**1. Требования GMP к персоналу, оборудованию, помещениям производственных аптек.**

 Правилами GMP установлена зависимость качества лекарств от уровня профессиональной подготовки персонала, занятого в производстве и его отношения к делу. В GMP изложены требования, предъявляемые к квалификации персонала фармацевтических предприятий и перечислены его основные обязанности. Руководители всех уровней должны иметь образование и практический опыт, обеспечивающий организацию производства лекарств необходимого качества, а персонал иметь образование, подготовку и опыт работы, позволяющий выполнять производственные операции в соответствии с положениями должностных инструкций.

Персонал, работающий в «чистых» помещениях, включая работников по техническому обслуживанию, должен периодически проходить переподготовку и медицинские осмотры; строго соблюдать требования производственной дисциплины; проходить обучение по специальности и смежным дисциплинам.

Персонал фармацевтических предприятий обязан работать в чистой технологической одежде, конструкция которой соответствует выполняемым обязанностям (GMP требует, чтобы одежда имела определенный фасон, предусмотрены требования к перчаткам и маскам для лица, стирке и стерилизации одежды, правила одевания одежды), строго соблюдать инструкции, регламентирующие состояния здоровья и требования гигиены, обязательно ставить в известность своего руководителя о недомоганиях, способных оказать нежелательное воздействие на качество производимой продукции.

Лица с инфекционными заболеваниями, открытыми ранами на коже, носители патогенной микрофлоры до полного их выздоровления не должны допускаться к работе, связанной с приготовлением или хранением стерильных лекарств.

Определенные требования предъявляются к планировке производственных помещений (размер, конструкция, расположение) которые должны обеспечивать оптимальное осуществление производственного процесса, рациональное размещение оборудования, облегчать их обслуживание и уборку.

Стерильные лекарства должны изготавливаться в отдельных, так называемых «чистых» помещениях, которые отделены от других производственных помещений и обеспечивают эффективное разделение конкретных производственных операций: приготовление растворов, заполнение емкостей, стерилизацию и т.д. «Чистые» помещения должны иметь многоступенчатую систему приточно-вытяжной вентиляции, создающую кратность воздухообмена до 20 в час. Воздух в помещения должен поступать очищенным через фильтры тонкой очистки. Выделяют 4 класса чистоты помещений. Между помещениями различных классов чистоты, должна поддерживаться постоянная разность давления в 3-5 мм.водного столба. Наиболее ответственные технологические операции должны быть защищены установками ламинарного потока стерильного воздуха.

Стены потолки, полы должны быть гладкими, легко моющимися, устойчивы к действию моющих и дезинфицирующих средств. В помещениях должно быть минимальное количество выступов, полок, шкафов и оборудования. Для облегчения уборки сопряжения между стенами, полами и потолками должны иметь закругленную форму. Осветительные приборы должны быть закрыты и не допускать скопление пыли.

Вход в «чистые» помещения через шлюзы. Помещения для стерилизации должно быть спроектировано и построено таким образом, чтобы не допускать возможность смешивания простериллизованных и непростериллизованных материалов и лекарств.

Требования к производственному оборудованию: Оно должно быть сконструировано и размещено так, чтобы облегчалась его подготовка к работе, эксплуатации и обслуживанию. Материал из которого сделано оборудование не должен вступать в реакцию с компонентами лекарства. А конструкция оборудования – исключать возможность попадания попадания в лекарство веществ, используемых для его эксплуатации.

Оборудование и инструменты необходимо регулярно подвергать профилактическим осмотрам, мыть, обрабатывать дез. средствами и стерилизовать. Оборудование должно эксплуатироваться таким образом, чтобы свести к минимуму возможность контаминации микроорганизмами готового продукта. Стерилизаторы должны быть снабжены устройствами, автоматически регистрирующими время, температуру и другие процессы стерилизации.

