительно выдержав в холодильнике: при этом повышается хрупкость и облегчается измельчение.

Клоназепам отвешивают на ручных весах (если есть, то на аналитических).

Клоназепам представляет собой светло-желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, плохо растворим в спирте и хлороформе. Поэтому его вводят в основу по типу суспензии, измельчив в ступке с 1 кап масла подсолнечного.

ТП 2.2 Смешивание ингредиентов

Клоназепам помещают в ступку, капают 1 кап растительного масла, измельчают. Затем добавляют измельченное масло какао.

ТП 2.3 Получение суппозиторной массы

Измельченную основу смешивают с измельченным клоназепамом сначала с помощью целлулоидной пластинки до получения грубодисперсной смеси. Затем массу уминают пестиком до получения однородного не липкого отстающего от стенок ступки и пестика теста.

Для придания массе пластичности добавляют небольшое количество безводного ланолина.

Изготовленную суппозиторную массу с помощью листа пергаментной бумаги сжимают в комок и взвешивают. Полученный результат указывают на обратной стороне рецепта и в ППК

ТП 2.4 Выкатывание стержня

Взвешенную массу переносят на стеклянную пластину пилюльной машинки, покрытую пергаментной бумагой, и с помощью дощечки формируют цилиндрический стержень или брусок.

Длину бруска (стержня) устанавливают по пилюльному ножу, на котором отсчитывают определенное число делений, обычно равное удвоенному числу прописанных суппозиториев (при изготовлении 10 суппозиториев число делений – 20). Края бруска (стержня) должны ограничиваться равными параллельными друг другу плоскостями.

*ТП 3. Дозирование и упаковка суппозиториев*

ТП 3.1 Разрезание стержня, выкатывание суппозиториев

Брусок (стержень) помещают на резак пилюльной машинки, слегка надавливают дощечкой, делая насечки. Брусок (стержень) по насечкам (меткам) разрезают лезвием или скальпелем на отдельные дозы (порции).

Поверхность разреза бруска (стержня) должна быть однородной. «Мраморная» структура указывает на плохо размешанную массу. Такую массу размешивают вторично.

С помощью дощечки пилюльной машинки возвратно-поступательными движениями из порций массы выкатывают суппозитории в форме конуса (наиболее простая форма для выкатывания).

Готовые суппозитории должны иметь одинаковую величину и форму, поэтому сначала выкатывают все суппозитории, относящиеся к одному рецепту, а потом заворачивают.

ТП 3.2 Упаковка и маркировка суппозиториев (оформление этикеток)

Суппозитории заворачивают в тонкую пергаментную бумагу. Помещают в коробку. Основная этикетка «Наружное». Дополнительные: «Детское» или «Для новорожденного».

Суппозитории оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

 *Описание.* Суппозитории желтоватого цвета

*Подлинность.* Раствор, приготовленный для количественного определения имеет максимум поглощения, совпадающий с максимумами раствора ВСО клоназепама (274±2 нм).

2 суппозитория помещают в колбу емкостью 50 мл, прибавляют 5-10 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают на льду до застывания основы и фильтруют водный слой через плотный ватный тампон или плотный бумажный фильтр. К 3 мл фильтрата прибавляют реактив Драгендорфа. Образуется оранжевый осадок.

Небольшое количество суппозитория помещают на медную проволоку и вносят в пламя спиртовки. Наблюдают зеленое или сине-зеленое окрашивание пламени.

 *Однородность массы*

*Количественное определение.* Один суппозиторий помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, нагревают на водяной бане до расплавления, взбалтывают в течение 3-х минут при периодическом подогревании, охлаждают на льду до застывания основы. Фильтруют раствор через плотный бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Таким же образом повторяют извлечение еще раз. Колбу с оставшейся массой промывают 25 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, присоединяя промывные воды к основному фильтрату. Объем раствора в колбе доводят до метки 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при выбранной длине волны (274 нм).

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ВСО клоназепама. В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Содержание клоназепама в одной свече в граммах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{А\_{1}×а\_{0}×100×1}{А\_{0}×100×100}=\frac{А\_{1}×а\_{0}}{А\_{0}×100}$$

А1 - оптическая плотность испытуемого раствора

А0 - оптическая плотность раствора ВСО

а0 – навеска клоназепама, взятая для приготовления раствора ВСО.

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

Примечание.

Приготовление раствора ВСО клоназепама. Около 0,05 г (точная масса) клоназепама растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора той же кислотой до метки.

Срок хранения раствора ВСО 1 месяц.

*Упаковка.*

*Маркировка.*

*Хранение.* При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности суппозиториев 10 суток.

 ТП 4.2 Бракераж

Суппозитории считают забракованным при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание, однородность дозирования.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Бракераж

Суппозитории считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «детское», «для новорожденного»).

**II.3.2.5.1. Характеристика готового продукта**

Суппозитории

Наименование **Гиосцина бутилбромид, суппозитории ректальные**

Состав: Гиосцина бутилбромид 0,005

 Масло какао 1,0

Описание. Белые или белые с желтоватым оттенком гладкие суппозитории конусовидной формы, однородные на продольном срезе.

Упаковка. Первичная - капсулы пергаментные; вторичная - коробка. Коробка не опечатана. Количество доз в коробке - 10 суппозиториев.

Хранение. При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте, срок хранения 10 суток.

Применение. Дети старше 6 лет: ректально по 1-2 суппозитория 3-5 раз в сутки

По качеству суппозитории должны соответствовать требованиям действующей ГФ.

