Государственное бюджетное образовательное учреждение среднего профессионального образования

Сызранский медико-гуманитарный колледж

Специальности 060301 Фармация

Выпускная квалификационная работа (дипломная работа)

Тема:

Изготовление и производство глазных лекарственных форм

Исполнитель: Студентка II курса

Блохина Елена Александровна

Преподаватель: Сорокина Р.А.

г. Сызрань - 2013 год

**Содержание**

Введение

Глава 1. Требования, предъявляемые к глазным каплям, офтальмологическим растворам и внутриаптечным заготовкам

.1 Стерильность

.2 Изотоничность

.3 Изогидритчность

.4 Стабильность

.5 Прозрачность

.6 Пролонгирование

.7 Внутриаптечные заготовки

Глава 2. Изготовление офтальмологических растворов

.1 Изготовление глазных капель растворением лекарственных и вспомогательных веществ

.2. Изготовление глазных капель с использованием концентрированных растворов

Глава 3. Контроль качества

.1 Органолептический контроль

.2 Физический контроль

.3 Химический контроль

.4 Контроль при отпуске из аптеки

Глава 4. Требования, предъявляемые к аптекам

#### 4.1 Состав помещений и оснащение аптеки

4.2 Производственная деятельность аптеки

Глава 5. Промышленное производство глазных капель

5.1 Технология производства глазных капель

.2 Контроль офтальмологических растворов на механические включения

Глава 6. Анализ реализации глазных лекарственных форм

.1 Методы исследования

.2 Анализ срока годности глазных лекарственных форм изготовленных в аптеках и в промышленных условиях

Заключение

Список литературы

Приложение

**Введение**

Актуальность - выбранной темы состоит в необходимости детального изучения технологии изготовления и производства глазных лекарственных форм ввиду того, что заболевания глаз остаются серьезной социальной проблемой практической офтальмологии как причина временной нетрудоспособности в 80% и как причина слепоты в 20% случаях. Все лекарственные препараты для глазной практики представляют собой особую группу лекарственных средств. Это определяется рядом причин социального, медицинского и фармацевтического характера: исключительной ролью органа зрения в обеспечении уровня и качества жизни человека; особой сложностью и специфичностью анатомических, биофизических и физико-оптических механизмов зрения; возможностью и необходимостью лекарственного воздействия на передний отдел глаза; строгими требованиями к качеству и безопасности офтальмологических лекарственных форм; существенными технологическими трудностями при разработке составов и технологий и их внедрении в производство, связанными с достаточно узкой номенклатурой активных фармакологических субстанций и вспомогательных веществ, разрешенных для введения, в глаз; высокими требованиями к показателям рН и изотоничности. В наибольшей степени этим требованиям отвечают глазные капли. Разработка же оригинальных лекарственных средств, в том числе и офтальмологических, требует больших финансовых и временных затрат, что особенно выражено в отношении разработки состава и создания оптимальной технологии глазных лекарственных форм, среди которых по-прежнему доминируют глазные капли.

Объект исследования - процесс промышленного производства глазных лекарственных форм.

Предмет исследования - глазные лекарственные формы.

Цель исследования - выявление и анализ закономерностей промышленного производства и аптечного изготовления глазных лекарственных форм.

Для достижения цели необходимо решить следующие задачи:

. изучить теоретическую литературу по проблеме исследования;

. изучить требования, предъявляемые к глазным каплям и аптечным заготовкам;

. рассмотреть изготовление глазных капель растворением лекарственных и вспомогательных веществ;

. проанализировать состав концентрированных растворов лекарственных веществ, применяемых при изготовлении офтальмологических растворов;

. рассмотреть изготовление глазных капель с использованием концентрированных растворов;

6. рассмотреть типы контроля качества при отпуске из аптеки;

. изучить требования, предъявляемые к аптекам;

. проанализировать динамику реализации глазных лекарственных форм изготовленных в аптеке и в промышленных условиях.

Практическая значимость - результаты исследования позволяют осуществить широкий подход к производству и изготовлению глазных лекарственных форм.

Методы исследования:

. Изучение и анализ научной литературы.

. Изучение требований, предъявляемым к глазным каплям и аптечным заготовкам.

. Анализ состава концентрированных растворов лекарственных веществ, применяемых при изготовлении офтальмологических растворов.

. Изготовление глазных капель с использованием концентрированных растворов.

5. Рассмотреть типы контроля качества при отпуске из аптеки.

. Изучение требований предъявляемых к аптекам.

. Анализ динамики продаж глазных лекарственных форм изготовленных в аптеке и в промышленных условиях.

. Анализ сроков годности глазных лекарственных форм изготовленных в аптеках и в промышленных условиях.

При написании дипломной работы была изучена следующая нормативная документация:

Государственная фармакопея Российской Федерации 12-часть 1/М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. - 704 с.

Приказ Минздрава России «О прядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» от 12.02.2007 г. №110.

Приказ Минздрава России «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках» от 16.07.97 №214 Приказ Минздрава России «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках» от 16.10.97 №305.

В процессе подготовки работы был использован широкий круг источников:

Методические указания по изготовлению стерильных растворов в аптеке. - М., 1994

Практикум по технологии лекарственных форм: учебное пособие для студ., обучающихся по спец. 060108 - Фармация / Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Издат. центр "Академия", 2007. - 432.

- Практикум по технологии лекарственных форм: Учебн. Пособие / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, О.Н. Григорьева и др.// Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. - М.: Издательский центр «Академия», 2006. Технология лекарств <http://nowa.cc/archive/index.php/t-152975.html>

Учебник для студентов фармацевтических вузов и факультетов. Авторы: Под ред. А.И. Тихонова. 06.11.2007. Руководство по фармацевтической технологии

- Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учебник для студ., обуч. по спец. 040500 - Фармация / Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой - 2-е изд., стереотип. - М.: Издат. центр "Академия", 2006. - 592 с.- (Высшее профессиональное образование).

Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. Учебник для студентов

Фармацевтическая технология Автор: В.А. Гроссман Издательство: ГЭОТАР-Медиа; 2012 г. Серия: Дидактика: 320 стр.

Все вышеперечисленные издания и статьи, использованные для написания работы, написаны на основе действующих законодательных и нормативно-методических актов, новейшей литературы, изучения опыта работы и представляют огромный интерес для работников фармации.

Структура работы:

Дипломная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованных источников и литературы, приложений.

**Глава 1. Требования, предъявляемые к глазным каплям, офтальмологическим растворам и внутриаптечным заготовкам**

Капли глазные - по определению, приведенному в ГФ, - официальная лекарственная форма, предназначенная для инсталляции в глаз. Применяют водные или масляные растворы, тончайшие суспензии или эмульсии лекарственных веществ, дозируемые каплями. Их должны изготавливать в асептических условиях. В их состав не должны входить такие вещества, как эфирные масла, растворы, обладающие сильными кислотными или щелочными свойствами. [3] Наиболее часто в аптеках изготавливают водные растворы лекарственных веществ, для глазных капель, примочек, промываний, орошений слизистой глаз.

**.1 Стерильность**

В норме защитную функцию выполняет лизоцим - природное антибиотическое вещество, содержащееся в слезной жидкости, лизирующее микроорганизмы, попадающие на конъюнктиву. При заболеваниях глаз содержание лизоцима в слезной жидкости обычно уменьшается, и конъюнктива оказывается незащищенной от воздействия микроорганизмов. Инфицирование глаза нестерильными растворами может вызвать тяжелые последствия, иногда приводящие к потере зрения.

Основной метод стерилизации глазных капель термический - насыщенным паром в паровом стерилизаторе при 120±2°С, ряд растворов (атропина сульфат, дикаин, калия йодид, кислота аскорбиновая, левомицетин, натрия йодид, натрия сульфацил, новокаин, этилморфина гидрохлорид, капли с рибофлавином сложного состава и др. (рис. 1) стерилизуют текучим паром при 100С.



Рисунок 1. Растворы которые стерилизуют текучим парам

Если вещества не выдерживают даже щадящий режим стерилизации, или режим стерилизации для раствора не установлен, то глазные капли готовят в асептических условиях на стерильном Растворителе (вода очищенная, 0,9%-й раствор натрия хлорида или раствор термостабильного вещества). Применяют метод стерилизации фильтрованием.

Термическими методами не стерилизуют растворы резорцина, квасцов, колларгола, протаргола, трипсина, лидазы, антибиотиков (кроме левомицетина), цитраля, адреналина гидрохлорида и некоторых других веществ.

Глазные капли отпускают в многодозовой упаковке, поэтому при вскрытии флакона в домашних условиях капли могут подвергать вторичному микробному загрязнению (на вторые сутки - при использовании глазной пипетки и на пятые сутки - при использовании капельницы). Капли с натрия сульфацилом остаются стерильными до полного использования раствора.

