

Курсовая работа

Дисциплина: Фармакология

Изготовление и проведение обязательных видов внутриаптечного контроля инъекционных растворов

Оглавление

Введение

1. Инъекционные формы, их характеристика

1.1 Преимущества и недостатки инъекционного введения

1.2 Виды инъекционных манипуляций

1.3 Классификация инъекционных растворов

1.4 Требования к инъекционным лекарственным формам

2. Изготовление инъекционных растворов и проведение обязательных видов внутриаптечного контроля

2.1 Стадии технологического процесса

2.2 Хранение растворов для инъекций

Заключение

Список литературы

Введение

В современных условиях производственная аптека - рациональное и экономически выгодное звено в организации лечебного процесса. Основная ее задача -- наиболее полное, доступное и своевременное удовлетворение потребностей стационарных больных в лекарственных средствах, дезинфекционных растворах, перевязочных материалах и т.д.

Неотъемлемым элементом полноты и доступности лекарственной помощи является наличие в аптеках, помимо готовых лекарственных средств, экстермпоральных лекарственных форм. В основном это лекарственные средства, которые не производятся фармпредприятиями.

На долю инфузионных растворов приходится 65% всех экстермпорально приготовленных форм: растворы глюкозы, натрия хлорида, калия хлорида разной концентрации, аминокaproновая кислота, натрия гидрокарбонат и т.д.

Удельный вес инъекционных растворов в экстермпоральной рецептуре хозрасчетных аптек составляет около 15%, а в аптеках лечебно - профилактических учреждений достигает 40-50% [1].

Инъекционные растворы - это лекарства, вводимые в организм при помощи шприца с нарушением целостности кожных и слизистых покровов, являются сравнительно новой лекарственной формой.

Идея введения лекарственных веществ через нарушенный кожный покров возникла в 1785 г., когда врач Фуркруа с помощью специальных лезвий (скарификаторов)

делал на коже насечки и в полученные ранки втирал лекарственные вещества. Впервые подкожное впрыскивание лекарств было осуществлено в начале 1851 г. русским врачом Владикавказского военного госпиталя Лазаревым. В 1852 г. Правацем был предложен шприц современной конструкции. Начиная с этого времени, инъекции стали общепризнанной лекарственной формой.

1. Инъекционные формы, их характеристика

1.1 Преимущества и недостатки инъекционного введения

инъекционный лекарственный раствор внутриаптечный

Необходимо отметить следующие преимущества эстемпорального производства инъекционных лекарственных форм по сравнению с использованием готовых лекарственных форм:

- обеспечение быстрого терапевтического эффекта;
- возможность изготовления лекарства для конкретного больного с учетом веса, возраста, роста и т.д. по индивидуальным прописям;
- возможность точно дозировать лекарственное вещество;
- вводимые лекарственные вещества поступают в кровяное русло, минуя такие защитные барьеры организма, как желудочно-кишечный тракт и печень, способные изменять, а иногда и разрушать лекарственные вещества;
- возможность ввести лекарственные вещества больному, находящемуся в бессознательном состоянии;
- краткость времени между приготовлением и использованием лекарственного средства;
- возможность создания больших запасов стерильных растворов, что облегчает и ускоряет их отпуск из аптек;
- отсутствие необходимости коррекции вкуса, запаха, цвета лекарственной формы;
- более низкая стоимость по сравнению с препаратами промышленного производства.

Но инъекционное введение лекарственных средств, помимо преимуществ имеет и отрицательные стороны:

- при введении жидкостей через поврежденный покров кожи в кровь легко могут попасть патогенные микроорганизмы;
- вместе с раствором для инъекций в организм может быть введен воздух, вызывающий эмболию сосудов или расстройство сердечной деятельности;
- даже незначительные количества посторонних примесей могут оказать вредное влияние на организм больного;
- психоэмоциональный аспект, связанный с болезненностью инъекционного пути введения;
- инъекции лекарств могут осуществляться только квалифицированными специалистами.

1.2 Виды инъекционных манипуляций

В зависимости от места введения выделяют следующие виды инъекций:

- Внутрикожные (injectiones intracutaneae). При этом способе введения игла прокалывает только эпидермис кожи и жидкость вводится в пространство между

эпидермой и дермой.

- Подкожные (*injectiones subcutaneae*). Для подкожных инъекций могут употребляться водные и масляные растворы, а также суспензии и эмульсии.

Подкожное пространство богато кровяными сосудами, через стенки которых лекарственные вещества путем диффузии попадают в кровь.

- Внутримышечные (*injectiones intramusculares*). Внутримышечно вводят водные и масляные растворы, суспензии и эмульсии, так как в мышцах больше кровеносных сосудов, чем в подкожной сетчатке, лекарства всасываются быстрее.

- Внутрисосудистые. Различают внутривенные (*injectiones intravenosae*) и внутриартериальные (*injectiones intraarteriales*) инъекции. При этом раствор вводят в вену или артерию. Действие лекарственных веществ в этих случаях развивается быстро. Наиболее распространен внутривенный способ введения. Внутрь сосудов можно вводить только водные совершенно прозрачные растворы, хорошо смешивающиеся с кровью. При этом увеличивается опасность закупорки сосудов и инфицирования организма. Поэтому при приготовлении растворов для внутрисосудистого введения особое внимание должно быть уделено фильтрованию, асептике, стерилизации жидкостей;

- Спинномозговые (*injectiones intraarachnoidales*). Раствор вводят внутрь субарахноидального и перидурального пространств позвоночного канала между III и VI поясничными позвонками. Для спинномозговых инъекций используют совершенно прозрачные растворы с pH не ниже 5 и не выше 8.

- Внутрочерепные (*injectiones suboccipitales*). Вводят в пространство между первым шейным позвонком и затылочной костью в количестве 1-2 мл совершенно прозрачные водные растворы нейтральной реакции.

1.3 Классификация инъекционных растворов

Лекарственные средства для парентерального применения классифицируются следующим образом:

- инъекционные лекарственные средства;
- внутривенные инфузионные лекарственные средства;
- концентраты для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств;
- порошки для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств;
- имплантаты.