**II.3.2.5.2. Характеристика сырья и материалов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование сырья, полупродуктов | Нормативно – техническая документация | Содержание основного вещества, % |
| **I. Сырьё** Гиосцина бутилбромид | НД производителя | Не менее 99% не более 100,5% |
| Вода очищенная  | Актуальная ФС |  |
| Масло какао | НД производителя  |  |
| **II. Материалы**Капсулы пергаментныеКоробки картонные, пакеты бумажные  | ГОСТ 1341-97 |  |

**II.3.2.5.3. Изложение технологического процесса**

Технологический процесс изготовления суппозиториев методом выкатывания (ручного формования) состоит из следующих стадий:

*ВР 1. Подготовительные работы*

ВР 1.1. Подготовка помещения, персонал, вспомогательного материала, оборудования, упаковочных материалов. Проводят в соответствии с действующим приказом МЗ РФ.

Вспомогательный материал, весы, разновесы, ступку, пестик, целлулоидную пластинку, стекло пилюльной машинки, деревянную дощечку, резак, шпатель обрабатывают и стерилизуют в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

ВР 1.2 Подготовка сырья.

Для изготовления суппозиториев используют субстанцию Гиосцина бутилбромида, соответствующую требованиям ГФ (№ НД). Брутто-формула C16H13ClN2O. Масло какао (ГФ Х).

На обороте ППК выполняют следующие расчеты:

- определяют массу каждого ингредиента прописи: количество Гиосцина бутилбромида, воды и масла какао на 10 суппозиториев. По ГФ 13 масса одного суппозитория для детей должна быть в пределах 0,5-1,5

|  |  |
| --- | --- |
| Дозировка Гиосцина бутилбромида, мг/суппозиторий | 5 мг |
| Количество гиосцина бутилбромидана 10 суппозиториев | 50 мг (0,05) |
| Количество воды очищенной  | 0,05 мл (1 кап) |
| Количество масла какао на 10 суппозиториев | 10,0 |
| Общая масса суппозиториев | 10,0 |

*ТП 2. Приготовление суппозиториев*

ТП 2.1. Отвешивание ингредиентов.

Масло какао взвешивают на листах вощеной, парафинированной или пергаментной бумаги.

Для облегчения работы с масло какао его перед отвешиванием измельчают (на терке), предварительно выдержав в холодильнике: при этом повышается хрупкость и облегчается измельчение.

Гиосцина бутилбромид отвешивают на ручных весах (если есть, то на аналитических).

Гиосцина бутилбромид - белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, растворим в спирте. Поэтому его вводят в основу по типу эмульсии, растворив в ступке в 1 кап воды очищенной.

ТП 2.2 Смешивание ингредиентов

В ступку капают 1 кап воды очищенной и растворяют в ней гиосцина бутилбромид. Затем добавляют измельченное масло какао.

ТП 2.3 Получение суппозиторной массы

Измельченную основу смешивают с растворенным гиосцина бутилбромидом сначала с помощью целлулоидной пластинки до получения грубодисперсной смеси. Затем массу уминают пестиком до получения однородного не липкого отстающего от стенок ступки и пестика теста.

Для придания массе пластичности добавляют небольшое количество безводного ланолина (ФС 42-2520-99).

Изготовленную суппозиторную массу с помощью листа пергаментной бумаги сжимают в комок и взвешивают. Полученный результат указывают на обратной стороне рецепта и в ППК.

ТП 2.4 Выкатывание стержня

Взвешенную массу переносят на стеклянную пластину пилюльной машинки, покрытую пергаментной бумагой, и с помощью дощечки формируют цилиндрический стержень или брусок.

Длину бруска (стержня) устанавливают по пилюльному ножу, на котором отсчитывают определенное число делений, обычно равное удвоенному числу прописанных суппозиториев (при изготовлении 10 суппозиториев число делений – 20). Края бруска (стержня) должны ограничиваться равными параллельными друг другу плоскостями.

*ТП 3. Дозирование и упаковка суппозиториев*

ТП 3.1 Разрезание стержня, выкатывание суппозиториев

Брусок (стержень) помещают на резак пилюльной машинки, слегка надавливают дощечкой, делая насечки. Брусок (стержень) по насечкам (меткам) разрезают лезвием или скальпелем на отдельные дозы (порции).

Поверхность разреза бруска (стержня) должна быть однородной. «Мраморная» структура указывает на плохо размешанную массу. Такую массу размешивают вторично.

С помощью дощечки пилюльной машинки возвратно-поступательными движениями из порций массы выкатывают суппозитории в форме конуса (наиболее простая форма для выкатывания).

Готовые суппозитории должны иметь одинаковую величину и форму, поэтому сначала выкатывают все суппозитории, относящиеся к одному рецепту, а потом заворачивают.

ТП 3.2 Упаковка и маркировка суппозиториев (оформление этикеток)

Суппозитории заворачивают в тонкую пергаментную бумагу. Помещают в коробку. Основная этикетка «Наружное». Дополнительные: «Детское».

Суппозитории оформляют согласно действующим правилам оформления лекарств в аптеках.

*ТП 4. Контроль качества готовой продукции*

ТП 4.1 Аналитический контроль качества готовой продукции

 *Описание*. Суппозитории желтоватого цвета

*Подлинность.* 4 суппозитория помещают в колбу емкостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления, тщательно взбалтывают, охлаждают на льду до застывания основы и фильтруют через плотный комок ваты или через плотный бумажный фильтр.

- 2 мл фильтрата выпаривают в фарфоровой чашке на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 3-4 капли реактива Фреде, появляется синее окрашивание.

- 2 мл фильтрата дают реакцию на бромиды с раствором серебра нитрата.

- медную проволоку смачивают фильтратом и вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в зеленый или сине-зеленый цвет.

- 2 мл фильтрата помещают в пробирку, прибавляют 2-3 капли разведенной хлористоводородной кислоты и прибавляют реактив Драгендорфа. Выпадает оранжевый осадок.