Для сохранения стерильности при многократном применении глазных капель в домашних условиях разрешено применять (по указанию врача) консерванты: нипагин (0,05 - 0,25%), смесь нипагина (0,18%) и нипазола (0,02%), хлорбутанолгидрат (0,5%); бензиловый спирт (0,9%), сорбиновую кислоту (0,1%), бензалконий хлорид (0,01%), додецилдиметилбензиламмония хлорид (0,01%) и др.

Консерванты шире используют в промышленном производстве, в аптеке же роль консерванта в глазных каплях выполняет кислота борная (1,9 - 2%), если она выписана в рецепте, совместно с левомицетином (0,15%). Борная кислота может одновременно выполнять функции и стабилизатора ряда веществ, и изотонирующего компонента.

**.2 Изотоничность**

Офтальмологические растворы должны быть изотоничны со слезной жидкостью (за исключением случаев, когда лекарственные вещества выписаны в высоких концентрациях, а также при приготовлении растворов колларгола и протаргола).

В норме слезная жидкость и плазма крови имеют равное осмотическое давление. Такое же давление создает 0,9%-й раствор натрия хлорида, находящийся в равных условиях с биологическими жидкостями. Офтальмологические растворы должны иметь осмотическое давление как у 0,9%-го раствора натрия хлорида с допустимыми колебаниями ±0,2%, т.е. в пределах от 0,7 до 1,1%.

Капли ниже 0,7% эквивалентной концентрации натрия хлорида подлежат изотонированию до 0,9%. При этом добавляют вспомогательные вещества, разрешенные ГФ, с учетом совместимости компонентов. Наиболее часто для этих целей используют натрия хлорид.

При введении в глаз гипотоничных растворов появляются болевые ощущения. В отдельных случаях допускается применение гипотонических растворов, о чем должно быть указано в соответствующих частных статьях.

Гипертонические растворы, выписанные врачом в рецепте, в аптеке изготавливают и отпускают больному без изменения состава. Растворы, компоненты которых в совокупности повышают осмотическое давление капель более 1,1% эквивалентной концентрации натрия хлорида, необходимо рассматривать как специальные прописи гипертонической концентрации.

Лекарственные вещества, выписанные в малых количествах (примерно сотые доли грамма в 10 мл раствора), практически не влияют на осмотическое давление глазных капель. В таких случаях глазные капли изготавливают на 0,9%-ном изотоническом растворе натрия хлорида с растворами фурацилина (1:5000); рибофлавина (1:5000); цитраля (1:1 ООО, 1:2000); левомицетина (0,1-0,25%).

В ряде случаев выписанное лекарственное вещество само изотонирует часть объема, поэтому остальной объем раствора изотонируют, добавляя натрия хлорид или другие вспомогательные вещества, разрешенные фармакопеей. Необходимое количество изотонирующего компонента рассчитывают, используя изотонический эквивалент по натрию хлориду.

Изотонический эквивалент натрия хлорида показывает, какое количество натрия хлорида в равном объеме и равных условиях создает такое же осмотическое давление, как 1 г лекарственного вещества. В ГФ включена таблица изотонических эквивалентов по натрия хлориду для ряда веществ. Изотонические эквиваленты можно найти и в других нормативных документах.

Принцип расчета изотонической концентрации и массы изотонирующего вещества (натрия хлорида) с использованием изотонического эквивалента по натрия хлориду разберем на конкретном примере:

**Пример 1.**

Rp.: Solutionis Ephedrini hydrochloridi 1% - 10 ml D.S. По 2 капли в правый глаз 3 раза в день.

Изотонический эквивалент эфедрина гидрохлорида 0,28. По пропорции находят, какому количеству натрия хлорида эквивалентно выписанное в прописи количество эфедрина гидрохлорида (0,1).

1,00,28 (NaCl)

0,1XХ = 0,028 г.

Чтобы раствор был изотоничен слезной жидкости, количество эфедрина гидрохлорида должно быть эквивалентно 0,09 г натрия хлорида (0,9%-й раствор для объема 10 мл). Недостающее количество (0,09 - 0,028 = 0,068) восполняют, добавляя натрия хлорид (0,068 или -0,07).

Количество изотонирующего вещества (натрия хлорида) можно рассчитать по формуле

М = 0,009NaaVRp - (m1, m2 /Э1, + т2Э2 + ...),

где М - масса натрия хлорида, необходимая для изотонирования раствора, г;

,009 - масса натрия хлорида в 1 мл изотонического раствора, г;

VRp - объем раствора, выписанный в рецепте, мл;

m1, m2 - массы лекарственных веществ, выписанных в прописи рецепта;

Э1, Э2 - изотонические эквиваленты лекарственных веществ, выписанных в прописи рецепта.

Качественная характеристика, заключающаяся в терминах «изо-, гипо-, гипертоничный раствор» является недостаточной для использования в современной медицинской и фармацевтической практике. В настоящее время для выражения осмотической активности офтальмологических, инъекционных и инфузионных растворов пользуются понятиями «осмоляльность» и «осмолярность». Молярная концентрация - это количество вещества в молях, содержащееся в 1 л раствора. Моляльная концентрация - это количество вещества в молях, содержащееся в 1 кг раствора. Осмоляльность или осмолярность указывает на содержание в моляльном (молярном) растворе активных частиц (молекул, ионов), создающих определенное осмотическое давление. Учитывая, что офтальмологические и инъекционные растворы изготавливают в массо-объемной концентрации, то более удобной в использовании является характеристика осмолярности.

Если количество осмотически активных частиц в осмолярном растворе таково, что создаваемое ими давление соответствует физиологическому, такие растворы называют изоосмолярными. Единицей измерения осмолярности является миллиосмоль (тысячная доля осмолярной концентрации).

Теоретическая осмолярность рассчитывается по формуле:



где Смоем - миллиосмолярность раствора (мосмоль/л);

m - масса вещества в растворе, г/л;

n- число частиц в растворе, образовавшихся в результате диссоциации при растворении (n = I, если вещество в растворе не диссоциирует;

n = 2, если вещество при диссоциации образует два иона;

n = 3, если - три и т.д.);

М - молекурная масса вещества, находящегося в растворе.

**Пример 2.**

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9% - 100 ml Da. Signa. Для инфузий.

Необходимо рассчитать теоретическую осмолярность раствора:



Известно, что 0,9%-й раствор натрия хлорида является изотоничным слезной жидкости и плазме крови, следовательно, концентрация 308 мосм является изоосмолярной.

**Пример 3** (используем пропись в примере 2).

Rp: Solutionis Ephedrini hydrochloridi 1% - 10 ml. Signa. По 2 капли в правый глаз 3 раза в день.



Таким образом, 99,16 моем < 308 моем. Следовательно, 1 ный раствор эфедрина гидрохлорида - гипотонический, его следует изотонировать, добавив определенное количество натрия хлорида, который бы создал недостающую до изотонирования концентрацию: 308 - 99,16 = 208,84 моcм:



Чтобы раствор был изотоничным (изоосмотичным) слезной жидкости, необходимо добавить 6,14 г натрия хлорида на 1 л раствора или 0,06 г на 10 мл глазных капель.

Кроме натрия хлорида для изотонирования офтальмологических растворов применяют натрия сульфат и натрия нитрат при условии, что они совместимы с лекарственными веществами. Например, натрия сульфат следует применять при изотонировании капель с цинка сульфатом (при отсутствии в прописи борной кислоты), поскольку с натрия хлоридом будет образовываться более токсичный и малодиссоциируемый цинка хлорид основной.

При изотонировании другими изотонирующими веществами расчеты сначала ведут по натрия хлориду, а затем полученный результат умножают на коэффициент пересчета, который для натрия сульфата равен 4,35, для натрия нитрата - 1,51, для кислоты борной - 1,89.

**.3 Изогидричность**

Желательно, чтобы офтальмологические растворы были приблизительно изогидричны слезной жидкости, т.е. имели рН 7,3-9,7. Однако глаз человека относительно хорошо переносит рН 5,5-11,4. Более низкие значения рН (ниже 5,5) и более высокие (выше 11,4) могут быть причиной появления болевых ощущений. Оптимальное значение рН офтальмологических растворов создается с учетом необходимости обеспечения стабильности.

**.4 Стабильность**

Тепловая стерилизация и длительное хранение растворов в стеклянной таре могут привести к разрушению многих лекарственных веществ, вследствие гидролиза, окисления и других процессов. Стабилизация может быть обеспечена добавлением веществ, регулирующих рН среды, антиоксидантов и консервантов.

Лекарственные вещества, применяемые в офтальмологических растворах, можно разделить на 3 группы в зависимости от рН.

В первую группу входят соли алкалоидов и синтетических азотистых оснований, а также другие вещества, устойчивые к гидролизу и окислению в кислой среде.

