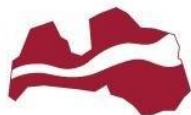




Veselības ministrija

NACIONĀLAIS  
ATTĪSTĪBAS  
PLĀNS 2020



**EIROPAS SAVIENĪBA**  
Eiropas Sociālais  
fonds

I E G U L D Ī J U M S T A V Ā N Ā K O T N Ē

Eiropas Sociālā fonda projekta Nr. 9.2.6.0/17/I/001  
“Ārstniecības un ārstniecības atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana”

# LABAS RAŽOŠANAS PRAKSES PIEMĒROŠANA ZĀĻU IZGATAVOŠANĀ APTIEKĀS

Rīga

2021

# ANOTĀCIJA

Metodiskais materiāls izstrādāts, lai sniegtu aktuālāko informāciju par procesiem, kas ietekmē zāļu pagatavošanu aptiekā, aktuālajiem standartiem, kvalitātes prasībām, jaunākajām tehnoloģiskajām un materiālajām iespējām. Tas paredzēts profesionālai farmaceitu un farmaceita asistentu auditorijai.

Materiālu sagatavoja Rīgas Stradiņa universitātes Farmācijas fakultātes pasniedzēja Inga Gūtmane, Sabīne Lauze, Svetlana Griškjane un Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes docente Kristīne Saleniece.

Metodiskajā materiālā neformālās izglītības programmai “Labas ražošanas prakses piemērošana zāļu izgatavošanā aptiekās” sniegts ieskats aptiekas zāļu izgatavošanas attīstībā un mūsdienu prasībās Eiropā un Latvijā. Tajā sniegta informācija par kvalitātes vadības sistēmu nozīmi un principiem to pielietojumā, kā arī aptiekā izgatavojamo zāļu kvalitātes nodrošināšanā. Te ietverti būtiskākie PIC/s vadlīniju norādījumi, kas izstrādāti, lai aizsargātu sabiedrības veselību, nodrošinot labas kvalitātes zāles, ko panāk ar labas ražošanas prakses saskaņošanu starp valstīm. Materiālā apskatīts darba drošības pasākumu komplekss un standarta priekšrakstu veidošanas principi, būtisku vietu atvēlot jaunākajām tehnoloģiskajām iespējām zāļu izgatavošanai aptiekās – jaunu izejvielu un tehniskā aprīkojuma pielietošanai gan nesterilu, gan sterilu formu pagatavošanā un to kvalitātes kontrolē.

Metodiskais materiāls sastāv no 9 daļām, tajā ir 1 attēls un 6 pielikumi.

# SATURA RĀDĪTĀJS

|   |    |
|---|----|
| IEVADS .....  | 6  |
| 1. ZĀĻU GATAVOŠANA APTIEKĀS .....   | 7  |
| 1.1. Vēsturiskie aspekti.....   | 7  |
| 1.2. Attīstība un tendences Latvijā un pasaulē .....  | 7  |
| 1.3. Zāļu gatavošanas normatīvais regulējums un rekomendācijas.....                                 | 9  |
| 2. KVALITĀTES VADĪBAS SISTĒMAS, TO PIELIETOŠANA MEDICĪNĀ UN FARMĀCIJĀ .....                         | 13 |
| 2.1. Kvalitāte un tās jēdziens .....  | 13 |
| 2.2. Kvalitātes vadība un sistēma .....   | 14 |
| 2.3. Kvalitātes sistēmas .....  | 15 |
| 3. PIC/s LABAS PRAKSES NORĀDĪJUMI.....  | 20 |
| 3.1. Kvalitātes nodrošināšanas sistēma.....   | 22 |
| 3.2. Personāls .....  | 24 |
| 3.3. Telpas un iekārtas .....   | 24 |
| 3.4. Dokumentācija.....   | 25 |
| 3.5. Sūdzības un atsauksšana.....   | 29 |
| 3.6. Līgumdarbi.....  | 30 |
| 3.7. Pašinspekcija .....  | 30 |
| 4. DARBA DROŠĪBAS PRASĪBAS UN PASĀKUMI ZĀĻU IZGATAVOŠANĀ: DARBS AR AKTĪVAJĀM ZĀĻU VIELĀM .....      | 32 |
| 5. STANDARTIZĒTU RECEPŠU PRIEKŠRAKSTU IZVEIDOŠANA .....   | 34 |
| 5.1. Zāļu formas pamatreceptes ieraksts un tā saturs jeb standartizētais receptes priekšraksts..... | 34 |
| 5.2. Ieraksts par zāļu izgatavošanu un tā saturs .....  | 34 |
| 6. JAUNAS TEHNOLOĢIJAS MEDIKAMENTU IZGATAVOŠANĀ .....   | 36 |
| 6.1. Iekšķīgi lietojamās suspensijas un to pagatavošanas iespējas .....                             | 36 |
| 6.1.1. Informācijas avoti.....  | 36 |
| 6.1.2. Rūpnieciski izgatavotie suspensiju pamati .....  | 36 |
| 6.1.3. Iekšķīgi lietojamo suspensiju izsniegšana .....  | 37 |
| 6.2. Pulveru kapsulēšana želatīna kapsulās aptiekā .....  | 37 |
| 6.2.1. Manuālā pulveru kapsulēšanas mašīna.....   | 37 |
| 6.2.2. Pulvera masas aprēķinu metodes .....   | 38 |

|   |    |
|---|----|
| 6.3. Mīkstās zāļu formas un iespējas tās modernizēt .....   | 38 |
| 6.3.1. Informācijas avoti .....   | 38 |
| 6.3.2. Mīksto zāļu formu terminoloģija un klasifikācija .....   | 39 |
| 6.3.3. Rūpnieciski ražotie ziežu, krēmu, gelu pamati.....   | 40 |
| 6.3.4. Ziežu mašīna.....  | 41 |
| 7. PARENTERĀLU ZĀĻU FORMU PAGATAVOŠANA APTIEKĀ .....  | 42 |
| 8. TEHNISKĀS IESPĒJAS APTIEKĀ GATAVOTU ZĀĻU KVALITĀTES<br>PĀRBAUDEI.....                                | 44 |
| 9. STANDARTIZĒTU RECEPŠU PRIEKŠRAKSTU UN PIERAKSTU<br>IZVEIDOŠANA.....                                  | 47 |
| 9.1. Zāļu formas pamatreceptes ieraksts un tā saturs jeb standartizētais<br>receptes priekšraksts ..... | 47 |
| 9.2. Ieraksts par zāļu izgatavošanu un tā saturs .....  | 47 |
| 9.3. Darba process standartizētas receptes priekšraksta izveidošanai .....                              | 47 |
| IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS.....   | 48 |
| <i>Pielikumi</i> .....  | 53 |

# SAĪSINĀJUMU UN NOSACĪTO APZĪMĒJUMU SARAKSTS

*DAB (Deutschen Arzneibuch)* – Vācu farmakopeja

*FDA (Food and Drug Administration)* – Pārtikas un zāļu pārvalde, ASV

*GMP (good manufacturing practice)* – laba ražošanas prakse

*KVS* – Kvalitātes vadības sistēma

*NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)* – Nacionālais darba drošības un veselības institūts, ASV

*PIC/s (Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme)* – Farmaceitiskās inspekcijas sadarbības shēma

*PVO* – Pasaules Veselības organizācija

## IEVADS

Akadēmiķis Jānis Stradiņš savulaik teicis, ka “piemēram, pils ārsta un aptiekāra funkcijas esot bijušas savienotas (“aptiekārs ir ārsta pavārs”), farmaceiti pirmie esot destilējuši spirtu, turējuši smalkus vīna pagrabus, taisījuši šaujampulveri un tirgojušies ar koloniālpēcēm un garšvielām, uzturējuši pirmos botāniskos dārzus, bet pārdevuši arī spēļu kārtis un konfektes...” [13].

Gadu gaitā ir notikušas būtiskas pārmaiņas farmaceita darba pienākumos, īpaši tās ir ietekmējušas zāļu gatavošanas jomu. Farmaceutiskajai industrijai attīstoties, arvien lielāku daļu farmaceita ikdienā aizņem rūpnieciski ražoto zāļu aprites nodrošināšana, kā arī pacientu, viņu tuvinieku un citu veselības aprūpes speciālistu konsultēšana par drošu un atbildīgu zāļu lietošanu. Zāļu izgatavošana ir kļuvusi par īpašu pakalpojumu, ko izvēlas tikai daži speciālisti un klienti. Kaut arī var šķist, ka nav nepieciešams gatavot zāles aptiekā, jo drošāk, lētāk un ātrāk tās var nodrošināt industrija, tomēr individuāli katram pacientam nepieciešamo devu vai sastāvu lielie ražošanas uzņēmumi nevarēs sagatavot, īpaši tas attiecināms uz bērniem un ādas saslimšanām paredzētām zālēm un to formām. Aptiekas speciālistiem – farmaceitiem un farmaceita asistentiem – ir unikālas zināšanas par zāļu vielu iedarbību, savstarpējo saderību un mijiedarbībām, kas dod iespēju pagatavot produktu ar atbilstošu kvalitāti un ietekmi uz organismu.

Pēdējos gados arī zāļu gatavošana aptiekā ir piedzīvojusi attīstību – ir ieviestas jaunas tehnoloģijas, izstrādātas dažādas zāļu formas, pilnveidota aseptisko produktu pagatavošanas kvalitāte, un šie jauninājumi prasa atbilstošas farmaceitu un farmaceita asistentu zināšanas, kuru pilnveidošanai arī ir izstrādāta šī mācību programma.

# 1. ZĀĻU GATAVOŠANA APTIEKĀS

## 1.1. Vēsturiskie aspekti

Zāļu ekstemporālā gatavošana ir bijusi neatņemama farmācijas un medicīnas prakses sastāvdaļa tūlīt pēc prakses sākuma [72], jo zāļu gatavošana ir tikpat sena kā cilvēce, un dziedināšana iet paralēli civilizācijas attīstībai [19]. Zāļu gatavošana aptiekā, kas bija galvenais agrīnās medicīnas un farmācijas prakses pamatakmens, pat šodien daudziem pacientiem ir izdevīgs un noderīgs pakalpojums ārstēšanas laikā [72], jo pacientam tiek sniegta individualizēta aprūpe, ekstemporāli pagatavojot tikai viņa vajadzībām pielāgotas zāles [28].

Senās civilizācijas izmantoja farmaceitiskos pagatavojumus reliģiskiem mērķiem, ķermeņa kopšanai, veselības saglabāšanai, slimnieku ārstēšanai un mirušo sagatavošanai aizsauls dzīvei. Tā laika speciālisti gatavoja pirmās eļļas no augiem un dzīvniekiem. Viņi atklāja indes un antidotus, viņi izgatavoja ziedes ievainotiem pacientiem, kā arī smaržas klientiem [67]. Vēsturiski ir tikušas attīstītas dažādas zāļu formas, kuru mērķis bija nodrošināt optimālo zāļu uzņemšanas veidu, lai sasniegtu iespējami augstāku zāļu efektivitāti, ko katrā no vēsturiskajiem posmiem arī varēja un prata nodrošināt. Senākie pagatavojumi, ko var saukt par zāļu formām atbilstoši šodienas definīcijai, ir jau minētās un arī Bībelē atrodamās eļļas, ziedes, balzami, smaržas, kā arī izvilkumi ar ūdeni, medu, etiķi, vīnu un supozitoriju priekšteces klizmas.

## 1.2. Attīstība un tendences Latvijā un pasaulē

Attīstoties farmaceitiskajām laboratorijām un līdz ar tām rūpnieciski gatavotu zāļu pieejamībai, tās kļuva arvien populārākas, bet ekstemporālā zāļu gatavošana strauji saruka, līdz pagājušā gadsimta 80.–90. gados ārsti un pacienti (ASV, Kanādā) atkal sāka apzināt individuāli izgatavoto medikamentu priekšrocības, apmierinot pacientu prasības. Līdztekus jau tādu zināmu zāļu formu kā emulsijas un suspensijas pilnveidošanai Ziemeļamerikā tika attīstītas arī citas iepriekš aptieku ekstemporālajā receptūrā nebijušas zāļu formas. Eiropā individualizētā zāļu gatavošana pārsvarā notiek slimnīcu pacientu, bērnu un dermālo pacientu individuālo vajadzību nodrošināšanai. Šajā nolūkā tiek ieviestas jaunas izejvielas jau zināmu zāļu formu stabilitātes izstrādāšanai un nodrošināšanai un pamatotu derīguma termiņu noteikšanai.

Ne tik senā pagātnē farmaceitiem bija ārkārtīgi liela nozīme dzīvībai svarīgu medikamentu pagatavošanā, jo rūpnieciski gatavotu zāļu trūka, piemēram, milzīgās gripas (H1N1) pandēmijas laikā 2009. gadā, kad farmaceitiem bija ekstemporāli jāgatavo Tamiflu® suspensija [30]. Aptiekā pagatavotajai suspensijai bija izšķiroša nozīme bērnu ārstēšanā, kad komerciāli ražotais produkts lielā pieprasījuma dēļ nebija pieejams. Farmaceitiem nācās stāties pretī izaicinājumam un gatavot šīs zāles, kaut ne visiem bija nodrošinātas apmācības par zāļu gatavošanas vadlīniju un procedūru sagatavošanu un ievērošanu. Šajā ārkārtas situācijā Slimību kontroles un profilakses centrs farmaceitiem deva norādījumus par to, kā pareizi no kapsulām pagatavot suspensiju iekšķīgai lietošanai un kāda būtu pareizā tikko pagatavoto zāļu deva [35].

Apzinoties, ka ekstemporālajai receptūrai ir svarīga loma alternatīvu zāļu nodrošināšanā, kad pieejamās reģistrētās rūpnieciski ražotās zāles neatbilst konkrētām pacienta vajadzībām vai arī reģistrētu rūpnieciski gatavotu zāļu nav, tika attīstīta arī ekstemporālo zāļu gatavošanas joma, izstrādājot jaunas izejvielas, zāļu formas un receptes, ieviešot rūpnieciski gatavotu zāļu elementus gatavošanai aptiekās. Tas ir devis iespēju pagatavot zāles ar garantētu stabilitāti un garāku derīguma termiņu. Austrālijā un Ziemeļamerikā ieteikumus par zāļu gatavošanu var saņemt no pieredzējušākiem kolēģiem farmaceitiem, kā arī no speciālistiem, kas strādā uzņēmumos, kas piegādā izejvielas [41]. Arī Eiropā ir šādi uzņēmumi, turklāt tie var palīdzēt izstrādāt formulas, kas teorētiski optimizē zāļu pagatavošanu un mazina nestabilitāti.

Dažas Latvijas aptiekas savā praksē ievieš jaunas zāļu formas – kapsulas, supozitorijus – ar liešanas metodi, tomēr jāmeklē pakalpojumu klāsta paplašināšanas iespējas tāpat kā aptiekām citviet pasaulē, kam ir pieejamas izejvielas un aprīkojums tādu zāļu gatavošanai kā minitabletes, geli (t. sk. poloksamēra geli) [64], parenterālās barošanas līdzekļi, hormonu (t. sk. bioidentisko) aizstājterapija [26] kā sievietēm, tā vīriešiem, sīrupi bez cukura, lakas, medicīniskie zīmuļi, receptes želejkonfekšu un ledeņu pamatam, kurā iestrādāt zāļu vielas, ārstnieciskie šampūni, receptūra ausu, acu, deguna pilienu gatavošanai ar stabilitāti uzlabojošām sastāvdaļām [20], kanabinoīdus (dronabinolu) saturošu pilienu gatavošana. Īpaša joma ir pediatriko zāļu un jaunu zāļu formu izstrādāšana un ieviešana, piemēram, dželato (*gelato* – saldējums) sāļu un ūdens līdzsvara regulēšanai organismā, ko izstrādā Bērnu klīniskā universitātes slimnīca sadarbībā ar īpašu pētnieku grupu. Līdz šim saldējums kā bāze ir izmantots probiotiku uzņemšanai [22].



### 1.3. Zāļu gatavošanas normatīvais regulējums un rekomendācijas

Katras Eiropas Savienības (ES) dalībvalsts farmācijas nozares pamatdokuments ir aptieku darbības likums, kam pakārtoti pārējie nozari reglamentējošie normatīvie akti [5; 70; 71]. Prasības zāļu gatavošanai aptiekās visā Eiropā nav saskaņotas – tā ir zāļu kvalitātes nodrošināšanas daļa, kas deleģēta kā katras valsts kompetence. Lai izvairītos no kvalitātes un drošības atšķirībām starp aptiekās un rūpnieciski ražotām zālēm, tiek rekomendēts to valstu valdībām, kuras ir parakstījušas Konvenciju par Eiropas Farmakopejas izstrādāšanu, pielāgot savus noteikumus 2016. gadā pieņemtās rezolūcijas par zāļu kvalitātes un drošības nodrošināšanas prasībām zālēm, kas sagatavots aptiekās pacientu īpašajām vajadzībām principiem [29].

Rezolūcija, kuru ir pieņēmušas 36 dalībvalstis, sniedz norādes drošības un kvalitātes nodrošināšanas standartu noteikšanai aptiekās pagatavotajām zālēm. Rezolūcija nav juridiski saistoša, bet tajā ir izteikta dalībvalstu vēlme izvēlēties centralizētu ektemporālo zāļu gatavošanu un standartizēt aptieku preparātu drošības un kvalitātes prasības. Pirms zāļu gatavošanas farmaceitam jāveic riska novērtējums, lai noteiktu kvalitātes nodrošināšanas sistēmas līmeni, kas jāpiemēro zāļu gatavošanas procesā. Rezolūcijā ieteikts izmantot labas ražošanas prakses vadlīnijas kā atsauci uz atbilstošu kvalitātes sistēmu “augsta riska pakāpes preparātiem” un PIC/s LGP rokasgrāmatu izmantot “zema riska preparātiem” [66].

Latvijas farmaceitisko darbību reglamentējošajos normatīvajos aktos vēl nav ieviestas šīs nepieciešamās izmaiņas. Viens no veidiem, kā garantēt vienotu kvalitātes prasību nodrošināšanu aptieku pagatavojumiem, būtu Ministru kabineta noteikumos iestrādāt PIC/s Labas prakses norādījumus zāļu izgatavošanai veselības aprūpes iestādēs.