*Однородность массы*

*Количественное определение* 1 суппозиторий помещают в колбу емкостью 100 мл, прибавляют 20 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления основы, тщательно взбалтывают, охлаждают на льду, прибавляют 2-3 капли раствора индикатора бромфенолового синего, разведенную кислоту уксусную до желто-зеленого окрашивания и титруют 0,01 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания осадка.

 Содержание гиосцина бутилбромида в одном суппозитории в граммах рассчитывают по формуле:

Х= 0,004943 ×V,

где V – объем 0,01 М раствора серебра нитрата, израсходованный на титрование, мл.

Нормы отклонений в соответствии с требованиями НД [5].

*Упаковка.*

*Маркировка.*

*Хранение.* При температуре 8-15 оС в защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

 ТП 4.2 Бракераж

Суппозитории считают забракованным при несоответствии показателей Подлинность и/или Количественное содержание, однородность дозирования.

*УМО 5. Контроль при отпуске*

УМО 5.1. Наличие основных и дополнительных этикеток и правильность их оформления

УМО 5.2. Бракераж

Суппозитории считают забракованным при неправильном заполнении или отсутствии соответствующих этикеток (в т. ч. «детское»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – XIII изд. – М., 2015. В 3х ч. Режим доступа http://www.femb.ru/feml.
3. Приказ Минздрава России № 1175н от 20.12.2012 г. «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
4. Приказ Минздрава России от 16.09.1997 г. № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках».
5. Приказ Минздрава России от 26.10.2015 N 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
6. Приказ Минздрава России от 07.09.2016 г. № 681н «О перечне должностей медицинских и фармацевтических работников, а также организаций и учреждений, которым предоставлено право отпуска наркотических средств и психотропных веществ физическим лицам».
7. Приказ Минздрава России от 21.10.1997 N 309 (ред. от 2017 года) «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».
8. Особенности педиатрической фармации: фармацевтическая технология и фармакологические аспекты: учебное пособие / под общей редакцией Т.Д. Синевой. – СПб: Спецлит, 2014. – 557 с.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1**

**Таблица - Нормативная правовая база: назначение, правила выписывания рецептов и отпуск лекарственных препаратов**

|  |  |
| --- | --- |
|  **Документ** | **Область применения**  |
| 1. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
 | Закон создает правовую основу деятельности субъектов обращения лекарственных средств; установлены понятия «рецепт на ЛП», «требование МО», порядок осуществления фармацевтической деятельности. |
| 1. Федеральный закон от 21.11.2012 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»
 | Закон устанавливает требование для медицинских работников …назначения ЛП и выписывания их на рецептурных бланках в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Также медицинские работники и руководители МО не вправе выписывать ЛП, МИ на бланках, содержащих информацию рекламного характера, а также на рецептурных бланках, на которых заранее напечатано наименование ЛП, МИ. |
| 1. Закон РФ от 07.02.1992 г.

№ 2300-1 «О защите прав потребителей»  | Закон регулирует отношения, возникающие между потребителями и изготовителями, продавцами при продаже товаров (выполнении работ, оказании услуг), устанавливает права потребителей на приобретение товаров надлежащего качества. |
| 1. 4. Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ "О наркотических средствах и психотропных веществах"
 | Закон устанавливает правовые основы государственной политики в сфере оборота наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, а также в области противодействия их незаконному обороту в целях охраны здоровья граждан, государственной и общественной безопасности. |
| 1. 5. Постановление Правительства РФ от 19.01.1998 г. № 55 «Об утверждении правил продажи отдельных видов товаров»
 | Утверждены Правила продажи отдельных видов товаров, в том числе особенности продажи ЛП и изделий медицинского назначения; перечень непродовольственных товаров надлежащего качества, не подлежащих возврату или обмену. |
| 1. 6. Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 N 681 "Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации"
 | Постановление утверждает:* Список наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список I);
* Список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список II);
* Список психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список III);

Список прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список IV) |
| 7. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания ЛП, а также форм рецептурных бланков…» (с доп. и изм.) | Утверждены формы бланков рецептов, инструкции:* о порядке назначения ЛС;
* о порядке выписывания ЛС и оформления рецептов и требований-накладных;
* о порядке назначения и выписывания изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов;
* о порядке хранения рецептурных бланков.
 |
| 8.Приказ Минздрава России от 01.08.2012 г. № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение НС или ПВ…» (с доп. и изм.) | Утверждены:* Форма N 107/у-НП "Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество», а также правила его оформления;
* порядок изготовления и распределения специальных рецептурных бланков на наркотические средства или психотропные вещества;
* порядок регистрации, учета и хранения специальных рецептурных бланков на наркотические средства или психотропные вещества.
 |
| 9. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.02.2007 г. № 110 «О порядке назначения и выписывания ЛС, ИМН и специализированных продуктов лечебного питания» (с доп. и изм.) | Утвержден порядок оформления требований-накладных в аптечную организацию на получение лекарственных препаратов для медицинских организаций.  |
| 1. 10. Приказ Минздрава России от 11.07.2017 г. № 403н «Об утверждении правил отпуска ЛП для МП…»
 | Определены требования к отпуску лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность. |
| 1. 11. Приказ Минздрава России от 17.05. 2012 г. N 562н «Порядок отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества» (с доп. и изм.)
 | Установлены правила отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, внесенных в списки II, III и IV Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ. |
| 12. Приказ МЗ РФ от 22.04.2014 г. N 183н «Об утверждении перечнялекарственных средств для медицинского применения,подлежащих предметно-количественному учету»  | Утвержден [перечень](file:///C%3A%5CUsers%5Ctlf1%5CDesktop%5C%D0%BA%D0%B0%D1%84%D0%B5%D0%B4%D1%80%D0%B0%5C%D0%94%D0%95%D0%A2%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95_%D0%9C%D0%B8%D0%BD%D0%97%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B2%5C%D0%9C%D0%A3%5C%D0%9C%D0%A3_%D0%BF%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%8F_%D0%A3%D0%AD%D0%A4_2.docx#Par33) ЛС для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету. |
| 13. Приказ МЗ РФ от 07.09.2016 г. № 681н «О перечне должностей медицинских и фармацевтических работников, а также организаций и учреждений, которым предоставлено право отпуска наркотических средств и психотропных веществ физическим лицам»  | Утвержден прилагаемый перечень должностей фармацевтических и медицинских работников в организациях, которым предоставлено право отпуска наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов физическим лицам. |

**ПРИЛОЖЕНИЕ 2**

**Предназначение отдельных рецептурных бланков**

На рецептурном бланке по [форме N 107/у-НП](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P40) "Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество" выписываются наркотические средства или психотропные вещества, внесенные в Список II Перечня, зарегистрированные в качестве ЛП для медицинского применения (за исключением ЛП в виде трансдермальных терапевтических систем).