Инъекционные лекарственные средства -- это стерильные растворы, эмульсии или суспензии. Растворы для инъекций должны быть прозрачными и практически свободными от частиц. Эмульсии для инъекций не должны обнаруживать признаков расслоения. Суспензия для инъекций при взбалтывании должна быть достаточно стабильной для того, чтобы обеспечить необходимую дозу при введении.

Инъекционные растворы объемом 100 мл и более относятся к инфузионным (от лат. *infusio* - вливание).

Внутривенные инфузионные лекарственные средства -- это стерильные водные растворы или эмульсии с водой в качестве дисперсионной среды; должны быть

свободны от пирогенов и обычно изотоничны крови. Предназначаются для применения в больших дозах, поэтому не должны содержать никаких антимикробных консервантов.

Концентраты для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств - это стерильные растворы, предназначенные для инъекций или инфузий. Концентраты разводят до указанного объема и после разведения полученный раствор должен соответствовать требованиям, предъявляемым к инъекционным лекарственным средствам.

Порошки для инъекционных лекарственных средств представляют собой твердые стерильные вещества, помещенные в контейнер. При встряхивании с указанным объемом соответствующей стерильной жидкости они быстро образуют или прозрачный, свободный от частиц раствор, или однородную суспензию. После растворения они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к инъекционным лекарственным средствам [8].

Имплантаты представляют собой стерильные твердые лекарственные средства, имеющие подходящие для парентеральной имплантации размеры и форму, и высвобождающие действующие вещества в течение длительного периода времени. Они должны быть упакованы в индивидуальные стерильные контейнеры.

1.4 Требования к инъекционным лекарственным формам

К лекарственным формам для инъекций предъявляются следующие требования: стерильность, отсутствие механических примесей, стойкость, апиrogenность, к отдельным инъекционным растворам - изотоничность, что указывается в соответствующих статьях или рецептах

Парентеральное применение препаратов предполагает нарушение кожного покрова, что связано с возможным инфицированием патогенными микроорганизмами и введением механических включений.

Стерильность инъекционных растворов,готавливаемых в условиях аптеки, обеспечивается в результате неукоснительного соблюдения правил асептики, а также стерилизации этих растворов. Стерилизацией, или обеспложиванием, называется полное уничтожение в том или ином объекте жизнеспособной микрофлоры.

Асептические условия производства лекарственных препаратов - это комплекс технологических и гигиенических мероприятий обеспечивающих защиту продукта от попадания в него микроорганизмов на всех этапах технологического процесса. Асептические условия необходимы при изготовлении термолабильных препаратов, а также малоустойчивых систем - эмульсий, взвесей, коллоидных растворов, то есть препаратов, не подвергаемых стерилизации.

Также не меньшую роль играют соблюдение правил асептики при приготовлении лекарственных препаратов выдерживающих термическую стерилизацию, так как этот метод стерилизации не освобождает продукт от погибших микроорганизмов и их токсинов, что может привести к пирогенной реакции при инъекции такого препарата.

Отсутствие механических примесей. Все инъекционные растворы не должны

содержать каких-либо механических примесей и должны быть совершенно прозрачными. В инъекционном растворе могут содержаться частицы пыли, волокна материалов, используемых для фильтрации, любые иные твердые частицы, которые могут попасть в раствор из посуды, в которой он готовится. Главная опасность наличия в инъекционном растворе твердых частиц - возможность закупорки сосудов, которая может вызвать смертельный исход в случае, если закупоренными окажутся сосуды, питающие сердце или продолговатый мозг. Источниками механических загрязнений могут быть некачественная фильтрация, технологическое оборудование, особенно его трущиеся детали, окружающий воздух, персонал, некачественно подготовленные ампулы.

Из этих источников в продукт могут попасть микроорганизмы, частички металла, ржавчины, стекла, древесные резины, угля, золы, крахмала, талька, волокна, асбеста. Апирогенностью называется отсутствие в инъекционных растворах продуктов метаболизма микроорганизмов - так называемых пирогенных веществ, или пирогенов. Свое название пирогены (от лат. руг - жар, огонь) получили за способность вызывать повышение температуры при попадании в организм, возможно иногда падение артериального давления, озноб, рвота, понос.

В производстве инъекционных препаратов от пирогенов освобождаются различными физико-химическими методами - путем пропускания раствора через колонки с активированным углем, целлюлозой, мембранные ультрафильтры.

В соответствии с требованиями ГФХ инъекционные растворы не должны содержать пирогенных веществ. Для обеспечения этого требования инъекционные растворы готовят на апирогенной воде для инъекций (или маслах) с использованием медикаментов и других вспомогательных веществ, не содержащих пирогенов.

2. Изготовление инъекционных растворов

2.1 Стадии технологического процесса

В технологическом процессе производства инъекционных растворов выделяют 6 основных стадий:

Подготовительные работы

Изготовление раствора

Фильтрация и фасовка

Стерилизация раствора

Контроль качества готовой продукции

Оформление к отпуску

Особое внимание следует обратить на то, что в соответствии с приказом МЗ РФ № 214 от 16 июля 1997г. изготовление стерильных растворов запрещается при отсутствии данных о химической совместимости, входящих в них лекарственных веществ, технологии и режиме стерилизации, а также при отсутствии методик анализа для полного химического контроля.

Подготовительные работы включают подготовку помещения, оборудования, обеззараживание воздуха, подготовка посуды, тароупорочных средств, вспомогательных материалов, растворителя, лекарственных веществ, а также персонала. Данные мероприятия регламентируются приказом МЗ РФ №309 от 21

октября 1997г. Перечень предупредительных мероприятий приведен также в п. 3 Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках, утвержденных МЗ РФ от 16 июня 1997г. приказом № 214.

1) Требования и подготовка к работе помещения и оборудования асептического блока.

Приготовление инъекционных растворов ведут в асептическом блоке. Помещения асептического блока должны размещаться в изолированном отсеке и исключать перекрещения «чистых» и «грязных» потоков воздуха. Асептический блок должен иметь отдельный вход или отделяться от других помещений производства шлюзами. Перед входом в асептический блок должны лежать резиновые коврики или коврики из пористого материала, смоченные дезинфицирующими средствами (0,75% раствор хлорамина Б с 0,5% моющего средства или 3% раствор перекиси водорода с 0,5% моющего средства).

В шлюзе должна быть предусмотрена скамья для переобувания с ячейками для спец. обуви, шкаф для халата и биксов с комплектами стерильной одежды, раковина (кран с локтевым или ножным приводом), воздушная электросушилка и зеркало, гигиенический набор для обработки рук, инструкция о порядке переодевания и обработке рук, правила поведения в асептическом блоке.

В ассистентской-асептической не допускается подводка воды и канализации. Для защиты стен от повреждений при транспортировке материалов или продукции (тележки и др.) необходимо предусмотреть специальные уголки или другие приспособления.

Для исключения поступления воздуха из коридора и производственных помещений в асептический блок, в последнем необходимо предусмотреть приточно-вытяжную вентиляцию. При этом движение воздушных потоков должно быть направлено из асептического блока в прилежащие к нему помещения, с преобладание притока над вытяжкой.

Рекомендуется с помощью специального оборудования создание горизонтальных или вертикальных ламинарных потоков чистого воздуха во всем помещении или в отдельных локальных зонах для защиты наиболее ответственных участков или операций (чистые камеры), или столы с ламинарным потоком воздуха. Они должны иметь рабочие поверхности и колпак из гладкого прочного материала.

Скорость ламинарного потока в пределах 0,3-0,6 мс?№ при регулярном контроле стерильности не реже 1 раза в месяц.

В помещении асептического блока необходимо поддерживать безупречную чистоту. Влажную уборку ассистентской - асептической проводят не реже одного раза в смену в конце смены с использованием дезинфицирующих средств. Ни в коем случае не допускается сухая уборка помещения. Один раз в неделю проводится генеральная уборка, по возможности с высвобождением от оборудования.

Необходимо строго соблюдать последовательность стадий при уборки асептического блока. Начинать следует с асептической. Вначале моют стены и двери от потолка к полу. Движения должны быть плавными, обязательно сверху вниз. Затем моют и дезинфицируют стационарное оборудование и, в последнюю очередь, полы.

Все оборудование и мебель, вносимые в асептический блок, предварительно обрабатывают дезинфицирующим раствором.

Для уборки и дезинфекции поверхностей рекомендуется использовать поролоновые губки или салфетки с заделанными краями из не волокнистых материалов. Для протирки полов можно использовать тряпки с заделанными краями из грубых тканей.

Приготовление растворов дезинфицирующих средств должно осуществляться специально обученным персоналом в соответствии с действующими инструкциями. Для дезинфекции твердых поверхностей, стен и полов допускается использование следующих дез.средств.

Таблица 2.1

Дезинфицирующее средство

Концентрация, %

Экспозиция, мин

Способ применения

Хлорамин Б

Хлорамин Б с 0,5% моющего средства

1

0,75

30-60

2-кратное протирание или орошение поверхностей из расчета 300 мл/м²

Гипохлорит натрия

1

60

Орошение

Гипохлорит натрия, полученный в электрохимической установке ЭЛМА-1

0,5

2-кратное протирание с интервалом 15 мин.

Перекись водорода с 0,5% моющего средства

3

60

Орошение из расчета 300 мл/м². Для мебели с последующим протиранием сухой чистой тряпкой.

Отходы производства и мусор должны собираться в специальные контейнера с приводной крышкой. Удаление мусора должно осуществляться не реже одного раза в смену. Раковины для мытья рук и контейнера для мусора моют и дезинфицируют ежедневно.

2) Обеззараживание воздуха.

Для дезинфекции воздуха и различных поверхностей в асептическом помещении устанавливают бактерицидные излучатели (стационарные или передвижные) с открытыми или экранированными лампами. Количество и мощность бактерицидных ламп должна подбираться из расчета не менее 2-2,5 Вт мощность неэкранированного излучателя на 1 м³ объема помещения. При экранированных бактерицидных лампах - 1 Вт на 1 м³.

Настенные бактерицидные облучатели ОБН-150 устанавливают из расчета 1 облучатель на 30 м³ помещения; потолочные ОБП-300 - из расчета один на 60 м³; передвижной ОБП-450 с открытыми лампами используется для быстрого обеззараживания воздуха в помещениях объемом до 100 м³. Оптимальный эффект наблюдается на расстоянии 5 м от облучаемого объекта.

Открытые бактерицидные лампы применяются в отсутствие людей в перерывах между работой, ночью или в специально отведенное время до начала работы на 1-2 часа. Включатели для открытых ламп следует располагать перед входом в производственное помещение и оборудовать сигнальной надписью «Горят бактерицидные лампы» или «Не входить, включен бактерицидный облучатель». Нахождение в помещениях, в которых работают неэкранированные лампы, запрещается. Вход в помещение разрешается только после отключения неэкранированной бактерицидной лампы, а длительное пребывание в указанном помещении - только через 15 мин после отключения.

При использовании экранированных ламп дезинфекцию воздуха в присутствии людей проводить можно. В этих случаях лампы размещают в специальной арматуре на высоте не ниже 2 м от пола. Арматура должна направлять поток лучей лампы вверх под углом в пределах от 5 до 80° над горизонтальной поверхностью. Экранированные бактерицидные лампы могут работать до 8 часов в сутки. Если после 1,5-2 часов непрерывной работы ламп при отсутствии достаточной вентиляции в воздухе будет ощущаться запах озона, рекомендуется выключить лампы на 30-60 мин.

При использовании штативной облучательной установки для специального облучения каких-либо поверхностей, ее необходимо максимально приблизить для проведения облучения в течение не менее 15 мин.

3) Подготовка персонала.

Люди переносят и выделяют в окружающее пространство множество бактерий,

вирусов, плесени, спор, волокон, которые при контакте с раствором могут сделать его опасным для применения.

В эксплуатируемом помещении, т. е. когда в нем находится персонал, загрязненность частицами и микроорганизмами резко возрастает. Для поддержания необходимого уровня чистоты используется специальная одежда, снижающая уровень загрязнения, т. к. задерживает проникновение наружу частиц малого размера. Дополнительные меры - ношения покрытия на голову и высокое качество мытья рук. При относительно небольших движениях человек выделяет от 500 тыс. до 4 млн. частиц в окружающую среду. До 10% частиц могут содержать микроорганизмы.

Число выделяемых частиц зависит от активности человека и типа одежды. Можно уменьшить число частиц в 10 или 100 раз за счет соответствующей одежды и правил поведения в асептическом блоке.

Для работы в асептическом блоке необходимо иметь специальный комплект санитарно-технической одежды: халат или брючный костюм, или комбинезон (оптимальны ворот-стойка, перетянутый в талии, манжеты плотно прилегающие); специальную обувь и бахилы; шапочки или шлем с прикрывающей рот и нос маской, или капюшон, при необходимости резиновые перчатки без талька. Комплект должен быть изготовлен из материала или смешанной ткани, отвечающих гигиеническим требованиям, обладающих минимальным ворсоотделением.

Комплект одежды стерилизуют в биксах в паровых стерилизаторах при 120 °C в течение 45 мин или при 132 °C - 20 мин, хранят в закрытых биксах не более 3 суток.

При возможности используют комплект одноразовой стерильной одежды.

Обувь персонала перед началом и после окончания работы дезинфицируют и хранят в закрытых шкафчиках или ящиках в шлюзе. Дезинфекция осуществляется двухкратным протиранием снаружи раствором хлорамина Б 1% или 0,75% с добавлением 0,5% моющего средства, или раствором перекиси водорода 3% с добавлением 0,5% моющего средства. Кроме того, дезинфекцию обуви проводят в пакете с ватой, смоченной раствором формальдегида 40% или уксусной кислоты 40%, нейтрализованной раствором нашатырного спирта или гидроксида натрия.

Вход и выход в асептическое помещение, перевоз необходимых материалов и предметов должны осуществляться через воздушный шлюз. При каждом входе в асептическое помещение должна производиться смена комплекта стерильной одежды.

При входе в шлюз надевают специальную обувь. Целесообразно предусмотреть двухстороннюю скамью с ячейками для обуви в нижней части. Сидя на скамье, работник снимает тапочки и помещает их в индивидуальную ячейку. Затем, перекидывая ноги через скамью, поворачивается на 180° и берет с индивидуальной полки или стеллажа пакет или бикс со стерильной технической одеждой. Скамья предназначена для условного разделения этапов подготовки. После мытья и подсушивания рук надевают комплект стерильной одежды, кроме перчаток, затем обрабатывают руки и, при необходимости надевают стерильные перчатки.

Для дезинфекции кожи рук используют спирт этиловый 70% или другой

спиртосодержащие препараты (АХД-2000, октонидерм, октонисепт), раствор хлоргексидина биглюконата 0,5% (в 70% этиловом спирте), раствор йодопирона и других йодофоров (йодонат, йодовидон) 1%, раствор хлорамина Б 0,5% (при отсутствии других препаратов) или другие средства, разрешенные МЗ РФ для этой цели.

При обеззараживании рук спиртосодержащими препаратами их протирают марлевой салфеткой смоченной раствором, одновременно достигается дубление кожи. При использовании растворов хлоргексидина и йодофоров препарат наносят на ладони в количестве 5-8 мл и втирают в кожу рук. При обработке рук раствором хлорамина Б их погружают в раствор и моют в течение 2 минут, а затем дают рукам высохнуть. Во время работы в асептическом блоке должно находиться минимально необходимое число работников. Движения персонала должны быть медленными, плавными, рациональными. Следует избегать резких движений, ограничить разговоры и перемещения. При необходимости устного общения с сотрудниками, находящимися вне асептического блока, следует использовать телефон или другое переговорное устройство.

Для записей следует использовать заранее нарезанные листы пергамента и шариковые ручки или фломастеры, которые следует протирать безворсовой салфеткой, смоченной дез.средствами.

При работе в асептических условиях запрещается:

- входить в асептическое помещение в нестерильной одежде и выходить из асептического блока в стерильной;
- иметь под стерильной санитарной одеждой объемную ворсистую одежду или одежду, в которой работник находился на улице;
- использовать косметику или аэрозольные дезодоранты;
- носить часы или ювелирные украшения;
- вносить личные вещи (ключи, расчески, носовые платки и др.);
- очищать нос. Для этого следует выйти в шлюз, использовать стерильный платок или салфетки, затем вымыть и продезинфицировать руки;
- поднимать и повторно использовать предметы, упавшие на пол;
- потирать руки или лицо, чесать голову, наклоняться над флаконами или другими емкостями с лекарственными веществами;
- использовать карандаши, перьевые ручки, ластики.

4) Подготовка посуды и тароупорочных средств.

Стеклопосуда наиболее широко используется в аптечном производстве для хранения медикаментов и их транспортировки, а также для непосредственного отпуска лекарственных средств в аптеке.

На качество медикаментов влияет также вид и свойства стекла.

Свойства стекла зависят от входящих в него компонентов и их соотношения в сплаве.

Наиболее важным качеством стекла является его химическая стойкость.

Химическая устойчивость характеризуется сопротивлением стеклу разрушающему действию агрессивных сред.

Так, увеличение pH среды внутри стеклянной упаковки может привести к потере

фармацевтической активности лекарственных веществ. Особенно важно учитывать эти свойства стекла при хранении малых доз высокоактивных лекарственных веществ, легко инактивирующихся в щелочной среде (витамины, антибиотики, гликозиды). Кроме того, в щелочной среде может происходить процесс выделения органических оснований из их солей, а также значительно ускоряется процесс окисления фенольных гидроксидов. Щелочное стекло может также способствовать развитию микрофлоры.

Предотвратить или свести к минимуму процесс выщелачивания стекла можно специальной обработкой посуды, использования особых сортов стекла, а также добавлением в раствор препарата допустимых количеств минеральных кислот, нейтрализующих образующуюся примесь щелочи.

Марки стекла указываются в частных статьях. Сосуды должны быть изготовлены из материалов, не затрудняющих визуальный контроль содержимого, а материал пробки должен быть прочен и эластичен.

Растворы для инъекций разливаются и отпускаются во флаконах из нейтрального стекла (НС), во флаконах для крови, из стекла марки НС-2 или НС-2л по ГОСТу Н)-782-85, укупоренных резиновыми пробками и навинчиваемыми или обкатываемыми колпачками или во флаконах из дрота для медикаментов (антибиотиков) из стекла марки НС-1.

Следует иметь в виду, что сейчас промышленность перестала выпускать аптечное стекло марки нейтральное стекло и выпускает стекло МТО (медицинское тарное обеспечение).

Способность воды растворять отдельные составляющие части стекол проявляется уже в первые минуты контакта раствора со стеклом, даже при комнатной температуре и усиливается при хранении. Стерилизация оказывает сильное влияние на рН растворов, а, следовательно, на их стабильность и действует на организм.

При поступлении в аптеку посуды без указания марки стекла необходимо определять щелочность стекла.

В аптеку помимо новой посуды поступает также посуда, бывшая в употреблении, так называемая оборотная тара.

Растворы лекарственных средств непосредственно контактируют с внутренней поверхностью стекол бутылок или флаконов, как в процессе стерилизации, так и в соответствующих условиях хранения или в момент использования. Поэтому требования чистоты стерильных растворов диктуются и требованиями к качеству используемой упаковки. Техника обработки флаконов и бутылок предусматривает такие методы как дезинфекция, мойка (моюще-дезинфицирующая обработка), ополаскивание и стерилизация, а также контроль качества обработки посуды.

Для дезинфекции используют 1% раствор активного хлорамина с погружением посуды на 30 мин или 3% раствор перекиси водорода с погружением на 80 мин.

Письмом МЗ РФ и ИНН фармация от 2 марта 1998г. № 20-8/38 перечень средств для дезинфекции посуды в инструкции по сан. режиму аптеки (приказ №309) дополнен дезинфицирующими средствами Клорсепт и Клор-Клинт.

Приготовление растворов дезинфицирующих средств осуществляется специально

обученным персоналом. Хранение приготовленных растворов дезинфицирующих средств не должно быть более 24 часов. Повторное использование одного и того же раствора не допускается.

Мойку осуществляют замачиванием посуды в растворе моющего средства соответствующей концентрации, подогретым до 50-60° С. Посуду замачивают в течение 25-30 мин при полном погружении. Сильно загрязненную посуду замачивают более продолжительное время. В этом же растворе посуду моют с помощью ерша. При мойке горчицей ершевание проводят горячей водой, а при использовании синтетических моющих средств возможна мойка и ополаскивание с помощью моечной машины.

Наиболее рационально проводить обработку возвращенной посуды раствором моюще-дезинфицирующих средств. С этой целью для сильно загрязненной посуды целесообразно использовать 1% раствор хлорамина или 0,2% раствор ДП-2 с погружением на 120 мин. Для остальной посуды используют 0,5% раствор хлорцина, 0,2% раствор ДП-2 или 3% раствор перекиси водорода с добавлением 0,5% моющего средства. При этом посуду полностью погружают в теплый раствор на 15 мин, а затем моют в том же растворе с помощью ерша. После этого промывают проточной водопроводной водой (горячей) до полного исчезновения запаха дезинфицирующего средства.

Ополаскивают водопроводной водой 5 раз, очищенной - 3. Оптимально последнее ополаскивание проводить водой для инъекций, профильтрованной через фильтр с диаметром пор 5 мкм.

Стерилизуют посуду горячим воздухом - при температуре 180 °С - 60 мин или насыщенным паром под давлением при температуре 120 °С - 45 мин. После снижения температуры в стерилизаторе до 60-70° посуду закрывают стерильными пробками. Контроль чистоты вымытой посуды проводят визуально по отсутствию включений, пятен, подтеков, по равномерности стекания воды со стенок флаконов после их споласкивания.

При необходимости обнаружения на поверхности посуды возможных жировых загрязнений проводят контроль с реактивом, содержащим Судан 111. Полноту смыва синтетических моющих и моюще-дезинфицирующих средств определяют по величине рН потенциометрией. Ориентировочно наличие остатка моющего средств можно определить по розовому окрашиванию с фенолфталеином.

Более подробно об обработке аптечной посуды, бывшей в употреблении, рассказано в приказе МЗ РФ №309 от 21 октября 1997г. Кроме того, в дополнении к приказу в 1999г. лабораторией технологии лекарственных средств НИИ фармация были разработаны методические указания (МУ) №99/144 «Обработка посуды и моющих средств, используемой в технологии стерильных растворов, изготовленных в аптеках» утвержденных МЗ 12 декабря 1999г. МУ разработаны на основе нормативной документации, собственных экспериментальных исследований и экспертной оценки НИИ дезинфектологии.

МУ содержат системное описание процессов моющей и дезинфицирующей обработки посуды в аптеках, а также основные меры предосторожности при работе с ними.

Кроме того, там предложены новые дезинфицирующие средства, разрешенные госсанэпидемнадзором РФ к использованию для обработки посуды в аптеках. Для укупорки инъекционных растворов используют резиновые пробки Письмом МЗ РФ от 31 марта 1997г. №29-3/143 рекомендуется к применению голубая пробка 53-599/3 из хлорбутилового каучука, которая обладает лучшим комплексом фармацевтических и медицинских свойств и является наиболее перспективной для укупорки инъекционных и инфузионных растворов с большим сроком годности. Из-за высокой токсичности запрещена для укупорки инъекционных и инфузионных растворов пробка 25П (красная).

Пробки с проколами из резин всех марок повторно использовать запрещается, т. к. достаточно широкий ассортимент резиновых пробок позволяет удовлетворить потребности в них ЛПУ.

Для укупорки инъекционных и инфузионных растворов со сроками годности до 3-х месяцев могут быть использованы пробки 52-599/1 (серая), 52-599/3 (голубая), 52-369/1 (черная) и И-51-2 (серая).

Для укупорки растворов со сроком годности более 3-х месяцев могут использоваться пробки 52-599/1, 52-599/3 и 52-396/1. Перед укупоркой стерильных растворов пробки подлежат обработке. Методика обработки следующая: мойка вручную или в стиральной машине в 0,2 % растворе моющего средства типа «Астра», «Лотос» при температуре 40-50°С в течение 3 мин, ополаскивание 5 раз горячей водопроводной водой и 1 раз очищенной водой, кипячение в 1% растворе тринатрий фосфата в течение 30 мин, промывание 1 раз водопроводной водой и 1 раз очищенной, автоклавирование в воде очищенной при температуре 120 °С в течение 60 мин, мойка очищенной водой, стерилизация паром в биксах при 120°С в течение 45 мин. Стерильные пробки хранят в закрытых биксах не более 3 суток, после вскрытия биксов пробки должны быть использованы в течение 24 часов.

При заготовки пробок в прок в биксах после автоклавирования в воде, не подвергают стерилизации сушат в воздушном стерилизаторе при температуре не выше 50 °С в течение 2 часов и хранят не более 1 часа в биксах или банках в прохладном месте.

Перед использованием пробки стерилизуют, как указано выше. Для голубых пробок 52-599/3 вместо автоклавирования может быть использовано кипячение в очищенной воде 30-60 мин.

Правила обработки и хранения укупорочного материала указаны также в приложении 9 к инструкции приказа МЗ РФ №309 от 21 октября 1997г.

Флаконы с растворами для инъекций, укупоренные резиновыми пробками, обкатывают металлическими колпачками. Аллюминевые колпачки выдерживают 15 мин в 1-2% растворе моющих средств, указанных в инструкции приказа №309, подогретым до 70-80 °С, затем раствор сливают, а колпачки промывают проточной водой.

Чистые колпачки сушат в биксах в воздушном стерилизаторе при температуре 50-60 °С и хранят в закрытых емкостях (биксах, банках, коробках) в условиях исключающих их загрязнение.

5) Подготовка вспомогательного материала.

Вспомогательный материал укладывают для стерилизации в биксах в готовом к применению виде (нарезанными пергамент и фильтровальную бумагу, марля порезанная на куски нужного размера, вата свернутая в тампоны и т.д.). Стерилизуют в паровом стерилизаторе при 120 °С в течение 45 мин. Хранят в закрытых биксах в течение 3 суток, после вскрытия материал используют в течение 24 часов. Стекланную посуду, ступки, изделия из фарфора стерилизуют насыщенным паром под избыточным давлением 132 °С - 20 мин или в воздушном стерилизаторе при температуре 180 °С - 60 мин. Для стерилизации используют упаковки из пергаментной бумаги, двойной обкладки из бязи или в открытых емкостях (биксах, коробках).

б) Подготовка и выбор растворителя

Лекарственные вещества и растворители, применяемые для приготовления инъекционных растворов, должны соответствовать требованиям ГФ, ФС или ВФС. Особые требования предъявляются к растворителям для приготовления инъекционных растворов.

Стерилизация приводит лишь к гибели микроорганизмов; убитые микробы, продукты их жизнедеятельности и распада остаются в воде и обладают пирогенными свойствами, вызывая резкий озноб и другие нежелательные явления. Наиболее резко пирогенные реакции проявляются при сосудистых, спинномозговых и внутривенных инъекциях.

Поэтому приготовление инъекционных растворов должно производиться на воде, не содержащей пирогенные вещества.

Введена методика обнаружения и нормы содержания пирогеннообразующих микроорганизмов до стерилизации для инъекционных и инфузионных растворов аптечного изготовления, на которые имеется нормативно-техническая документация.

Для предупреждения окисления лекарственных веществ, необходимо, чтобы используемая вода содержала минимальное количество растворенного кислорода.

Поэтому необходимо применять свежепрокипяченную воду для инъекций.

Вода для инъекций должна отвечать требованиям к воде очищенной и быть апиrogenной. Её можно хранить не более 24 часов в асептических условиях

В аптеки контроль и испытания на пирогенность воды для инъекций проводят не реже 2 раз в квартал. Воду очищенную и воду для инъекций обязательно подвергают качественному анализу (пробы берут из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу на каждом рабочем месте) на отсутствие Cl⁻, SO²⁻ и солей Ca²⁺. Вода, предназначенная для приготовления стерильных растворов, кроме указанных выше испытаний, проверяют на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и двуокислого углерода в соответствии с требованиями действующей ГФ.

Ежеквартально вода для инъекций и вода очищенная направляются в контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа.

Результаты контроля воды очищенной и воды для инъекций должны регистрироваться в журнале, форма которого приведена в приложении 3 к инструкции приказа МЗ РФ №214.

Требования к получению, транспортировке и хранению воды для инъекций приведены в п.7 инструкции приказа №309.

Получение воды для инъекций должно осуществляться в помещении дистилляционной асептического блока, где категорически запрещается выполнять какие-либо работы не связанные с перегонкой воды при помощи аквадистилляторов марки АЭ-25, ДЭ-25, АА-1, А-10, АЭВС-4 и др. Аквадистилляторы этих марок снабжены сепараторами, которые препятствуют прохождению капелек воды, которые могут содержать микроорганизмы, в конденсационную камеру.

Воду для инъекций используют свежеприготовленной и хранят при температуре 5-10 °С или 80-95 °С в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды, защищая её от попадания механических включений и микробиологических загрязнений, не более 24 часов.

Полученную воду для инъекций собирают в простерилизованные обработанные паром сборники промышленного производства (в порядке исключения стеклянные баллоны). Сборники должны иметь четкую надпись «Вода для инъекций», прикрепляется бирка с указанием даты её получения, № анализа и подписью проверившего. Если используются одновременно несколько сборников, их номеруют. На этикетках емкостей для сбора и хранения воды для инъекций должно быть обозначено, что содержимое не простерилизовано.

В дополнение к инструкции приказа №309, в настоящее время разработаны несколько ФС, регламентирующих качество воды для инъекций:

ФС42-2620-97 «Вода для инъекций»

ФС42-213-96 «Вода для инъекций в ампулах»

ФС42-2980-99 «Вода для инъекций во флаконах».

В качестве растворителя при приготовлении растворов для инъекций применяются также персиковое, миндальное, оливковое и другие жирные масла. Это маловязкие, легкоподвижные жидкости, способные пройти через узкий канал иглы.

ГФХ1 требует, чтобы масла для инъекций были получены методом холодного прессования из свежих семян, хорошо обезвожены, не содержащие белка. Кроме того, особое значение имеет кислотность масла. У масел для инъекций кислотное число должно быть не менее 2,5 иначе они могут вызвать болезненность в месте введения. Растворителем для инъекционных растворов могут быть также спирты (этиловый, бензиловый, пропиленгликоль, полиэтиленоксид 400, глицерин), некоторые эфиры (бензилбензоат, этиоолеат).

Недопустимо применения в качестве растворителя для инъекций вазелинового масла, которое не усваивается организмом, а при введении под кожу образует не рассасывающиеся масляные опухоли.

7) Подготовка лекарственных и вспомогательных веществ

Лекарственные вещества, используемые при изготовлении инъекционных растворов должны отвечать требованиям ГФ, ФС, ВФС, ГОСТ, квалификации х.ч. (химически чистый) и ч.д.а. (чистый для анализа). Некоторые вещества подвергаются дополнительной очистке и выпускаются повышенной чистоты, квалификации «Годен для инъекций». Примеси в последних могут оказать или токсическое

воздействие на организм больного, или снизить стабильность инъекционного раствора.

В глюкозе и желатине (благоприятная среда для развития микроорганизмов) могут содержаться пирогенные вещества Поэтому для них определяется тест-дозана пирогены в соответствии со статьей ГФХ1 «Проверка пирогенности». Глюкоза не должна давать пирогенный эффект при введении 5% раствора из расчета 10 мг/кг массы кролика, желатин при введении 10% раствора.

Бензилпенициллина калиевую соль также проверяют на пирогенность и испытывают на токсичность.

Для некоторых препаратов проводят дополнительные исследования на чистоту: кальция хлорид проверяют на растворение в этаноле и содержание железа, гексаметиленetetрамин - на отсутствие аминов, солей аммония и хлороформа; кофеина-бензоат натрия - на отсутствие органических примесей (раствор не должен мутнеть или выделять осадок в течение 30 мин при нагревании); магния сульфат для инъекций не должен содержать марганец и другие вещества, что отмечено в нормативной документации.

Некоторые вещества влияют на стабильность инъекционных растворов. Например, натрия гидрокарбонат квалификации х.ч. и ч.д.а., отвечает требованиям ГОСТа 4201-66, а также «Годен для инъекций», должен выдерживать дополнительные требования на прозрачность и бесцветность 5% раствора, ионов кальция и магния должно быть не более 0,05%, иначе в процессе термической стерилизации раствора будет выделяться опалесценция карбонатов этих катионов. Эуфилин для инъекций должен содержать повышенное количество этилендиамина (18-22%), используемый как стабилизатор этого вещества в количестве 14-18% в растворах для перорального применения, и выдерживать дополнительные испытания на растворимость. Натрия хлорид (х.ч.), выпускаемый по ГОСТу 4233-77, должен соответствовать требованиям ГФ, калия хлорид (х.ч.) должен отвечать требованиям ГОСТа 4234-65 и ГФ. Натрия ацетат квалификации ч.д.а. должен отвечать требованиям ГОСТа 199-68, натрия бензоат не должен содержать более 0,0075% железа. Раствор тиамин бромид для инъекций должен выдерживать дополнительные испытания на прозрачность и бесцветность.

Лекарственные вещества, используемые для приготовления инъекционных растворов хранят в отдельном шкафу в стерильных штангласах, закрытыми притертыми пробками и надписью «Для стерильных лекарственных форм».

Термостойкие вещества перед наполнением штангласа подвергают термической стерилизации.

Штангласы перед наполнением моют и стерилизуют. На каждом штангласе должна быть прикреплена бирка с указанием: № серии, предприятия изготовителя, № анализа контрольно-аналитической лаборатории, сроком годности, датой заполнения и подписью, заполнившего штанглас. Заполнение и контроль за сроками годности осуществляется в соответствии с приказом МЗ РФ № 214 от 16 июля 1997г. Инъекционные растворы готовят в массо-объемной концентрации. Для приготовления растворов отвешивают необходимое количество лекарственного

вещества и растворяют в мерном сосуде в части воды для инъекций, после чего доводят до требуемого объема.

При отсутствии мерного сосуда количество, необходимого для приготовления раствора, определяют расчетным способом, используя величину плотности для данной концентрации или коэффициент увеличения объема (КУО), под которым понимают увеличение объема при растворении 1 г вещества.

Таблица КУО приведена в приложении 9 к Инструкции по изготовлению в аптеки жидких лекарственных форм, утвержденных приказом МЗ РФ № 308.

Для препаратов содержащих кристаллизованную воду, перерасчитывают количество вещества на безводный препарат.

Категорически запрещается одновременное изготовление на одном рабочем столе нескольких стерильных растворов, содержащих лекарственные вещества с разными наименованиями или одного наименования, но с разными концентрациями.

Растворы, у которых осмотическое давление равно осмотическому давлению крови, называют изотоническими. Кровяная плазма, лимфа, слезная и спинная жидкость имеют постоянное осмотическое давление, поддерживаемое специальными осморепепторами. Введение в кровяное русло больших количеств инъекционных растворов с другим осмотическим давлением может привести к сдвигу осмотического давления и вызвать тяжелые последствия. Объясняется это следующими обстоятельствами. Клеточные оболочки, как известно, обладают

свойством полупроницаемости, т. е. Пропуская воду, не пропускают многие растворенные в ней вещества. Если снаружи клетки будет находиться жидкость с иным осмотическим давлением, чем внутри клетки, то жидкость движется в клетку (экзоосмос) или из клетки (эндоосмос) до момента выравнивания концентрации.

Если ввести в кровь раствор с высоким осмотическим давлением (гипертонический раствор), то в результате и в окружающей их плазме жидкость из эритроцитов направляется в плазму, эритроциты при этом, лишаясь части воды, сморщиваются (плазмолиз). Напротив, если вводить раствор с малым осмотическим давлением (гипотонический раствор), то жидкость пойдет внутрь клетки, эритроциты будут разбухать, оболочка может лопнуть, а клетка погибнуть (произойдет гемолиз).

Чтобы избежать указанных осмотических сдвигов, следует вводить в кровяное русло растворы с осмотическим давлением, равным осмотическому давлению крови, спинномозговой и слезной жидкости, т.е. 7,4 атм и соответствовать осмотическому давлению раствора натрия хлорида 0,9%.