2. **Аптечное изготовление твердых лекарственных форм (фармакопейные подходы)**

Приготовление порошков регламентируется Государственной фармакопеей и состоит из нескольких технологических операций: сушки лекарственных веществ, их отвешивания, измельчения, просеивания, смешивания ингредиентов, дозирования массы и упаковки доз. Необходимость выполнения тех или иных технологических операций определяется количеством ингредиентов и их физико-химическими свойствами (плотностью, степенью измельчения, гигроскопичностью и др.), а также способом применения порошков. Измельчение и смешивание лекарственных веществ в аптеке осуществляется в ступках или специальных аппаратах. При отсутствии специальных указаний лекарственные вещества измельчают до размера частиц не менее 0,1 мм. Степень измельчения веществ определяется способом применения порошков. Дозирование смеси лекарственных веществ осуществляется по ее массе. Весы подбирают с учетом точности взвешивания и нормы допустимых отклонений в массе. При расфасовке хорошо и средне сыпучих порошков в аптечной практике вместо взвешивания доз массой 0,2–1 г на ручных весах используют ложку-дозатор. Неразделенные на дозы порошки отпускают в банках, пакетах и коробках; при наличии в них летучих, пахучих, гигроскопичных или выветривающихся веществ – в банках, закупоренных пробками. Разделенные порошки обычно отпускают в капсулах из белой писчей бумаги; с летучими и пахучими веществами (камфорой, мен- толом, тимолом) – в капсулах из пергамента; с гигроскопичными веществами (натрия бромидом, натрия гипосульфитом, сухими экстрактами) и выветривающимися (натрия карбонатом, магния сульфатом, натрия тетраборатом) – в капсулах из парафинированной или вощеной бумаги. Порошки, содержащие красящие вещества, а также вещества с неприятным вкусом и запахом, отпускаются в желатиновых капсулах, если об этом имеется указание в рецепте. При приготовлении простых порошков, которые нужно растворять в воде перед употреблением, лекарственные вещества отпускают без предварительного растирания. Все другие порошки растирают до требуемой степени измельчения. Выбор аппаратов и машин для измельчения определяется свойствами веществ и необходимой степенью мелкости. Лекарственные вещества для присыпок растирают в мельчайший порошок с последовательным просеиванием через шелковое сито. При приготовлении простых дозированных порошков сначала отвешивают лекарственное вещество из расчета на все количество прописанных доз, растирают, а затем развешивают его на отдельные порции. Завернутые бумажные капсулы складывают по 3 и вкладывают в бумажный пакет или коробку. При приготовлении сложных порошков важную роль играет равномерное распределение отдельных ингредиентов в общем объеме смеси. Способ и порядок смешивания порошков зависит от количества прописанных веществ и их физико-химических свойств. Для достижения однородности смеси составные компоненты должны быть одинаково измельчены. Если прописанные вещества близки по плотности и входят в со- став смесей в одинаковых или близких количествах, то порядок внесения их в ступку не имеет значения. Если вещества отличаются по плотности, то следует к тяжелым порошкам примешивать легковесные. При разной степени дисперсности сначала измельчают крупнокристаллические вещества, а потом – мелкокристаллические. Для получения однородной смеси лучше сна чала вносить в ступку вещества, прописанные в меньшем количестве, затем порциями добавлять вещества в больших количествах. Сильнодействующие вещества нельзя всыпать в пустую ступку, их всегда наносят на небольшое количество индифферентной основы, иначе происходит втирание действующего вещества в поры ступки. Чтобы не допустить ошибок при взвешивании малых количеств сильнодействующих веществ, используют метод тритурации, т.е. смешивают ядовитые или сильнодействующие вещества с индифферентным веществом (чаще с молочным сахаром – лактозой) в соотношении 1:10 (10 % ядовитого компонента) или 1:100 (1 % ядовитого компонента). Тритурацию можно применять и для жидких веществ, предназначенных для инъекций, в частности для карбахолина. Если в состав порошка входят экстракты или настойки, то их введение не должно изменять основного свойства порошка – сыпучести. Колебание в массе разделенных порошков не должно, по фармакопее, превышать 5 % назначенной дозы