Рецептурный бланк [формы N 148-1/у-88](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#Par432) предназначен для выписывания:

1) наркотических и психотропных ЛП списка II Перечня в виде трансдермальных терапевтических систем, психотропных веществ, внесенных в список III Перечня, зарегистрированных в установленном порядке в качестве ЛП;

2) иных ЛП, подлежащих предметно-количественному учету (за исключением ЛП, отпускаемых без рецепта);

3) ЛП, обладающих анаболической активностью в соответствии с основным фармакологическим действием;

4) ЛП, указанных в пункте 5 Порядка отпуска физическим лицам ЛП для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества, утвержденного Приказом Минздрава России от 17 мая 2012 г. N 562н;

п. 5 Приказа Минздрава России от 17 мая 2012 г. N 562н:

а) кодеин или его соли (в пересчете на чистое вещество) в количестве до 20 мг включительно (на 1 дозу твердой ЛФ) или в количестве до 200 мг включительно (на 100 мл или 100 г жидкой лекарственной формы (ЖЛФ) для внутреннего применения);

б) псевдоэфедрина гидрохлорид в количестве, превышающем 30 мг, и до 60 мг включительно (на 1 дозу твердой ЛФ);

в) псевдоэфедрина гидрохлорид в количестве, превышающем 30 мг до 60 мг включительно в сочетании с декстрометорфаном гидробромидом в количестве, превышающем 10 мг, и до 30 мг включительно (на 1 дозу твердой ЛФ);

г) декстрометорфана гидробромид в количестве до 200 мг включительно (на 100 мл или 100 г ЖЛФ для внутреннего применения);

д) эфедрина гидрохлорид в количестве, превышающем 100 мг, и до 300 мг включительно (на 100 мл или 100 г ЖЛФ для внутреннего применения);

е) эфедрина гидрохлорид в количестве до 50 мг включительно (на 1 дозу твердой ЛФ);

ж) фенилпропаноламин в количестве до 75 мг включительно (на 1 дозу твердой ЛФ), или до 300 мг включительно (на 100 мл или 100 г ЖЛФ для внутреннего применения);

 з) фенобарбитал в количестве до 15 мг включительно в сочетании с кодеином (или его солями) независимо от количества (на 1 дозу твердой ЛФ);

и) фенобарбитал в количестве до 20 мг включительно в сочетании с эфедрином гидрохлоридом независимо от количества (на 1 дозу твердой ЛФ);

к) хлордиазепоксид в количестве, превышающем 10 мг, и до 20 мг включительно (на 1 дозу твердой ЛФ).

5) ЛП индивидуального изготовления, содержащих наркотическое средство или психотропное вещество списка II Перечня, и другие фармакологические активные вещества в дозе, не превышающей высшую разовую дозу (ВРД), и при условии, что этот комбинированный лекарственный препарат не является наркотическим или психотропным ЛП списка II Перечня.

Рецептурный бланк [формы N 107-1/у](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#Par478) предназначен для выписывания:

1. ЛП, указанных в пункте 4 Порядка отпуска физическим лицам ЛП для медицинского применения, содержащих, кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, другие фармакологические активные вещества, утвержденного Приказом Минздрава России от 17 мая 2012 г. N 562н;

п.4 Приказа Минздрава России от 17 мая 2012 г. N 562н:

а) эрготамина гидротартрат в количестве до 5 мг включительно (на 1 дозу твердой ЛФ);

б) эфедрина гидрохлорид в количестве до 100 мг включительно (на 100 мл или 100 г ЖЛФ для внутреннего применения);

в) псевдоэфедрина гидрохлорид в количестве, не превышающем 30 мг (на 1 дозу твердой ЛФ);

г) псевдоэфедрина гидрохлорид в количестве, не превышающем 30 мг, в сочетании с декстрометорфаном гидробромидом в количестве, превышающем 10 мг, и до 30 мг включительно (на 1 дозу твердой ЛФ);

д) декстрометорфана гидробромид в количестве, превышающем 10 мг, и до 30 мг включительно (на 1 дозу твердой ЛФ);

е) фенобарбитал в количестве, превышающем 20 мг, и до 50 мг включительно (на 1 дозу твердой ЛФ);

ж) фенобарбитал в количестве до 20 мг включительно в сочетании с эрготамином гидротартратом независимо от количества (на 1 дозу твердой ЛФ).

з) хлордиазепоксид в количестве до 10 мг включительно (на 1 дозу твердой ЛФ).