Изотонические концентрации лекарственных веществ в растворах можно рассчитать разными способами:

1. Расчет по закону Вант-Гоффа
2. Криоскопический метод.
3. Иногда используются графический метод расчета изотонической концентрации, позволяющий по разработанным диаграммам (нонограммам) быстро, но с некоторой приближенностью, определить количество вещества необходимое для изотонирования раствора лекарственного вещества.

Недостатком этих методов можно считать то, что либо расчеты изотонической

концентрации ведутся по одному компоненту, либо расчеты массы второго вещества слишком громоздки. И т.к. ассортимент однокомпонентных растворов не так велик, и все чаще используют дву- и более компонентные прописи, гораздо проще проводить расчеты с использованием изотонического эквивалента. В настоящее время другие методы расчета не используются.

Изотоническим эквивалентом по натрию хлориду называют то количество натрия хлорида, которое создает в одинаковых условиях осмотическое давление равное осмотическому давлению 1 г вещества. Зная эквивалент по натрию хлориду, можно изотонировать любые растворы, а так же определить их изотонические концентрации.

Таблица изотонических эквивалентов по натрию хлориду приведены в ГФХІ издания, выпуск 2.

Пример расчета: Rp.:

Dicaini 3,0

Natrii chloridi q.s. ut f. sol. Isotonici 1000 ml

D.S.

Для приготовления изотонического раствора только из натрия хлорида, его нужно взять 9 г для приготовления 1 л раствора (изотоническая концентрация натрия хлорида равна 0,9 %). По таблице ГФХІ определяем, что изотонический эквивалент по натрию хлориду у дикаина равен 0,18 г.

Это означает, что

1 г дикаина равноценен 0,18 г натрия хлорида, а

3 г дикаина - 0,54 г натрия хлорида.

Следовательно, по прописи натрия хлорида необходимо взять: $9,0 - 0,54 = 8,46$ г.

В процессе приготовления инъекционных растворов (особенно при тепловой стерилизации) и последующим хранении возможно частичное разложение растворимых лекарственных средств. При этом протекают сложные и зачастую не достаточно изученные процессы. Скорость разложения зависит не только от температуры, но и от рН среды и свойств упаковки

Для повышения стойкости к отдельным инъекционным растворам добавляют соответствующие стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты, эмульгаторы и другие вспомогательные вещества, указанные в частных статьях.

В качестве вспомогательных веществ используют аскорбиновую, соляную, винную, лимонную, уксусную кислоты, натрия карбонат, натрия бикарбонат, едкий натр, натрия или калия сульфит, бисульфит или метасульфит, натрия теосульфат, натрия цитрат, натрия фосфат одно- и двузамещенный, натрия хлорид, метиловый эфир оксибензойной кислоты, ронгалит, динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, спирт поливиниловый, хлорбутанол, крезол, фенол.

Количество добавляемого вспомогательного вещества, если нет указаний в частных статьях не должно превышать следующие концентрации: для подобных хлорбутанолу, крезолу, фенолу - до 0,5%; сернистого ангидрида или эквивалентного количества сульфита, бисульфита или метасульфита калия или натрия - до 0,2%.

Лекарственные вещества для внутрисердечных, внутрисердечных, внутрисердечных

или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а так же при разовой дозе, превышающей 15 мл, не должно содержать консервантов.

Выбор стабилизатора зависит в основном от свойств медикаментов, входящих в инъекционные растворы.

При рассмотрении вопроса стабилизации лекарственных вещества ориентировочно делят на 3 группы:

1. Растворы солей слабых оснований и сильных кислот, которые стабилизируются добавлением раствора кислот - соляной, винной, лимонной, уксусной кислот.
2. Растворы солей сильных оснований и слабых кислот, стабилизирующиеся добавлением раствора гидроксида натрия, натрия карбоната.
3. Растворы легкоокисляющихся лекарственных веществ, стабилизирующихся добавлением антиоксидантов.

а) Стабилизация растворов солей слабых оснований и сильных кислот

К этой группе относят растворы солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований, которые занимают значительное место в ассортименте инъекционных растворов.

Растворы этих солей имеют нейтральную или слабокислую реакцию. При растворении происходит гидролиз соли, а незначительное повышение pH приводит к выпадению осадка, что может быть вызвано присутствием щелочей стекла.

Для того чтобы избежать этих изменений по ГФХИ большинство таких растворов стабилизируются 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной. Роль которой заключается в нейтрализации щелочи, выделяемой стеклом и снижением pH раствора в кислую сторону.

Количество соляной кислоты, необходимой для стабилизации раствора, зависит от свойств лекарственных веществ. Наиболее часто прибавляют 10 мл 0,1 н. раствора HCl на 1 литр стабилизируемого раствора, что соответствует 0,001 н. раствору кислоты хлороводородной (pH 3-4). Это количество HCl рекомендуется для растворов дикаина, дибазола, кокаина гидрохлорида, стрихнина сульфата и других инъекционных растворов.

Для достижения оптимального для устойчивости лекарственного вещества pH могут добавляться меньшее или большее количество 0,1 н. HCl. Для получения устойчивого раствора новокаина для инъекций 0,5 - 1-2% по ГФХИ необходимо добавление 0,1 н. раствора HCl до pH 3,8-4,5, что соответствует 3,4 и 9 мл 0,1 н. кислоты хлороводородной на 1 л раствора. Для приготовления стабильного раствора новокаина (1-2%) на изотоническом растворе натрия хлорида, следует добавить 5 мл 0,1 раствора HCl на 1 л.

При добавлении указанных количеств HCl, получают растворы с минимальным количеством водорода хлорида. Введение такого раствора не оказывает воздействия на организм.

Практическое значение имеет изготовление и хранение раствора 0,1 н. HCl. В аптеки для удобства дозирования и хранения целесообразно готовить 0,01 н. раствора HCl по прописи: 0,42 мл кислоты хлороводородной разведенной на 100 мл воды.

Приготовленный раствор разливают по 10 мл во флаконы нейтрального стекла и

стерилизуют насыщенным паром под давлением при температуре 120°C в течение 8 мин. Раствор используют в кратном количестве. Срок хранения стабилизатора не более 5 суток.

В водных растворах соли слабых кислот и сильных оснований легко гидролизуются, образуя слабощелочную реакцию среды, что приводит к образованию труднорастворимых осадков....