Эти вещества рекомендовано стабилизировать борной кислотой в изотонической концентрации (часто совместно с левомицетином в качестве консерванта), а также буферными растворами разных составов, обеспечивающими устойчивость реакции среды, например:

) изотонический раствор борной кислоты 1,9%, левомицетина 0,2% (рН 5,0) - применяют для глазных капель, содержащих дикаин, новокаин, мезатон и соли цинка;

2)буферный раствор, приготовленный из борной кислоты 1,84%, натрия тетрабората 0,14%, левомицетина 0,2% (рН 6,8), применяют для глазных капель, содержащих: атропина сульфат, пилокарпина гидрохлорид, скополамина гидробромид;

3)буферный раствор - смесь 70 мл 0,8%-го раствора безводного однозамещенного натрия фосфата, 30 мл 0,95%-го раствора безводного двузамещенного натрия фосфата и 0,5%-го натрия хлорида (рН 6,5) применяют для глазных капель, содержащих препараты, указанные в п. 2, а также эфедрина гидрохлорид, гоматропина гидробромид.

Ко второй группе относят вещества, устойчивые в щелочной среде: сульфацил-натрий, норсульфазол-натрий и др.

Их можно стабилизировать натрия гидрооксидом, натрия гидрокарбонатом, натрия тетраборатом и буферными смесями со щелочным значением рН.

В третью группу входят легкоокисляющиеся вещества.

Для стабилизации таких глазных капель применяют антиоксиданты (табл.1).

Таблица 1

Антиоксиданты, применяемые для стабилизации глазных капель

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Натрия тиосульфат | | Натрия метабисульфит | | Трилон Б | |
| С,% | Капли | С,% | Капли | С,% | Капли |
| 0,05 0,15 | Дикаина 1, 2, 3% Сульфацила натрия 10,20,30% (в том числе для новорожденных) В 0,35%-ном растворе 1 М хлористоводородной кислоты | 0,1 0,5 0,03 | Мезатона 1% Фетанола 3% Натрия сульфацила 20% в 1,8%-м растворе 0,1М натрия гидрооксида физостигмина салицилата 0,25% | 0,03 | Рибофлавина 0,02% , калия йодида, глюкозы поровну по 2% (в том числе с 1% МЦ) |

Комплексный антиоксидант (натрия метабисульфит 0,1% и трилон Б 0,03%) используют в составе глазных капель:

Рибофлавина 0,02% Кислота аскорбиновая 0,2% Глюкоза 2% (в том числе с 1% МЦ)

Прописи препаратов, для которых возможна внутриаптечная заготовка или изготовление в условиях малосерийного производства со сроком годности 30суток и более, даны в нормативных документах. Некоторые прописи содержат стабилизаторы (Приложение 1.)

**.5 Прозрачность**

Офтальмологические растворы должны быть прозрачными и не содержать взвешенных частиц, способных вызвать травму оболочек глаза. Их необходимо фильтровать через лучшие сорта фильтровальной бумаги, причем под фильтр следует подкладывать небольшой тампон длинноволокнистой ваты. При этом важно, чтобы после фильтрования концентрация раствора и его объем не стали меньше, чем установлено нормами, поэтому все сказанное о фильтровании малых объемов растворов в полной мере относится к глазным каплям.

Лекарственные и вспомогательные вещества растворяют в половинном объеме растворителя, фильтруют, промывают фильтр оставшимся объемом растворителя, проверяют отсутствие механических включений прибором УК-2. В случае присутствия механических включений фильтруют через тот же фильтр до их отсутствия. После стерилизации раствор вновь проверяют на наличие механических включений, при выявлении - отбраковывают.

По прописям, часто встречающимся в рецептуре, целесообразно прибегать к использованию концентрированных растворов, изготовляемых в аптеке на установленные сроки, что освобождает фармацевта от фильтрования малых объемов жидкостей.

**.6 Пролонгирование**

Желательно, чтобы глазные капли были продолжительного действия. Продление действия по указанию врача может быть достигнуто повышением вязкости водных растворов. Для этой цели пригодны поливиниловый спирт, МЦ и натрий, КМЦ, полиакриламид (ПАА). Эти вещества не влияют на зрение и обеспечивают необходимый контакт препаратов с глазом, не раздражая его. Применяемые разбавленные растворы ПВС (1-2%), натрий-КМЦ (1,5%) и МЦ (0,5-1%) легко стерилизуются, при хранении в холодильнике остаются прозрачными.

**.7 Внутриаптечная заготовка**

Малые объемы и массы лекарственных веществ, выписываемые в виде глазных капель, часто осложняют и замедляют процесс изготовления препарата. Поэтому аптеки переходят на внутриаптечную заготовку глазных капель по прописям, наиболее часто встречающимся в рецептуре. Это позволяет усовершенствовать процесс фильтрования, более организованно провести стерилизацию, организовать полный химический анализ каждой серии растворов, тем самым значительно сократить сроки изготовления и отпуска глазных капель. К тому же при внутриаптечной заготовке одновременно расфасовывают капли в стандартные флаконы по 5 или 10 мл с резиновой пробкой с последующей обкаткой алюминиевыми колпачками. [4]

В приложении к приказу «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках» приведен большой список прописей глазных капель, заготавливаемых в аптеках на разные сроки. [12]

**Глава 2. Изготовление офтальмологических растворов**

**.1 Изготовление глазных капель растворением лекарственных и вспомогательных веществ**

В качестве примера рассмотрим изготовление глазных капель пилокарпина гидрохлорида.

**Пример 4**

Rp. Solutionis Pilocarpini hydrochloridi 1% - 10 ml D. S. По 2 капли в правый глаз 2 раза в день.

фармацевтическая экспертиза прописи рецепта. В приложении к Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках, приведен состав 1%-го раствора пилокарпина гидрохлорида, требования к качеству, режим стерилизации, условия и сроки хранения.

Состав препарата:

Пилокарпина гидрохлорид0,1

Натрия хлорид 0,068

Вода очищенная До 10 мл

Компоненты прописи совместимы. В прописи выписано вещество списка А. Дозы не проверяют, так как глазные капли - лекарственная форма наружного применения. Норма отпуска вещества не регламентирована.

Свойства лекарственных и вспомогательных веществ прописи рецепта.

•Pilocarpinum hydrochloridum. В частной статье ГФ «Pilocarpini hydrochloridum» указано, что это вещество представляет бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, гигроскопичный, очень легко растворимый в воде.

•Натрия хлорид (Natrium chloridum). Белые кубические кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, соленого вкуса, растворим в 3-х частях воды. В аптеке может быть в виде 10%-го концентрированного раствора.

•Вода очищенная (Aqua purificata). В соответствии с приказом Минздрава России «О контроле качества лекарственных средств, Изготовляемых в аптеках» вода очищенная, предназначенная для Изготовления стерильных растворов, кроме указанных ранее испытаний при ежедневном контроле должна быть проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида.

Для изготовления капель глазных кроме воды для инъекций разрешается использование свежеполученной воды очищенной.

Подготовительные мероприятия. Все офтальмологические растворы изготавливают в асептических условиях, т.е. в асептическом блоке. На штангласах с лекарственными веществами, предназначенными для изготовления стерильных лекарственных форм, должна быть предупредительная надпись «Для стерильных лекарственных форм».

Для обеспечения технологического процесса должны быть подготовлены: флаконы стерильные в биксах, из нейтрального стекла объемом 5, 10, 20 мл и более, флаконы марки АБ-1 вместимостью 150, 250 мл, стерильные стеклянные воронки, фильтры стеклянные, дозатор ДЖ-10, шприц типа «Рекорд», фильтр-насадка для малообъемного микрофильтрования (стерилизации фильтрованием) ФА-25, пипетки аптечные, прибор УК-2, колпачки и прокладки алюминиевые, пробки резиновые, приспособление для обжима колпачков ПОК-1, стерильный вспомогательный материал (вата медицинская, фильтры бумажные складчатые, салфетки марлевые), комплект мембран ядерных (КМЯ), набор концентрированных растворов и вспомогательных веществ, вода очищенная или для инъекций свежеполученная или стерильная, стерилизатор паровой (Приложение 3)

Расчеты. В данном случае в прописи имеется натрия хлорид для доведения раствора до концентрации, изотоничной слезной жидкости, однако в учебных целях следует провести соответствующие расчеты.

На оборотной стороне ППК записывают изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрия хлориду (0,22), который находят в соответствующей таблице ГФ. В рецепте выписан 0,1 г пилокарпина гидрохлорида. Это количество будет эквивалентно 0,022 г натрия хлорида. Следовательно, для получения раствора изотонической концентрации необходимо добавить натрия хлорид в количестве 0,068 (-0,07), т.е.

,09 - 0,1 • 0,22 = 0,068 или 0,09 - 0,022 = 0,068 (0,07)

Натрия хлорид может быть добавлен в виде 10%-ного раствора (0,7 мл, -14 капель) [9]

Технология лекарственного препарата. С целью реализации требования стерильности в асептических условиях в стерильной подставке в 5 мл воды очищенной растворяют 0,1 г пилокарпина гидрохлорида, который получают по оформленному рецепту. Добавляют 0,07 г натрия хлорида (возможно использование 10%-го концентрированного раствора натрия хлорида). Пример использования концентрированных растворов будет разобран ниже.

Офтальмологические растворы фильтруют через стерильный складчатый бумажный фильтр с подложенным тампоном стерильной ваты. Фильтр предварительно промывают стерильной водой очищенной.

После фильтрования раствора через тот же фильтр пропускают оставшийся объем растворителя. Могут быть использованы фильтры стеклянные с размером пор 10-16 мкм. При фильтровании через стеклянные и другие мелкопористые фильтрующие материалы (например, мембраны ядерные) необходимо создание избыточного давления или разрежения.

При наличии в растворе механических включений фильтрацию повторяют.

После изготовления глазных капель заполняют лицевую сторону ППК:

Дата. ППК 20. «А».

Aquae purificatae5 mlhydrochloridi0,1chloridi0,07purificatae5 ml

V= 10 ml Подписи:

и выписывают сигнатуру.

Раствор до 100 мл стерилизуют 8 мин при 120 + 2°С. Вновь проверяют отсутствие механических включений, при их отсутствии раствор оформляют к отпуску. В аптеках его часто изготавливают не по индивидуальным прописям, а в виде внутриаптечной заготовки и отпускают по предъявлении рецепта. [14]

**Концентрированные растворы.** Некоторые лекарственные вещества в глазных каплях содержатся в малых концентрациях (0,01; 0,02; 0,1% и т.д.). В сочетании с малым объемом раствора, выписанным в рецепте, это вызывает затруднения при их взвешивании и растворении (особенно умеренно-, мало- и очень малорастворимых лекарственных веществ).

В таких случаях целесообразно использовать стерильные концентрированные растворы лекарственных веществ (однокомпонентные и комбинированные).

Номенклатура разрешенных к использованию офтальмологических концентрированных растворов утверждена Минздравом России и представлена в Методических указаниях по изготовлению стерильных растворов в аптеках. В данный перечень включены прописи, содержащие совместимые лекарственные вещества, выдерживающие термические методы стерилизации, имеющие методики анализа для химического контроля и установленные сроки годности (табл. 3).

Таблица 3

Лекарственные вещества, выдерживающие термические методы стерилизации

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Раствор | С,% | Режим стерилизации | | | Условия хранения | |
|  |  | С | Время, мин. | | Срок, сут. | С |
| Изготавливаемые на воде очищенной: | | | | | | |
| Калия йодида Кислоты аскорбиновой Кислоты борной Натрия тиосульфата Натрия хлорида Рибофлавина Цинка сульфата Цитраля | 20(1:5) 2(1:50) 5(1:20) 10(1:10) 4(1:25) 1(1:100) 10(1:10) 0,02(1:5000) 1(1:100) 2(1:50) 0,02(1:5000) | 120 100 120 100 120 120 120 Готовят асептически | 8 30 8 30 8 8 8 30 30 | 30 30;5 30 30 30 90 30 30 2 | | 25 3-5 25 25 25 25 25 3-5 25 3-4 |
| Изготавливаемые на 0,02%-ном растворе рибофлавина: | | | | | | |
| Кислоты аскорбиновой Кислоты борной Кислоты никотиновой Натрия хлорида | 2(1:50) 4(1:25) 0,1(1:1000) 10(1:10) | 100 120 100 120 | 30 8 30 8 | 5;30 30 90 30 | | 25; 3-5 25 2 |

Технологию изготовления офтальмологического концентрированного раствора разберем на следующем примере:

**Пример 5**

Solutionis Acidi nicotinici 0,1% cum Riboflavino 0,02% - 50 ml

В частной ст. ГФ указано, что «Riboflavinum» (Vitaminum В2) - Желто-оранжевый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, горького вкуса, на свету неустойчив, очень Мало растворим в воде (1:5000).

Acidum nicotinicum - белый кристаллический порошок без запаха, слабокислого вкуса, умереннорастворимый в воде, растворим в горячей воде.

Примечание. Вскрытые флаконы со стерильными офтальмологическими концентратами должны быть использованы в течение суток. Стерильные концентрированные растворы используют для изготовления офтальмологических растворов, не подлежащих стерилизации. Срок годности глазных капель из стерильных концентратов по нестандартным прописям - 2 суток. В течение суток должны быть использованы концентрированные растворы, изготовленные в асептических условиях, не подвергавшиеся стерилизации. Концентрированные растворы, изготовленные в асептических условиях (нестерильные) (воизбежание повторной стерилизации, которая может привести к разложению лекарственных веществ), используют для изготовления глазных капель по стандартнымпрописям с установленным режимом стерилизации. [13]

\* Стерилизуемый объем - до 100 мл.

Расчеты.

Масса рибофлавина (на объем 50 мл) 0,01 г.

,02 - 100 мл

**Концентрированные растворы лекарственных веществ, применяемые при изготовлении офтальмологических растворов.**

Масса рибофлавина (на объем 50 мл) 0,01г.

х - 50 мл

Масса кислоты никотиновой (на объем 50 мл) 0,05 г.

,1 - 100 мл

у - 50 мл.

Расчеты заносятся в книгу учета лабораторных и фасовочных работ.

Технология изготовления. В асептических условиях при нагревании растворяют 0,01 г рибофлавина. После полного растворения рибофлавина в 50 мл горячего раствора рибофлавина растворяют 0,05 г кислоты никотиновой. Раствор фильтруют через бумажный складчатый, стеклянный или иной фильтр, промытый 0,02%-ным раствором рибофлавина. Проверяют на отсутствие механических включений.

Концентрированные растворы подвергают качественному и количественному контролю. Результаты контроля заносят в журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля.

Флакон с раствором укупоривают резиновой пробкой, металлическим колпачком «под обкатку», стерилизуют 30 мин при 100 "С.[14]

**2.2 Изготовление глазных капель с использованием концентрированных растворов**

Заготовка концентрированных растворов в аптеке позволяет ускорить изготовление глазных капель.

Использование концентрированных растворов, изготовленных на воде очищенной.

**Пример 6.**

Rp.: Solutionis Riboflavin 0,01% - 10 ml Acidi ascoibinici 0,05. Da. Signa. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

Все этапы профессиональной деятельности соответствуют этапам, описанным ранее. Подробнее остановимся на расчетах. Массу натрия хлорида для изотонирования раствора рассчитаем по формуле:



Концентрация лекарственных веществ, выписанных в прописи рецепта, такова, что практически не влияет на величину осмотического давления, поэтому раствор следует изготовить на изотоническом (0,9%-ном) растворе натрия хлорида.

Способ расчета объемов концентрированных растворов и воды очищенной аналогичен расчетам, выполняемым при изготовлении микстур с помощью бюреточной системы.

Объемы концентрированных растворов и воды очищенной:

Рибофлавина(0,001 • 5000) 5 мл

Кислоты аскорбиновой(0,05 • 20) 1,0 мл

(0,081 • 10) 0,8 мл (10 - 5 - 1 - 0,8) 3,2 мл

После изготовления по памяти заполняют лицевую сторону ППК:

Дата ППК22

Aquae purificatae 3,2 ml

Solutionis Riboflavini 0,02% 5 ml

Solutionis Acidi ascorbinici 5% 1 ml

Solutionis Natrii chloridi 10% 0.8 ml

**V =** 10 ml Подписи:

Режим стерилизации глазных капель, изготовленных по данной прописи, в нормативных документах не указан, поэтому используют стерильные концентрированные растворы, которые в асептических условиях отмеривают аптечными пипетками в стерильный флакон для отпуска.

Применение концентрированных растворов, изготовленных на 0,02%-ном растворе рибофлавина.

**Пример 7**

Rp.: Solutionis Riboflavini 0,02% - 10 mlascorbinici 0,03 borici 0,2

Misce. D.S. По 2 капли 4 раза в день в оба глаза.

Пропись имеется в приложении к инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках. Режим стерилизации: 120°С, 8 мин. При изготовлении следует использовать концентрированные асептические растворы.

Расчеты. Изотонический эквивалент кислоты борной по натрия хлориду равен 0,53 (Приложение 2.) 0,53-0,2 = 0,106 (1,06%), т.е. раствор слегка гипертонический, поэтому натрия хлорид в этом случае не добавляют. Учитывая пределы изотонической концентрации (0,9 + 0,2)%, раствор можно рассматривать как изотоничный. При использовании концентрированных растворов, изготовленных на воде очищенной, будет получен объем капель глазных и концентрация лекарственных веществ, не соответствующие прописи рецепта, что недопустимо.

Раствора рибофлавина 0,02% - 10 мл (= 0,002 • 5000)

Раствора кислоты аскорбиновой 5% - 0,6 мл (= 0,03 • 20)

Раствора кислоты борной 4% - 5 мл (= 0,2 - 25)

Рассчитанный объем15,6 мл - много больше натрия хлорида

Воды очищенной указанного в прописи рецепта.

Поэтому используют концентрированные растворы, изготовленные на 0,02%-ном растворе рибофлавина.

После выполнения соответствующих расчетов и изготовления раствора по памяти заполняют лицевую сторону ППК:

Дата ППК 23.

Solutionis Riboflavini 0,02%3,5 ml

Solutionis Acidi ascorbinici **2%** cum0,02% .... 1,5 mlAcidi borici 4% cum 0,02%5 ml

**V=** 10 ml

Подписи:

Концентрированные растворы отмеривают во флакон для отпуска, укупоривают, проверяют отсутствие механических включений, оформляют для стерилизации, стерилизуют и оформляют к отпуску.

Глазные примочки, растворы для орошения слизистой оболочки глаз, растворы для промывания и хранения контактных линз и другие офтальмологические растворы изготавливают так же, как и глазные капли, с соблюдением требований стерильности, стабильности, отсутствия видимых невооруженным глазом взвешенных частиц, изотоничности и при необходимости пролонгированного действия. Наиболее часто для примочек и промываний применяют растворы: кислоты борной, натрия гидрокарбоната, фурацилина, этакридина лактата, в экстремальных случаях (например, при поражениях глаз капельножидкими отравляющими веществами) может назначаться 2%-й раствор грамицидина.

Упаковка, укупорка. Флакон укупоривают резиновой пробкой и обкатывают алюминиевым колпачком. Если требуется (в соответствии с НД), оформляют для стерилизации, укрепляя специальную бирку или обвязывая влажным пергаментом с указанием названия, концентрации раствора, фамилии и даты изготовления.

Стерилизация. Растворы отпускают из аптеки асептически изготовленными или стерилизуют методом, указанным в нормативных документах. После стерилизации растворы вновь проверяют на механические включения.

Оформление к отпуску из аптеки. Флакон с раствором опечатывают (если в прописи присутствует вещество списка А), не снимая пергаментную обвязку, используемую для оформления флакона к стерилизации. Если раствор не подвергался стерилизации, крышку флакона (алюминиевый колпачок) обвязывают влажным Пергаментом, нить сверху закрепляют сургучной печатью. Флакон снабжают основной розовой этикеткой «Глазные капли», на которой указывают номер аптеки, дату изготовления, фамилию и инициалы больного, способ применения, номер анализа, срок годности, и предупредительной этикеткой «Обращаться осторожно». Рецепт, содержащий в прописи вещества, находящиеся на предметно-количественном учете, остается в аптеке, за исключением случаев, когда рецепт имеет специальную надпись «Для длительного применения», например, рецепт, содержащие пилокарпина гидрохлорид (для лечения глаукомы). [16]

**Глава 3. Контроль качества**

**.1 Органолептический контроль**

На стадии изготовления растворы подвергаются органолептическому контролю по показателям: цвет, запах, полнота растворения, прозрачность.

Механические включения в растворе определяют на приборе УК-2 (до и после стерилизации). Методика проверки изложена в Инструкции по контролю механических включений в инъекционных и офтальмологических растворах и глазных каплях аптечного изготовления, (приложение к Методическим указаниям по изготовлению стерильных растворов в аптеках). [6]. Современные приборы работают на основе фотоэффекта.

**.2 Физический контроль**

заключается в проверке общего объема. Проверяют каждую серию внутриаптечной заготовки и лекарственных форм. Лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), проверяют выборочно, не менее 3% от общего количества, изготавливаемого за день.

**.3 Химический контроль**

Особое внимание при качественном и количественном контроле должно обращаться на лекарственные препараты, применяемые в глазной практике (в том числе для детей), содержащие наркотические и ядовитые вещества (например, растворы серебра нитрата), а также на все концентрированные растворы.

При анализе глазных капель содержание изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации.

**3.4 Контроль при отпуске из аптеки**

Он состоит в проверке соответствия упаковки физико-химическим свойствам ингредиентов, номера на рецепте, квитанции, этикетке, сигнатуре, фамилии больного на рецепте, этикетке, сигнатуре, квитанции; соответствия сигнатуры рецепту, оформления препарата действующим требованиям. [15]

**Глава 4. Требования, предъявляемые к аптекам**

#### **.1 Состав помещений и оснащение аптеки**

В соответствии с планируемым объемом работы и характером производственной деятельности состав помещений и оснащение аптеки определяется с учетом рекомендаций Минздрава Российской Федерации и СНиП.

Минимальный состав помещений аптеки включает: торговый зал, помещение для приготовления лекарств, помещение для получения дистиллированной воды, моечную, кабинет заведующего, комнату персонала, помещение для хранения запасов лекарственных средств, туалет, гардеробную.

Обязательно наличие в аптеке водопровода, канализации, телефона, электричества, газа, печного отопления (при отсутствии других видов энергоресурсов).

Минимальный размер торгового зала - 20 кв. м.

В торговом зале в зависимости от объема работы аптеки должны быть оборудованы рабочие места для приема рецептов, отпуска изготовленных и готовых лекарств по рецептам, отпуска лекарств и изделий медицинского назначения без рецептов.

В аптеке с минимальным размером торгового зала может быть одно рабочее место.

Оплата стоимости лекарств населением должна проводиться через кассовый аппарат.

Площадь помещения для приготовления лекарств должна быть не менее 15 кв. м и оснащена специальной аптечной мебелью, приборами, оборудованием для приготовления, смешения, фильтрования, расфасовки, этикетирования, упаковки и укупорки лекарств, сейфами (специальными шкафами) для хранения ядовитых и наркотических лекарственных средств, этилового спирта, штанглазами, средствами измерения веса, объема, уд. веса, реактивами для проведения химического контроля лекарств. В помещении для приготовления лекарств должны быть организованы рабочие места для приготовления и контроля качества лекарств.

В зависимости от объема работы и увеличения площади ассистентской комнаты могут быть созданы специализированные рабочие места по изготовлению различных лекарственных форм.

Минимальная площадь помещения для получения дистиллированной воды - 5 кв.м. Оно должно быть оборудовано аппаратами для получения и емкостями для хранения дистиллированной воды в соответствии с действующими правилами по санитарному режиму аптек.

Минимальная площадь моечной комнаты - 5 кв.м. Ее оборудование должно обеспечивать выполнение требований по санитарному режиму аптек.

Площадь автоклавной - не менее 10 кв.м.

Помещения для хранения запасов лекарственных средств и изделий медицинского назначения должны иметь минимальную площадь не менее - 36 кв.м и должны быть оснащены стеллажами, шкафами и другим необходимым оборудованием для обеспечения сохранности ядовитых, наркотических, сильнодействующих, огнеопасных, термолабильных и других лекарственных средств, лекарственного растительного сырья, изделий медицинского назначения в соответствии с их физико-химическими свойствами.

Комната персонала - не менее 8 кв. м и оборудована мебелью для приема пищи и отдыха сотрудников.

Площадь гардеробной должна обеспечивать хранение домашней и рабочей одежды в соответствии с требованиями по санитарному режиму аптек. [7]

глазной лекарственный промышленный аптечный

**4.2 Производственная деятельность аптеки**

По характеру производственной деятельности аптеки подразделяются на:

изготовляющие лекарственные средства по рецептам врачей и требованиям лечебно - профилактических учреждений и осуществляющие реализацию готовых лекарственных средств (производственная аптека);

осуществляющие реализацию готовых лекарственных средств населению и лечебно - профилактическим учреждениям (аптека готовых лекарств).

Обязательным для аптеки является наличие Государственной Фармакопеи, нормативно - технической документации, справочной литературы по вопросам технологии изготовления, контролю качества, условиям хранения, нормам отпуска лекарственных средств.

Производственная аптека для выполнения своей основной задачи должна иметь дополнительные помещения:

асептический блок для приготовления асептических и стерильных лекарственных форм;

автоклавную;

кабинет химика - аналитика;

помещение для получения апирогенной воды;

помещения для хранения огнеопасных, термолабильных и других лекарственных средств, требующих особых условий хранения в соответствии с их физико-химическими свойствами.

Расположение производственных помещений должно исключать встречные потоки технологического процесса изготовления стерильных и нестерильных лекарственных средств.

Организация рабочих мест должна обеспечивать соблюдение санитарных, фармацевтических требований, технологии изготовления лекарственных форм и контроля их качества.

Проведение контроля качества лекарственных средств и дистиллированной воды регламентируется нормативными документами Минздрава Российской Федерации.

В производственных аптеках, осуществляющих изготовление глазных капель и стерильных лекарственных форм, должен производиться физико-химический и микробиологический контроль качества дистиллированной воды и лекарственных средств.

Для упаковки изготовленных лекарств аптека должна иметь упаковочный материал и стеклянную посуду, а также специальное оборудование для ее дезинфекции, мытья, сушки, стерилизации.

Оборудование, предназначенное для изготовления стерильных лекарственных форм, должно подвергаться валидации - подтверждению способности оборудования и вспомогательных систем в надежности работы с учетом допустимых отклонений.

В аптеке должны строго соблюдаться фармацевтические и санитарные требования.

Сотрудники аптеки, занятые изготовлением и контролем качества стерильных лекарственных средств, должны проходить аттестацию по оценке знаний и практических навыков в порядке, предусмотренном действующим законодательством.

Техническое и хозяйственное оснащение аптек должно осуществляться в соответствии с нормативными документами. На все приборы, аппараты, имеющиеся в аптеке, должны быть технические паспорта, своевременно производиться их техническое обслуживание и ремонт.

Для выполнения основной задачи аптека должна иметь запас лекарственных средств, разрешенных к применению в Российской Федерации, включая жизненно важные лекарственные средства, по перечню, утвержденному Минздравом Российской Федерации.

По указанию местных органов здравоохранения отдельные аптеки должны иметь неснижаемый запас вакцин и сывороток. [3]

**Глава 5. Промышленное производство глазных капель**

**.1 Технология производства глазных капель**

В промышленном производстве глазные капли в тюбик-капельницах готовятся в помещениях II класса чистоты в условиях асептики. Помещение и аппаратура подвергаются влажной уборке, дезинфекции 3-5%-м раствором фенола и стерилизации бактерицидными лампами в течение 2 ч.

Растворение проводят в реакторах с мешалками, затем анализируют и поочередно подвергают фильтрованию (вначале для очистки от механических включений, а затем для стерилизации). Полученный раствор помещают в стерилизованный аппарат для наполнения тюбик-капельниц.

Параллельно с этим изготавливают корпусы и колпачки тюбик-капельниц.

Корпус вместимостью 1,5±0,15 мл и толщиной стенок 0,5±0,1 мм формируют на автомате в несколько стадий выдуванием и штамповкой из гранул полиэтилена высокого давления марки 15803-020 или 16803-070. Колпачки со штырем для прокалывания выливаются под давлением из расплавленных гранул полиэтилена низкого давления марки 20906-040 или 20506-007. После изготовления их промывают водой дистиллированной, сушат и подвергают газовой стерилизации при 40-50 смесью этиленоксида и 10% углерода диоксида в течение 2 ч. Этиленоксид удаляют из изделий выдерживанием их в течение 12 ч в стерильном помещении. Далее в асептических условиях в агрегате с избыточным давлением стерильного воздуха происходит навинчивание колпачков на корпус, наполнение его раствором лекарственного вещества с помощью дозирующих насосов и запайка термосвариванием. На печатной машине на корпус с двух сторон наносят надпись с названием лекарственного препарата, с указанием его концентрации и объема. Наполненные тюбик-капельницы контролируют визуально на отсутствие механических включений на черном и белом фоне при освещении электролампой в 60 Вт, 5% от каждой партии подвергают полному анализу. Упаковывают тюбик-капельницы в одноместные футляры, в картонные коробки или в полихлорвиниловую пленку.

Кроме этой упаковки, по ГОСТ 17768-80 для глазных капель рекомендуют стеклянные флаконы с пробкой-пипеткой из нестабилизированного полиэтилена низкой плотности. Перед наполнением раствор стерилизуют фильтрованием, а пробирки-пипетки газовой стерилизацией этиленоксидом с 10% углерода диоксида.

**.2 Контроль офтальмологических растворов на механические включения**

Глазные капли должны быть совершенно прозрачными и не содержащими никаких взвешенных частиц, способных вызвать механическое повреждение оболочек глаза. Глазные капли должны фильтроваться через лучшие сорта фильтровальной бумаги, причем под фильтр следует подкладывать небольшой комочек длинноволокнистой ваты. При этом важно, чтобы после фильтрования концентрация раствора и его общая масса не уменьшились больше, чем это допускается установленными нормами. Все сказанное о фильтровании малых количеств растворов в полной мере и прежде всего, относится к глазным каплям. По прописям, часто встречающимся в рецептуре, целесообразно прибегать к помощи внутриаптечных заготовок - концентратов, приготовляемых на установленные сроки, что освобождает от фильтрования малых количеств жидкостей.

Номенклатура глазных капель, выпускаемых в тюбик-капельницах и флаконах.

Ассортимент лекарственных форм для глаз, выпускаемых в настоящее время в заводских условиях в тюбик-капельницах, пока невелик и, безусловно, нуждается в дальнейшем расширении. Однако эта проблема не является простой и легко разрешимой, поскольку разработка технических нормативов на каждое новое наименование лекарственного вещества сопряжена с решением целого ряда вопросов. Прежде всего, из огромного числа прописей глазных лекарств следует отобрать и проанализировать такие, которые постоянно встречаются в глазной практике всей страны или, по крайней мере, в крупных населенных пунктах. Далее необходимо определить наиболее часто используемые концентрации лекарственного вещества, причем эти величины должны быть достаточно стабильными или поддерживаться на постоянном уровне добавлением стабилизаторов.

Наконец, должны иметься или быть разработаны соответствующие методики анализа, как самого лекарственного вещества, так и других компонентов лекарства. Лишь после этого можно приступить к изучению взаимодействия полимерных материалов упаковки с раствором лекарственного вещества в процессе производства, условий стерилизации и хранения. Следует учитывать и то, что на заключительной стадии этих исследований, которые иногда продолжаются длительное время, могут быть получены отрицательные результаты. В таком случае приходится начинать все сначала и продолжать поиск других оптимальных вариантов.

Методы очистки растворов лекарственных веществ наряду с обеспечением стерильности не менее важной проблемой при промышленном производстве глазных лекарственных средств в новых формах упаковки является отсутствие в растворах механических включений. Для решения ее предусматривается проведение соответствующих мероприятий в двух направлениях: очистка растворов лекарственных веществ и соблюдение промышленной чистота в производственных помещениях.

На основании результатов проведенных работ по изучению влияния процесса замораживания растворов глазных капель на их физико-химические свойства были, внесены примечания в раздел «Хранение» в соответствующие фармакопейные статьи: «Замораживание при транспортировке и хранении не является противопоказанием к его применению».

Вместе с тем были поставлены дополнительные эксперименты по хранению глазных капель в полимерной упаковке в замороженном состоянии с целью изучения возможности продления их срока годности. Для опытов были выбраны выпускаемые промышленностью в широких [промышленных масштабах препараты сульфацил-натрия (20%) и цинка сульфата (0,25%) с борной кислотой (2%). Глазные капли хранили при температуре - 10±2°С, проверяя через определенные промежутки времени их качественные и количественные показатели на соответствие требованиям фармакопейных статей.

В настоящее время работы в этом направлении продолжаются. Увеличение сроков хранения глазных капель и совершенствование технологии производства контейнеров из пластмасс

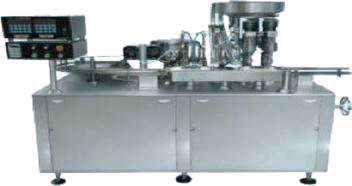


Рисунок 3. Фармацевтическое оборудование

**Глава 6. Анализ реализации глазных лекарственных форм**

**.1 Методы исследования**

Для достиженияпоставленной цели и решениязадач необходимо провести анализ реализации глазных лекарственных форм изготовленных в аптеках и в промышленных условиях.

Сравнить сроки годности глазных лекарственных форм изготовленных в аптеке и в промышленных условиях.

Рассмотрим продажи глазных лекарственных форм, за пять лет (2008-2012 г.) в аптеках производственной (№262) и реализующих готовые лекарственные формы (Аптека ООО «Согласие» и Аптека «Имплозия») (таблица 5).

Таблица 5

Реализация глазных лекарственных форм 2008-2012 г

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Аптека 262 (ЦГБ) | ООО «СОГЛАСИЕ» | Аптека Имплозия |
| 2008г. | 3423 | 1767 | 1956 |
| 2009г. | 2328 | 2293 | 2184 |
| 2010г. | 2506 | 2428 | 2489 |
| 2011г. | 1682 | 2964 | 2958 |
| 2012г. | 1299 | 2946 | 3057 |

Рассчитаем динамику продаж.

Если взять показания 2008 года за 100% ,а остальные показатели пересчитать в процентах по отношению к нему:

Аптека №262 ЦГБ где 3423 -100%;

г. = (2328 х100) /3423 = 68%;

г. = (2506х100) / 3423 = 73%;

г. = (1682х 100) / 3423 = 49%;

г. = (1299х100) /3423 = 38%;

Исходя из расчетов, мы видим, что в аптеке №262 в 2009 году продажи глазных лекарственных форм упали на 32% по отношению к 2008 году, а это на 1095 упаковок меньше чем было продано в 2008году. В 2010 году наблюдается спад продаж на 27% (917 упаковок). В 2011году спад на 51% (174 упаковок) и в 2012г.- 62%(2124 упаковок).



Рисунок 4. Показатели динамики продаж Аптеки №262

Рисунок 4 показывает нам, что в динамике за пять лет наблюдается спад продаж глазных лекарственных форм

Рассмотрим динамику продаж в аптеках реализующих глазные лекарственные формы промышленного производства.

Аптека ООО «Согласие» где 1767-100%;

г. = (2293х100) /1767 =129%;

г. = (2428х100) /1767 = 137%;

г. = (2964х100) /1767 =168%;

г. =(2946 х100) /1767= 167%;

Исходя из расчетов, мы видим, что в аптеке ООО « Согласие» продажи глазных лекарственных форм в 2009году, по отношению к 2008году выросли на 29%, т.е. на 526 упаковок больше, чем было продано в 2008 году. В 2010 г. процент продаж вырос на 37%(661 упаковок); 2011г. на 68% (1197 упаковок); 2012г. на 67% (1179 упаковок). Здесь мы наблюдаем стабильное повышения объема продаж глазных лекарственных форм, хотя показатели 2012года ниже 2011года на 1%, но это можно объяснить наличием конкурентно способного соседа - аптеки «Имплозия»



Рисунок 5. Показатели динамики продаж Аптека ООО «Согласие»

Рисунок 5 показывает, что в динамике за пять лет наблюдается повышение продаж глазных лекарственных форм по отношению к 2008 г.

Аптека «Имплозия» где 1956 -100%;

г. = (2189х100) /1956 = 112%;

г. =(2489х100) /1956 = 127%;

г. =(2958х100) /1956 =151%;

г. =(3057х100)/1956 = 156%;



Рисунок 6 Показатели динамики продаж Аптека «Имплозия»

Исходя из расчетов, мы видим в аптеке «Имплозия» продажи глазных лекарственных форм в 2009 г., по отношению к 2008г. вырос на 12%,т.е. на 228 упаковок больше чем в 2008 году. В 2010г. продажи выросли на 27% (533 упаковок); в 2011г. на 51% (1002 упаковок) и в 2012 г. на 56% (1101 упаковок). Здесь так же наблюдается стабильное повышение продаж глазных лекарственных форм по отношению к 2008 году.

Рисунок 6 показывает, что в динамике за пять лет так же наблюдается повышение продаж глазных лекарственных форм по отношению к 2008 г.



Рисунок 7. Динамика продаж по аптекам

В рисунке 7 мы видим, что динамика продаж в производственных аптеках (Аптека №262) заметно снизилась по отношению к 2008году, а динамика продаж в аптеках реализующих готовые лекарственные глазные формы в отношении к 2008 году выросла. Из чего мы можем сделать вывод, что потребность населения в производственных аптеках сокращается.

**.2 Анализ срока годности глазных лекарственных форм изготовленных в аптеках и в промышленных условиях**

Для достижения поставленной цели и решения задач рассмотрим срокигодности глазных лекарственных форм изготовленных в аптеке и в промышленных условиях, на примере атропина 1%, левомицетина 0.2%, пилокарпина 1%, цинка сульфата и сульфацила - натрия 20% (таблица 6) (рисунок 3)

Таблица 6

Сроки годности глазных лекарственных форм изготовленных в аптеке и промышленных условиях

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Глазные капли | Срок годности глф изготовленных в аптеке | Срок годности глф промышленного производства (год) |
| Атропин 1% | 30 суток | 2 года |
| Левомицетин 0,2% | 7 суток | 2 года |
| Пилокарпин 1% | 30 суток | 3 года |
| Цинка сульфат | 30 суток | 2 года 6 мес. |
| Сульфацил - натрия 20% | 30 суток | 2 года |

Исходя из показателей, мы можем точно сказать, что сроки годности глазных лекарственных форм промышленного производства значительно превышает сроки годности глазных капель изготовленных в производственной аптеке.



Рисунок 8. Глазные лекарственные формы лекарственного производства

В соответствии с приказом Министерства Здравоохранения РФ от 16.07.1997 г. «О контроле качества лекарственных средств изготовляемых в аптеке» Сроки годности глазных капель и офтальмологических растворов, герметично укупоренных во флаконах резиновыми пробками «под обкатку», составляют от 7 до 30 дней, причем они зависят от температурного режима при хранении. Растворы, содержащие лекарственные вещества, чувствительные к воздействию света, хранят в защищенном от света месте. Растворы цитраля 0,01%, фетанола 3%, рибофлавина 0,01-0,02%, кислоты аскорбиновой 0,2%, а также глазные капли, укупоренные «под обвязку», имеют срок годности не более 2 суток. Что мы и можем увидеть в таблице №6,в которой приведены примеры наиболее распространенных глазных лекарственных форм изготовляемых в аптеке и их заводские аналоги, которые имеют срок годности два, а при условии стеклянной упаковки до трех лет (рис. 9.1;9.2).



Рисунок 9.1 Флакон - капельница



Рисунок 9.2 Стеклянная упаковка

Из чего мы можем предположить, что причина перехода аптек из производственного формата в аптеки, реализующие готовые глазные лекарственные формы заключается в более выгодном хранении лекарственных средств. То есть аптека не несет затрат на оборудование дополнительных производственных помещений, как правило нет потерь сырья, кроме истекшего срока годности. Но если следовать правилу « первый пришел, первый ушел» и своевременно реализовывать эти препараты, до истечения срока годности, потери будут минимальны или сведены к нулю.

Также упаковки с более длительным сроком годности выгодно приобретать покупателям, так как в большинстве случаев глазные капли покупают люди с хроническими заболеваниями глаз и берут «про запас» 1-2 упаковки.

**Заключение**

Основная цель данной курсовой работы - выявление и анализ закономерностей промышленного производства и аптечного изготовления глазных лекарственных форм.

Для достижения данной цели были решены следующие задачи:

. Изучена теоретическая литература по теме исследования.

. Изучены требования, предъявляемые к глазным каплям и аптечным заготовкам.

. Рассмотрено изготовление глазных капель растворением лекарственных и вспомогательных веществ.

. Проанализирован состав концентрированных растворов лекарственных веществ, применяемых при изготовлении офтальмологических растворов

. Рассмотрено изготовление глазных капель с использованием концентрированных растворов.

6. Рассмотрены типы контроля качества при отпуске из аптеки.

. Изучены требования, предъявляемые к аптекам.

В завершении работы можно сделать следующие выводы: в настоящее время изготовление глазных лекарственных форм в Сызрани, как и других форм, в аптечных условиях по рецепту врача, заметно сократилось, например, в производственной аптеке №262 в 2009 году продажи глазных лекарственных форм упали на 32% по отношению к 2008 году, а это на 1095 упаковок меньше чем было продано в 2008 году. В 2010 году наблюдается спад продаж на 27% (917 упаковок). В 2011 году спад на 51% (174 упаковок) и в 2012 г.- 62% (2124 упаковок).

Несмотря на это некоторые препараты при сегодняшнем изобилии лекарств, по-прежнему не имеют заводских аналогов. Производственные аптеки имеют возможность самостоятельно готовить индивидуальные лекарственные препараты для обратившегося в аптеку больного, с учетом его заболевания, возраста, индивидуальной непереносимости. Нельзя забывать, что человек имеет свои индивидуальные особенности, и какой-то компонент готового препарата может вызвать непереносимость. В этом случае готовится индивидуальное лекарство без такого компонента.   Однако, изготовление лекарств по рецептам требует наличия производственной базы и соответствующей квалификации персонала. Ввиду этого, далеко не все аптеки имеют возможность и обладают правом изготовлять лекарства. Ситуация эта типична и для ряда других территорий области.

Аптеки, где существует рецептурно-производственный отдел, закрываются.

В городе и районе лекарственные формы изготавливают три аптеки, так как это экономически невыгодно.

Чтобы сделать производство достойным, нужно соблюдать высокие требования, создавать условия стерильности, осуществлять постоянный контроль лекарственных форм. В аптечных условиях для изготовления используется медтехника - автоклавы, сушильные шкафы, которые очень дороги в обслуживании.

Проблема аптечного производства в настоящее время стоит остро. Переход на рыночные отношения заставляет фармацевтов быть экономически грамотными. Если рассматривать проблему с позиций рентабельности, то все понятно: на 20 квадратных метрах можно разместить стеллажи и витрины с тысячью препаратов, но этого места не хватит, чтобы иметь возможность в соответствии с нормативными требованиями приготовить микстуру и мазь. Арендная же плата одинакова, к тому же постоянно растет, так же как и коммунальные тарифы. С рецептами за день в аптеку приходит гораздо меньше пациентов, чем за готовыми лекарствами, а процесс изготовления трудоемкий. Требуются немалые средства на содержание отдельного производственного помещения в соответствии с санитарными правилами.

**Список литературы:**

1. Быков В.А. [и др.]. Фармацевтическая технология. Руководство к лабораторным занятиям: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 304с.

2. Быков В.А. [и др.]. Фармацевтическая технология. Руководство к лабораторным занятиям: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 304с.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации 12-часть 1/ М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. - 704 с.: ил

4. Гроссман В.А. Фармацевтическая технология Автор: Издательство: ГЭОТАР-Медиа; 2012 г. Серия: Дидактика: 320 стр.

. Денисова Т.В. [и др.]. Технология лекарственных форм. Учебник, Аннотация к книге "Фармацевтическая технология. Медицина, твердый переплет, 2007

. Методические указания по изготовлению стерильных растворов в аптеке. - М., 1994

. Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль.: сборник научных статей. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. / Под ред. О.П. Ковтун. - Екатеринбург: УГМА, 2010. - 160 с.: ил.

8. Никольский В.С. Фармацевтическая технология. Руководство к лабораторным занятиям. <http://b1bl1oteka.ru/raznoe/17500-farmacevticheskaja-tehnologija-rukovodstvo-k.html> Учебное пособие для вузов - Автор: Никольский В.С. 2007 г., 356. учебник Фармацевтическая технология

. Практикум по технологии лекарственных форм: Учебн. Пособие / Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. - М.: Издательский центр «Академия», 2006. Технология лекарств <http://nowa.cc/archive/index.php/t-152975.html>.

10. Практикум по технологии лекарственных форм: учебное пособие для студ., обучающихся по спец. 060108 - Фармация / Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Издат. центр "Академия", 2007. - 432.

11. Приказ Минздрава России «О прядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» от 12.02.2007 г. №110

. Приказ Минздрава России «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках» от 16.07.97 №214 Приказ Минздрава России «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках» от 16.10.97 №305.

. Учебник для студентов фармацевтических вузов и факультетов. Авторы: Под ред. А.И. Тихонова. 06.11.2007. Руководство по фармацевтической технологии.

14. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учебник для студ., обуч. по спец. 040500 - Фармация / Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. - 2-е изд., стереотип. - М.: Издат. центр "Академия", 2006. - 592с.- (Высшее профессиональное образование).

15. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учебник для студ., обуч. по спец. 040500 - Фармация / Под ред. И. И. Краснюка, Г.В. Михайловой. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Издат. центр "Академия", 2007. - 592 с. - (Высшее профессиональное образование).

. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. Учебник для студентов.

**Приложение 1**

Прописи глазных капель и офтальмологических растворов для орошения, содержащие стабилизаторы

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование и состав растворов | Режим стерилизации | Температура хранения | Срок годности, сут. | Примечание\* |
| Раствор дикаина 0,5%, 1%, 2%, 3% Дикаина 00,5 г, 0,1 г, 0,2 г, 0,3 г. Натрия хлорида 0,081 г, 0,072 г, 0,053 г, 0,035 г Натрия тиосульфата 0,005 г, 0,005 г, 0,005 г, Воды очищенной до 10 мл | 120о. 8 мин | < 25 3-5 | 120 30 | 2% и 3% р-ра хранить в холодильнике нельзя |
| Раствор мезатона 1% Мезатона 0,1 г Натрия хлорида 0,056 г. Натрия метабисульфита 0,01 г. Воды очищенной до 10 мл | 120о . 8 мин | < 25 3-5 | 30 30 | \_\_\*\* |
| Рибофлавина 0,002 г Калия йодида 0,2 г Глюкозы (безводной) 0,2 г Трилон 0,003 Натрия метабисульфита 0,01 Воды очищенной до 10 мл | 100о . 30 мин |  |  | \_\_\*\* |
| Рибофлавина 0,002 г Кислоты аскорбиновой 0,02 г Глюкозы (безводной) 0,2 г Трилон 0,003 Натрия метабисульфита 0,01 Воды очищенной до 10 мл | 100о . 30 мин | < 25 3-5 | 30 30 | Раствор изготавливают на свеже-прокипяченой воде очищенной. |
| Раствор сульфацил-натрия 20% Раствор сульфацил-натрия 2 г Натрия метабисульфита 0,05 г Раствор натра едкого (один моль/л). 0,18 мл Воды очищенной до 10 мл | 100о . 30 мин | 3-5 | 30 | \_\_\*\* |
| Раствор сульфацил-натрия 10%, 20%, 30% Сульфацил-натрия 1 г, 2 г, 3 г Натрия тиосульфата 0,015 г Раствора хлористоводородной кислоты (один моль/л) . 0,035 мл Воды очищенной до 10 мл | 120о . 8 мин | < 25 3-5 | 30 30 | Раствор можно использовать для инсталляции новорожденным\*\* |
| Раствор фетанола 3% Фетанола 0,3 г Натрия метабисульфита 0,01 г Воды очищенной до 10 мл | 120о . 8 мин | < 25 3-5 | 30 30 | \_\_\*\* |
| Раствор физостигмина салицилата 0,25% Физостигмина салицилата 0,025 г Кислоты никотиновой 0,003 г Натрия метабисульфита 0,003 г Натрия хлорида 0,08 г, Воды очищенной до 10 мл | 120о . 8 мин | < 25 3-5 | 30 30 | \_\_\*\* |
| Солевой офтальмологический раствор Натрия хлорида 5,30 г Калия хлорида 0,75 г Кальция хлорида (безводного) 0,48 Натрия ацетата (безводного) 3, 90 Глюкозы (безводной))0,80 Кислоты хлористоводородной разведённой (8%) 0,05 мл Воды очищенной до 1 л Натрия хлорида 5,30 г Калия хлорида 0,75 г Кальция хлорида (безводного) 0,48 Натрия ацетата (безводного) 3, 90 Глюкозы (безводной))0,80 Магния хлорида (безводного) 0,30 Кислоты хлористоводородной разведённой (8%) 0,05 мл Воды очищенной до 1 л | 120о. 12 мин | < 25 | 30 |  |

**Приложение 2**

Таблица изотонических эквивалентов по натрию хлориду (1 г лекарственного вещества - эквивалентное количество натрия хлорида в граммах)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Наименование лекарственного вещества (1 г.) | Эквивалентное к-во натрия хлорида (в г.) | Наименование лекарственного вещества (1 г.) | Эквивалентное к-во NaCl (в г.) |
| Аминазин Амидопирин Амизил Глюкоза (безводная) Гоматропина гидробромид Дикаин Димедрол Калия йодид хлорид Кальция хлорид Кислота аминокапроновая аскорбиновая борная никотиновая Кокаина гидрохлорид Кофеин - бензоат натрия Лобелина гидрохлорид Магния сульфат Меди сульфат Мезатон Морфина гидрохлорид Натрия ацетат бензоат бисульфит бромид гидрокарбонат йодид метабисульфит нитрит Натрия пара-аминосалицилат Натрия салицилат | 0,10 0,15 0,19 0,18 0,16 0,18 0,20 0,35 0,76 0,36 0,27 0,18 0,53 0,25 0,14 0,23 0,14 0,14 0,13 0,28 0,15 0,46 0,40 0,60 0,62 0,65 0,38 0,65 0,83 0,27 0,35 | Апоморфина гидрохлорид Атропина сульфат Ацеклидин Натрия тетраборат тиосульфат фосфат (двузамещенный) хлорид цитрат для инъекций Никотинамид Новокаин Новокаинамид Папаверина гидрохлорид Пилокарпина Платифиллина гидротартрат Прозерин Промедол Серебра нитрат Скополамина гидробромид совкаин сорбитол Стрихнина нитрат Тиамина хлорид Тримекаин Физостигмина салицилат Флюоресцеин растворимый Цинка сульфат Цистеин Эметина гидрохлорид Этилморфина гидрохлорид Эуфиллин Эфедрина гидрохлорид | 0,14 0,10 0,20 0,34 0,30 1,00 1,00 0,30 0,20 0,18 0,22 0,10 0,22 0,13 0,19 0,22 0,33 0,11 0,13 0,19 0,12 0,21 0,21 0,716 0,31 0,12 0,28 0,10 0,15 0,17 0,28 |

**Приложение 3**

Медицинское оборудование и вспомогательные материалы



Флаконы АБ-1



Стеклянные воронки



Дозатор ДЖ-10



Пипетки



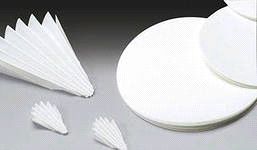
Пробки резиновые



ПОК-1



Вата



Фильтры бумажные



Салфетки марлевые



Стерилизатор паровой