1. иных ЛП.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 3**

**Примеры оформления бланков рецептов**

Рисунок 1: Форма специального рецептурного бланка на наркотическое средство

и психотропное вещество

СПЕЦИАЛЬНЫЙ РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК

НА НАРКОТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ИЛИ ПСИХОТРОПНОЕ ВЕЩЕСТВО

Министерство здравоохранения Код формы по ОКУД

Российской Федерации Медицинская документация

Форма N 107/у-НП, утвержденная приказом Министерства здравоохранения

 Российской Федерации

 от 01августа 2012 N 54н

 РЕЦЕПТ

 ┌─┬─┬─┬─┐ ┌─┬─┬─┬─┬─┬─┐

 Серия 1│2│3│4│ N │5│6│7│8 │9 │0 │

 └─┴─┴─┴─┘ └─┴─┴─┴─┴─┴─┘

 « *07 » октября 2018 г.*

 (дата выписки рецепта)

 (взрослый, детский - нужное подчеркнуть)

Ф.И.О. пациента *Иванов Павел Сергеевич**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

Возраст *4 года*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Серия и номер полиса обязательного медицинского страхования 01133223540\_\_\_\_\_\_\_\_

Номер медицинской карты амбулаторного больного (истории развития ребенка)

15964\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Ф.И.О. врача

(фельдшера, акушерки) \_*Петров Олег Петрович*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*Rp: Morphini hydrochloridi 0,001*

*Butyri Cacao 1,0*

*Misce, fiant suppositorium rectale*

*Da tales doses numero 10*

*Signa. Вводить для обезболивания в постоперационном периоде*

**Для рецептов**

Подпись и личная печать врача

**ВРАЧ**

(подпись фельдшера, акушерки) Петров **\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

 М.П.

Ф.И.О. и подпись руководителя

(заместителя руководителя или руководителя

структурного подразделения) медицинской организации \_\_\_ Горин А.Н.\_\_\_Горин\_\_\_\_

 М.П.

Отметка аптечной организации об отпуске \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Ф.И.О. и подпись работника аптечной организации \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 М.П.

Срок действия рецепта 15 дней

**Рисунок 2: Форма N 148-1/у-88**

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК

Министерство здравоохранения

Российской Федерации Код формы по ОКУД 3108805

 Медицинская документация

Наименование (штамп) Форма N 148-1/у-88

медицинской организации Утверждена приказом

 Министерства здравоохранения

 Российской Федерации

от 20 декабря 2012 г. N 1175н

 (ред. от 30.06.2015 № 386н)

---------------------------------------------------------------------------

 ┌─┐┌─┐┌─┐┌─┐ ┌─┐┌─┐┌─┐┌─┐┌─┐

 Серия │1 │2│3││4 ││ │ N │5 │6│ 7│8│9 │0│

 └─┘└─┘└─┘└─┘ └─┘└─┘└─┘└─┘└─┘

РЕЦЕПТ

*"\_09\_" \_октября\_\_\_\_ 2018\_\_* г.

 (дата выписки рецепта)

 (взрослый, детский - нужное подчеркнуть)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Ф.И.О. пациента \_\_*Павлов Олег Иванович*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 (полностью)

Возраст \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*2 года*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Адрес или номер медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь

в амбулаторных условиях \_\_\_*188412, СПб, ул. Гоголя, д.15, кв.3\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

Ф.И.О. лечащего врача \_\_\_*Иванов Иван Петрович*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 (полностью)

руб.|коп.| Rp: *Diazepami 0,01*

*Butyri Cacao 1,0*

*Misce, fiant suppositorium rectale*

*Da tales doses numero 10*

*Signa. Вводить однократно при судорогах*

---------------------------------------------------------------------------

**Для рецептов**

**ВРАЧ**

Подпись и личная печать

лечащего врача Иванов  М.П.

 Рецепт действителен в течение 15 дней

**Рисунок 3: Форма N 107-1/у**

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК

Министерство здравоохранения Код формы по ОКУД

Российской Федерации Код учреждения по ОКПО

 Медицинская документация

Наименование (штамп) Форма N 107-1/у

медицинской организации Утверждена приказом

 Министерства здравоохранения

 Российской Федерации

от 20 декабря 2012 г. N1175н

-------------------------------------------------------------------------

 РЕЦЕПТ

 (взрослый, детский - нужное подчеркнуть)

 "\_*09 \_" \_октября\_\_ 2018*\_\_ г.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Ф.И.О. пациента \_\_\_\_\_*Попов Иван Иванович*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Возраст \_\_\_\_\_\_\_\_\_*10 лет*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Ф.И.О. лечащего врача \_\_\_*Иванов Пётр Петрович*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

руб.|коп.| Rp: *Thiamini chloridi*

 *Riboflavini*

 *Pyridoxini hydrocloridi ana 0,005*

 *Acidi ascorbinici 0,05*

 *Dextrosi 0,2*

 *Misce, fiant pulvis*

 *Da tales doses numero 10*

*Signa*. *По 1 порошку 3 раза в день после еды как поливитаминное средство*

руб.|коп.| Rp.

---------------------------------------------------------------------------

руб.|коп.| Rp.

---------------------------------------------------------------------------

**ВРАЧ**

Подпись и личная печать

лечащего врача **Иванов** М.П.

Рецепт действителен в течение 60 дней,~~1 года~~(\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_)

 (ненужное зачеркнуть) (указать количество месяцев)

**Рисунок 4: Форма N 148-1/у-04 (л)**

**РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК**



Министерство здравоохранения

Российской Федерации УТВЕРЖДЕН

 приказом Министерства здравоохранения

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *4* | *1* | *1* | *0* | *2* |

Штамп

Российской Федерации

 от 20 декабря 2012 г. N 1175н (ред от 30.06.2015 г № 386н)

Код

медицинской организации

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *1* | *0* | *2* | *7* | *8* | *0* | *7* | *5* | *6* | *1* | *3* | *1* | *9* |  |  |

Код формы по ОКУД 3108805

Форма N 148-1/у-04 (л)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Код категории граждан | Код нозологической формы (по МКБ-10) | Источник финансирования: (подчеркнуть) | % оплаты: (подчеркнуть) | Код лекарственного средства (заполняется в аптечной организации) |
|  |  | 1. Федеральный | 1. Бесплатно |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2. Субъект Российской Федерации | 2. 50% |
| *00* | *88* | *22* | *11* | *77* | *00* | */.* | *99* | 3. Муниципальный |  |

|  |  |
| --- | --- |
| *1* | *0* |

|  |  |
| --- | --- |
| *0* | *7* |

РЕЦЕПТ Серия *3006* N *00891* Дата выписки 20*18* г.