Latvijā Ministru kabineta noteikumu Nr. 304 *Noteikumi par zāļu ražošanas un kontroles kārtību, par zāļu ražošanu atbildīgās amatpersonas kvalifikācijas prasībām un profesionālo pieredzi un kārtību, kādā zāļu ražošanas uzņēmumam izsniedz labas ražošanas prakses sertifikātu*, kas tapuši 2006. gadā, 6. nodaļā un septiņos pielikumos noteikts, kas aptiekai būtu jānodrošina saistībā ar ektemporālo pagatavojumu kvalitāti un kontroli. Ja aptiekā izgatavo zāles, tad saskaņā ar Ministru kabineta noteikumiem Nr. 288 *Aptieku darbības noteikumi* aptiekā ir obligāti jābūt atbilstoši ierīkotai un zāļu gatavošanai aprīkotai telpai, aptiekas vadītājam jānodrošina priekšrakstu izstrāde zāļu izgatavošanai un kontrolei, kā arī paškontroles sistēmas izveidošana un īstenošana zāļu izgatavošanas, kontroles un izsniegšanas procesā. Noteikumos gan ir noteiktas prasības, bet faktiski farmaceiti nav instruēti vienotas

kvalitātes sistēmas ieviešanai visās aptiekās, par ko liecina tas, ka priekšrakstu izstrādei dažādās aptiekās ir atšķirīgas interpretācijas. Ministru kabineta noteikumu Nr. 610 *Aptieku un aptieku filiāļu izvietojuma kritēriji* 6. punktā noteikts, ka zāļu gatavošana aptiekā kalpo par kritēriju aptieku blīvuma samazināšanai, proti, ka 500 m rādiusā ap aptieku, kas gatavo zāles, nedrīkst atvērt nevienu citu atvērta tipa aptieku. Patlaban komersanti izmanto šo normu un pārvieto aptiekas, izmantojot zāļu gatavošanu par instrumentu konkurences cīņā. Zāļu valsts aģentūras statistika liecina, ka no 432 aptiekām, kam licencē kā īpašās darbības nosacījums ir zāļu izgatavošana, 2018. gadā tikai 272 aptiekas iesniegušas datus, ka ir notikusi ekstemporālo zāļu realizācija.

### **Zāļu gatavošanas normatīvais regulējums Eiropā**

Ir valstis, piemēram, Spānija, kurā zāļu gatavošanai un kvalitātes nodrošināšanai ir atļauts izmantot jebkuras citas valsts izstrādātu, pārbaudītu un / vai apstiprinātu receptūru.

Vācijā un Austrijā jebkurā aptiekā obligāta ir telpa zāļu gatavošanai, kas dod iespēju pacientu nodrošināt ar individualizēti pagatavotiem medikamentiem. Austrijā zāļu gatavošanas telpai jeb laboratorijai jābūt vismaz 15 kvadrātmetru lielai, bet aptiekas kopējai platībai jābūt vismaz 120 kvadrātmetri, tomēr atsevišķos gadījumos atļauts kopējo platību noteikt atkarībā no darbības jomas. Aptiekai jābūt aprīkotai ar ierīcēm, kas nepieciešamas dažādu zāļu formu – kapsulu, ziežu, pulveru, drogu maisījumu, drogu ekstraktu, šķīdumu, suspensiju, emulsiju un svečīšu – pagatavošanai. Jābūt iespējai gatavot sterilus medikamentus – īpaši parenterālos preparātus un acu pilienus.

Austrijas noteikumos ir iekļauta prasība, ka ekstemporālo zāļu gatavošanai jāatbilst farmācijas nozares jaunākajām zinātniskajām atziņām par to pagatavošanu un kvalitātes nodrošināšanu, ievērojot Austrijas Farmaceitu kameras izdotās kvalitātes nodrošināšanas pamatnostādnes [70].

Vairumā ES valstu normatīvā regulējumā noteikts, ka gatavot zāles aptiekā pacientam drīkst tikai gadījumos, kad nav komerciāli pieejama reģistrēta medikamenta vai ir īpašas vajadzības pacienta nodrošināšanai ar zālēm, kaut gan 2016. gada rezolūcijā tam ir tikai ieteikuma raksturs. Konsolidētajos noteikumos ir noteikts, ka katrā uzņēmumā jādarbojas efektīvai un funkcionējošai zāļu kvalitātes nodrošināšanas sistēmai atbilstoši veiktās darbības apjomam, kas nodrošina aktīvu vadības / aptieku vadības un attiecīgo atsevišķo jomu personāla līdzdalību.

Vācijas Farmaceitu federālā apvienība (*Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker, ABDA*) ir izstrādājusi (un atjauninājusi) vadlīnijas ekstemporālajai praksei, un, lai arī šīs vadlīnijas nav juridiski saistošas, tās ir labas ekstemporālās prakses

pamats Vācijā. Pavisam ir izstrādātas 23 vadlīnijas, kas aptver visus zāļu gatavošanas posmus, sākot no recepšu un izejvielu pārbaudes līdz gatavo zāļu kvalitātes kontrolei [46].

Portugālē zāļu gatavošana aptiekās kļuva populāra, kad 2004. gadā tika mainīti apmaksas noteikumi ektemporāli gatavotām zālēm un tas kļuva finansiāli izdevīgi aptiekām [52]. Ir izdota Portugāles Farmakopeja un Nacionālais galēniskais formulārs, kurās publicēti recepšu sastāvi, kam valsts subsidē 50% no cenas.

Šveice, kas nav ES dalībvalsts, bet ir parakstījusi Konvenciju par Eiropas Farmakopejas izstrādāšanu, administratīvi ir sadalīta 26 kantonos, un tās veselības aprūpes sistēma nedarbojas vienoti valsts līmenī. Katram kantonam Šveicē ir savi veselības aprūpes pakalpojumi un likumi [74]. Šī iemesla dēļ Šveicē pastāv atšķirības zāļu gatavošanas praksē un noteikumos; piemēram, Ženēvas kantonā noteikumi nosaka, ka zāļu gatavošanas telpai aptiekā ir jābūt obligāti, tai jābūt vismaz 15 kvadrātmetrus lielai, kā arī ir saraksts ar minimālo obligāto aprīkojumu, kam jābūt šajā zāļu gatavošanas laboratorijā.

Dānijā Aptieku likumā noteikts, ka aptiekā drīkst pagatavot un izsniegt zāles, kas atšķiras no komerciāli pieejamām zālēm, bet ektemporālo zāļu sērijveida pagatavojumus drīkst gatavot tikai pēc Dānijas Zāļu aģentūras atļaujas saņemšanas, un šādas atļaujas ir piecām atvērta tipa aptiekām. Šīm aptiekām ir atļauts pagatavot un izsniegt ektemporālās zāles citām atvērta tipa, kā arī slimnīcu aptiekām (Austrijā tas ir atļauts ar nosacījumiem). Slimnīcu aptiekām ir atļauts pagatavot un izsniegt ektemporālās zāles tikai citām slimnīcām. Izņēmuma kārtā slimnīcu aptiekas drīkst sagatavot un izsniegt ektemporālās zāles atvērta tipa aptiekām ar noteikumu, ja neviena Dānijas atvērta tipa aptieka nespēj sagatavot ektemporālās zāles, kas vajadzīgas pacienta ārstēšanas turpināšanai [3]. Dānijas tiesību akti sīki nosaka visu sagatavoto ektemporālo zāļu izmaksas. Cena galvenokārt ir atkarīga no zāļu formas, izejvielām un sagatavotā daudzuma.

Par zāļu jomas uzraudzību Somijā, tajā skaitā par zāļu un aptieku darbības reglamentēšanu [25], atbild Somijas Zāļu aģentūra, kas ir pakļauta Sociālo lietu un veselības ministrijai [36]. Somijā ir atļauti aptieku pašu gatavotie ektemporālie medikamenti (*Omat Lääkevalmisteet*), turklāt vienā aptiekā pagatavotas zāles atļauts izplatīt citā aptiekā (to sauc par kontraktražošanu), bet ar noteikumu, ka par to tiek paziņots Zāļu aģentūrai [42].

Saskaņā ar Francijas tiesību aktiem ektemporālās zāles tiek iedalītas četrās kategorijās:

1. *Préparation Magistrale* – saskaņā ar maģistrālo priekšrakstu pagatavotas individualizētas zāles.

2. *Préparation Hospitalière* – slimnīcas aptiekas pagatavotas zāles, kas pagatavotas pēc Francijas Farmakopejas indikācijām un saskaņā ar labu zāļu gatavošanas praksi (*good compounding practice*). Slimnīcas preparātus slimnīcas aptieka izsniedz vienam vai vairākiem pacientiem saskaņā ar ārsta recepti, un šie preparāti jādeklarē Nacionālajā zāļu un veselības aizsardzības aģentūrā (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, ANSM*). Zāles slimnīcās parasti tiek sagatavotas partijās jeb sērijās.
3. *Préparation Officinale* (oficināls preparāts) – jebkuras zāles, kas pagatavotas aptiekā, ir iekļautas Francijas farmakopejā vai nacionālajā receptūras formulārā un paredzētas tieši izsniegšanai pacientiem.
4. *Produit Officiel Divisé* (sadalīts oficinālais produkts) – jebkurš ķīmiskais produkts vai zāles, kas iekļautas Francijas Farmakopejā un ko iepriekš sagatavo un iesaiņo atvērta tipa aptieka, kas to pārdod, vai slimnīcas aptieka. [49]

Kopš 2004. gada visām slimnīcu aptiekām, kurām atļauts gatavot slimnīcā izmantojamus medikamentus, elektroniski jāziņo par sagatavotajām zālēm ANSM. Šīs deklarēšanas mērķis ir apkopot pilnīgu informāciju par ekstemporālajām zālēm, kas sagatavotas lielos daudzumos, lai identificētu būtiskās un nebūtiskās zāles. Būtiskus slimnīcu preparātus pēc tam varētu attīstīt komerciāli, ja farmācijas uzņēmumiem tas radītu interesi; pretējā gadījumā ANSM standartizētu to sagatavošanu un kvalitātes kontroli. Francijas tiesību aktos noteikts, ka aptiekas zāļu sagatavošanai jābūt saskaņā ar labu izgatavošanas praksi (*bonnes pratiques de préparation*), ko izstrādājusi ANSM un publicējusi 2007. gadā. Šie noteikumi izstrādāti, pamatojoties uz labu rūpnieciskās ražošanas praksi, un to mērķis ir garantēt slimnīcu un atvērta tipa aptiekās izgatavoto zāļu kvalitāti [31].

Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM*) 2013. gadā izveidoja Eiropas Farmaceutisko līdzekļu un farmaceitiskās aprūpes komiteju, kuras mērķis ir nodrošināt platformu, lai visā Eiropā būtu brīvi pieejama pediatriko zāļu formu receptūra (Pediatriko zāļu formulārs). Ieguvums būs recepšu priekšrakstu apkopojums, lai sagatavotu šādas ekstemporālās zāles, pamatojoties uz labākajām metodēm, kas šobrīd ir pieejamas nacionālajās vai reģionālajās praksēs Eiropā [39].

## 2. KVALITĀTES VADĪBAS SISTĒMAS, TO PIELIETOŠANA MEDICĪNĀ UN FARMĀCIJĀ

Farmaceutiskā aprūpe vispirms nodrošina pacienta dzīves kvalitāti, nodrošinot drošu un efektīvu veselības aprūpi, vienlaikus respektējot veselības aprūpes speciālistu un sabiedrības vajadzības kopumā. Farmācijas produktu kvalitāte ir bijusi Pasaules Veselības organizācijas (PVO) problēma kopš tās pirmsākumiem. Zāļu rūpnieciskās ražošanas līmenī GMP ir svarīga visaptverošas kvalitātes nodrošināšanas sistēmas sastāvdaļa. PVO publicētais GMP teksts tika izstrādāts 1967.–1969. gadā. Ne mazāk svarīga ir arī kvalitātes nodrošināšana, sniedzot farmaceutisko aprūpi aptiekā, tai skaitā zāļu pagatavošanas procesā. Lai veicinātu valstu kopēju skatījumu uz kvalitātes prasībām zāļu pagatavojumiem veselības aprūpes iestādēs (tai skaitā aptiekās), tika izstrādātas PIC/s vadlīnijas, kuras sīkāk tiek apskatītas nākamajā nodaļā. Gan GMP, gan PIC/s katrs savā jomā pēc būtības ir kvalitātes vadības sistēmas (KVS) standarti, tādēļ, lai labāk varētu saprast, kā veidoti standarti, vispirms jāiepazīstas ar kvalitātes vadības principiem un sistēmiskas pieejas nozīmi.

### 2.1. Kvalitāte un tās jēdziens

Kvalitāte ir bijusi svarīga jau kopš tirdzniecības pirmsākumiem, tomēr katram indivīdam ir sava izpratne par to, kas ir kvalitāte. Autori visā pasaulē ir centušies definēt kvalitāti, un tā rezultātā ir vairāki viedokļi par to, piemēram, kvalitāte tiek definēta kā izcilība, “nulle kļūdu”, “atbilstība mērķim”, pārveide vai pilnveide (Harvey & Green [1993] 1998). Ilgstoši ir pastāvējis uzskats – jo dārgāks produkts, jo kvalitatīvāks, tomēr tieši nekvalitatīvs produkts rada papildu laika, resursu un naudas izdevumus, jo ir nepieciešams novērst preces vai pakalpojuma trūkumus. Varētu apstiprināt, ka kvalitātes vadības sistēmas moto ir – veikt darbu pareizi uzreiz (Putnis [11.01.2010. ]). [4]

Pastāv dažādas kvalitātes jēdziena definīcijas:

- kvalitāte nozīmē piepildīt klienta apzinātās un vēl neapzinātās vēlmes (V. E. Demings);
- atbilstība prasībām (F. Krosbijs);
- atbilstība lietošanai (J. M. Jurans);
- pilnīga patērētāju prasību apmierināšana un tādas situācijas veidošana, lai patērētājs produktu izmantotu atkārtoti (M. Rurāne);

- pakāpe, kādā piemītošu īpašību kopums nodrošina prasības (ISO 9000 standartu sērijas definīcija). [17]

Kvalitātes kritērijus nosaka pats vērtētājs. Kvalitāte nozīmē produkta atbilstību klienta prasībām un specifikācijai. Klienta viedoklis par produkta kvalitāti un pakalpojumu būs atkarīgs arī no tādiem faktoriem kā organizācijas darbinieku attieksme, produkta vai pakalpojuma pasniegšanas stils, piegādes ātrums u. c.

## 2.2. Kvalitātes vadība un sistēma

Galvenie atslēgvārdi, kas tiek lietoti, definējot kvalitātes vadības sistēmu, ir:

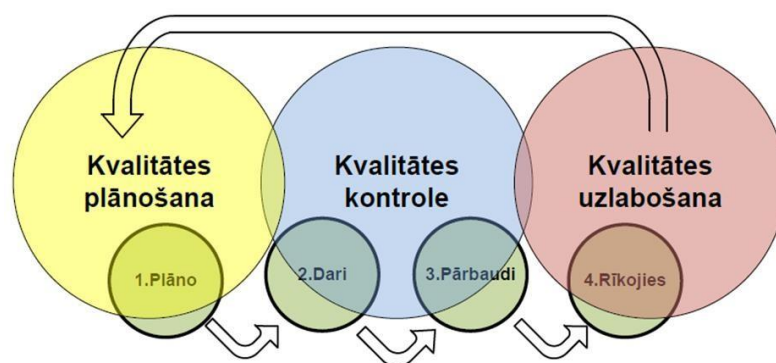
- standarti / kritēriji;
- kontrole / pārbaude;
- pilnveidošana / uzlabošana;
- novērtēšana / nodrošināšana. [14]

Kvalitātes vadību var uztvert gan kā konkrētu sistēmu, gan kā filozofiju, kas ir visu organizācijas procesu pamatā. [7]

Kvalitātes vadības **galvenie pamatprincipi** ir:

- nepārtraukta pilnveidošana – regulāra institūcijas ieguldījumu, procesu un sasniegto rezultātu izvērtēšana, priekšlikumu izstrāde kvalitātes pilnveidošanai un kļūdu novēršanai, to ieviešana;
- līdzdalība – visu līmeņu darbinieku iesaistīšanās kvalitātes vadības sistēmas izstrādē un uzturēšanā;
- mērāmība – balstās statistiski noteiktos plānotos rezultātos;
- efektivitāte – pastāvīga nevajadzīgo darbību un procesu likvidēšana;
- sistēmiskums – aptver visus organizācijas procesus;
- orientētība uz klientu – organizācijas procesiem ir jāatbilst klientu vajadzībām un vēlmēm;
- stratēģiskums – kvalitātes vadības sistēma balstās uz stratēģisku iestādes kvalitātes politiku. [7]

Kvalitātes vadības pamatprincipus būtībā definējis V. E. Demings, kurš tiek uzskatīts par vienu no galvenajiem mūsdienu kvalitātes vadības pamatlicējiem. Pamatprincipi izriet no tā sauktā Deminga apļa: PLĀNO – DARI – PĀRBAUDI – RĪKOJIES.



2.1. attēls. E. Deminga stratēģiskās procesu kvalitātes modelis apvienojumā ar J. Džurāna triādi [6]

Plānot – noteikt mērķus, definēt un plānot procesus.

Darīt – ieviest procesu vai ieviest izmaiņas procesos atbilstoši plānotajam.

Pārbaudīt – mērīt, salīdzināt darbības rezultātus, to atbilstību plānotajam.

Rīkoties – meklēt un analizēt neatbilstību cēloņus, kā arī tās novērst, lai uzlabotu procesa izpildījumu.

Deminga aplis simbolizē arī nepārtrauktas pilnveidošanās principu, kas nozīmē, ka nekad netiek sasniegts tik labs rezultāts, lai tas nevarētu kļūt vēl labāks. Nepārtrauktas pilnveidošanās princips ir pamatā jebkurai no pieejām kvalitātes vadībai organizācijā neatkarīgi no tā, vai kvalitātes vadības sistēma tiek veidota atbilstoši ISO 9001: 2017 standartam vai pārvaldības sistēma balstās uz *EFQM* vai kādu no citiem izcilības modeļiem.

Tādējādi var teikt, ka vispārīgie kvalitātes vadības principi ir:

- nepārtraukta pilnveidošanās (plānot – darīt – pārbaudīt – rīkoties);
- “procesu” pieeja (plānot – rīkoties);
- uz faktiem balstītu lēmumu pieņemšana (pārbaudīt);
- problēmu cēloņu meklēšana, nevis vainīgo sodīšana (pārbaudīt – rīkoties). [14]

## 2.3. Kvalitātes sistēmas

Kvalitātes sistēma ietver sevī organizatorisku struktūru, procedūras, procesus un līdzekļus kvalitātes pārvaldības (vadīšanas) īstenošanai.

Pasaulē ir izplatītas trīs galvenās kvalitātes sistēmas.

**Kvalitātes kontroles (administrēšanas) sistēma.** Tā ir regulāra produkta kvalitātes pārbaude, administratīvo rīkojumu, pamudinājumu, soda sistēma. Kvalitātes prasības nosaka un pārbauda vadošās augstākstāvošās institūcijas (valsts standartu sistēma, militarizēta

ražošana utt.). Kvalitātes kontrole ietver darba metodes un darbības, kuru mērķis ir kā procesu mērīšana un analīze, tā arī neapmierinošu rezultātu cēloņu novēršana visās kvalitātes cikla stadijās (piemēram, zāļu gatavošanas kontrolē).

**Kvalitātes pārvaldības (nodrošināšanas) sistēma.** Kvalitātes nodrošināšana ir kvalitātes vadības daļa, kas nodrošina pārliecību, ka kvalitātes prasības tiks izpildītas. Sīki tiek noteikti personāla pienākumi un secība, lai radītu patērētājos pārliecību par uzņēmuma spējām nodrošināt pastāvīgu produkta kvalitātes līmeni (piemēram, farmācijas ražotnēs):

- iekšējais aspekts – kvalitātes nodrošināšana organizācijas iekšienē dod pārliecību vadītājiem (zāļu ražošanas prasības);
- ārējais aspekts – kvalitātes nodrošināšana organizācijas iekšienē dod pārliecību klientam (*GMP* sertifikāta nozīme).

**Kvalitātes pilnveidošanas sistēma.** Bieži šo sistēmu sauc par kvalitātes vadīšanas vai kvalitātes menedžmenta sistēmu. Kvalitātes pilnveidošanas sistēma ir tāda pieeja institūcijas vadīšanā, kas vērsta uz kvalitātes pilnveidošanu, balstīta uz visu tās darbinieku līdzdalību un orientēta uz ilgstošiem panākumiem, kurus gūst, apmierinot klientu vēlmes un sniedzot labumu organizācijas darbiniekiem un visai sabiedrībai [2].

Pasaulē pazīstamas dažādas kvalitātes vadības sistēmas – *EFQM*, *CAF*, *5S*, *TQM*, *ISO 9001*, *JCIA* u. c. Turpmāk kvalitātes vadības sistēmas darbība tiks apskatīta, balstoties uz *ISO 9001* principiem.

Kvalitātes vadību var iedalīt šādos posmos:

- 1) *kvalitātes plānošana* – darba kvalitātes prasību un standartu identificēšana, kvalitātes prasību un standartu nodrošināšanas plānošana;
- 2) *kvalitātes nodrošināšana* – regulāra darba izpildes novērtēšana, lai pārliecinātos, ka darbs tiek veikts saskaņā ar kvalitātes prasībām;
- 3) *kvalitātes kontrole* – darba rezultātu novērtēšana atbilstoši kvalitātes prasībām un kvalitātes prasību cēloņu ietekmes mazināšana (*skat. 2.1. att.*).

*ISO 9001* standarts ir balstīts uz **procesu pieeju**.

Procesu pieejas galvenie posmi:

1. Jāidentificē visi procesi, kas organizācijā notiek.
2. Jāizveido šo procesu savstarpējā mijiedarbība, secība. Procesu mijiedarbības shēma katra atsevišķā procesa vai struktūrvienības vadītājam palīdz izprast viņa pārziņā esošo procesu vietu un lomu kopējās uzņēmuma darbības nodrošināšanā un pilnveidot savus procesus kopējo mērķu sasniegšanai (piemēram, “Zāļu izsniegšana struktūrvienībām” un “Medikamentu lietošana klīniskajās nodaļās” ir saistīti procesi).



3. Jānosaka atbildīgais par procesu (procesa īpašnieks) – galvenais atbildīgais par šo procesu, kuram ir tiesības noteikt procesa norisi, lemt par tā uzlabojumiem. Procesā īpašnieks ir tas darbinieks, kuram jāredz process ārpus savas struktūrvienības robežām, jāmeklē efektīvākais un labākais procesa norises veids.

4. Jāapraksta organizācijas procesi pa soļiem, nosakot atbildīgos, rīcību, kā arī nepieciešamības gadījumā izstrādājot papildu instrukcijas (piemēram, ar ko saskaņot, kur glabāt dokumentus u. tml.).

5. Jānodrošina informācija un resursi, kas nepieciešami, lai atbalstītu procesu darbību un pārraudzību.

6. Nepārtraukti process jāpilnveido, to auditējot un mērot.

Procesu pilnveidošana nav iespējama bez datu analīzes. Datus var iegūt gan iekšējos auditos, gan arī procesa analīzes rezultātā. To sistemātiska veikšana un datu uzkrāšana var sniegt vērtīgu informāciju par procesa norisi. Procesu pilnveidošanā liela loma ir gan procesa īpašniekam, gan arī visiem procesā iesaistītajiem darbiniekiem, kuriem jāvienojas par procesa norisi un uzlabošanu, ņemot vērā visas ieinteresētās puses – gan citos procesos iesaistītos, gan klientus, sadarbības partnerus utt. [14]

Kvalitātes sistēmas svarīga sastāvdaļa ir **dokumentācija**. Tās hierarhiju parasti attēlo kā trīsslāņu piramīdu, kuras augšgalā ir kvalitātes rokasgrāmata, pa vidu – procedūras un procesu apraksti, bet apakšējā daļā – darbības instrukcijas. Kvalitātes rokasgrāmata ir ļoti vispārējs dokuments. Tās uzdevums ir aprakstīt sistēmas uzbūvi un darbību, definēt atbildības, kā arī dot norādes uz saistītajiem dokumentiem. Otrā līmeņa dokumenti – kvalitātes sistēmas procedūras un procesu apraksti – ir nedaudz precīzāki dokumenti. Tie raksturo galveno darbību norises loģiku un lēmumu pieņemšanas mehānismu, tomēr detalizēti neapraksta konkrētas rīcības. Savukārt trešā līmeņa dokumentu uzdevums ir precīzi noteikt, kā konkrētās darbības ir realizējamas. [11]

Izstrādājot dokumentāciju, ir jāievēro noteikumi, nodrošinot, ka:

- dokumentācija atbilst normatīvo aktu prasībām;
- dokumenti tiek apstiprināti pirms to izdošanas;
- dokumenti saglabājas salasāmi un viegli identificējami;
- ārējas izcelsmes dokumenti tiek identificēti un to izplatīšana tiek vadīta;
- vajadzīgo dokumentu attiecīgās versijas ir pieejamas lietošanas vietās;
- dokumenti tiek pārskatīti, pēc vajadzības atjaunoti un atkārtoti pārskatīti;
- ir identificējamas dokumentu izmaiņas un spēkā esošo versiju statuss;

- novecojušie dokumenti netiek lietoti, bet saglabāšanas gadījumā tos var identificēt;
- tiek izstrādāta noteikta dokumentu arhivēšanas kārtība, respektīvi, dokumentiem jābūt īstajā laikā, veidā un vietā.

Būtisks uzdevums, ieviešot procesu pieeju, ir noteikt procesa mērījumus, lai veiksmīgi varētu noteikt, vai process darbojas pietiekami labi. Tādēļ svarīgi ir noteikt gan parametrus (ko mēra), gan kritērijus (cik).

Kad ir noteikti kritēriji:

- jānosaka, kas jāmēra;
- jānosaka nepieciešamā precizitāte;
- jānosaka iekārtas, ar ko veic mērījumus;
- jānodrošina mērījumu objektivitāte;
- jānodrošina attiecīgas programmatūras, kur nepieciešams.

Sistemātiska datu apkopošana un analīze ir pamatā uz faktiem balstītu lēmumu pieņemšanai [14].

Lai izvērtētu kvalitātes vadības sistēmas atbilstību uzņēmumā noteiktiem kritērijiem un tās piemērotību stratēģisko mērķu sasniegšanai, veic sistēmas auditu un pašvērtējumu. “Vērtīgs audits ir efektīva, lietderīga, sistemātiska, neatkarīga un dokumentēta rīcība, lai iegūtu vajadzīgos apliecinājumus, tos mērķtiecīgi izvērtētu un noteiktu atbilstību audita kritērijiem un identificētu pilnveidojamās jomas.” [8]

Iestādei jāveic **iekšējais audits**, kam jābūt plānotam, dokumentētam, ko veic atbilstoši sagatavots personāls. Auditoru uzdevums ir fiksēt procedūras labojumu nepieciešamību un nodot šo informāciju atbildīgajam darbiniekam (kvalitātes vadītājam, kurš jau sadarbībā ar katra konkrētā procesa īpašnieku veic procedūras labojumus).

**Ārējā audita** mērķis ir pārliecināties, ka:

- pieņemtās dokumentētās procedūras ir apstiprinātas un tiek pielietotas;
- normatīvās un likumdošanas prasības tiek stingri ievērotas;
- tiek noteikti produkcijas / pakalpojuma vai vadības sistēmas trūkumi;
- tiek pildīti tehniskie noteikumi;
- produkcija / pakalpojums atbilst prasībām. [1]

Veselības aprūpes kvalitāte ir literatūrā plaši pētīts jēdziens, ir izstrādātas dažādas tās definīcijas. Viena no biežāk izmantotajām definīcijām (*National Academy of Medicine, USA, 1990*) veselības aprūpes kvalitāti apraksta kā pakāpi, kurā veselības aprūpes pakalpojumi indivīdiem un sabiedrībai palielina vēlamo veselības aprūpes rezultātu un atbilst pašreizējām

profesionālajām zināšanām, ietverot gan pacientu kā indivīdu, gan populāciju kopumā visā veselības aprūpes ciklā – no veselības veicināšanas un profilakses līdz ārstniecībai, aprūpei, rehabilitācijai un paliatīvajai aprūpei – un koncentrējoties uz vēlamajiem veselības aprūpes rezultātiem, kas uzsvēr pacienta viedokļa un apmierinātības prioritāro nozīmi. Akcents uz kvalitāti kā atbilstību pašreizējām profesionālajām zināšanām atspoguļo nepieciešamību pēc pastāvīgas standartu atjaunošanas, kas ir saskaņā ar pierādījumos balstītas medicīnas principiem. [9]

### 3. PIC/s LABAS PRAKSES NORĀDĪJUMI

PIC/s ir labas prakses rekomendācijas zāļu izgatavošanai veselības aprūpes iestādēs, un to nolūks ir sniegt norādījumus par labu praksi cilvēkiem paredzētu zāļu izgatavošanas jomā [10].

Eiropas Ārējās tirdzniecības asociācija 1970. gadā pieņēma farmaceitisko inspekciju konvenciju ar nosaukumu “Konvencija par inspekciju savstarpēju atzīšanu attiecībā uz farmaceitisko produktu ražošanu”. PIC/s ir kombinēts termins, ko izmanto, lai izpildītu farmaceitiskās inspekcijas konvencijas un farmaceitiskās inspekcijas sadarbības shēmas darbības. PIC/s tika izveidota, lai starp dalībvalstīm saskaņotu (un turpmāk atjauninātu) aspektus, kas saistīti ar labu zāļu ražošanas praksi, iekļaujot rekomendācijas arī zāļu izgatavošanai veselības aprūpes iestādēs. Galvenais mērķis ir saskaņot labas ražošanas prakses prasības, ieviest vienveidīgas savstarpējas atzīšanas pārbaudes, izglītot un apmainīties ar informāciju starp dažādām valstīm un panākt zāļu pārvaldes iestāžu savstarpēju uzticēšanos. PIC/s shēmas uzdevums ir aizsargāt sabiedrības veselību, nodrošinot labas kvalitātes zāles, panākot labas ražošanas prakses saskaņošanu starp valstīm [58]. Arī Latvijas Zāļu valsts aģentūra ir šīs organizācijas dalībniece.

Pirmās PIC/s vadlīnijas, kas noteica prasības zāļu izgatavošanai veselības aprūpes iestādēs (PE 010-1), tika pieņemtas 2007. gada 19. novembrī un stājās spēkā 2008. gada 1. aprīlī, aktuālā versija (PE 010-4) ir spēkā no 2014. gada 1. marta.

PIC/s vadlīniju saturs (struktūra) ir analogisks rūpnieciski ražotu zāļu labas ražošanas prakses noteikumiem, un tajā iekļautas šādas sadaļas:

- kvalitātes nodrošināšanas sistēma;
- personāls;
- telpas, iekārtas un aprīkojums;
- dokumentācija;
- izgatavošana;
- kvalitātes kontrole;
- līgumdarbi;
- sūdzības un atsauksšana;
- pašinspekcijas (pašrevīzija);
- pielikumi: 1) sterilās zāļu formas un 2) nesterilās un mīkstās zāļu formas.

Vadlīnijas satur arī **vārdnīcu** (glosāriju) ar definīcijām, kas ir būtiskas, lai precīzāk

izprastu vadlīnijās iekļautās norādes (turpinājumā sk. būtiskākās no tām).

*Sērija* – noteikts izejmateriālu, iepakojuma materiālu vai vienā procesā vai procesu virknē apstrādāto produktu daudzums kā viendabīgs kopums.

*Sērijas numurs* – atšķirīga ciparu, simbolu un/vai burtu kombinācija, kas identificē konkrētu sēriju.

*Tīra zona* – zona, kurā īsteno noteiktu vides daļiņu un mikrobioloģiskā piesārņojuma kontroli un kura ir būvēta un tiek izmantota tā, lai samazinātu piesārņojuma iekļūšanu, rašanos vai saglabāšanos tajā.

*Kontrolēta darba zona* – izolēta darba zona, kas ir iekārtota un tiek izmantota tā, lai līdz iepriekš noteiktam līmenim samazinātu piesārņojuma iekļūšanu, rašanos un saglabāšanos tajā, un kas ir aprīkota ar atbilstošām gaisa apmaiņas un filtrēšanas sistēmām. Kontrolētu darba zonu var izmantot arī, lai aizsargātu ārējo vidi pret šajā zonā apstrādātajiem materiāliem, piemēram, vakcīnām vai citotoksiskiem preparātiem.

*Savstarpējs piesārņojums* – materiāla vai produkta piesārņojums ar citu materiālu vai produktu.

*Ekstemporālās zāles* – zāles, ko izsniedz uzreiz pēc izgatavošanas un ko neglabā krājumos.

*Izgatavošana* – visas darbības, ko veic ar materiāliem un produktiem, – zāļu ražošana, kvalitātes kontrole, izlaišana, glabāšana un piegāde un ar to saistītā kontrole. Turklāt par izgatavošanu parasti neuzskata vienkāršu zāļu pagatavošanu atbilstoši sankcionētām instrukcijām, ja šim nolūkam nav nepieciešamas tehniskas farmaceitiskās zināšanas un ja zāles ir gatavas tūlītējai lietošanai (piemēram, pulvera izšķīdināšana tūlītējai lietošanai atbilstoši instrukcijām, kas atrodamas atļautā produkta iepakojumā).

*Kvalificēšana* – sistemātiski savākti un dokumentēti pierādījumi, kuru pamatā ir riska novērtējums par to, ka ražotnes, telpas un iekārtas darbojas pareizi, ir piemērotas paredzētajam mērķim un faktiski sniedz plānotos rezultātus.

*Riska novērtēšana* – tajā ietilpst apdraudējumu identificēšana un ar šiem apdraudējumiem saistīto risku analīze un izvērtēšana. Kvalitatīva riska novērtēšana sākas ar precīzu problēmas aprakstu vai precīzi formulētu riska jautājumu. Pēc precīzas riska jautājuma definēšanas būs vieglāk identificēt atbilstošo riska vadības rīku un riska jautājuma atrisināšanai nepieciešamos informācijas veidus.

Riska novērtēšanas nolūkos bieži vien ir vieglāk definēt risku (riskus) pēc tam, kad ir atrastas atbildes uz šādiem trīs pamatjautājumiem: 1) kas slikts var notikt; 2) kāda ir iespējamība, ka notiks kas slikts; 3) kādas būs sekas (smaguma pakāpe).

*Pašrevīzija* – novērtējums, par kura veikšanu ir atbildīga pati organizācija un kura mērķis ir pārraudzīt kvalitātes nodrošināšanas sistēmas derīgumu un atbilstību šīm norādēm. To var veikt īpaši norīkota(-as) kompetentā(-ās) persona(-as) no šīs pašas organizācijas, un šai personai vai personām var palīdzēt neatkarīgi eksperti.

*Validācija* – uz risku analīzi pamatoti, sistemātiski ievākti, atbilstoši un dokumentēti pierādījumi par to, ka noteiktais process faktiski nodrošina paredzēto rezultātu reproducējamību.

*Darba cēliens* – noteikts laikposms, kurā pieejami pierādījumi liecina par atbilstošu darba apstākļu uzturēšanu. [10]

### **3.1. Kvalitātes nodrošināšanas sistēma**

Pēc būtības PIC/s ir kvalitātes vadības sistēma, kas reglamentē tikai konkrētu sfēru – zāļu izgatavošanu. Lai aizsargātu sabiedrības veselību, zālēm jābūt augstas kvalitātes, drošām un efektīvām. Tās jāizgatavo tā, lai tās būtu piemērotas paredzētajam mērķim un lai to kvalitāte konsekventi atbilstu noteiktajām prasībām. Lai droši sasniegtu šo mērķi, jāizstrādā un pareizi jāīsteno vispusīga kvalitātes nodrošināšanas sistēma, kurā jābūt iekļautiem šajās norādēs aprakstītajiem labas zāļu izgatavošanas prakses principiem. Kvalitātes nodrošināšanas sistēma jādokumentē un jāuzrauga tās efektivitāte.

Kvalitātes nodrošināšana garantē, ka:

- 1) zāles tiek izstrādātas un izgatavotas atbilstoši jaunākajām zinātniskajām un tehnoloģiskajām iespējām;
- 2) ir skaidri norādītas ar ražošanu un kontroli saistītās darbības, ko īsteno atbilstoši labas zāļu izgatavošanas prakses principiem;
- 3) zāles piegādā vienīgi tad, ja tās ir pareizi apstrādātas, pārbaudītas un glabātas saskaņā ar noteiktajām procedūrām un ja tās ir izlaidusi atbilstoši kompetenta persona (t. i., atbildīgā persona vai persona, kas pilnvarota veikt izlaišanu);
- 4) pastāv atbilstoši pasākumi, lai nodrošinātu, ka zāles tiek izlaistas, uzglabātas un ar tām rīkotos tā, lai glabāšanas laikā būtu iespējams garantēt nepieciešamo kvalitāti līdz pat izlietošanas termiņa beigām;
- 5) ir ieviestas un tiek uzturētas dokumentēšanas sistēmas.

Labas zāļu izgatavošanas prakse ir kvalitātes nodrošināšanas sistēmas daļa, kas garantē, ka zāles konsekventi tiek izgatavotas saskaņā ar atbilstošajiem kvalitātes standartiem.

Lai izgatavotu zāles un nodrošinātu konsekventu kvalitāti, jāievēro šādas **pamatprasības**:

- 1) personālam jābūt kvalificētam un apmācītam atbilstoši veicamajām funkcijām; skaidri jābūt definētiem pienākumiem un kompetencei;
- 2) telpām un iekārtām jābūt piemērotām paredzētajam mērķim;
- 3) jānovērtē visu kvalitātes nodrošināšanas procesu piemērotība, procesi jāapraksta atbilstošās instrukcijās un procedūrās;
- 4) ar zāļu izgatavošanu saistītie procesi jāīsteno atbilstoši šajās norādēs aprakstītajiem labas zāļu izgatavošanas prakses principiem; ierakstiem protokolos ir jāpierāda, ka ir pabeigti visi nepieciešamie posmi; dokumentācijā jāatspoguļo pilna zāļu izgatavošanas vēsture;
- 5) jānovērtē izgatavoto zāļu kvalitāte; novērtēšana jādokumentē, veicot:
  - zāļu izgatavošanas dokumentācijas pārbaudi;
  - nepieciešamības gadījumā pārbaudes rezultātu, vides rezultātu un specififikāciju salīdzināšanu;
  - jebkuru noviržu novērtēšanu;
- 6) zāles izlaiž tikai pēc tam, kad atbilstoša kompetentā persona (t. i., atbildīgā persona vai persona, kas pilnvarota veikt izlaišanu) ir apstiprinājusi to atbilstību visām noteiktajām prasībām;
- 7) ar zālēm, izejmateriāliem un iepakojuma materiāliem jārīkojas un tie jāuzglabā tā, lai visā glabāšanas laikā nodrošinātu to kvalitāti. Sūdzības par zālēm izvērtē, noskaidro kvalitātes defektu iemeslus, veic atbilstošus pasākumus, lai novērstu nepareizu zāļu sagatavošanu, un ievēro piesardzības pasākumus, lai nepieļautu, ka šādi defekti parādās atkārtoti.

Būtiska vadlīniju daļa ir arī **kvalitātes kontrole**; tā ir labas zāļu izgatavošanas prakses daļa, kas attiecas uz paraugu ņemšanu, specififikācijām un pārbažu veikšanu, kā arī uz organizēšanas, dokumentēšanas un izlaišanas procedūru, kura nodrošina, ka vajadzīgās un atbilstīgās pārbaudes patiešām tiek veiktas un gan izejmateriāli un iepakojuma materiāli, gan starpprodukti un gatavie produkti tiek izlaisti tikai tad, ja to kvalitāte atbilst prasībām.

Katra no iepriekš minētajām daļām ir neatņemama un vienlīdz svarīga, lai zāļu izgatavošanas process būtu drošs personālam, videi un sabiedrībai, kā arī garantētu maksimāli augstāku produkta kvalitāti.

## 3.2. Personāls

Kvalitātes nodrošināšanas sistēmas izveide un uzturēšana un zāļu pareiza izgatavošana ir atkarīga no personāla. Šā iemesla dēļ ir nepieciešams pietiekams un kompetents personāls, kas spēj veikt visus tam uzticētos uzdevumus. [1]

Galvenie akcenti attiecībā uz personālu:

- farmaceita atbildība;
- personāla kompetence;
- pienākumu sadale;
- apmācība un tālākizglītība;
- higiēna.

Papildus sterilo un augsta riska produktu pagatavošanā nepieciešama:

- kvalifikācija aseptikā un radiofarmācijā;
- personāla monitorings;
- mikrobioloģijas pamatu zināšanas. [15]

Iestādē, kas izgatavo zāles, ir jābūt pietiekamam skaitam kompetentu darbinieku, lai tā varētu pilnībā veikt un pienācīgi kontrolēt zāļu iepirkšanu, glabāšanu, ražošanu, kontroli un izlaišanu.

## 3.3. Telpas un iekārtas

Ne mazāk būtiska loma ir telpām un iekārtām – tām jābūt piemērotām plānoto darbību veikšanai, un tās nedrīkst radīt nekādu apdraudējumu produkta kvalitātei.

1. Vispārīgās prasības telpām:

- atbilstošs iekārtojums;
- atbilst veicamo darbu raksturam un apjomam;
- organizētas pareizas plūsmas (gan telpu izvietojuma, gan produktu izgatavošanas secībā);

2. Izgatavošanas telpas:

- nodalītas no citām telpām, atsevišķas zonas “sausiem” / “slapjiem” procesiem;
- sterilo zāļu formu izgatavošanai atsevišķi (īpašas prasības): atsevišķas telpas specifiskām zālēm – piemēram, citostatikām, radiofarmaceitskajām zālēm un asins produktiem;



- atsevišķa telpa / zona izejvielu svēršanai.
3. Noliktavas telpas:
    - atsevišķas zonas karantīnai, brāķa produkcijai;
    - atbilstoši vides apstākļi.
  4. Kvalitātes kontroles telpas vai zona.
  5. Palīgtelpas (ģērbtuves, atpūtas telpa u. tml.).

Jānosaka un jāuzrauga, un, ja nepieciešams, jākontrolē vides apstākļi (temperatūra, mitrums, gaismas daudzums) zāļu ražošanas, kvalitātes kontroles un glabāšanas laikā. Uzraudzības rezultāti jādokumentē, jānovērtē un jā saglabā. Ja apstākļi ir ārpus noteiktajiem ierobežojumiem, jāveic atbilstošas labošanas darbības.

Būtiskākās prasības iekārtām:

- piemērotība procesam;
- mēriekārtu precizitāte, kalibrēšana;
- viegli tīrāmas, dezinficējamas;
- nav ieteicamas iekārtas no stikla;
- ieteicams – noslēgtas iekārtas;
- potentām vielām ieteicamas specializētas iekārtas, kas netiek izmantotas citiem produktiem;
- regulāri tiek pārbaudītas (kalibrētas, kvalificētas).

### 3.4. Dokumentācija

Lai radītu pārlicību, ka visi procesi norit atbilstoši izvirzītajām prasībām, būtiska loma ir dokumentācijai papīra vai elektroniskā formātā. Ja ir viegli saprotama un skaidra dokumentācija, tiek novērstas iespējamās kļūmes, kas var rasties mutiskas saziņas komunikācijā, un tā arī nodrošina izgatavojamo zāļu izsekojamību.

#### Prasības dokumentācijai

Nepieciešamie dokumenti:

- specifikācijas;
- instrukcijas (produktspecifiskas);
- pieraksti;
- vispārīgās procedūras.

Dokumenti jādū:

- datētiem;
- apstiprinātiem;
- aktuāliem.

Izmaiņām un labojumiem jādū:

- datētiem un apstiprinātiem ar parakstu;
- tādiem, lai varētu izlasīt nosvītoto informāciju.

Jānosaka atbilstošs pierakstu glabāšanas laiks.

Dokumentācijas pamatprincipi:

- rūpīgi izstrādāta – rakstiskas instrukcijas;
- precīzi aizpildīta – veiktās darbības fiksētas pierakstos;
- visi dati ir izsekojami un tiek saglabāti noteiktu laiku.

#### **Ekstemporālā receptūra:**

- pagatavošanas instrukcija (specifiska vai vispārīga);
- izgatavošanas pieraksti.

#### **Oficinālie preparāti:**

- specifikācijas;
- izgatavošanas instrukcijas (specifiskas);
- izgatavošanas pieraksti.<sup>3</sup>

#### **Izejmateriāli un iepakojuma materiāli, kā arī starpprodukti un gatavie produkti:**

• pieejamas apstiprinātas specifikācijas (piemēram, atsauces uz farmakopeju), kurās jāiekļauj šādas ziņas:

- nosaukums (tostarp, ja nepieciešams, atsauce uz farmakopeju);
- apraksts;
- paraugu ņemšanas un pārbaūžu veikšanas procedūras ar atsaucēm;
- kvalitatīvās un kvantitatīvās prasības ar pieņemšanas robežvērtībām; ja nepieciešams, prasības attiecībā uz glabāšanu un piesardzības pasākumiem;
- glabāšanas laiks.

#### **Zāļu izgatavošanas instrukcijās jānorāda šādas ziņas:**

- produkta nosaukums;
- zāļu formas un stiprības apraksts;
- sērijas apjoms;
- visu izmantojamo izejmateriālu veids un daudzums;

- paredzamais starpprodukta vai gatavā produkta daudzums;
- detalizētas instrukcijas attiecībā uz apstrādes posmiem;
- instrukcijas par procesu kontroli un pieļaujamās robežvērtības;
- glabāšanas nosacījumi (arī starpproduktiem) un piesardzības pasākumi, ja nepieciešams.

**Iepakojšanas instrukcijās jāiekļauj šādas ziņas:**

- produkta nosaukums;
- zāļu forma un stiprība;
- iepakojuma izmērs;
- uz etiķetes norādāmais teksts vai galvenā etiķete;
- visu nepieciešamo iepakojuma materiālu uzskaitījums, tostarp veids, specifikācija, izmērs un daudzums;
- detalizētas instrukcijas attiecībā uz iepakojšanas posmiem;
- instrukcijas par procesu kontroli un pieļaujamās robežvērtības;
- glabāšanas nosacījumi (arī starpproduktiem) un piesardzības pasākumi, ja nepieciešams.

Sagatavojot zāļu izgatavošanas priekšrakstus, var ietvert abās instrukcijās sniegto informāciju. Procedūras un zāļu izgatavošanas instrukcijas (tostarp receptes) jāglabā vismaz piecus gadus pēc to izmantošanas.

Ne mazāk būtiska ir arī **darba procesu dokumentēšana**. Tai jābūt nepārprotamai, identificējamai (kurš, kad un ko veicis) un jānodrošina uzglabāšana noteikto periodu (pieraksti jāglabā vismaz vienu gadu pēc tam, kad ir beidzies attiecīgā gatavā produkta derīguma termiņš). Elektroniskie protokoli pienācīgi jāaizsargā pret nesankcionētām izmaiņām un datu zaudēšanu. Elektroniski glabāto datu salasāmība jāgarantē visā to glabāšanas laikā. Šo dokumentu kopumam jānodrošina pilnīga zāļu izgatavošanas procesa izsekojamība.

**Apstrādes un iepakojšanas protokolos jāiekļauj šāda informācija:**

- tāda kvalitatīva un kvantitatīva informācija par visiem izmantotajiem materiāliem kā, piemēram, izmantotā materiāla sērijas numurs vai citas atsauces, kas nodrošina izsekojamību līdz turpmākiem ar kvalitāti saistītajiem dokumentiem (piemēram, produkts, analīžu skaits, sertifikāta numurs);
- produkta identifikācija (tostarp sērijas numurs un preparāta formula) un izgatavošanas datums;

- informācija par visām darbībām un novērojumiem, piemēram, dokumentācija par tīrīšanu, līnijas atbrīvošanu, svēršanu, starpprodukta daudzumu, nolasījumiem un aprēķiniem, un paraugu ņemšanu;
- pārbauzu protokoli saistībā ar konkrētām sērijām un iegūtajiem rezultātiem;
- par apstrādes posmiem un pārbaudēm atbildīgo darbinieku iniciāļi vai paraksti;
- jebkādas novirzes no apstiprinātajiem apstrādes norādījumiem;
- iegūtais gatavā produkta daudzums;
- izmantotās etiķetes paraugs;
- etiķešu saskaņošana;
- ja nepieciešams, pacienta vārds un uzvārds vai identifikācija.

Atbildīgajai personai vai personai, kas pilnvarota veikt izlaišanu, galīgi jānovērtē un jāapstiprina protokols, to parakstot un datējot.

**Kvalitātes kontroles protokolos jāiekļauj šāda informācija:**

- produkta nosaukums;
- zāļu forma un stiprība;
- sērijas numurs;
- izgatavotājs vai piegādātājs;
- pārbaudes metode, turklāt jebkuras novirzes no šīs metodes jāpamato;
- pārbaudes rezultāti; ja nepieciešams, izgatavotāja vai piegādātāja sagatavots analīzes sertifikāts, kurā norādīts pārbaudes datums;
- izejmateriālu derīguma termiņš;
- pārbaudes datums;
- tās personas iniciāļi, kas veica pārbaudi;
- lēmums par produkta izlaišanu vai noraidīšanu un atbildīgās personas vai tās personas iniciāļi, kas pilnvarota veikt izlaišanu.

Zāļu izgatavošanas procesā jābūt pieejamiem **rakstiskiem šādu darbību procedūras aprakstiem:**

- izejmateriālu un iepakojuma materiālu saņemšana, paraugu ņemšana un izlaišana;
- starpproduktu un gatavo produktu izlaišana vai noraidīšana, tostarp ārkārtas izlaišana;
- gatavā produkta atsaukšana;
- iekārtu (piemēram, autoklāvu, sausās karsēšanas sterilizācijas iekārtu, termometru, svaru, ierīču kušanas temperatūras noteikšanai) kalibrēšana un kvalificēšana;

- procesu validācija;
- iekārtu (piemēram, ūdens demineralizācijas iekārtu, destilācijas iekārtu, ledusskapju) un objektu tīrīšana, dezinfekcija un apkope;
- personāla apmācība (piemēram, saistībā ar higiēnas pasākumu veikšanu);
- iekārtu izmantošana, ja nepieciešams;
- uzraudzība, tostarp tendenču noteikšana;
- darbības, kas jāveic noviržu un sūdzību gadījumā;
- pašrevīzija.

Šo darbību veikšana jāprotokolē, piemēram, sērijas dokumentācijā, uz īpašas veidlapas vai žurnālā.

### 3.5. Sūdzības un atsaukšana

Zāļu izgatavošana ir saistīta ar veselības apdraudējumu, kas potenciālo kļūmju (piemēram, kvalitātes nepilnību) gadījumā var būt atšķirīgs atkarībā no produktu veida, tāpēc atbilstoši kvalificētai personai tas ir jāizvērtē un jādokumentē.

Potenciālā apdraudējuma riska faktori:

1) ar kļūmes iespējamību saistītie riska faktori ir, piemēram, šādi:

- zema nešķīstošas aktīvās vielas koncentrācija (nepareizas devas risks neviendabīguma dēļ);
- augsta jutība pret mikrobu vairošanos (mikrobu vairošanās risks);
- ilgāks glabāšanas vai izlietošanas laiks (ķīmiskas vielas kvalitātes pasliktināšanās vai mikrobioloģisko organismu vairošanās risks);
- tās ražotnes veids, kurā izgatavots produkts (piesārņošanās risks, ja ir nekontrolēta darba vide);
- sliktas darba metodes (sajaukšanās vai piesārņojuma risks);

2) ar iespējamās kļūmes atklāšanas varbūtību saistīti riska faktori, piemēram, šādi:

- kontroles mehānismu, piemēram, uzraudzības vai procesa un galīgās kontroles mehānismu, trūkums (pastāv risks neatklāt kļūmes un nepilnības);

3) iespējamo kļūmju sekas (veselības apdraudējums), piemēram:

- darbības mērogs (risks, ka kļūme var ietekmēt daudzus pacientus, jo zāles tiek plaši lietotas);

- izgatavotā produkta veids un lietošanas veids, piemēram, sterili preparāti intravenozai lietošanai (mikrobioloģiskā piesārņojuma sistemātisko seku radītais risks).

Visas kļūmes, nepilnības, sūdzības un citas pazīmes, kas liecina par kvalitātes problēmām, rūpīgi jāizskata atbilstoši rakstiskai procedūrai. Lai spētu ātri un efektīvi atsaukt gatavos produktus, kam ir nopietni trūkumi, jābūt izstrādātai attiecīgai procedūrai. Jāprotokolē atsaukšanas procesa virzība. Jāizdod nobeiguma ziņojums, kurā jāsakrīt piegādātajam un atsauktajam produkta daudzumam. Ziņojums jāglabā piecus gadus, ja valsts tiesību aktu noteikumi neparedz citu glabāšanas termiņu.

### 3.6. Līgumdarbi

Lai pilnībā nodrošinātu zāļu izgatavošanas procesu, ir nepieciešama sadarbība ar citām institūcijām, un arī šī sadarbība ir jādokumentē un jāuzrauga.

Līgumdarbos noteiktās iespējamās aktivitātes:

- ventilācijas u. c. sistēmu apkope;
- galveno iekārtu (autoklāvi, LAF skapji, izolatori u. tml.) apkope;
- komponentu sterilizēšana;
- vides monitoringa pakalpojumi;
- mikrobioloģisko materiālu piegāde;
- atkritumu utilizācija;
- kaitēkļu kontroles pasākumi.

Nepieciešamie pasākumi:

- sadarbības līgums;
- izpildītāja kompetence;
- atbildību sadalījums;
- uzraudzība.

### 3.7. Pašinspekcija

Kvalitātes nodrošināšanas sistēma, t. sk. personāla lietas, telpas, iekārtas, dokumentācija, ražošana, kvalitātes kontrole, zāļu izplatīšana un sūdzību izskatīšanas un ārpakalpojumu izmantošanas kārtība, ir regulāri jāpārbauda, lai pārlicinātos par to atbilstību

šajās norādēs aprakstītajiem labas zāļu izgatavošanas prakses principiem. Jāizveido pašrevīzijas programma, kurā jāņem vērā veikto darbību veids un sarežģītība un kurai jāietver ikgadējs pašrevīzijas plāns ar protokoliem un pierādījumiem par to, ka ir veikti atbilstoši labošanas pasākumi. Šo prasību mērķis ir pacientu drošība – pasargāt pacientu no mikrobioloģiski piesārņotām vai nepareizām zālēm un nodrošināt, ka zāles tiek izgatavotas precīzi un pareizi.

## 4. DARBA DROŠĪBAS PRASĪBAS UN PASĀKUMI ZĀĻU IZGATAVOŠANĀ: DARBS AR AKTĪVAJĀM ZĀĻU VIELĀM

Pasaulē jau kopš 1994. gada vairāk nekā 100 pētījumos ir dokumentēti pierādījumi par darba vides piesārņojuma ietekmi uz aptiekās strādājošiem [69]. 2016. gadā Amerikas Savienoto Valstu Pārtikas un zāļu pārvalde (*Food and Drug Administration – FDA*) sadarbībā ar ASV Farmakopejas ekspertiem zāļu izgatavošanā izstrādāja vadlīnijas, kuru mērķis ir aizsargāt farmaceitiskos profesionāļus darbā ar bīstamajām zāļu vielām [24].

Paši **vispārīgākie norādījumi** atbilstīgi labas zāļu izgatavošanas prakses principiem, kas palīdz novērtēt iespējamus riskus, ir šādi:

- Cik bieži aptiekai jāizgatavo receptes ar augsta vai zema riska aktīvo vielu sastāvu.
- Kāda ir personāla izpratne par vielu fizikālajām un ķīmiskajām īpašībām, to kaitīgo ietekmi uz veselību.
- Vai zāļu izejvielas aptiekā ir klasificētas pēc to bīstamības pakāpes (piemēram, pēc *NIOSH* saraksta).
- Vai aptiekas personāls ir apmācīts un prot lietot individuālos aizsardzības līdzekļus.

[53]

*NIOSH* sarakstā minētās zāļu vielas – *Carbamazepine, Choramfenicolum, Spironolactonum, Clonazepamum, Fluconazolom, Topiramatum; Warfarinum* – kā recepšu zāles tiek izgatavotas arī Latvijas aptiekās. Pēc *NIOSH* šīs vielas klasificē kā 2. un 3. grupas zāles, kas var radīt kaitējumu personu reproduktīvajai veselībai. Dati par šo vielu ietekmi uz organismu ir apkopoti no pētījumiem ar dzīvniekiem un arī no toksicitātes pētījumiem ar cilvēkiem [54].

Pēc labas zāļu izgatavošanas prakses principiem par ekstemporālo receptūru atbildīgajam farmaceitam jā rūpējas, lai vielas tiktu piegādātas kopā ar datu drošības lapām (DDL) [53]. Drošības datu lapas ir vajadzīgas tajos gadījumos, ja viela vai maisījums klasificēts kā bīstams (par to liecina piktogramma marķējumā – rombs ar sarkanu malu un simbols), viela ir noturīga, bioakumulatīva un toksiska [2]. Farmācijā izmantojamo zāļu vielu DDL jābūt sastādītām saskaņā ar Eiropas Komisijas regulas Nr. 2015/830 prasībām [4].

Izgatavojot zāles, kas klasificējamās kā bīstamas vai toksiskas, obligāti jālieto personīgie aizsardzības līdzekļi – cimdi, maskas, virsvalki, matu cepurītes un apavu pārvalki [65]. Taču strādājot receptūras nodaļā, minētie individuālie aizsardzības līdzekļi būtu jālieto vienmēr,



katru dienu, jo ilgtermiņa saskare ar jebkuru ķīmisku savienojumu var radīt nevēlamu ietekmi. Viss norādītais ekipējums nepieciešams tādēļ, ka, vielas sverot, beržot, sajaucot, fasējot, to daļiņas izplatās un nosēžas ne tikai uz darba virsmām, bet arī uz apģērba, roku un sejas ādas.

## **5. STANDARTIZĒTU RECEPŠU PRIEKŠRAKSTU IZVEIDOŠANA**

### **5.1. Zāļu formas pamatreceptes ieraksts un tā saturs jeb standartizētais receptes priekšraksts**

Dokumentācija ir atslēga labas zāļu izgatavošanas prakses principu ievērošanai un nodrošina visu izgatavošanas un testēšanas darbību izsekojamību [56]. Standartizēto receptes priekšrakstu aptieka ievēro, lai sagatavotu konkrētu zāļu formu. Šī priekšraksta izmantošana katrā pagatavošanas reizē palīdz garantēt, ka preparāts tiek izgatavots un iesaiņots konsekventi, un tas arī nodrošina procedūru atkārtojamību [53]. Turklāt aptieka var izstrādāt un pagatavot arī savas zāļu formas neatkarīgi no ārsta izrakstītajām receptēm. Saskaņā ar 2016. gadā ierosinātajiem grozījumiem MK noteikumos Nr. 288 “Aptieku darbības noteikumi”, ir minēts, ka aptiekas ar speciālās darbības nosacījumu – zāļu izgatavošana aptiekā – ir tiesīgas bez ārsta receptes izgatavot, fasēt un uzglabāt ierobežotu daudzumu aptiekā izgatavotu zāļu, t.s. mazās sērijas produktus [12]. Standartizēts receptes priekšraksts šādā gadījumā ir īpaši vēlams.

Standartizētā receptes priekšraksta ieraksts var būt elektroniskā vai papīra formā, taču katrā no šīm veidlapām jābūt norādītai šādai informācijai: standartizētā receptes priekšraksta identifikācijas numurs; zāļu formas pilns nosaukums, stiprums, zāļu forma, kopējais izgatavotais daudzums, izmantotās izejvielas un to daudzumi, derīguma termiņš, informācija par iepakojumu; pagatavošanai nepieciešamais aprīkojums; zāļu formas pagatavošanas kārtība pēc aptieku zāļu formu tehnoloģijas principiem; kvalitātes kontroles procedūras un sagaidāmie rezultāti; informācija par marķējumu jeb etiķetes piemērs; priekšraksta izstrādei izmantotās literatūras atsauces; dati par izstrādi un/vai atjaunošanu. [51]

### **5.2. Ieraksts par zāļu izgatavošanu un tā saturs**

Ieraksts par zāļu izgatavošanu satur gandrīz to pašu informāciju, ko standartizētais receptes priekšraksts, bet tas tiek sagatavots individuāla pacienta receptes izpildes vai mazās sērijas ražošanas brīdī. Ierakstā par zāļu izgatavošanu jābūt norādītai šādai informācijai: atsauce uz standartizētā receptes priekšraksta identifikācijas numuru; pacienta un receptes dati; zāļu formas pilns nosaukums, stiprums, zāļu forma un izgatavotais vienību skaits vai tilpums; konkrētai receptei izmantotās izejvielas un to daudzums, sēriju numuri, derīguma

termiņi; attiecīgie aprēķini konkrētās zāļu formas pagatavošanai, paņemto izejvielu daudzums; informācija par izmantoto iepakojumu; ja pieejams, norāda iepakojamā materiāla ražotāju, sērijas numuru; īss apraksts par zāļu formas pagatavošanas kārtību, kvalitātes kontroles ieraksts konkrētai zāļu formai; paraksti: zāļu izgatavotāja un kvalitātes kontrolētāja, datums [51].

## 6. JAUNAS TEHNOLOĢIJAS MEDIKAMENTU IZGATAVOŠANĀ

### 6.1. Iekšķīgi lietojamās suspensijas un to pagatavošanas iespējas

#### 6.1.1. Informācijas avoti

Iekšķīgi lietojama suspensija var tikt izrakstīta gadījumos, kad pacients nevar norīt tabletes, kapsulas vai to deva neatbilst terapijai (pediatrijā, geriatrijā). Nonākot aptiekā saskarē ar iekšķīgi lietojamu suspensiju receptēm, pirms to izgatavošanas būtu jāiepazīstas ar pieejamo zinātnisko literatūru un publicētiem standartpriekšrakstiem. Informāciju par standartrecepšu priekšrakstiem var iegūt no zinātniski recenzējamu žurnālu un rakstu datu bāzēm, kā arī, piemēram, no slimnīcu aptieku vai farmaceitisko firmu publiskajiem formulāriem [40; 45; 55; 68]. Minētajos avotos pieejamie priekšraksti satur norādes par zāļu formas izgatavošanas gaitu, derīguma termiņu, uzglabāšanas apstākļiem, kā arī literatūras atsauces.

#### 6.1.2. Rūpnieciski izgatavotie suspensiju pamati

Liela daļa no interneta resursos atrodamiem priekšrakstiem, pārsvarā tiem, kas sastādīti Amerikā un Kanādā, ir Amerikā ražotajiem *Ora* līnijas produktiem, kas kopā ir pieci: *Ora-Blend*, *Ora-Blend SF*, *Ora-Sweet*, *Ora-Sweet SF*, *Ora-Plus*. Ražotāja mājaslapā ir pieejama informācija par stabilitātes pētījumiem zālēm, kuru suspensiju sastāvā izmantoti šie pamati [57]. Farmaceitiskās kompānijas *Fagron* datu bāze satur priekšrakstus šādiem tās ražotajiem suspensiju pamata līnijas produktiem: *SyrSpend® SF PH4* šķidrā forma, *SyrSpend® SFPH4 Cherry* šķidrā forma, *SyrSpend® SF PH4* pulvera forma, *SyrSpend® SF Alka* pulveris [40].

Rūpnieciski izgatavoto suspensiju pamatu priekšrocības ir vairākas: to izmantošana nodrošina augstas kvalitātes galaproduktu, proti, cietās vielas daļiņas ir viendabīgi izkliedētas pamatā, to sedimentācija ir ļoti pakāpeniska, suspensiju var atkārtoti saskalot, cietās daļiņas nesalīp izsniedzamā trauka apakšā; turklāt, izmantojot rūpnieciski gatavos pamatus, ir iespēja atsaukties uz to priekšrakstos norādītajiem derīguma termiņiem un uzglabāšanas apstākļiem.

### 6.1.3. Iekšķīgi lietojamo suspensiju izsniegšana

Izsniedzamo trauku vēlams aprīkot ar pudeles kakla adapteri. Izsniedzot suspensiju, līdzī jādod piemērota *per/os* šļirce, ar ko paņemt izrakstīto devu. Uz izsniedzamā trauka jābūt signāletīketei “Pirms lietošanas saskatot!”, kā arī pacientam jāpaskaidro, ka pirms katras lietošanas pudele vairākas reizes stipri jāsakrata, līdz trauka apakšā vairs nav redzama nogulšņu kārtā, un deva jāpaņem bez kavēšanās. Pacientus vēlams brīdināt par suspensiju garšas īpatnībām, ja tādas ir, un sniegt padomus devas ieņemšanai.

## 6.2. Pulveru kapsulēšana želatīna kapsulās aptiekā

### 6.2.1. Manuālā pulveru kapsulēšanas mašīna

Pulvera masas kapsulēšana cietās želatīna kapsulās būs labs risinājums gadījumos, kad aptieka regulāri saņem receptes ar vienāda sastāva un, iespējams, pat vienādas devas pulveriem, kas izrakstīti lielos daudzumos. Kapsulēšanas mašīna ļauj efektīvi un precīzi orientēt, atdalīt, piepildīt un pilnībā nofiksēt 100 vai vairāk kapsulas vienlaikus. Komplektā ietilpst detaļas, kas tiek mainītas atbilstoši kapsulu izmēriem. Kapsulu izmēri dalās no lielākā 000 līdz mazākajam, kas apzīmēts ar skaitli 5. Kapsulu izmēri nosaka minimālo un maksimālo pulverveida vielu ietilpību miligramos (mg) vienā kapsulā (*skat. 6.1. tabulu*).

6.1. tabula

#### Minimālā un maksimālā pulverveida vielu ietilpība miligramos (mg) vienā kapsulā pēc to izmēriem [57]

| Kapsulas izmērs | Pulvera daudzums, mg |
|-----------------|----------------------|
| 000             | 650–2000             |
| 00              | 390–1300             |
| 0               | 325–900              |
| 1               | 225–650              |
| 2               | 195–520              |
| 3               | 130–390              |
| 4               | 95–260               |
| 5               | 80–130               |

## 6.2.2. Pulvera masas aprēķinu metodes

Kapsulu pildīšanā ar pulveriem ir divi svarīgi posmi:

1) kapsulu izmēra izvēle;

2) pulvera masas aprēķinu un pagatavošanas metodes izvēle un pielāgošana vietējām receptēm.

Kapsulu izmēru izvēlē nepastāv stingri noteiktas vadlīnijas – tā lielākoties būs farmaceita izvēle, balstoties uz savu pieredzi. Izmēram jābūt nedaudz lielākam, nekā nepieciešams aktīvās vielas ievietošanai, jo, lai iegūtu piepildītu kapsulu, parasti tiks pievienota pildviela (palīgviela) [60].

Pulveru masas aprēķinus var veikt pēc tilpuma, kā to galvenokārt praktizē Vācijā, kur pulveru masas sagatavošanai izmanto mērcilindrus. Bet pastāv arī pulveru masas aprēķinu metodes pēc svara, kā to vairāk praktizē ASV, un šajā gadījumā pulveru masas sagatavošanai izmanto svēršanu. Pēc vācu receptūras pulveru masas sagatavošanai izmanto vairākas alternatīvas metodes: gravimetrisko metodi, kalibrēšanas metodi (mērcilindra metode A un B), tilpuma papildināšanas metode [75].

Izmantojot masas aprēķinu pēc svara un ņemot vērā, ka Latvijā pārsvarā par pildvielu tiek izmantota glikoze, vieglāk lietot tabulu, kurā jau norādīta glikozes ietilpība miligramos (mg) katrā kapsulas izmērā. Rādītāji izriet no glikozes tilpuma blīvuma, kas atkarībā no ražotāja ir 0,58–0,62 g/ml (*skat. 1. pielikumu*) [32]. Šajā aprēķinā viens no būtiskākajiem uzdevumiem ir noteikt kapsulas “mērķa masu” – tā būs kopējā masa miligramos (mg) uz vienu kapsulu (aktīvā viela + palīgviela). “Mērķa masas” lielums izriet no izvēlētajā kapsulas izmēra, taču jāņem vērā, ka šim lielumam nevajadzētu būt vienādam ar minimālo vai maksimālo pulvera masas ietilpību kapsulā. Tajā pašā laikā aprēķinātā mērķa masa arī ir tikai orientieris, jo tā būs vērtība, kas atradīsies starp minimālo un maksimālo kapsulas piepildījumu (minimālais daudzums atbilst 75% kapsulas piepildījumam, taču maksimālais – 100%). (Pulvera masas aprēķina piemēru uz 100 kapsulām *skat. 2. pielikumā*).

## 6.3. Mīkstās zāļu formas un iespējas tās modernizēt

### 6.3.1. Informācijas avoti

Aptiekā pagatavojamās ziedes, krēmi vai geli tiek izrakstīti reizēs, kad nepieciešama individuāla pieeja. Šeit īpaši svarīga loma var būt izvēlētajā pamata īpašībām, jo rūpnieciski

gatavās ziedes dažreiz nesniedz vēlamo efektu [50]. Šajā gadījumā plašu informāciju par mīksto zāļu formu standartrecepšu priekšrakstiem satur vācu standartizēto recepšu rokasgrāmata *Deutscher Arzneimittel-Codex® / Neues Rezeptur-Formularium® (DAC/NRF)*, kā arī no šīs rokasgrāmatas atvasinātais izdevums, kabatas formulārs *Standartisierte Rezepturen. Formelsammlung for Arzte* [33; 61]. Turklāt, līdzīgi kā citu zāļu formu gadījumā, priekšraksti un visa nepieciešamā informācija par stabilitāti un uzglabāšanu ir pieejama farmaceitisko firmu publiskajos formulāros [21; 40].

### 6.3.2. Mīksto zāļu formu terminoloģija un klasifikācija

Vienkāršoti ziedes var iedalīt trīs lielās grupās pēc ziedes pamata īpašībām un šī pamata attiecībām ar ūdeni, un tās ir:

- 1) hidrofobās ziedes;
- 2) ziedes emulsijas (krēmi);
- 3) hidrofilās ziedes.

Hidrofobās ziedes jeb ziedes ar hidrofobiem pamatiem neabsorbē ūdeni, vai arī tās var absorbēt tikai nelielu daudzumu ūdens. Klasisks hidrofobs pamats ir vazelīns. Šī tipa pamati ir taukainas konsistences, klājas biežā kārtā un neuzsūcas, tādēļ ziedēm piemīt vairāk okluzīvas un virsmu aizsargājošas īpašības. Šie pamati piemēroti vairāk hronisku slimību gadījumiem [73, 76].

Ziedes emulsijas ir viena no visplašāk pārstāvētajām ziežu grupām, jo satur gan hidrofilo, gan hidrofobo daļu, kā arī emulgatoru. Šajā grupā ietilpst arī krēmi. To vidū izdala divas apakšgrupas atkarībā no emulsijas tipa – ūdens/eļļa emulsijas un eļļa/ūdenī emulsijas. Krēmi ir labi piemēroti subakūtām līdz subhroniskām dermatozēm [33; 50].

Hidrofilās ziedēs pamats sastāv tikai no hidrofilās fāzes, kas viegli jaucas ar ūdens šķīdumiem. Parasti pie šī tipa ziežu pamatiem pieder polietilēnglikolu maisījumi [73; 76].

Savukārt geli ir vienfāzes želejveida šķidrums, kas satur uzbrīšanas jeb viskozo vidi veidojošu vielu (piemēram, karboksimetilceluloze, hidroksietilceluloze, metilceluloze, poliakrilskābe). Geli labi dzesē ādu un ātri žūst, vairāk piemēroti akūtiem gadījumiem [73, 76].

### 6.3.3. Rūpnieciski ražotie ziežu, krēmu, gelu pamati

Pētījumā par Latvijā izmantotajiem ziežu pamatiem [47] ir konstatēts, ka visbiežāk tiek izrakstīti šādi **ziežu pamati**: vazelīns (709 receptes), lanolīns (517 receptes), saulespuķu eļļa (220 receptes), kartupeļu ciete (105 receptes), *Wolff Basis Creme* vai *Basiscreme*, *DAC* (81 recepte), olīveļļa (69 receptes), vazelīneļļa (39 receptes). *Wolff Basis Creme* vai *Basiscreme*, *DAC* ir rūpnieciski gatavoti ziežu pamati, ko var lietot arī bez pievienotās aktīvās vielas. Šādu ārstēšanu sauc par korneoterapiju [48].

*DAC/NRF* rokasgrāmata satur apmēram 40 receptes ar dažādiem **mīksto zāļu formu pamatiem** – gan hidrofilajiem, gan hidrofobajiem, un populārākie no tiem ir šādi:

- suspensijas: cinka oksīda suspensija (*Zinkoxidschüttelmixtur*, *NRF* 11.22); cinka oksīda suspensija ar etanolu (*Ethanolhaltige Zinkoxidschüttelmixtur*, *NRF* 11.3);
- hidrofilas pastas: etanolu saturoša hidrofila 18% cinka oksīda pasta ar emulgatoru (*Ethanolhaltige hydrophile Zinkoxid-Paste 18%*, *NRF* 11.49);
- hidrogeli: hidroksietilcelulozes gels (*Hydroxyethylcellulose-Gel*, *DAB*); karmelozes nātrija gels (*Carmellose-Natrium-Gel*);
- eļļa/ūdenī losjoni: hidrofilās bāzes emulsija (*Hydrophile Basisemulsion*, *NRF* S.25);
- eļļa/ūdenī krēmi: ūdeni saturošs hidrofilais ziežu pamats (*Wasserhaltige hydrophile Salbe*, *DAB*);
- daļējs ūdens/eļļā krēms: atvēsinošā ziede (*Kühlsalbe*, *DAB*);
- ūdens/eļļā krēmi: ūdeni saturoša lanolīnspirta ziede (*Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe*, *DAB*);
- ūdens/eļļā absorbcijas ziedes: emulģēts hidrofobs bāzes gels (*Emulgierendes hydrophobes Basisgel*, *DAC*);
- oļģūdeņražu hidrofobie pamati: hidrofobiskais bāzes gels (eļļas gels) (*Hydrophobes Basis-Gel*, *DAC* [*Oleo-Gel*]). [73]

Visus *DAC/NRF* formulārā ietvertos mīksto zāļu formu pamatus standartreceptēm, gan arī alternatīvas ražo vācu firma “Caelo” (*Caesar & Loretz GmbH*) [43].

Farmaceutiskās kompānijas *Fagron* datubāze satur priekšrakstus tās ražotajiem produktiem, kas paredzēti dermatoloģijā lietojamu zāļu izgatavošanai aptiekā: *Emolivan*, *Fitalite*, *Nourilite*, *Nourisil*, *Occluvan*, *Versatile* un citi. Šo pamatu priekšrocības ir laba saderība ar lielu skaitu aktīvām farmaceutiskām sastāvdaļām, kā arī ar inovatīvi pielietojumu mērķi, tie ir pamati skalpa, sejas zonu apstrādei, hipertonusu rētu un keloīdu ārstēšanai, kā arī plaši izplatītu ādas slimību, piemēram, aknes un ekzēmas, terapijai [40].



#### 6.3.4. Ziežu mašīna

Ziežu mašīnas komplektācijā ietilpst dažāda lieluma maisīšanas konteineri un maisīšanas lāpstiņas. Aktīvās vielas kopā ar pamata komponentiem tiek sasvērtas maisīšanas konteinerā, to aprīko ar uzskrūvējamu vāku, kas saderīgs ar maisīšanas lāpstiņu, un pievieno mašīnas korpusam. Maisīšanas ātrumu un ilgumu var koriģēt gan manuāli, gan izmantojot automatizētas programmas atbilstoši katrai zāļu formai. Piemēram, jaunākais ziežu mašīnas modelis ir aprīkots ar skārienjutīgu ekrānu, ir savienojams ar datoru un internetu, satur katalogu ar visām pēc *NRF* dermatoloģijai paredzētām zāļu formām, tas vienā reizē var samaisīt līdz 2 kg tilpumu [1].

## 7. PARENTERĀLU ZĀĻU FORMU PAGATAVOŠANA APTIEKĀ

Parenterālo zāļu formu pagatavošana ir svarīga farmaceitiskā pakalpojuma daļa, kas nodrošina precīzu un kvalitatīvu medikamentu ievadei pacientiem. Gatavojot zāles centralizēti aptiekā, mazinās kļūdu un zāļu kontaminācijas iespējas, tiek veicināta racionāla līdzekļu un personāla izmantošana. Pasaulē ir tendence zāļu pagatavošanu no nodaļām pārcelt uz aptieku, vairākās vadlīnijās tiek rekomendēts minimizēt sterilu gatavošanu ārpus aptiekas.

Zāļu pagatavošanai jānotiek **kvalificēta farmaceita uzraudzībā**, tās jāgatavo apmācītam personālam ar farmaceitisko izglītību. Jebkura darbība ar zālēm jāveic saskaņā ar skaidri aprakstītām un apstiprinātām procedūrām, ko atbilstoši starptautiskām vadlīnijām nodrošina atbildīgais farmaceits. Farmaceita atbildībā ir ārsta pieprasījuma pārbaude, korekcija un saskaņošana, pagatavošanas iespēju piedāvājums, zāļu krājuma uzturēšana, pagatavošanu kvalitāte, stabilitāte un derīguma termiņš. Pagatavošanā jāpiedalās diviem darbiniekiem, tādējādi nodrošinot dubultkontroli. Aseptiskajā blokā jānodrošina rotācija, lai darbinieki ir pieredzējuši vairākās sfērās un lai mazinātu toksisko zāļu iespējamo ietekmi.

Vienlaicīgi vienā darba vietā drīkst pagatavot **viena nosaukuma zāles**, lai novērstu zāļu šķērskontamināciju un pagatavošanas kļūdas. Katrā pagatavošanas posmā jānodrošina zāļu produkta aizsardzība pret mikrobu un citu kontamināciju. Pagatavošanas procesā jādokumentē izmantoto zāļu daudzums, nosaukums, sērija, derīguma termiņš, atšķaidīšanas šķīduma, nesējšķīduma daudzums, pagatavotāja vārds, laiks, atlikuma daudzums u.c. fakti; visērtāk to darīt ar speciālas programmatūras palīdzību. Pagatavoto zāļu transportēšanai un glabāšanai jānotiek tā, lai saglabātu zāļu derīgumu un kvalitāti. Ja zāļu aprites procesā notiek kļūda, tā jāizskata, jāanalizē, jāveic korektīvie pasākumi, lai tāda veida kļūdas neatkārtotos. Potenciāli toksiskie medikamenti jāgatavo, izmantojot slēgtas bezadatu sistēmas vai citādi minimizējot risku darbiniekiem.

Parenterālās zāles jāgatavo **aseptiski tīrās telpās**, kas atbilst *GMP* prasībām. Telpās jābūt atsevišķai instalētai ventilācijai, kur HEPA filtri nodrošina pievadāmā gaisa tīrību. Tīrās telpas sastāv no pagatavošanas telpām un vismaz vienas priekštelpas.

Pagatavošanas telpā jābūt pozitīvam spiedienam attiecībā pret priekštelpu. Tiešām darbībām ar zālēm jānotiek speciālās iekārtās, kas nodrošina A tīrības zonu, – izolatoros vai laminārās plūsmas skapjos. Atkarībā no tā, vai zāles ir paredzēts pēc tam sterilizēt, telpā jānodrošina B, C vai D tīrības klase atkarībā no daļiņu daudzuma gaisā. Ieejai uz pagatavošanas telpu jānotiek caur gaisa slūžām no C tīrības klases priekštelpas, kurā notiek

darbinieku pārgērbšanās, roku mazgāšana un dezinfekcija.

Pagatavošanas telpā jāuztur šādi apstākļi: relatīvais mitrums 35–65%, temperatūra  $22,5 \pm 2,5$  °C, spiediena starpība starp dažāda tīrības līmeņa telpām –  $12,5 \pm 2,5$  Pa. Ik gadu vēlams pārbaudīt piesārņojuma daļiņu skaitu gaisā, gaisa apmaiņu stundā (B un C telpā > 20 reizes, D telpā > 10 reizes), laminārās plūsmas skapja gaisa plūsmas ātrumu (0,30–0,54 m/s), HEPA filtru integritāti. Uzkopjot tīrās telpas, katrā zonā jāievēro savs tīrīšanas grafiks, tīrīšanas līdzekļiem ir jābūt piemērotiem aseptiskajām telpām. Nepiederošiem darbiniekiem ieeja aseptiskajā blokā bez instruktāžas ir aizliegta. Telpās ik nedēļu ar sedimentācijas un kontaktplašu palīdzību ir jāpārbauda, vai nav mikrobioloģiskais piesārņojums.

Darbiniekiem jābūt apmācītiem darbam tīrajās telpās, darbam ar slēgtām sistēmām, ierīcēm, programmatūru. Ienākot aseptiskajā blokā, ir jāievēro gērbšanās, roku mazgāšanas un dezinfekcijas procedūra, darbā jāievēro aseptiskā pagatavošanas tehnika. Visi personīgās aizsardzības līdzekļi jāutilizē saskaņā ar procedūru. Pirms ieiet tīrajās telpās, jāievēro stingras higiēnas un uzvedības normas, piemēram, nelietot dekoratīvo kosmētiku, nenēsāt rotaslietas, nelietot smaržas, krēmus, jārunā mierīgā tonī. Aseptiskajā blokā ievēro *PIC/s* (*Pharmaceutical Inspection Convention*) *GMP* (labas ražošanas prakses) vadlīnijas. Katram pagatavotājam jānokārto mikrobioloģiskā validācija, kas iekļauj simulāciju pagatavojumus ar buljonu.

## 8. TEHNISKĀS IESPĒJAS APTIEKĀ GATAVOTU ZĀĻU KVALITĀTES PĀRBAUDEI

Šodien pacientam ir tiesības iegādāties aptiekā gatavotas zāles, kuru kvalitāte nav zemāka par rūpnieciski ražoto zāļu kvalitāti.

Aptiekās pārsvarā tiek gatavoti nesterilie preparāti, kas lietojami caur muti vai uzklājami uz ādas. Sterilo zāļu un acu preparātu gatavošana drīkst notikt ar aseptiskās tehnikas metožu pielietojumu vai sterilās telpās, bet darbā ar augsta riska vielām jālieto personālie aizsardzības līdzekļi.

**Zāļu kvalitātes pārbaudei** ir vismaz divi posmi, ko atbilstoši farmaceitiskajam regulējumam konkrētā valstī veic farmaceits vai farmaceita asistents:

- 1) receptes pārbaude, ka zāles ir drošas un piemērotas pacientam, pamatojoties uz paredzēto lietošanas iemeslu;
- 2) aprēķinu, sastāvdaļu, mērījumu, iekārtu, procesu un gala produkta pārbaude.

Vācijā šim nolūkam ir datubāze interneta vietnē, kurā ievada receptes sastāvdaļas, – un uzreiz ir redzama vielu nesaderība, šķīdība, kādas palīgvielas ir vai nav izmantojamas zāļu pagatavošanā. Latvijas aptiekas, kas savā ikdienas darbā izmanto *DAC/NRF (Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur Formularium)*, arī var pierēģistrēties šajā datubāzē un pārbaudīt savas receptes.

Visas ekstemporālās zāles būtu jāgatavo, veicot zāļu pagatavošanas atskaites jeb protokola aizpildīšanu, kurā dokumentē recepti (tās sastāvu), pagatavošanu, iepakojšanu, pārbaudi un izsniegšanu. Te jābūt atainotiem arī aprēķiniem, izejvielu derīguma termiņiem un sēriju numuriem, kā arī pagatavoto zāļu pārbaudes rezultātiem un novirzēm, ja tādas bijušas. Šie noteikumi, atšķirībā no labas ražošanas prakses pamatnostādnēm rūpnieciski gatavotām zālēm, nav strikti reglamentēti pēc vienota standarta visām Eiropas dalībvalstīm, tālab katras valsts atbildīgās institūcijas nosaka savu kārtību kvalitātes kontrolei. Ja nav šādu noteikumu, tad noteicošā ir Eiropas farmakopeja, kurā norādītas kvalitātes kontroles metodes zāļu izejvielām, drogām un zāļu formām.

Vācijā un Austrijā kvalitātes prasības ekstemporālo zāļu gatavošanas jomā ir strikti reglamentētas, un farmaceitiem tās ir pieejamas aptieku darbības noteikumos. Galvenā rokasgrāmata zāļu gatavošanā izmantojamo izejvielu kvalitātes pārbaudes metodēm un zāļu pareizas gatavošanas tehnikas aprakstiem ir *DAC/NRF* [34], kurā ir atrodamas standarta veidlapas zāļu gatavošanas protokoliem (to izmanto arī Austrijā), vai arī kvalitātes pārbaudes metodēm izmanto grāmatu *Apothekengerechte Prüfvorschriften* (Aptiekā pielietojamās

pārbaudes metodes. Zāļu vielu, ķīmikāliju, drogu un zāļu pārbaudes metodes) [63]. Austrijā obligāta ir *Die letztgültige Fassung der "Austria-Codex-Fachinformation und die Stoffliste"* [27]. Kvalitātes pārbaudes metodes vispirms ir balstītas uz Eiropas farmakopejas metodēm, bet vielām un drogām, kas nav Eiropas farmakopejā aprakstītas, iepriekš minētajās grāmatās ir norādījumi izejvielu un drogu pārbaudei.

**Fizikālajā un ķīmiskajā kontrolē pielietojamās metodes:**

- 1) gāzu gromatogrāfskā analīze taukskābju vai taukskābju metilēsteru maisījumiem;
- 2) jauktas kušanas temperatūras noteikšana;
- 3) augu drogu ekstraktu satura noteikšana;
- 4) osmolaritātes noteikšana;
- 5) izejvielu identificēšana ar infrasarkanās spektroskopijas metodi, izmantojot spektrālās bibliotēkas (ir attīstītas īpašas iekārtas aptiekas darbam);
- 6) rūdišanas temperatūras novērtējums;
- 7) polarogrāfija;
- 8) augstas izšķirtspējas plānslāņa hromatogrāfija;
- 9) plānslāņa hromatogrāfija uz mazām plāksnītēm;
- 10) kapsulas sadalīšanās laiks;
- 11) šķidrumu blīvumu noteikšanas tehnoloģija;
- 12) pulveru blīvumu noteikšanas tehnoloģija;
- 13) iepakojamā materiāla (konteineru) mikrobioloģiskā piesārņojuma noteikšana;
- 14) iepakojamā materiāla (konteineru) pārbaude uz piesārņojumu ar mehāniskām daļiņām;
- 15) iepakojamā materiāla (konteineru) hermētiskuma pārbaude;
- 16) parasto pilinātāju izmantošana;
- 17) temperatūras noteikšana ar infrasarkanā staru mērelementu;
- 18) daļiņu īpašību noteikšana ar optisko mikroskopu. [34]

Piektajā punktā minētās metodes pielietošanas izejvielu kontrolei aptiekās ir ienākuši moderni tehniski risinājumi. Šim nolūkam tiek izmantotas dažāda spektra infrasarkanā starojuma iekārtas, piemēram, *FT-MIR (Fourier transform mid-infrared spectroscopy)*, *NIR spektrometrs (Near-infrared spectroscopy)*.

Pateicoties infrasarkanā starojuma iekārtām:

- nav jālieto bīstamas ķīmiskas vielas analīžu veikšanai;
- nav jāveic parauga sagatavošana;
- ar infrasarkanās spektroskopijas vai NIR-infrasarkanās spektroskopijas metodi tiek identificēta viela, izmantojot esošo datubāzi;
- nav krusteniskās piesārņošanās (šķērskontaminācijas) riska;
- izmantojama cietām, mīkstām (ziežu un krēmu pamati) un šķidrām receptūras izejvielām;
- ir pilnībā apstiprināta references datubāze;
- 2 minūšu laikā var pabeigt vielas pārbaudi, izprintēt etiķeti uzlīmēšanai uz stāvtrauka un izveidot pārbaudes protokolu, kas saglabājas aptiekas elektroniskajā datubāzē;
- rezultātā ir ātrs un ērts darbs, uzlabota vides aizsardzība un darba drošība.

## **9. STANDARTIZĒTU RECEPŠU PRIEKŠRAKSTU UN PIERAKSTU IZVEIDOŠANA**

### **9.1. Zāļu formas pamatreceptes ieraksts un tā saturs jeb standartizētais receptes priekšraksts**

Atbilstoši teorētiskajam materiālam farmaceitam jāspēj sagatavot standartizētu recepšu priekšrakstus tādām zāļu formām kā iekšķīgi lietojamas suspensijas, ziedes, krēmi vai geli (kas pagatavoti ar kādu no rūpnieciski ražotajiem pamatiem) un želatīna kapsulās pildītie pulveri. Farmaceitam jāspēj izveidot aptiekā iekšējo receptūras formulāru jeb recepšu priekšrakstu krājumu atbilstīgi labas zāļu izgatavošanas prakses principiem, kurā būtu dokumentēta recepte katram pagatavojumam, kas ietver arī drošu pagatavošanas tehniku, derīguma termiņu un uzglabāšanas apstākļus. Darba izpildei jāizmanto zinātniskā literatūra, pierādījumos balstīti pētījumi, farmaceitisko produktu datubāzes.

Standartizētas receptes priekšraksta paraugu *skat. 3. pielikumā*; tukšu standartizētas receptes priekšraksta parauga veidlapu *skat. 4. pielikumā*.

### **9.2. Ieraksts par zāļu izgatavošanu un tā saturs**

Tām pašām zāļu formām, kurām jāsagatavo standartizēti receptes priekšraksti, pēc zāļu formas izgatavošanas jāaizpilda arī ieraksts par zāļu izgatavošanu. Farmaceitam jāpārzina būtiskie zāļu pagatavošanā reģistrējamie dati, kas pierāda pareizu un drošu zāļu izgatavošanu atbilstīgi labas zāļu izgatavošanas prakses principiem. Ieraksta par zāļu izgatavošanu paraugu *skat. 5. pielikumā*.

### **9.3. Darba process standartizētas receptes priekšraksta izveidošanai**

Lai izveidotu standartizētas receptes priekšrakstu iekšķīgi lietojamai suspensijai / ziedei, krēmam, gelam vai pulverim želatīna kapsulā), vispirms jāuzsāk informācijas meklēšana un standartizētas receptes priekšraksta informācijas lauku aizpildīšana saņemtajā tukšajā veidlapā. Iekšķīgi lietojamas suspensijas standartizēta receptes priekšraksta aprēķinu paraugus *skat. 6. pielikumā*. Želatīna kapsulās kapsulēta pulvera standartizētas receptes priekšraksta aprēķinu paraugus *skat. 2. pielikumā*.

# IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS

1. Audīta pakalpojumi A.Š.T, SIA. Audīti. Pieejams: <https://www.auditi.lv/pakalpojumi/auditi/>
2. Babarikins, D. (2010). Kvalitātes vadība. Inovatīvas darbības pamatprasmes. Pieejams: <https://vdocuments.site/kvalitates-vadiba.html>
3. [Dānijas Zāļu aģentūra.] *Vejledning om apotekers fremstilling og forhandling af magistrelle lægemidler*, Vej, 56 af 27/03/1996. <http://lmslw.lovportaler.dk/showdoc.aspx?schultzlink=vej19960056>
4. Eiropas komisija. *Komisijas Regula (ES) 2015/830* (2015. gada 28. maijs), ar ko groza Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 1907/2006, kas attiecas uz ķīmikāliju reģistrēšanu, vērtēšanu, licencēšanu un ierobežošanu (REACH). Pieejams: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/LV/TXT/?uri=CELEX%3A32015R0830>
5. Farmācijas likums. Pieņemts 10.04.1997. <https://likumi.lv/ta/id/43127-farmacijas-likums>
6. Kaļķis, H. (2013). Ergonomikas integrācija ražošanas procesu vadības pilnveidošanā Latvijas uzņēmumos. 31 lpp. Pieejams: <https://dspace.lu.lv/dspace/handle/7/4724>
7. Latvijas Republikas Ministru kabinets. Valsts pārvaldes politika. Kvalitātes vadība. Pieejams: <http://tap.mk.gov.lv/valsts-parvaldes-politika/kvalitates-vadiba/>
8. Mežinska, I. (2001). Integrētas vadības sistēmas pilnveides metodoloģijas ražojošu nozaru uzņēmumos Latvijā. Promocijas darbs, 5. nodaļa, 34. lpp. Pieejams: <https://ortus.rtu.lv/science/lv/publications/9802>
9. Pacientu drošības un veselības aprūpes kvalitātes nodrošināšana. Mācību materiāls. RSU, 2017. Pieejams: [https://spkc.gov.lv/upload/Pacientu\\_drosiba/Publikacijas/pacientu\\_drobas\\_un\\_veseliba\\_s\\_aprupes\\_kvalitates\\_nodrosinasana\\_mcbu\\_materils\\_2017.pdf](https://spkc.gov.lv/upload/Pacientu_drosiba/Publikacijas/pacientu_drobas_un_veseliba_s_aprupes_kvalitates_nodrosinasana_mcbu_materils_2017.pdf)
10. PIC/s labas prakses norādījumi zāļu izgatavošanai veselības aprūpes iestādēs, PE 010-4, 2014. gada 1. marts. Pieejams: <http://www.picscheme.org>
11. PSI. Kvalitātes sistēmu ieviešana – problēmas. Pieejams: <http://psi.lv/public/28751.html>
12. Sabiedriskā apspriede par grozījumiem Ministru kabineta noteikumos Nr. 288 “Aptieku darbības noteikumi”. *Ministru kabineta noteikumu projekts “Grozījumi Ministru kabineta 2010. gada 23. marta noteikumos Nr. 288 “Aptieku darbības noteikumi”*. Pieejams: [http://www.vm.gov.lv/lv/aktualitates/sabiedribas\\_līdzdaliba/sabiedriska\\_apspriede\\_par\\_grozījumiem\\_ministru\\_kabineta\\_note/](http://www.vm.gov.lv/lv/aktualitates/sabiedribas_līdzdaliba/sabiedriska_apspriede_par_grozījumiem_ministru_kabineta_note/)
13. Saprovska, I. (2010). Augstākās farmaceitiskās izglītības 90 gadu jubileja. *Rūpniecisko Farmaceitu Ziņas* 2/2010, 6. lpp. Pieejams: [https://www.farmaceutubiedriba.lv/uploads/files/rfs\\_zinas\\_2-2010\(14\).pdf](https://www.farmaceutubiedriba.lv/uploads/files/rfs_zinas_2-2010(14).pdf)
14. Valtere, L. (2014). Kvalitātes vadības sistēmu nepieciešamība mūsdienu uzņēmumā. Daugavpils Universitātes 53. starptautiskās zinātniskās konferences materiāli. Pieejams: [https://dukonference.lv/files/proceedings\\_of\\_conf/53konf/ekonomika/Valtere.pdf](https://dukonference.lv/files/proceedings_of_conf/53konf/ekonomika/Valtere.pdf)
15. Vilcāne, I., ZVA. (2009). Prasības zāļu izgatavošanai aptiekā, prezentācija, 10.02.2009.



16. Zariņa, S. (23.09.2016.). *Kuros gadījumos nepieciešama drošības datu lapa un kā darba devējam izmantot informāciju tajā?* Valsts darba inspekcijas Darba aizsardzības nodaļas vadītājas informatīvs ziņojums.  
Pieejams: <http://stradavesels.lv/eksperti/sandra-zarina/kuros-gadijumos-nepieciessama-drosibas-datu-lapa-un-ka-darba-devejam-izmantot-informaciju-taja/>
17. Zīds, O. (2013). Pārmaiņu un kvalitātes vadība izglītības iestādē. Kursu materiāli profesionālo izglītības iestāžu vadītājiem.  
Pieejams: <http://profizgl.lu.lv/mod/book/view.php?id=23319&chapterid=7104>
18. Advanced mixing technologies. Gako Unguator.  
Pieejams: <https://www.unguator.com/product/gako-unguator-pro>
19. Allen, L. V. A history of pharmaceutical compounding. *Secundum Artem*. 11(3), 1–5.
20. Allen, L. V. Compounding for scalp disorders. *Secundum Artem*. 12(2), 1–5.
21. BASF's Care Creations®. Formulations. Pieejams: <https://www.carecreations.com/product-formulations/formulations>
22. Başığit, G., Kuleşan, H., Karahan, A. (2006). Viability of human-derived probiotic lactobacilli in ice-cream produced with sucrose and aspartame. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*. 33(9), 796–800. DOI: 10.1007/s10295-006-0128-x
23. Beaney, A. M. (2016). Royal Pharmaceutical Society. Quality Assurance of Aseptic Preparation Services: Standards. Part A. Fifth edition.  
Pieejams: <https://www.rpharms.com/recognition/setting-professional-standards/quality-assurance-of-aseptic-preparation-services>
24. Beans, B. E. (2017). USP <800> Adds Significant Safety Standards: Facility Upgrades Needed to Protect Employees From Hazardous Drugs. *P&T*, 42(5), 336–339. Pieejams: PubMed PMID: 28479843.
25. Bell, J., Väänänen, M., Ovaskainen, H., Närhi, U., Airaksinen, M. (2007). Providing patient care in community pharmacies: practice and research in Finland. *The Annals of Pharmacotherapy*. 41, 1039–1046.
26. Bioidentical Hormones. *PIIT St. Pharmacy Drugs*. Pieejams: <https://pittstreetpharmacy.com/bioidentical-hormones-2/>
27. Bundesrecht konsolidiert: Gesamte Rechtsvorschrift für Apothekenbetriebsordnung 2005. Pieejams: [https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003947&fbclid=IwAR0IOEWFCg1W-AMbothmEDcBErvoS-g\\_Z3eAWC%20jeaXU3WqMbFm-eFOeS5sw](https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003947&fbclid=IwAR0IOEWFCg1W-AMbothmEDcBErvoS-g_Z3eAWC%20jeaXU3WqMbFm-eFOeS5sw)
28. Carvalho, M. (2013). *Extemporaneously Compounded Oral Medicines in European Hospital Pharmacies*. PhD thesis. UCL School of Pharmacy – University College London. Pieejams: [https://www.researchgate.net/publication/306315211\\_Extemporaneously\\_Compounded\\_OralMedicines\\_in\\_European\\_Hospital\\_Pharmacies](https://www.researchgate.net/publication/306315211_Extemporaneously_Compounded_OralMedicines_in_European_Hospital_Pharmacies)
29. Council of Europe. (2016). *Resolution CM/Res. 1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*. Adopted by the Committee of Ministers on 1 June 2016 at the 1258<sup>th</sup> meeting of the Ministers' Deputies.
30. CDC Home (Centers for Disease Control and Prevention). (2009). *2009–2010 Influenza Season: Information for Pharmacists*. Pieejams: [http://www.cdc.gov/H1N1flu/pharmacist/pharmacist\\_info.htm](http://www.cdc.gov/H1N1flu/pharmacist/pharmacist_info.htm)
31. Crauste-Manciet, S. (2007). The preparation and production of pharmaceuticals in hospital pharmacy across Europe – France. *European Journal of Hospital Pharmacy Practice*. 13, 84.

32. Department of Pharmacy School of Medicine University of Zambia Lusaka, Zambia  
Pharmaceutical compounding laboratory. *Laboratory Exercises*.  
Pieejams: <https://www.slideshare.net/makoye1954/2003-pharmaceutical-comounding-laboratory-1>
33. Deutscher Apotheker Verlag. Deutscher Arzneimittel-Codex® / Neues Rezeptur-Formularium® (DAC/NRF) Ergänzungsbuch zum Arzneibuch.
34. Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur-Formularium. Deutscher Apotheker Verlag. Pieejams: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/>
35. Emergency Compounding of an Oral Suspension from Tamiflu 75 mg Capsules (Final Concentration 15 mg/mL). (2009). *US Food and Drug Administration*.  
Pieejams:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183878.htm>
36. Eronen, M., Lehtomäki, J., Nylander, M. (2005). Hospital pharmacy in Finland, *European Journal of Hospital Pharmacy Practice*. 3, 49–50.
37. ESOP. 2018. QUAPOS 6. Quality standard for the oncology pharmacy service.  
Pieejams: [https://esop.li/wp-content/uploads/2020/01/QuapoS\\_english-6.pdf](https://esop.li/wp-content/uploads/2020/01/QuapoS_english-6.pdf)
38. European Commission. (2008). Manufacture of sterile medicinal products. In EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Vol. 4, Annex 1. Pieejams: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/ANNEX%2001%5b2008%5d.PDF>
39. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Paediatric Formulary. Pieejams: <https://paedform.edqm.eu/home>
40. Fagron Compounding Matters. Formulas. Pieejams:  
<https://fagron.com/en/knowledge/compounding-matters/formulas>
41. Falconer, J. R., Steadman, K. J. (2017). Extemporaneously compounded medicines. *Aust Prescr*. 40, 5–8. Pieejams: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/extemporaneously-compounded-medicines-1>
42. Fimea. *Apteekien Lääkevalmistus Määräys* 4/2006.
43. Halbfeste Grundlagen. Pieejams: [https://www.caelo.de/apotheken\\_halbfestgrundla.html](https://www.caelo.de/apotheken_halbfestgrundla.html)
44. Helwig / Otto Arzneimittel. (2020). Ein Handbuch für Ärzte und Apotheker. Pieejams: <https://www.lehmans.de/shop/medizin-pharmazie/52763389-9783804740860-helwig-otto-arzneimittel>
45. IWK Health Centre [Canada]. IWK Compounding formulas.  
Pieejams: <http://www.iwk.nshealth.ca/page/iwk-compounding-formulas>
46. Kinget, R. (2009). Compounding guidelines for German pharmacists, *ISPhC News*, 15 July.
47. Kiseļova, O., Mauriņa B., Šidlovska V. (2020). Analysis of Extemporaneous Prescriptions Prescribed by Dermatovenerologists in Latvia and Comparison with Standardized Compounded Preparation Monographs of Germany and USA. *Medicina*, 56(1), 29. Pieejams: <https://www.mdpi.com/1010-660X/56/1/29>
48. Lautenschläger, H. (2010). Using synergies: How active agents and cream bases interlink cosmetics and pharmacy. *Kosmetische Praxis*. 3, 10–12.
49. Legifrance. Article L5121-1, modifié par Ordonnance n 2010-177 du 23 février 2010 – art. 26’, Code de la santé publique, version consolidée au 5 août 2010. Pieejams: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100808>

50. Lein, A., Oussoren, C. (2015). Dermals. In *Practical Pharmaceutics. An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products*. Springer. Pp. 229–263.
51. Medisca Inc. *Master Formulation and Compounding Record – Non-Sterile. Health care courses*. Pieejams: <https://www.medisca.com.au/healthcare-courses/sdlm-master-formulation-compounding-record-non-sterile>
52. Ministério da Saúde. (2004). ‘Decreto-Lei n. 95/2004 de 22 de Abril’, *Diário da República*, I; Série-A, 95, 2439–2441.
53. NAPRA (National Association of Pharmacy Regulatory Authorities). (2018). *Guidance document: For Pharmacy Compounding of Non-sterile Preparations*. Pieejams: [https://napra.ca/sites/default/files/documents/Mdl\\_Stnds\\_Pharmacy\\_Compounding\\_NonsterilePreparations\\_Guidance\\_June2018\\_FINAL.pdf](https://napra.ca/sites/default/files/documents/Mdl_Stnds_Pharmacy_Compounding_NonsterilePreparations_Guidance_June2018_FINAL.pdf)
54. National Institute for Occupational Safety and Health. (2016). *NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings*. Pieejams: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>
55. Nationwide Children’s Hospital, USA. *Compounding Formulas*. Pieejams: <https://www.nationwidechildrens.org/specialties/pharmacy-services/compounding-formulas>
56. Patel, K. T. & Chotai, N. P. (2011). Documentation and Records: Harmonized GMP Requirements. *J Young Pharm.* 3(2), 138–150. Pieejams: PubMed DOI: 10.4103/0975-1483.803.
57. Pharmaceutical Compounding. *Stability Studies of Extemporaneously Prepared Oral Formulations*. Pieejams: <https://www.perrigorx.com/compounding.aspx>
58. *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. A note on PIC/S and its Role*. Pieejams: <https://pharmexcil.com/uploadfile/ufiles/pxl-edigest/docs/1PICs.pdf>
59. Pharmaceutical Inspection Convention. *Guide To Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I. PIC/S July 2018*. Pieejams: [file:///C:/Users/Svetlana/Downloads/PE\\_009\\_14\\_GMP\\_Guide\\_Part\\_I\\_Basic\\_Requirements\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_.pdf](file:///C:/Users/Svetlana/Downloads/PE_009_14_GMP_Guide_Part_I_Basic_Requirements_for_Medicinal_Products_.pdf)
60. Pharmacy Blog. *Capsules*. Pieejams: <http://rxistsource.blogspot.com/2013/03/capsules.html>
61. Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF (Hrsg.). *StandardisierteRezepturen. Formelsammlung für Ärzte*. 10., überarb. Aufl. 2019, XII, 169 S.
62. Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF (Hrsg.). *StandardisierteRezepturen. Formelsammlung für Ärzte*. 10., überarb. Aufl. 2019, XII, 169 S.
63. Rohdewald, P., Rücker, G., Glombitza, K. W. (2018). *Apothekengerechte Prüfvorschriften Prüfung von Arzneistoffen, Chemikalien, Drogen und Zubereitungen*. 2122 pp. 1. Aufl. inkl. 22. Akt.lfg. Deutscher Apotheker Verlag. ISBN 978-3-7692-7223-9.
64. Saha, S., Shivarajakumar, R., Karri, V. V. S. R. (2018). Pluronic lecithin organogels: an effective topical and transdermal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 4, 4540–4550. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(11).4540-50.
65. Sahadeo, P., & Weber, R. J. (2015). USP <800>: Key Considerations and Changes for Health Systems. *Hosp Pharm.* 50(10), 941–949. PubMed DOI: 10.1310/hpj5010-941.
66. Scheepers, H. P. A., Langedijk, J., Neerup Handlos, V., Walser, S., Schutjens, M. H., Neef, C. (2017). Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution. *Eur J Hosp Pharm.* 24, 224–229. DOI: 10.1136/ejhpharm-2016-001016.

67. The History of Compounding. *PIIT St. Pharmacy Drugs*. Pieejams: <https://pittstreetpharmacy.com/the-history-of-compounding/>
68. The Hospital for Sick Children (SickKids), University of Toronto, Canada. *Compounding Service. Compounding recipes*. Pieejams: <http://www.sickkids.ca/Pharmacy/Compounding-Service/>
69. Tomkins, J. (2015). Ensuring healthcare worker safety when handling hazardous drugs: the joint position statement from the Oncology Nursing Society, the American Society of Clinical Oncology, and the Hematology/Oncology Pharmacy Association. *J Oncol Pract.* 11(4), 278–279. PubMed DOI: 10.1200/JOP.2015.004978
70. *Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen über den Betrieb von Apotheken und ärztlichen und tierärztlichen Hausapotheken* (Apothekenbetriebsordnung 2005 – ABO 2005) StF: BGBl. II Nr. 65/2005. Pieejams: [https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003947&fbclid=IwAR0IOEWFCg1W-AMbothmEDcBERvoS-g\\_Z3eAWCjeaXU3W qMbFm-eFOeS5sw](https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003947&fbclid=IwAR0IOEWFCg1W-AMbothmEDcBERvoS-g_Z3eAWCjeaXU3W qMbFm-eFOeS5sw)
71. *Verordnung über den Betrieb von Apotheken* (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO). Pieejams: [https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro\\_1987/BJNR005470987.html](https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html)
72. Winckler, S. C. (2002). Extemporaneous Compounding: A Return to Regulatory Limbo? *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy.* 16(4), 71–78. Pieejams: <https://doi.org/10.1080/J354v16n0408>
73. Wolf, G. Rezepturprobleme\_Tabellen. *Deutsche Apotheker Zeitung*. Pieejams: [https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/Resources/Persistent/7/2/a/d/72ad870b9c950f32bc6d79c68c8ece3bec4536e1/Rezepturprobleme\\_Tabellen.pdf](https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/Resources/Persistent/7/2/a/d/72ad870b9c950f32bc6d79c68c8ece3bec4536e1/Rezepturprobleme_Tabellen.pdf)
74. Zelger, G. (2006). Hospital pharmacy in Switzerland. *European Journal of Hospital Pharmacy Practice.* 12, 35.
75. Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.V. *Kapselherstellung in der Apotheke. Herstellungsverfahren*. Pieejams: [https://www.zentrallabor.com/pdf/9-Kapselherstellung\\_Herstellungsverfahren.pdf](https://www.zentrallabor.com/pdf/9-Kapselherstellung_Herstellungsverfahren.pdf)
76. *Zubereitungen zur kutanen Anwendung*. Pieejams: [http://media.dav-medien.de/sample/9783769255423\\_p.pdf?v2](http://media.dav-medien.de/sample/9783769255423_p.pdf?v2)

## *Pielikumi*

### Aktīvo farmaceitisko vielu ietilpība dažādos kapsulu izmēros, mg

| Substances nosaukums      | Kapsulu izmērs |            |            |            |            |            |            |             |
|---------------------------|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
|                           | 5              | 4          | 3          | 2          | 1          | 0          | 00         | 000         |
| Paracetamols              | 130            | 180        | 240        | 310        | 420        | 540        | 75         | 1100        |
| Alumīnija hidroksīds      | 180            | 270        | 360        | 470        | 640        | 820        | 1140       | 1710        |
| Askorbīnskābe             | 130            | 220        | 310        | 400        | 520        | 700        | 980        | 1420        |
| Acetilsalicilskābe        | 65             | 130        | 195        | 260        | 325        | 490        | 650        | 975         |
| Bismuta subnitrāts        | 120            | 250        | 400        | 550        | 650        | 800        | 1200       | 1750        |
| Kalcija karbonāts         | 120            | 200        | 280        | 350        | 460        | 600        | 790        | 1140        |
| Kalcija laktāts           | 110            | 160        | 210        | 260        | 330        | 460        | 570g       | 800         |
| Ciete                     | 130            | 200        | 270        | 340        | 440        | 580        | 800        | 1150        |
| <b>Glikoze</b>            | <b>140</b>     | <b>210</b> | <b>280</b> | <b>350</b> | <b>460</b> | <b>600</b> | <b>850</b> | <b>1250</b> |
| Nātrija hidroģēnkarbonāts | 130            | 260        | 325        | 390        | 510        | 715        | 975        | 1430        |

## Želatīna kapsulās pildīta pulvera standartizētas receptes priekšraksta aprēķinu paraugs

**Rp.: Pulv. Calcii carbonas 50 mg N 100**

Aprēķins:

- 1) Aprēķina kopējo kalcija karbonāta masu uz 100 kapsulām:  
 $50 \text{ mg} \times 100 \text{ gab} = \mathbf{5000 \text{ mg}}$  (5,0 g) kalcija karbonāta
- 2) Izvēlas kapsulas izmēru:  
Piemēram, izvēlas **Nr. 3**
- 3) Nosaka ietilpības intervālu pēc glikozes tabulā:  
Max: 280 mg  
Min:  $280 \times 75\% = 210 \text{ mg}$   
Intervāls: **280 mg – 210 mg**
- 4) Izvēlas “mērķa masu”  
Nr. 3 mērķa masa, piemēram, **250 mg**
- 5) Aprēķina kopējo vielu masu uz 100 kapsulām:  
 $250 \text{ mg} \times 100 = 25\,000 \text{ mg}$  (25,0 g) (aktīvā viela + glikoze)
- 6) Aprēķina glikozes masu uz 100 kapsulām:  
 $25\,000 \text{ mg} - 5\,000 \text{ mg} = 20\,000 \text{ mg}$  (20,0 g) (glikoze)

Priekšraksts:

Nosver 5,0 g kalcija karbonāta un 20,0 g glikozes. Ietrin piestas poras ar nelielu daudzumu glikozes, pievieno piestā 5,0 g kalcija karbonāta, saberž un pa daļām pievieno visu glikozes daudzumu, katru reizi saberžot vielas, līdz izveidojas viendabīga pulvera masa. Sagatavo manuālo kapsulēšanas mašīnu, uzstāda atbilstoši Nr. 3 kapsulām. Mašīnā ievieto 100 cietās želatīna kapsulas, atver tās un uzsāk pulvera masas pildīšanu ar kracera un preses palīdzību. Presējot pulveri kapsulās, sapilda visu sagatavoto pulvera masu; ieteicams presēt ne vairāk kā 3 reizes. Ar mašīnas palīdzību aiztaisa kapsulas un izber gatavo produkciju traukā. Aplūko kapsulas, vai visas veselas, bez būtiskām deformācijām, noslauka tās un noformē.

**Kontroles talons:**

*Calcii carbonatis* 5,0

*Glucosum* 20,0

Cietās želatīna kapsulas Nr. 3  $\times$  100 gab. kop. pulv. masa = 25,0 g

1 kapsulas masa 0,25 g  $\times$  100 caps.

## Standartizētas receptes priekšraksta paraugs

|   |                 |   |        |
|---|-----------------|---|--------|
| <b>APTEKAS NOSAUKUMS</b>  |                 |  |        |
| <b>STANDARTRECEPETES PRIEKŠRAKSTS<br/>ZĀĻU IZGATAVOŠANAI</b>                |                 |   |        |
| <b>I</b>  |                 | Identifikācijas numurs:   |        |
| Zāļu formas pilns nosaukums, stiprums, daudzums, zāļu forma                 |                 |   |        |
| <b>Sol. Ac. ascorbinici 2% - 500 ml</b><br>Iekšķīgi lietojams ūdens šķīdums |                 |   |        |
| <b>Izejvielas</b>   | <b>Daudzums</b> |   |        |
| <i>Ac. ascorbinicum</i>   | <i>10,0</i>     |   |        |
| <i>Aq. purificata</i>   | <i>500 ml</i>   |   |        |
| <b>Derīguma termiņš:</b>  |                 |   |        |
| 10 dienas   |                 |   |        |
| <b>Uzglabāšanas apstākļi:</b>   |                 |   |        |
| Uzglabāt 5 - 25 °C  |                 |   |        |
| <b>Informācija par iepakojumu:</b>  |                 |   |        |
| Tumša stikla pudele ar skrūvējamu korķi (500 ml)                            |                 |   |        |
| <b>Aprīkojums:</b>  |                 |   |        |
| Stāvkolba, cilindrs, stikla spieķītis, piltuve, dubultmarle, sviri          |                 |   |        |
| Datiparizstrādi   | Vārds, Uzvārds  | Paraksts  | Datums |
| Sagatavoja  |                 |   |        |
| Apstiprināja  |                 |   |        |



## APTIEKAS NOSAUKUMS

### STANDARTRECEPETES PRIEKŠRAKSTS ZĀĻU IZGATAVOŠANAI



#### Zāļu formas pagatavošanas kārtība:


- Sausā viela mazāk kā 5%
- Šķīdumu gatavo, izmantojot masas-tilpuma metodi;
- Cilindrā nomēra 500 ml attīrīta ūdens un ielej to stāvkolbā;
- Nosver 10 g askorbīnskābes un izšķīdina ūdenī stāvkolbā;
- Kārtīgi samaisa ar stikla spieķīti;
- Pagatavoto šķīdumu izkāš caur dubultmarles slāni izsniedzamajā traukā.

#### Kvalitātes kontrole:


- Organoleptiski: Bezkrāsains, caurspīdīgs šķīdums. Bez specifiskas smaržas.
- Kvantitatīvi: Ņem 0,5 ml askorbīnskābes šķīduma, pievieno pilienu reaģenta fenolftaleīna, titrē ar 0,1 N NaOH līdz titrējamais šķīdums nokrāsojās koši rozā krāsā.
- Piemērs rezultāta aprēķināšanai (rezultātam jāiekļaujas robežā [1,9 %-2,1 %])


$$\frac{0,57 \cdot 0,0176 \cdot 100}{0,5} = 2,00 \%$$

| Datiparizstrādi | Vārds, Uzvārds | Paraksts | Datums |
|-----------------|----------------|----------|--------|
| Sagatavoja      |                |          |        |
| Apstiprināja    |                |          |        |

| <p style="text-align: center;"><b>APTIEKAS NOSAUKUMS</b></p> <hr/> <p style="text-align: center;"><b>STANDARTRECEPETES PRIEKŠRAKSTS<br/>ZĀĻU IZGATAVOŠANAI</b></p>   |  |                 |                |             |        |                 |            |         |  |              |  |  |  |
|--|---|-----------------|----------------|-------------|--------|-----------------|------------|---------|--|--------------|--|--|--|
| <p><b>Informācija par marķējumu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etiķetes paraugs</li> </ul>  |   |                 |                |             |        |                 |            |         |  |              |  |  |  |
| <div style="border: 1px solid gray; border-radius: 15px; padding: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p style="text-align: center; margin: 0;"><b>Aptiekas kontaktinformācija</b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Rec. nr.</td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">Izgatavots:</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Kvīts</td> <td style="border: none; text-align: center;"><b>IEKSKĪGI</b></td> <td style="border: none;">Der. līdz:</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">An. nr.</td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table> <p style="font-size: small; margin: 5px 0;">Glabāt istabas temperatūrā. Glabāt bērniem nepieejamā vietā.</p> <p style="text-align: center; margin: 10px 0;"><b>Sol. Ac. ascorbinici 2% - 500 ml</b></p> <p style="margin: 0;">D.S</p> </div> |   | Rec. nr.        |                | Izgatavots: | Kvīts  | <b>IEKSKĪGI</b> | Der. līdz: | An. nr. |  |              |  |  |  |
| Rec. nr.   |   | Izgatavots:     |                |             |        |                 |            |         |  |              |  |  |  |
| Kvīts  | <b>IEKSKĪGI</b>   | Der. līdz:      |                |             |        |                 |            |         |  |              |  |  |  |
| An. nr.  |   |                 |                |             |        |                 |            |         |  |              |  |  |  |
| <p><b>Atsauces:</b></p>  |   |                 |                |             |        |                 |            |         |  |              |  |  |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Datiparizstrādi</th> <th style="width: 25%;">Vārds, Uzvārds</th> <th style="width: 25%;">Paraksts</th> <th style="width: 25%;">Datums</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sagatavoja</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Apstiprināja</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>  |   | Datiparizstrādi | Vārds, Uzvārds | Paraksts    | Datums | Sagatavoja      |            |         |  | Apstiprināja |  |  |  |
| Datiparizstrādi  | Vārds, Uzvārds  | Paraksts        | Datums         |             |        |                 |            |         |  |              |  |  |  |
| Sagatavoja   |   |                 |                |             |        |                 |            |         |  |              |  |  |  |
| Apstiprināja   |   |                 |                |             |        |                 |            |         |  |              |  |  |  |

## Standartizētas receptes priekšraksta parauga veidlapa

|  |                 |   |        |
|--|-----------------|---|--------|
| <b>APTEIKAS NOSAUKUMS</b>                                    |                 |  |        |
| <b>STANDARTRECEPETES PRIEKŠRAKSTS<br/>ZĀĻU IZGATAVOŠANAI</b> |                 |   |        |
|  |                 | Identifikācijas numurs:   |        |
| Zāļu formas pilns nosaukums, stiprums, daudzums, zāļu forma  |                 |   |        |
|  |                 |   |        |
| <b>Izejvielas</b>  | <b>Daudzums</b> |   |        |
|  |                 |   |        |
|  |                 |   |        |
|  |                 |   |        |
|  |                 |   |        |
| <b>Derīguma termiņš:</b>                                     |                 |   |        |
|  |                 |   |        |
| <b>Uzglabāšanas apstākļi:</b>                                |                 |   |        |
|  |                 |   |        |
| <b>Informācija par iepakojumu:</b>                           |                 |   |        |
|  |                 |   |        |
| <b>Aprīkojums:</b>   |                 |   |        |
|  |                 |   |        |
| Dati par izstrādātāju  | Vārds, Uzvārds  | Paraksts  | Datums |
| Sagatavoja   |                 |   |        |
| Apstiprināja   |                 |   |        |

|  |                       |   |               |
|--|-----------------------|---|---------------|
| <b>APTIEKAS NOSAUKUMS</b>                                    |                       |  |               |
| <b>STANDARTRECEPETES PRIEKŠRAKSTS<br/>ZĀĻU IZGATAVOŠANAI</b> |                       |   |               |
| <b>Zāļu formas pagatavošanas kārtība:</b>                    |                       |   |               |
|  |                       |   |               |
| <b>Kvalitātes kontrole:</b>                                  |                       |   |               |
|  |                       |   |               |
| I  |                       |   |               |
| <b>Datiparizstrādi</b>                                       | <b>Vārds, Uzvārds</b> | <b>Paraksts</b>   | <b>Datums</b> |
| Sagatavoja   |                       |   |               |
| Apstiprināja   |                       |   |               |

At  
Gc

## Ieraksta par zāļu izgatavošanu paraugs

| APTEIKAS NOSAUKUMS   |          |            | IERAKSTS PAR ZĀĻU IZGATAVOŠANU    |              |                   |             |             |
|--|----------|------------|-----------------------------------|--------------|-------------------|-------------|-------------|
| Atsauce uz standartreceptes identifikācijas numuru: _____  |          |            | Datums: _____                     |              |                   |             |             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptes nr.: _____</li> <li>• Pacienta dati:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vārds: _____</li> <li>○ Uzvārds: _____</li> <li>○ Cita informācija: _____</li> </ul> </li> </ul>   |          |            |                                   |              |                   |             |             |
| Zāļu formas nosaukums, stiprums, daudzums: _____   |          |            | Sol. Ac. ascorbinici 2% - 500 ml  |              |                   |             |             |
| Zāļu forma: _____  |          |            | Iekšķīgi lietojams ūdens šķīdums  |              |                   |             |             |
| Recepte:   |          |            | Receptē izmantoto izejvielu dati: |              |                   |             |             |
| Izejvielas   | Daudzums | Mērvienība | Paņemtais daudzums ar aprēķinu    | Sērijas nr.: | Derīguma termiņš: | Izgatavoja: | Kontrolēja: |
| Ac. ascorbinicum   | 10,0     | g          |                                   |              |                   |             |             |
| Aq. purificata   | 500      | ml         |                                   |              |                   |             |             |
| Kopējais daudzums: _____   |          |            |                                   |              |                   |             |             |
| Informācija par izmantoto iepakojumu: _____  |          |            |                                   |              |                   |             |             |
| Atzīme par pagatavošanas kārtību:  |          |            |                                   |              |                   |             |             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Cilindrā nomēra 500 ml attīrīta ūdens un ielej to stāvkolbā</li> <li>&gt; Nosver 10 g askorbīnskābes un izšķīdina ūdenī stāvkolbā</li> <li>&gt; Kārtīgi samaisa ar stikla spieķīti</li> <li>&gt; Pagatavoto šķīdumu izkāš caur dubultmarles slāni izsiedzamajā traukā</li> </ul> |          |            |                                   |              |                   |             |             |
| Kvalitātes kontrole: _____   |          |            |                                   |              |                   |             |             |
| Izgatavoja: _____  |          |            |                                   |              |                   |             |             |
| Kontrolēja: _____  |          |            |                                   |              |                   |             |             |

## Iekšķīgi lietojamo suspensiju pagatavošana

***Rp.: Susp. Oseltamiviri 15 mg/ml – 100 ml***

**Ja pieejama tīra aktīvā zāļu viela:**

Aprēķins:

- 1) Aprēķina kopējo aktīvās zāļu vielas daudzumu:

$$15 \text{ mg} \times 100 \text{ ml} = 1,5 \text{ g (oseltamivira substance)}$$

- 2) Ūdens daļa – var būt, var nebūt. Atkarībā no zāļu vielas, kā arī izvēlēta pamata īpašībām uz 100 ml var pievienot līdz 30 ml H<sub>2</sub>O. Pieņemsim, ka šajā gadījumā var pievienot 30 ml ūdens, jo tas ietaupīs suspensijas pamatu.

Priekšraksts:

- Cilindrā nomēra 30 ml attīrīta ūdens.
  - Iepriekš nosvērtus 1,5 g oseltamivira saberž piestā ar snīpi līdz viendabīgam pulverim.
  - Piestā pievieno nedaudz suspensijas pamata un berž, līdz izveidojas viendabīga pasta.
  - Pievieno vēl nedaudz suspensijas pamata un ūdens no cilindra, saberž; šo soli atkārto vairākas reizes.
  - Pārnes piestas saturu graduētā mērtraukā.
  - Ar atlikušo ūdeni no cilindra izskalo piestu un pārnes graduētā mērtraukā.
  - Uzpilda ar suspensijas pamatu līdz vajadzīgajam tilpumam.
  - Kārtīgi samaisa ar stikla spieķīti.
  - Pārnes izsniedzamajā traukā un saskalo.
- Ievieto kakla adapteri, aizskrūvē un noformē.**

Iepakojšana un uzglabāšanas apstākļi:

- Tumša stikla pudele ar skrūvējamu korķi (125 ml).
- Pudeles kaklā ievietots p/o šļirces adapteris.
- Uzglabāt 2–8 °C.

Derīguma termiņš:

- 90 dienas (*no Fagron datubāzes*)

Signāletīķetes:

- Pirms lietošanas saskalot!

Kontroles talons:

*Osetamivirum* 1,5 mg

*Aq. purific.* 30 ml

*Sir. SyrSpend SF PH4 Cherry ad* 100 ml

Kop. tilp. = 100 ml

Etikete:

***Susp. Osetamiviri 15 mg/ml – 100 ml***

2–8 °C

Pirms lietošanas saskalot!

Izsniedza:

Analīzes nr.:

Datums:

Derīgs līdz:

***Rp.: Susp. Osetamiviri 15 mg/ml – 100 ml***

**Ja aktīvā zāļu viela jāņem no kapsulām**

Aprēķins:

- 1) Aprēķina nepieciešamo kapsulu skaitu (piemēram, kapsulas *Osetamvir* 75 mg)  
 $15 \text{ mg} \times 100 \text{ ml} = 20 \text{ gab. (oseltamivira kapsulas) } 75 \text{ mg}$
- 2) Ūdens daļa – var būt, var nebūt. Atkarībā no zāļu vielas, kā arī izvēlētā pamata īpašībām uz 100 ml var pievienot līdz 30 ml H<sub>2</sub>O. Pieņemsim, ka šajā gadījumā var pievienot 30 ml ūdens, jo tas ietaupīs suspensijas pamatu.

Priekšraksts:

- Cilindrā nomēra 30 ml attīrīta ūdens.
- Atver un izber piestā ar snīpi 20 oseltamivira kapsulu saturu, saberž līdz viendabīgam pulverim.
- Piestā pievieno nedaudz suspensijas pamata un berž, līdz izveidojas viendabīga pasta.
- Pievieno vēl nedaudz suspensijas pamata un ūdens no cilindra, saberž; šo soli atkārto vairākas reizes.
- Pārnes piestas saturu graduētā mērtraukā.
- Ar atlikušo ūdeni no cilindra izskalo piestu un pārnes graduētā mērtraukā.
- Uzpilda ar suspensijas pamatu līdz vajadzīgajam tilpumam.
- Kārtīgi samaisa ar stikla spieķīti.

- Pārnes izsniedzamajā traukā un saskalo.
- Ievieto kakla adapteri, aizskrūvē un noformē.

#### **Iepakošana un uzglabāšanas apstākļi:**

- Tumša stikla pudele ar skrūvējamu korķi (125 ml).
- Pudeles kaklā ievietots p/o šļirces adapteris.
- Uzglabāt: 2–8 °C

#### Derīguma termiņš:

- 90 dienas (no *Fagron* datubāzes)

#### Signāletīketes:

- Pirms lietošanas saskalot!

#### Kontroles talons:

Caps. Oseltamivir 75 mg × 20 gab.

Aq. purific. 30 ml

Sir. SyrSpend SF PH4 Cherry ad 100 ml

Kop. tilp. = 100 ml

#### Etīkete:

***Susp. Oseltamiviri 15 mg/ml – 100 ml***

2–8 °C

Pirms lietošanas saskalot!

Izsniedza:

Analīzes nr.:

Datums:

Derīgs līdz:

***Rp.: Susp. Omeprazoli 5 mg/ml – 100 ml***

**Ja pieejama tīra aktīvā zāļu viela**

#### Aprēķins:

1) Aprēķina kopējo aktīvās zāļu vielas daudzumu:

$$\underline{5 \text{ mg} \times 100 \text{ ml}} = 0,5 \text{ g (omeprazola substance)}$$

#### Priekšraksts:

- Šoreiz viskozo pamatu neveido sīrups, bet gan speciāls pulveris, kam jāpievieno ūdens.



- *Syrspend SF Alka* pulveri izmanto omeprazola, esomeprazola, furosemīda suspensijām, jo to stabilitātei nepieciešama bāziska vide.
- Uz 100 ml vienmēr ņem 6,3 g pulvera (pēc *Fagron* datubāzes).
- Šoreiz ūdens *ad*.
- Iepriekš nosvērtus 0,5 g omeprazola ieber piestā.
- Nosver 6,3 g pulv. *Syrspend SF Alka*, pakāpeniski pievieno piestā un samaisa.
- Pulveru masu ieber graduētā mērtraukā.
- Uzpilda ar ūdeni līdz vajadzīgajam tilpumam.
- Kārtīgi samaisa ar stikla spieķīti.
- Pārnes izsniedzamajā traukā.
- Spēcīgi sakrata vairākas reizes dažādos virzienos.
- Ievieto kakla adapteri, aizskrūvē un noformē.

Iepakojšana un uzglabāšanas apstākļi:

- Tumša stikla pudele ar skrūvējamu korķi (125 ml).
- Pudeles kaklā ievietots p/o šļirces adapteris.
- Uzglabāt 2–8 °C.

Derīguma termiņš:

- 60 dienas (pēc *Fagron* datubāzes)

Signāletīķetes:

- Pirms lietošanas saskalot!

Kontroles talons:

*Omeprazolium* 0,5 g

*Pulv. Syrspend SF Alka* 6,3 g

*Aq. purific. ad* 100 ml

Kop. tilp. = 100 ml

Etīķete:

***Susp. Omeprazoli* 5 mg/ml – 100 ml**

2–8 °C

Pirms lietošanas saskalot!

Izniedza:

Analīzes nr.:

Datums:

Derīgs līdz:

***Rp.: Susp. Carvediloli 1 mg/ml – 100 ml***

**Ja aktīvā zāļu viela jāņem no tabletēm**

Aprēķins:

1) Aprēķina nepieciešamo tablešu skaitu (piemēram, tabletes *Carvedilol* 6,25 mg)

$$\frac{1 \text{ mg} \times 100 \text{ ml}}{6,25 \text{ mg}} = 16 \text{ gab. (Carvedilol tabletes) 6,25 mg}$$

2) Pieņemsim, ka šoreiz netiek pievienota ūdens daļa.

Priekšraksts:

- 16 karvedilola tabletes rūpīgi saberž piestā ar snīpi līdz viendabīgam pulverim.
- Piestā pievieno nedaudz suspensijas pamata un berž, līdz izveidojas viendabīga pasta.
- Pievieno vēl nedaudz suspensijas pamata, saberž; šo soli atkārto vairākas reizes.
- Pārnes piestas saturu graduētā mērtraukā.
- Uzpilda ar suspensijas pamatu līdz vajadzīgajam tilpumam.
- Kārtīgi samaisa ar stikla spieķīti.
- Pārnes izsniedzamajā traukā un saskalo.
- Ievieto kakla adapteri, aizskrūvē un noformē.

Iepakošana un uzglabāšanas apstākļi:

- Tumša stikla pudele ar skrūvējamu korķi (125 ml).
- Pudeles kaklā ievietots p/o šļirces adapteris.
- Uzglabāt 15–25 °C.

Derīguma termiņš:

- 90 dienas (pēc *Fagron* datubāzes).

Signāletīķetes:

- Pirms lietošanas saskalot!

Kontroles talons:

*Tbl. Carvedilol* 6,25 mg × 16 gab.

*Sir. SyrSpend SF PH4 Cherry ad* 100 ml

Kop. tilp. = 100 ml

Etīķete:

***Susp. Carvediloli 1 mg/ml – 100 ml***

Pirms lietošanas saskalot!

Izsniedza:

Analīzes nr.:

Datums:

Derīgs līdz:

### **Suspensiju kvalitātes pārbaude**

- Kvalitātes kontrole.
- Pieļaujama masas zudums  $\pm 10\%$  no kopējā tilpuma.
- Organoleptiski: viendabīga, balta suspensija, bez smaržas, neveido lielas daļiņas vai aglomerātus, viegli saskalojama.
- pH 4,0–5,0 (izņemot omeprazolu, esomeprazolu, furosemīdu).