|  |  |
| --- | --- |
| 0 | 1 |

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | 0 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 9 | 7 | 4 |

Ф.И.О. пациента *Петров Максим Иванович* Дата рождения

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| СНИЛС | *00* | *00* | *99* | *--* | *77* | *44* | *55* | *--* | *32* | *66* | *33* |  | *66* | *55* |  |  |  |  |  |  |  |
| N полиса обязательного медицинского страхования: | *EЕ* | *ПП* |  | *77* | *88* | *55* |  *1* |  *8* |  *4* |  *0* |  *8* |  *7* |  *2* |  *0* |  *0* |  *0* |  *1* |  *2* |  *4* |  |  |  |  |  |  |

Номер медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в

амбулаторных условиях

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ *91097*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Ф.И.О. лечащего врача

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_*Калишевич Иван Юрьевич*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

──────────────────────────────────────────────────────

Руб.|Коп.| Rp: *Morphini hydrochloridi 0,001*

*Butyri Cacao 1,0*

*Misce, fiant suppositorium rectale*

*Da tales doses numero 10*

*Signa. Вводить для обезболивания в постоперационном периоде*

**Для рецептов**

──────────────────────────────────────────────────────

**ВРАЧ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 6 | 8 | 1 | 1 |

 (код лечащего врача)

 Подпись и личная печать лечащего врача М.П.

 Рецепт действителен в течение 15 дней, 30 дней, 90 дней

 (ненужное зачеркнуть)

 ---------- (Заполняется специалистом аптечной организации) ---------

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Отпущено по рецепту: |  | Торговое наименование и дозировка: |
|  |
| Дата отпуска: "\_\_" \_\_\_\_\_\_\_ 20 г. | Количество: |
| Приготовил: | Проверил: | Отпустил: |
| --------------------------------------------- (линия отрыва) --------------------------------------------- |
| Корешок рецептурного бланка |  | Способ применения: |
|  | Продолжительность \_\_\_\_\_ дней |
| Наименование лекарственного препарата: |  |
|  | Количество приемов в день: \_\_\_ раз |
| Дозировка: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | На 1 прием: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ ед. |

**ПРИЛОЖЕНИЕ 4**

**Порядок оформления отдельных рецептурных бланков на ЛП**

*Правила оформления формы N 107/У-НП "Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство и психотропное вещество"*

Рецептурный [бланк](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P40) заполняется врачом, назначившим наркотический (психотропный) ЛП, либо фельдшером (акушеркой).

Рецептурный [бланк](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P40) заполняется разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой либо с применением печатающих устройств. Исправления при заполнении рецептурного бланка не допускаются.

На рецептурном [бланке](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P40) проставляется штамп медицинской организации (с указанием полного наименования медицинской организации, ее адреса и телефона) и дата выписки рецепта на наркотический (психотропный) ЛП.

В строках ["Ф.И.О. пациента"](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P62) и ["Возраст"](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P64) указываются полностью фамилия, имя, отчество (последнее - при наличии) пациента, его возраст (количество полных лет).

В [строке](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P65) "Серия и номер полиса обязательного медицинского страхования" указывается номер полиса обязательного медицинского страхования пациента (при наличии).

В [строке](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P66) "Номер медицинской карты" указывается номер медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, или истории болезни пациента, выписываемого из медицинской организации.

В [строке](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P67) "Ф.И.О. врача (фельдшера, акушерки)" указывается полностью фамилия, имя, отчество (последнее - при наличии) врача (фельдшера, акушерки), выписавшего рецепт на наркотический (психотропный) ЛП.

В [строке](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P70) "Rp:" на латинском языке указывается наименование наркотического (психотропного) ЛП (международное непатентованное или химическое, либо в случае их отсутствия - торговое наименование), его дозировка, количество и способ приема.

На одном рецептурном бланке выписывается одно наименование наркотического (психотропного) ЛП.

Количество выписываемого на рецептурном бланке наркотического (психотропного) ЛП указывается прописью.

Способ приема наркотического (психотропного) ЛП указывается на русском языке или на русском и государственном языках республик, входящих в состав Российской Федерации.

При указании способа приема наркотического (психотропного) ЛП запрещается ограничиваться общими указаниями, такими как "Внутреннее", "Известно".

При первичном выписывании пациенту рецепта на наркотический (психотропный) ЛП в рамках оказания медицинской помощи при определенном заболевании такой рецепт заверяется:

1) подписью и личной печатью врача либо подписью фельдшера (акушерки);

2) подписью руководителя (заместителя руководителя) МО или руководителя (заместителя руководителя) структурного подразделения МО либо лицом, уполномоченным руководителем медицинской организации (в случае отсутствия в структурном подразделении медицинской организации должности заведующего (заместителя заведующего) структурным подразделением) (с указанием его фамилии, имени, отчества (последнее - при наличии));

3) печатью МО либо структурного подразделения МО "Для рецептов".

При повторном выписывании пациенту рецепта на наркотический (психотропный) ЛП в рамках продолжения оказания медицинской помощи по соответствующему заболеванию рецепт заверяется подписью и личной печатью врача либо подписью фельдшера (акушерки), печатью МО либо структурного подразделения МО "Для рецептов" с указанием в левом верхнем углу рецепта надписи "Повторно".

В [строке](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P80) "Отметка аптечной организации об отпуске" ставится отметка аптечной организации об отпуске наркотического (психотропного) ЛП (с указанием наименования, количества отпущенного наркотического (психотропного) ЛП и даты его отпуска).

Отметка аптечной организации об отпуске наркотического (психотропного) ЛП заверяется подписью работника аптечной организации, отпустившего наркотический (психотропный) ЛП (с указанием его фамилии, имени, отчества (последнее - при наличии)), а также круглой печатью аптечной организации, в оттиске которой должно быть идентифицировано полное наименование аптечной организации.

*Правила оформления других форм бланков рецептов*

На рецептурных бланках [формы N 107-1/у](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P640), не имеющих номер и (или) серию, место для нанесения штрих-кода, [N 148-1/у-88](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P592), [N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) в левом верхнем углу проставляется штамп МО с указанием ее наименования, адреса и телефона.

Дополнительно на рецептурных бланках [формы N 107-1/у](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P640), имеющих номер и (или) серию, место для нанесения штрих-кода, [N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) проставляется код МО.

Серия рецептурного бланка [формы N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) включает код субъекта Российской Федерации, соответствующий двум первым цифрам Общероссийского классификатора объектов административно-территориального деления (ОКАТО).

На рецептурных бланках, оформляемых индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на медицинскую деятельность, в верхнем левом углу типографским способом или путем проставления штампа должен быть указан адрес индивидуального предпринимателя, номер и дата лицензии, наименование органа государственной власти, выдавшего лицензию.

Рецептурные бланки [форм N 148-1/у-88](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P592), [N 107-1/у](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P640) и [N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) заполняются медицинским работником разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой.

Допускается оформление:

1) всех реквизитов рецептурных бланков [формы N 107-1/у](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P640), имеющих номер и (или) серию, место для нанесения штрих-кода, и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) с использованием компьютерных технологий;

2) всех реквизитов (за исключением реквизита "Подпись лечащего врача") рецептурных бланков [формы N 148-1/у-88](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P592) и [формы N 107-1/у](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P640) (не имеющих номер и (или) серию, место для нанесения штрихкода) с использованием печатающих устройств.

Оформление рецептурных бланков [формы N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [формы N 148-1/у-06 (л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) включает в себя цифровое кодирование.

Цифровое кодирование указанных рецептурных бланков включает в себя:

1) код медицинской организации в соответствии с Основным государственным регистрационным номером (ОГРН), проставляемый при изготовлении рецептурных бланков;

2) код категории граждан (SSS), имеющих право на получение лекарственных препаратов и код нозологической формы (LLLLL) по МКБ-10, заполняемые лечащим врачом путем занесения каждой цифры в пустые ячейки, при этом точка проставляется в отдельной ячейке;

3) отметка об источнике финансирования (федеральный бюджет [1], бюджет субъекта Российской Федерации [2], муниципальный бюджет [3]) и проценте оплаты рецепта (бесплатно [1], 50% [2]), осуществляемая медицинским работником;

4) код медицинского работника указывается медицинским работником в соответствии с установленным органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации в области охраны здоровья граждан перечнем кодов медицинских работников, имеющих право на выписку лекарственных препаратов;

5) код лекарственного препарата, проставляемый в аптечной организации при отпуске лекарственных препаратов, выписанных на рецептурных бланках [формы N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843).

В рецептурных бланках [формы N 148-1/у-88](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P592), [N 107-1/у](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P640), [формы N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) (далее - рецептурные бланки) в графах "Ф.И.О. пациента" указываются полностью фамилия, имя и отчество (при наличии) пациента.

В рецептурных бланках [формы N 148-1/у-88](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P592) и [формы N 107-1/у](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P640) в графе "Возраст" указывается количество полных лет пациента, а для детей в возрасте до 1 года - количество полных месяцев.

В рецептурных бланках [формы N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) в графе "Дата рождения" указывается дата рождения пациента (число, месяц, год).

В рецептурных бланках [формы N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) в графах "СНИЛС" и "N полиса обязательного медицинского страхования" указываются страховой номер индивидуального лицевого счета гражданина в Пенсионном фонде Российской Федерации (СНИЛС) (при наличии) и номер полиса обязательного медицинского страхования.

В рецептурных бланках [формы N 148-1/у-88](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P592) в графе "Адрес или номер медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях" указывается полный почтовый адрес места жительства (места пребывания или места фактического проживания) пациента или номер медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях.

В рецептурных бланках [формы N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) в графе "Номер медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях" указывается номер медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях.

В графе "Ф.И.О. лечащего врача" рецептурных бланков указываются полностью фамилия, имя, отчество (при наличии) медицинского работника, имеющего право назначения и выписывания лекарственных препаратов.

В графе "Rp" рецептурных бланков указывается:

1) на латинском языке наименование лекарственного препарата (международное непатентованное или группировочное, либо торговое), его дозировка, количество;

2) на русском или русском и национальном языках способ применения лекарственного препарата.

Запрещается ограничиваться общими указаниями, например, "Внутреннее", "Известно".

Разрешаются только принятые правилами сокращения обозначений (Приложение 3); твердые и сыпучие фармацевтические субстанции выписываются в граммах (0,001; 0,5; 1,0), жидкие - в миллилитрах, граммах и каплях.

Рецепт, выписанный на рецептурном бланке, подписывается медицинским работником и заверяется его личной печатью.

Дополнительно рецепт, выписанный на рецептурном бланке [формы N 148-1/у-88](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P592), [формы N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843), заверяется печатью медицинской организации "Для рецептов".

На одном рецептурном бланке [формы N 148-1/у-88](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P592), [формы N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) разрешается выписывать только одно наименование лекарственного препарата; на одном рецептурном бланке [формы N 107-1/у](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P640) - не более трех наименований лекарственных препаратов.

Исправления в рецепте, выписанном на рецептурном бланке, не допускаются.

На оборотной стороне рецептурного бланка [формы N 107-1/у](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P640) (за исключением рецептурного бланка, полностью заполняемого с использованием компьютерных технологий), рецептурного бланка [формы N 148-1/у-88](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P592) и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) печатается таблица следующего содержания:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Приготовил | Проверил | Отпустил |
|  |  |  |

При выписке лекарственного препарата по решению врачебной комиссии на обороте рецептурного бланка [формы N 107-1/у](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P640), [формы N 148-1/у-88](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P592), [формы N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) ставится специальная отметка (штамп).

На рецептурном бланке [формы N 148-1/у-04(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P693) и [формы N 148-1/у-06(л)](file:///C%3A%5CUsers%5Ckuifz%5CDesktop%5C%D0%BF.%202.docx#P843) внизу имеется линия отрыва, разделяющая рецептурный бланк и корешок.

Корешок от рецепта, выписанного на указанном рецептурном бланке, выдается пациенту (лицу, его представляющему) в аптечной организации, на корешке делается отметка о наименовании лекарственного препарата, дозировке, количестве, способе применения, и он остается у пациента (лица, его представляющего).

При необходимости немедленного или срочного отпуска ЛП пациенту в верхней части рецепта проставляются обозначения "cito" (срочно) или "statim" (немедленно).

При выписывании рецепта на ЛП индивидуального изготовления наименования наркотических и психотропных списков II и III Перечня, иных ЛС, подлежащих предметно-количественному учету, пишутся в начале рецепта, затем - все остальные ингредиенты.

При выписывании наркотических и психотропных ЛП списков II и III Перечня, а также иных, подлежащих предметно-количественному учету, доза которых превышает высший однократный прием, медицинский работник пишет дозу этого препарата прописью и ставит восклицательный знак.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 5**

**Таблица - Нормативная правовая база: правила хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров**

|  |  |
| --- | --- |
|  **Документ** | **Область применения**  |
| 1. Постановление Правительства РФ от 31.12.2009 № 1148 "О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров"
 | Постановление утверждает правила хранения наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров согласно категориям помещений. В отношении помещений каждой из 4 категорий устанавливаются требования к условиям хранения в них наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров. |
| 1. Постановление Правительства РФ от 17.12.2010 г. № 1035 «О порядке установления требований к оснащению инженерно-техническими средствами охраны объектов и помещений, в которых осуществляются деятельность, связанная с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, и (или) культивирование наркосодержащих растений»
 | Требования предусматривают оснащение инженерно-техническими средствами охраны объектов и помещений, в которых осуществляются деятельность, связанная с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и внесенных в список I перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, прекурсоров, и (или) культивирование наркосодержащих растений для использования в научных, учебных целях и в экспертной деятельности. |
| 1. Приказ Минздрава России от 23.08.2010 г. № 706н "Об утверждении Правил хранения лекарственных средств"
 | Правила устанавливают требования к помещениям для хранения лекарственных средств для медицинского применения, регламентируют условия хранения указанных лекарственных средств и распространяются на производителей лекарственных средств, организации оптовой торговли лекарственными средствами, аптечные организации, медицинские и иные организации, осуществляющие деятельность при обращении лекарственных средств, индивидуальных предпринимателей, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность или лицензию на медицинскую деятельность  Правила содержат требования к помещениям для хранения:* огнеопасных и взрывоопасных лекарственных средств
* лекарственных средств, требующих защиты от действия света
* лекарственных средств, требующих защиты от воздействия влаги
* лекарственных средств, требующих защиты от улетучивания и высыхания
* лекарственных средств, требующих защиты от воздействия повышенной температуры
* лекарственных средств, требующих защиты от воздействия пониженной температуры
* лекарственных средств, требующих защиты от воздействия газов, содержащихся в окружающей сред
* пахучих и красящих лекарственных средств
* дезинфицирующих лекарственных средств
* лекарственных препаратов для медицинского применения
* лекарственного растительного сырья
* медицинских пиявок
* огнеопасных лекарственных средств
* взрывоопасных лекарственных средств
* сильнодействующих и ядовитых лекарственных средств, лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету
 |
| 1. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 г. № 646н “Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения”
 | Правила надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения устанавливают требования к условиям хранения и перевозки лекарственных препаратов, необходимым для обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов, а также минимизации риска проникновения фальсифицированных, недоброкачественных, контрафактных лекарственных препаратов в гражданский оборот. Правилами установлены требования к:* персоналу
* помещениям и оборудованию для хранения лекарственных препаратов
* действиям субъекта обращения лекарственных препаратов по хранению и перевозке
* перевозке лекарственных препаратов
* документам по хранению и перевозке лекарственных препаратов
* таре, упаковке и маркировке лекарственных препаратов
 |
| 1. Приказ Минздрава России от 24.07.2015 г. № 484н "Об утверждении специальных требований к условиям хранения наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в установленном порядке в качестве лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения в аптечных, медицинских, научно-исследовательских, образовательных организациях и организациях оптовой торговли лекарственными средствами"
 | Специальные требования определяют особенности хранения наркотических средств и психотропных веществ, включенных в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, и зарегистрированных в установленном порядке в Российской Федерации в качестве лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения в аптечных, медицинских, научно-исследовательских, образовательных организациях и организациях оптовой торговли лекарственными средствами. |
| 1. Приказ Росгвардии, МВД России от 09.01.2018 №1/5"Об утверждении Требований к оснащению инженерно-техническими средствами охраны объектов и помещений, в которых осуществляются деятельность, связанная с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и внесенных в список I перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации»
 | Требования предусматривают оснащение инженерно-техническими средствами охраны объектов и помещений, в которых осуществляются деятельность, связанная с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и внесенных в список I перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, прекурсоров, и (или) культивирование наркосодержащих растений для использования в научных, учебных целях и в экспертной деятельности.Данные требования обязательны для применения юридическими лицами, осуществляющими деятельность, связанную с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, включенных в списки I - III перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации |