ГБОУ ВПО ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ

МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии

КУРСОВАЯ РАБОТА

по теме «Вода для инъекций»

Волгоград 2015

Оглавление

Введение

. Экспериментальная часть

.1 Характеристика конечной продукции производства

.2 Химическая схемы производства

.3 Технологическая схема производства

.4 Аппаратурная схема производства

. Характеристика продукта

. Технологический процесс производства

.1 ВР 1.1 Подготовка помещений

.2 ВР 1.2 Подготовка оборудования

.3 ВР 1.3 Подготовка персонала

.4 ВР 2.1 Подготовка ампул

.5 ВР 2.1 Подготовка растворителя

.6 ВР 2.3 Подготовка фильтров

.7 ТП 1.1 Наполнение ампул

.8 ТП 1.2 Запайка ампул

.9 ТП 1.3 Проверка качества запайки

.10 ТП 2.1 Стерилизация

.11 ТП 2.2 Проверка герметичности ампул

.12 ТП 3 Стандартизация

.13 ТП 4 Этикетирование

. УМО Упаковка, маркировка

. Переработка и обезвреживание отходов производства

.1 Контроль производства

.2 Охрана труда и техники безопасности, пожарная безопасность, производственная санитария и условия труда работников

. Охрана окружающей среды

. Перечень производственных инструкций

. Информационные материалы

Список литературы

Введение

В процессе приготовления жидких лекарственных форм всегда применяется растворитель, который способен растворять различные вещества, то есть образовывать с ними растворы. Одним из растворителей в медицинской практике является воду для инъекций.

Объект исследования - вода для инъекций.

Предмет исследования - требования к качеству, анализ метода получения и использования воды на примере аптечного предприятия.

На предприятиях фирм "Крист А. Г." и "Хофман Ла-Рош" (Швейцария) была разработана и внедрена в производство технологическая схема получения особо чистой воды для фармацевтической промышленности (Reider В.Р., Bruch М.). В качестве исходного использовали городскую водопроводную воду без предварительной очистки. После деионизации вода подается на установку обратного осмоса с использованием фильтрующих элементов из пористых волокон или спиральных элементов. Полученный концентрат с 90% устранением растворенных веществ подвергается УФ-облучению, микробном обеззараживанию в ионообменника смешанного типа до получения воды, соответствующей стандарту. Далее вода фильтруется через стерилизующие фильтры с диаметром пор 0,22 мкм. Достижения оптимальных условий функционирования отдельных компонентов установки и повышения продолжительности срока службы стерилизующих фильтров позволило снизить стоимость полученной воды на 20%.G. C., Parise P. L. предложили комбинированную установку, имеет модуль обратного осмоса и установку непрерывной деионизации воды. Как показали результаты исследований, при такой комбинации получают особо чистую воду без применения химической регенерации и ионообменной обработки. Последние разработки в технологии непрерывной деионизации позволяют выводить растворенный углекислый газ без предварительного определения кислотно-основного показателя. Существующая комплексная система позволяет получать воду с низким содержанием микроорганизмов и пирогенов.

При подготовке особо чистой воды Nebel С. показал необходимость использования озона для дезинфекции деионизирующеого слоя и самой деионизированной воды. Гранулированный активированный уголь и деионизирующий слой в некоторых случаях способствуют росту микроорганизмов и одно УФ-облучение не может обеспечить полную стерилизацию обрабатываемой воды. Было установлено, что обработка образцов воды озоном в концентрации И2, 5 мг / л дает нулевой показатель наличия микроорганизмов в полученной воде. Далее обработанную воду деозонируют УФ-облучением.К. было показано, что при разработке компонентов установок для получения особо чистой воды для фармацевтической промышленности, включающие устройства ионообменной обработки и установки обратного осмоса, необходимо включать технологические стадии дезинфекции систем обратного осмоса с последующим выводом озона и углекислого газа из воды.

Хаяси Акио (Япония) показал возможность получения особо чистой воды, соответствующей требованиям Британской фармакопеи. Обрабатываемая вода (объем 35 л) после прохождения через деионизатор поступала в кварцевый облучатель и обрабатывалась УФ-светом с одновременным пропусканием потока озона в течение 20 минут. Испытания показали соответствие воды существующим нормам, возможность выводить из нее при применении этого метода микроорганизмы, пирогены и химические примеси.

На западе только XXI фармакопея США позволяет получать воду для инъекций с использованием обратного осмоса с применением специального оборудования. В качестве такого в настоящее время используются: трехстадийная установка "Osmocarb" (Англия) с автоматической регулировкой работы, проводит тонкую очистку методом обратного осмоса, деминерализатора "ELGAMAT DUO ИИарисИ8" (Англия), что обессоливает воду методом ионного обмена, и др. Ультрафиолетовые модули выпускают зарубежные фирмы, такие как "Asahi Chemical" (Япония), "Hoffmann La-Roche" (Швейцария), "Еlа" (Великобритания) и др.

1. Экспериментальная часть

.1 Характеристика конечной продукции производства

Основным документом в нашей стране, регламентирующим требования к воде для фармацевтических целей на настоящий момент является ФС 42-2620-97 "Вода для инъекций".

Также имеются фармакопейные статьи на воду как готовую продукцию: ФС 42-213-96 "Вода для инъекций в ампулах" и ФС 42-2998-99

К воде для инъекций предъявляются следующие требования: вода для инъекций должна пройти все испытания, как и "Aqua destillata". Кроме того, проверяют на отсутствие пирогенности. Вода для инъекций применяется свежедистиллированная.

Для приготовления инъекционных растворов на воде, лишенной углекислоты, воду кипятят непосредственно после дистилляции в течение 30 минут.

Хранения. В асептических условиях. Вода пригодна к употреблению в течение не более 24 часов.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса. рН 5,0-6,8.

Кислотность или щелочность. К 10 мл воды прибавляют 1 каплю раствора метилового красного; появляется желтое окрашивание, переходящее в розовое от добавления не более 0,05 мл 0,01 Н, раствора соляной кислоты.

Сухой остаток.100 мл воды выпаривают досуха и сушат при 100-105° до постоянного веса. Остаток не должен превышать 0,001%,

Вещества, восстановители.100 мл воды доводят до кипения, добавляют 1 мл 0,01 Н. раствора перманганата калия и 2 мл разбавленной серной кислоты, кипятят 10 минут; розовая окраска воды должно сохраниться.

Угольный ангидрид. При взбалтывании воды с равным объемом известковой воды в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение 1 часа.

Нитраты и нитриты. К 5 мл воды осторожно доливают 1 мл раствора дифениламин; не должно появляться голубого окраса.

Аммиак 10 мл воды не должны содержать аммиака более 1 мл эталонного раствора, разбавленного водой до 10 мл (не более 0,00002% в препарате). Вода не должна давать реакций на хлориды, сульфаты, кальции и тяжелые металлы.

.2 Химическая схемы производства

За исходную воду принимается вода очищенная.

Схема 1. заключается в одном процессе - дистилляции. Выбор схемы является наилучшим. Дистилляция, как метод получения воды для инъекций рекомендуется всеми международными организациями, курирующими производство лекарственных средств <http://coolreferat.com/Лекарственные\_средства>.

Схема 2. включает процесс обратного осмоса.

Обратный осмос. На стадии обратного осмоса вода очищается от органических соединений и солей. Удаление примесей происходит за счет пропускания воды через полупроницаемую мембрану при давлении, превышающем осмотическое. Для увеличения эффективности процесса используется тангенциальная подача воды к поверхности мембраны при рециркуляции. Оборудование представляет собой системы мембран. Мембраны имеют размеры пор 0,0005 - 0,001 мкм.

Контроль систем обратного осмоса осуществляется измерением удельной электрической проводимости воды на выходе из системы.

На практике это реализуется в использовании двухступенчатой установки обратного осмоса. Получение воды для инъекций методом обратного осмоса не требует больших капитальных затрат. Недостатками этого метода является продолжительность времени обработки воды, высокие требования к мембранам и большие отходы воды.

Схема 3. включает комплекс процессов: деионизация, фильтрация через фильтр с диаметром отверстий 0,22 мкм.

Исходная вода для схемы 3. должна быть приготовлена по схемам:

а) включает следующие процессы: грубая фильтрация, умягчение, фильтрация через угольный фильтрдистилляция.

Грубая фильтрация позволяет удалять из воды частицы размером более SO-100 мкм. В качестве оборудования для грубой фильтрации используются фильтры с песчаной набивкой. Выбор сорта песка зависит от результатов анализа воды с учетом сезонных изменений. Фильтр периодически промывается. Исправность фильтра контролируется разностью давления воды до и после фильтра.

Умягчение позволяет понизить жесткость воды за счет удаления ионов кальция и магния. Умягчение позволяет значительно снизить содержание ионов перед подачей воды для очистки на ионообменники и мембраны обратного осмоса.

В качестве оборудования на этой стадии могут служить автоматические умягчители, работающие на принципе замены ионов кальция и магния ионами натрия. Умягчители периодически регенерируются раствором хлорида натрия. Исправность работы умягчителя можно контролировать периодическим измерением жесткости воды на входе и на выходе.

Первым промышленным способом устранения солей жесткости был содово-известковый, суть которого заключается в проведении следующих основных уравнений реакций:

Ca(HCO3)2+Ca(OH)2>v2CaCO3+2H2O;2+Na2CO3>vCaCO3+2NaCl;4+Ca(OH)2>vCaSO4+Mg(OH)2;

CaSO4+Na2CO3>vCaCO3+Na2SO4.

Содово-известковый метод имеет то преимущество, что отходами процесса умягчения являются шламы, образующиеся почти в строго стехиометрическом количестве и легко утилизируемые в хозяйстве. Вторым существенным преимуществом является сопутствующая умягчению глубокая очистка воды от многих органических и минеральных грубодисперсных примесей. Недостатками метода является громоздкость производства и недостаточно глубокое удаление солей жесткости. Остаточной содержание их в умягченной воде, как правило, не бывает менее 0,5 мг-экв/л. Примерно такой же концентрации достигает и гидратная щелочность воды.

С открытием синтеза ионитов с большой обменной емкостью содово-известковый метод при необходимости получения относительно небольших количеств умягченной воды был практически вытеснен ионообменным:

RNa+Ca(HCO3)2-R2Ca+2NaHCO3;

2RNa+Mg(HCO3)2-R2Mg+2NaHCO3;

2RNa+CaCl2-R2Ca+2NaCl;

RNa+MgSO4-R2Mg+Na2SO4.

Регенерация катионита, т.е. перевод его в натриевую форму, производится пропусканием через слой сорбента 6-10%-ного раствора поваренной соли с последующей отмывкой водой:

2Ca+2NaCl>2RNa+CaCl2.

Но для регенерации требуется расход поваренной соли, превышающий стехиометрический в 3-5 раз. В своё время на это не обращали внимания, так как удобство метода и его экономические показатели в сравнении с содово-известковым с лихвой перекрывали повышенные затраты такого дешевого реагента как поваренная соль.

В настоящее время запрещён сброс в водотоки сточных вод с минерализованностью, превышающей 1 г/л. Это исключает применение ионообменного метода умягчения в его первоначальном варианте. Выход из положения нашли в использовании содово-щелочного метода очистки, но уже не воды, а регенерата ионообменных установок. Этот процесс описывается реакциями:

2+Na2CO3>vCaCO3+2NaCl;2+2NaOH>vMg(OH)2+2NaCl.

Для полного осаждения магния требуется небольшой избыток щелочи. После освобождения от выпавшего осадка и фильтрования раствор хлористого натрия может быть снова использован для регенерации. Избыточную щелочность нейтрализуют соляной кислотой.

Вода, умягченная с помощью ионитов, отличается от воды после содово-известкового умягчения, так как в ней сохраняются анионы угольной кислоты. Гидрокарбонат натрия в процессе гидролиза в парогенераторах превращается сначала в соду, а затем в щелочь. Их устраняют путем Н-катионирования, т.е. пропуская часть умягченной воды через катионит, отрегенерированный раствором кислоты. При этом происходит реакция:

RH+CaCl2>R2Ca+2HCl.

Очевидно, что через катионит в Н-форме необходимо пропустить такую часть обрабатываемой воды, чтобы выделившегося количества сильных кислот было достаточно для разрушения присутствующих в воде гидрокарбонатов по реакции:

NaHCO3+HCl>NaCl+H2O+CO2.

Преимущество совмещения Na- и Н-катионирования заключается в частичной обессоливании воды за счет обмена ионов Ca2+, Mg2+, Na+ на ионы водорода.

В отличие от содово-известкового метода при ионообменном умягчении глубина процесса зависит от ряда регулируемых факторов, а в первую очередь от глубины регенерации ионитов.

Умягчение воды - один из наиболее надежных методов её предварительной очистки перед подачей на электродиализные ионы обратноосмотические аппараты, производящие частичную деминерализацию. Умягчение воды предотвращает опасность выпадения на поверхности мембран осадков карбоната или сульфата кальция, снижающих селективность мембран и эффективность опреснения воды.

Фильтрация через угольный фильтр позволяет снизить концентрацию органических веществ и хлора.

Используются стандартные патронные фильтры с активированным углем. Исправность фильтра контролируется разностью давления воды до и после фильтра.

При выборе этой схемы требуются большие капитальные затраты. Расход энергоносителей значительно больше, чем в других вариантах. Выбор схемы может быть целесообразен в случае, если предприятие уже имеет в наличии свободный дистиллятор и достаточное количество промышленного пара.

б) включает следующие процессы: подогрев и термостатирование, грубая фильтрация, умягчение, фильтрация через угольный фильтр, фильтрация через фильтр с диаметром отверстий 3 мкм, обратный осмос. Данная схема наиболее оптимальна. При этом не требуются большие капитальные затраты. Оборудование не требует частой регенерации. Эксплуатационные расходы невысоки.

Выбор схемы позволяет экономить как капитальные, так и эксплутационные затраты.

В промышленных условиях воду для инъекций получают из деминерализованной воды, т.е. освобожденной от нежелательных катионов и анионов. Для получения апирогенной воды необходимо удалить микроорганизмы и пирогенные вещества - это продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов, микробные клетки будут удаляться при перегонке в виде капельной фазы, что проводиться разными способами :

. например, центробежный способ улавливания капельной фазы в аквадистилляторе;

. в термокомпрессионном аквадистилляторе капельная фаза испаряется на стенках трубок испарителя;

. в трехступенчатом горизонтальном аквадистилляторе - капельная фаза удаляется из пара в верхней части каждого корпуса барботируется через ситчатую тарелку с постоянным слоем проточной апирогенной воды

1.3 Технологическая схема производства

Рис. 1

1.4 Аппаратурная схема производства

Рис. 2 Установки получения воды для инъекций (WFI)

Рис. 3 Дистилляционный аппарат И-ДПЭ 4-3: 1 - варочный котелок с холодильником, сливной и сбросной трубами; 2 - крышка с контактной доской и зажимами; 3 - электродное отопление; 4 - вкладыш дефлегматора; 5 - обесшламывающий сборник; 6 - электрод для отвода тока замыкания на землю

Аквадистиллятор «Финн - аква»

Принцип работы: деминерализованная вода подается через регулятор давления (1) в конденсатор - холодильник (2) ,проходит теплообменники камер (3), нагревается в зону испарения (5). Здесь вода нагревается с помощью системы трубок, обогреваемых паром изнутри, до кипения. Создается интенсивный поток пара, который направляется во второй корпус, а капли с помощью центробежной силы прислоняются к стенкам и стекают вниз. Корпус 1 обогревается техническим паром, который выводится в линию технического конденсата.

Избыток деминерализованной воды через трубку (6) подается из корпуса (1) в корпус (2) и (3).Вода из корпуса 2 по трубе 7 и корпуса 3 по трубе 8 поступает в холодильник - конденсатор (2), а потом в специальный теплообменник для дистиллята 9 , где температура 80-95 С. Воду проверяют на качество, если не соответствует, то выбрасывают.

Преимущества перед другими аквадистиляторами:

) образующемуся потоку пара придают спиралеобразное вращательное движение с большой скоростью, за счет центробежной силы капли прижимаются к стенкам аппарата и стекают в нижнюю часть испарителя;

) в установке питающая вода подается снизу вверх;

) дистиллят охлаждается в теплообменнике 9 до температуры 80-90С, что предотвращает рост микроорганизмов.

Условные обозначения: 1- регулятор давления; 2- конденсатор-холодильник; 3 - теплообменники трех корпусов камер предварительного нагрева; 4- парозапорное устройство линии технического конденсата; 5- система трубок теплообменников (зона испарения); 6 - трубы для подачи избытка воды в испаритель следующего корпуса; 7-труба для слива конденсата в конденсатор-холодильник; 8 - труба для поступления вторичного пара в холодильник 2; 9 - специальный теплообменник для дистиллята.

Рис. 4 Аквадистиллятор «Финн-аква».

Термокомпрессионный аквадистиллятор

Принцип работы состоит в следующем: деминерализованная вода подается в регулятор давления (4) и через регулятор уровня поступает в нижнюю часть конденсатора - холодильника (1), заполняет его межтрубное пространство и поступает в камеру предварительного нагрева (5), а из нее - в трубки испарителя (6). Здесь вода закипает и пар заполняет межтрубное пространство (2) и откачивается компрессором (3). В камере испарения создается разряжение и вода в трубках закипает. Вторичный пар в компрессоре сжимается, проходит в межтрубное пространство и нагревает воду в трубках до кипения. В межтрубном пространстве образуется конденсат, который направляется в верхнюю часть конденсатора холодильника, охлаждается и собирается в сборник дистиллята.

Трехступенчатый горизонтальный аквадистиллятор состоит из трех корпусов, может быть и более, работает на деминерализованной воде. Корпус (1) представляет собой испаритель с трубчатым паровым нагревателем (5), технический греющий пар подается в верхнюю его часть, а отработанный выводится в нижней части. Внутрь испарителя заливается нагретая в конденсаторе-холодильнике (2) вода деминерализованная до постоянного уровня и нагревается до кипения.

Рис. 5 Термокомпрессионный аквадистиллятор: 1-конденсатор - холодильник; 2-паровое пространство камеры предварительного нагрева; 3 - компрессор;4-регулятор давления деминерализованной воды; 5 - камера предварительного нагрева воды деминерализованной; 6-трубки испарителя; 7-регулятор уровня деминерализованной воды; 8-сборник дистиллята.

Пар верхней части каждого корпуса проходит через ситчатую тарелку с постоянным слоем проточной апирогенной воды (4). Барботаж способствует эффективному задержанию капель из пара. Очищенный пар поступает в нагреватель второго корпуса и нагревает воду до кипения. Вторичный пар второго корпуса барботирует через слой воды в ситчатой тарелке и поступает в нагреватель третьего. Очищенный вторичный пар третьего корпуса поступает в конденсатор-холодильник 2 - общий для всех корпусов. Капельная фаза удаляется из пара.

Преимущества аквадистиллятора объясняются тем, что вода получается достаточно хорошего качества:

) в корпусах-испарителях большая высота парового пространства;

) удаление капельной фазы производится за счет того, что вторичный пар проходит через ситчатую тарелку с постоянным слоем проточной апирогенной воды, т.е. барботаж способствует эффективному задержанию капель из пара.

Рис. 6 1 корпус - испаритель; 2- конденсатор-холодильник; 3- сборник дистиллята; 4 - ситчатая тарелка с апирогенной водой; 5 - испаритель с трубчатым паровым нагревателем; 6 - воздушный фильтр.

Рис. 7 Схема аппарата АП-2М2 для наружной мойки ампул: 1- корпус; 2 - промежуточная емкость; 3 - кассета с ампулами; 4 - душирующее устройство; 5 - крышка; 6 - рабочая емкость; 7 - система клапанов.

Рис. 8 Устройство аппарата модели АП - 30 для параконденсационной мойки ампул: 1 - емкость аппарата; 2 - крышка; 3 - пневмоцилиндр для подъема и опускания крышки; 4 - холодильник; 5 - держатель кассеты; 6 - кассета с ампулами; 7 - распылитель для подачи холодной воды в холодильник; 8 - клапаны на сливных патрубках; 9 - сборник; 10 - трубопровод подачи пара; 11- трубопровод подачи обессоленной воды; 12 - трубопровод подачи дистиллированной воды; 13 - фильтр на воздушной подушке.

Рис. 9 Термокомпрессионный аквадистиллятор

Рис. 10 Схема аппарата для наполнения ампул (модель АП-4М2): 1- корпус аппарата; 2 - крышка; 3 - кассета с ампулами; 4 - ложное дно; 5 - патрубок подачи раствора; 6 - клапан нижнего спуска; 7- бак для слива раствора из аппарата; 8- контактный вакуумманометр (наполнение аппарата); 9- контактный вакуумманометр (дозирование раствора при наполнении ампул); 10 - трубопровод подачи раствора; 11 - вакуумпровод.

Рис. 11 Устройство машины для запайки ампул с инертной средой: 1 - станина; 2- питатель для ампул; 3 - барабан для заполнения ампул инертным газом; 4- ротор; 5 - горелка; 6 - кассета для сбора запаянных ампул; 7- патрубок для отсоса продуктов горения.

Рис. 12 Устройство парового стерилизатора: 1 - корпус; 2- крышка; 3 - теплоизоляция; 4 - стерилизационная камера; 5 - клапан предохранительный; 6 - пульт управления; 7 - полка; 8 - подача острого пара.

Рис. 13 Устройство полуавтомата для маркировки ампул: 1 - корпус; 2 - регулирующее устройство; 3 - ванна; 4 - ракель; 5 - формный цилиндр; 6 - офсетный цилиндр; 7 - бункер; 8 - барабан подачи; 9 - направляющие.

Рис. 14 Вариант общей схемы водоподготовки для получения воды для фармацевтических целей

Рис. 15 линия получения, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекции

2. Характеристика продукта

Действующее веществоpro injectionibus - Вода для инъекций

Фармакологическая группа

Растворитель для приготовления лекарственнных форм для инъекций

Фармакологическое действие

Растворитель. В теле человека вода необходима для постоянных обменных процессов. В нормальных условиях вода выделяется с мочой, калом, с потом и при дыхании. Потеря жидкости с потом, при дыхании и с каловыми массами происходит независимо от введения жидкости. Поддержание адекватной гидратации требует 30-45 мл/кг/сут воды у взрослых, а у детей - 45-100 мл/кг, у грудных детей - 100-165 мл/кг.

Вода для инъекций служит для приготовления инфузионных и инъекционных растворов, обеспечивая оптимальные условия для совместимости и эффективности субстратов и воды.

Фармакокинетика

При введении постоянно чередующейся воды и электролитов поддержание гомеостаза осуществляется почками.

Показания к применению препарата

В качестве носителя или разбавляющего раствора для приготовления стерильных инфузионных (инъекционных) растворов из порошков, лиофилизатов и концентратов. Применяется с целью приготовления стерильных растворов в т.ч. для п/к, в/м, в/в введения.

Наружно для промывания ран и увлажнения перевязочного материала.

Режим дозирования

Доза и скорость введения должны соответствовать инструкциям по дозировке разводимых лекарственных средств.

Приготовление растворов лекарственных средств с использованием воды для инъекций должно производиться в стерильных условиях (вскрытие ампул, наполнение шприца и емкостей с лекарственными средствами).

Противопоказания к применению препарата

В случае, если для приготовления раствора лекарственного средства указан другой растворитель.

Особые указания

Вода для инъекций не может быть прямо введена внутрисосудисто из-за низкого осмотического давления (риск гемолиза!).

Лекарственное взаимодействие

При смешивании с другими лекарственными средствами (инфузионные растворы, концентраты для приготовления инфузии; инъекционные растворы, порошки, сухие вещества для приготовления инъекции) необходим визуальный контроль на совместимость (может иметь место фармацевтическая несовместимость).

Требования по физико-химическим показателям и микробиологической чистоте, предъявляемые к Воде для инъекций различными фармакопеями

Таблица 1

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | ФС 42-2620-97 | EP 5-ое изд. 2005 г. | BP 2004 г.  | JP 14-ое изд. 2002 г. | USP 28-ое изд. 2005 г. |
| Удельная электропроводность (УЭ) | - | 1,3 мS\*см-1 (25оС) в линии; 2,1 мS\*см-1 (25оС) в лаборатории | 1,3 мS\*см-1 (25оС) в линии; 2,1 мS\*см-1 (25оС) в лаборатории | - | 1,3 мS\*см-1 (25оС) в линии; 2,1 мS\*см-1 (25оС) в лаборатории |
| Общий органический углерод (ООУ) | - | 0,5 мг/л5) | 0,5 мг/л | 0,5 мг/л для ВДИ, полученной обратным осмосом в комбинации с ультра-фильтрацией | 0,5 мг/л |
| Микро биологическая чистота | 100 м.о./мл при отсутствии сем. Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa | 10КОЕ/ 100мл | 10КОЕ/ 100мл | 100 м.о./мл | 10КОЕ/ 100мл |
| Пирогенность | Апирогенна (биологический метод) | - | - | - | - |
| Бактериальные эндотоксины (БЭ) | 0,25 ЕЭ/мл (изменение №1), альтернативный биологическому | 0,25 ЕЭ/мл | 0,25 ЕЭ/мл | 0,25 ЕЭ/мл | 0,25 ЕЭ/мл |

Примечания:

1. Уровни корректирующих действий приведены в разделе «Получение» ФС «Вода для инъекций» («Water for injection»);

2. Уровни корректирующих действий приведены в ОФС <1231> «Вода для фармацевтических целей» («Water for pharmaceutical purposes»);

. Требования приведены в тесте ФС EP 0169 «Вода для инъекций. Требования и процедура определения аналогичны ФС USP 28-го изд. «Удельная электропроводность воды» («Water conductivity»);

. Требования приведены в ФС «Удельная электропроводность воды» («Water conductivity»);

Требования приведены в ФС «Общий органический углерод» («Total organic carbon»);

3. Технологический процесс производства

.1 ВР 1.1 Подготовка помещений

Производство стерильных лекарственных средств должно быть организовано в чистых помещениях (зонах) с воздушными шлюзами для обеспечения доступа персонала и (или) перемещения оборудования и материалов. В чистых помещениях необходимо поддерживать соответствующий уровень чистоты и подавать воздух через фильтры необходимой эффективности.

Подготовка первичной упаковки, производство и наполнение должны выполняться в отдельных чистых зонах.

Чистые помещения для производства стерильных лекарственных средств классифицируются в соответствии с требованиями к окружающей среде. Каждая производственная операция требует определенного уровня чистоты окружающей среды в эксплуатируемом состоянии.

Для обеспечения соответствия чистых помещений требованиям, предъявляемым к эксплуатируемому состоянию, их проект должен предусматривать достижение заданных классов чистоты воздуха в оснащенном состоянии.

Оснащенное состояние - состояние, в котором чистое помещение функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует.

Эксплуатируемое состояние - состояние чистого помещения, в котором технологическое оборудование функционирует в требуемом режиме с заданным числом работающего персонала.

Чистые зоны при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на четыре типа:

А - локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например: зоны наполнения, укупорки, вскрытия ампул и флаконов, соединения частей оборудования в асептических условиях;

В - зона, непосредственно окружающая зону А и предназначенная для асептического приготовления и наполнения;

С и D - чистые зоны для выполнения менее ответственных стадий производства стерильных лекарственных средств (таблица 2).

Таблица 2. Классификация зон по загрязнению воздуха частицами

|  |  |
| --- | --- |
| Тип зоны | Максимально допустимое число частиц в 1 куб. м воздуха при размере частиц, равном или большем |
|  | в оснащенном состоянии | в эксплуатируемом состоянии |
|  | 0,5 мкм | 5 мкм | 0,5 мкм | 5 мкм |
| A | 3500 | 1 | 3500 | 1 |
| B | 3500 | 1 | 350000 | 2000 |
| C | 350000 | 2000 | 3500000 | 20000 |
| D | 3500000 | 20000 | Не регламентируется | Не регламентируется |

Помещения 1-го класса чистоты предназначаются для выгрузки и наполнения стерильных ампул. В помещениях 2-го класса проводится приготовление растворов, фильтрование, мойка ампул, сушка и стерилизация. Помещение 3-го класса - для мойки и стерилизации вспомогательных материалов. В помещениях 4-го класса осуществляется мойка дрота, выделка ампул и др.

Требования к другим параметрам (температуре, относительной влажности и др.) зависят от продукта и характера технологических операций. Эти параметры не связаны с классами чистоты.

Таблица 3. Пределы допустимого микробного загрязнения чистых зон в эксплуатируемом состоянии

|  |  |
| --- | --- |
| Тип зоны | Рекомендуемые пределы микробного загрязнения  |
|  | в воздухе, КОЕ/куб. м | седиментация на чашку диаметром 99 мм, КОЕ за 4 ч. | контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина | отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка |
| A  | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 |
| B  | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C  | 100 | 50 | 25 | - |
| D  | 200 | 100 | 50 | - |

.2 ВР 1.2 Подготовка оборудования

Ленты конвейеров не должны пересекать разделительный барьер между зонами А или В и рабочей зоной с меньшей чистотой воздуха, если только сама лента не подвергается непрерывной стерилизации.

Конструкция, установка и расположение оборудования, мест соединения и зон обслуживания должны предусматривать возможность работы с оборудованием, его техническое обслуживание и ремонт снаружи чистой зоны. В случае необходимости проведения стерилизации ее следует выполнять после максимально полной разборки оборудования.

Если при проведении технического обслуживания или ремонта оборудования, находящегося в чистой зоне, был нарушен уровень чистоты (стерильности), то перед возобновлением производства следует выполнять соответствующую очистку, дезинфекцию и/или стерилизацию этого оборудования (зоны).

Получение воды требуемого качества должно гарантироваться проектом, конструкцией, монтажом и техническим обслуживанием систем подготовки и распределения воды. Не допускается эксплуатация оборудования подготовки воды сверх проектной мощности. Приготовление, хранение и распределение воды для инъекций следует выполнять так, чтобы исключить рост микроорганизмов, например за счет постоянной циркуляции воды при температуре выше плюс 70°С.

Все критическое оборудование (стерилизаторы, системы подготовки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы приготовления, хранения и распределения воды и пр.) подлежат аттестации (валидации) и плановому техническому обслуживанию. Их повторный ввод в действие должен быть разрешен в установленном порядке.

.3 ВР 1.3 Подготовка персонала

В чистых зонах должно находиться минимально необходимое количество персонала, что является особенно важным при асептическом производстве. Проверки и контрольные операции следует, по возможности, проводить, находясь за пределами чистых зон.

Весь персонал (в т.ч. персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием), работающий в вышеупомянутых зонах, должен проходить систематическое обучение по вопросам производства стерильных лекарственных средств, включая гигиену и основы микробиологии.

Не допускается вход в зоны стерильного производства персонала, работающего с материалами из тканей животных или культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, за исключением особых случаев, при которых необходимо соблюдение специальных инструкций для входа в эти зоны.

Необходимо соблюдать требования к личной гигиене и чистоте. Персонал, занятый в производстве стерильных лекарственных средств, должен знать порядок оповещения руководства (службы качества) о любых факторах, которые могут привести к повышению уровня загрязнения сверх допустимой нормы. Следует организовать контроль за состоянием здоровья персонала. Переодевание и мытье следует выполнять в соответствии с инструкциями, чтобы свести к минимуму риск загрязнения одежды, предназначенной для чистых зон, и внесения загрязнения в чистые зоны. В чистых зонах персоналу запрещается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также применять косметику. Одежда и ее качество должны соответствовать технологическому процессу и типу зоны. Ее нужно носить так, чтобы обеспечить защиту продукции от загрязнений.

Зона D. Головной убор должен закрывать волосы. Борода также должна быть закрыта (специальной маской). Следует носить защитный костюм общего назначения, соответствующую обувь или бахилы, надеваемые поверх обуви. Должны быть приняты меры для предотвращения проникновения любого загрязнения в чистую зону извне.

Зона С. Головной убор должен закрывать волосы. Борода и усы также должны быть закрыты. Следует носить костюм (цельный или состоящий из двух частей), плотно облегающий запястья, с воротником-стойкой и соответствующую обувь или бахилы. Одежда и обувь не должны выделять волокна или частицы.

Зоны А и В. Головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии). Края головного убора должны быть убраны под воротник костюма. Следует носить маску, чтобы предотвратить распространение капель, стерильные, неопудренные резиновые или полимерные перчатки и стерильные (или дезинфицированные) бахилы. Нижняя часть штанин должна быть заправлена внутрь бахил, а рукава одежды - в перчатки. Защитная одежда не должна выделять волокна или частицы и должна удерживать частицы, отделяющиеся от тела.

Наружная одежда не должна попадать в помещения для переодевания, ведущие в зоны В и С. Каждый работник в зонах А и В должен быть обеспечен чистой стерильной одеждой на каждую смену. Во время работы перчатки следует регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки следует менять, по крайней мере, один раз в смену.

Одежда, предназначенная для чистой зоны, должна очищаться и храниться таким образом, чтобы исключить накопление загрязнений, которые могут от нее впоследствии отделиться.

.4 ВР 2.1 Подготовка ампул

Подготовка ампул включает их получение. Ампулы получают из стеклодрота (стеклянные трубки одинаковой длины и толщины, но разного диаметра). Стеклодрот калибруют, чтобы получить ампулы одинакового объема. Калибровка проводится вручную или при помощи приспособлений по наружному диаметру.

Мойка стеклодрота производится в установке для мойки и сушки стеклянных трубок ( стеклодрота) камерного типа.Трубки загружаются в контейнер в вертикальном положении, и он закатывается внутрь камеры с помощью пневмопривода.Двери камеры герметизируются и включается система автоматического управления режима мойки. Камера с трубками заполняется водопроводной водой, жидкость нагревается до кипения. Замачивание продолжается в течение 1 часа при температуре 60°С. Затем проводится барботирование подачей пара в течение 40 минут. После этого жидкость из камеры сливается. В душирующее устройство подается под давлением деминерализованная вода. С помощью пневмоцилиндров форсунки душирующего устройства перемещаются в горизонтальной плоскости, душирование проводится в течение 30-60 минут. Жидкость из камеры сливается.

Сушка производится горячим профильтрованным воздухом с температурой 60°С - 15-20 минут.

Качество мойки проверяется визуально путем осмотра внутренней поверхности при освещении пучка трубок с противоположной стороны. Поверхность должна быть ровная без заметных механических включений.

Из подготовленного стеклодрота изготавливают ампулы на полуавтомате типа «Амбег». По конструкции - 16 или 30-тишпиндельный. Стеклянная трубка вставляется через патрон верхнего шпинделя до упора, затем поднимается по копиру патрон нижнего шпинделя, опирающийся на ролик, и захватывает конец трубки. Включается горелка. В это время дрот вращается вокруг своей оси и размягчается. Горелка тухнет и нижний патрон опускается, растягивая дрот, получается шейка ампулы. Затем дрот подходит к другой горелке, которая имеет острое пламя и перерезает трубку. Перерезанные концы трубки заплавляются. Одновременно получается донышко новой ампулы и герметизируется готовая ампула, которая выпадает из патрона на лоток. Цикл повторяется.

Далее проводят отжиг ампул для снятия внутреннего напряжения в стекле и увеличения перекисной устойчивости ампул. Для отжига используют печи с газовым (или электрическим) обогревом. Ампулы нагревают до 560-580°С. Затем выдерживают при этой же температуре 7-10 минут. Охлаждают постепенно: сначала до 200°С в течении 30 минут, затем до 60°С и далее до комнатной температуры в течении 5 минут.

Вскрытие капилляров проводится так, чтобы ампулы получались одинаковой высоты. Концы капилляров на месте вскрытия должны иметь ровные и гладкие края.

Вскрытие ампул проводят на полуавтоматах роторного типа. В качестве транспортера применяется ротор с гнездами для ампул, они перемещаются к вращающемуся дисковому ножу. Возле ножа ампула начинает вращаться за счет трения ее о неподвижную пластину, укрепленную на корпусе. Дисковый нож делает на капилляре круговой надрез, на месте которого происходит вскрытие за счет термоудара при нагревании горелкой. После вскрытия капилляр оплавляется горелкой, и ампула поступает в бункер для набора в кассеты.

Вначале осуществляют наружную мойку ампул душированием (рисунок 1). Кассеты с ампулами помещают в ванну на подставку и душируют деминерализованной водой с температурой 60°С. Во время мойки кассета с ампулами совершает вращательное движение под давлением струй воды, что способствует одинаковой очистке всей наружной поверхности.

Далее производят внутреннюю мойку ампул параконденсационным методом на аппарате АП-30 (рисунок 2). Через холодильник и аппарат пропускают пар. После заполнения паром в холодильник подают холодную воду, пар конденсируется. Создается вакуум, который частично высасывает воздух из ампул. Эта операция повторяется несколько раз до полного удаления воздуха из ампул. В аппарат подают воду не ниже 80°С, которая заполняет ампулы. Затем подают в холодильник холодную воду, пар конденсируется, создается вакуум, при котором вскипает вода внутри ампулы и выбрасывается наружу. Цикл повторяется несколько раз, очищенные ампулы извлекают из аппарата.

.5 ВР 2.1 Подготовка растворителя

Вода для инъекций - вода, использующаяся в качестве растворителя при изготовлении лекарственных средств для парентерального применения, или для растворения, или для разведения субстанций либо лекарственных средств для парентерального применения перед использованием.

Воду для инъекций получают из воды деминерализованной.

Воду деминерализованную можно получать с помощью ионного обмена (рисунок 3) и с помощью методов разделения через мембрану (обратного осмоса, электродиализа, ультрафильтрации и др.)

Вода для инъекций получается методом перегонки питьевой или обессоленной воды в специальных аквадистилляторах. Основными узлами аквадистилляторов являются испаритель, конденсатор и сборник.

Для получения воды для инъекций применяют различные аппараты. Можно использовать термокомпрессионный аквадистиллятор (рисунок 4). Питание данного апппарата осуществляется водой деминерализованной. Вода в данный прибор подается через регулятор давления (4) и через регулятор уровня поступает в нижнюю часть конденсатора-холодильника (1), заполняет его межтрубное пространство, направляется в камеру предварительного нагрева (5), а из нее - в трубки испарителя (6). Здесь предварительно нагретая вода доводится до кипения и образующийся пар откачивается из парового пространства (2) компрессором (3). В камере испарения создается небольшое разрежение закипание воды в трубках - при температуре 96°С. Вторичный пар в компрессоре снимается, его температура повышается до 103-120°С. Как греющий он проходит в межтрубное пространство испарителя и нагревает воду в трубках до кипения. В межтрубном пространстве образуется конденсат, который направляетсся в верхнюю часть конденсатора-холодильника, охлаждается и собирается в сборнике дистиллята. Качество воды апирогенной, получаемой в этом аппарате, высокое, так как капельная фаза испаряется на стенках трубок.

Нагревание и кипение в трубках испарителя происходит в тонком слое равномерно и без перебросов. Задерживанию капель из пара способствует также высота парового пространства.

Наиболее часто в промышленном производстве применяют аквадистилляторы- многоступенчатые; они имеют три и более корпусов, расположенных вертикально или горизонтально.

Дистилляторы Finn-Aqua предназначены для перегонки воды, прошедшей ионообменную очистку.

Работа дистилляционных колон Finn-Aqua основана на двух принципах: мгновенном испарении подаваемой воды и механическом центробежном отделении пирогенных веществ и механических включений.

Возможно получение стерильной и апирогенной воды методом ультрафильтрации или обратного осмоса.

.6 ВР 2.3 Подготовка фильтров

Фильтрующие материалы должны максимально защищать раствор от контакта с воздухом; задерживать очень мелкие частицы и микроорганизмы; обладать высокой механической прочностью, чтобы препятствовать выделению волокон и механических включений; противодействовать гидравлическим ударам и менять свои функциональные характеристики; не изменять физико-химический состав и свойства фильтрата; не взаимодействовать с лекарственными, вспомогательными веществами и растворителем; выдерживать тепловую стерилизацию.

Фильтр ХНИХФИ состоит из корпуса и перфорированной трубки, на которую плотно и ровно наматывается фильтрующий материал. Корпус фильтра изготовлен из нержавеющей стали. На внутренний цилиндр укрепляется два слоя ткани и слой марли толщиной 1,5 см. Цилиндр закрепляют в корпусе фильтра. Фильтр устанавливают в вертикальном положении и присоединяют к нему трубопроводы, подающие жидкость и отводящие фильтрат. Высота столба жидкости должна быть около 1 м.

Подготовка фильтра осуществляется подачей воды очищенной в выпускной патрубок в течение 1,5 часов.

.7 ТП 1.1 Наполнение ампул

Проводится в помещениях первого (А) класса чистоты с соблюдением всех правил асептики. Фактический объем наполнения ампул должен быть больше номинального, чтобы обеспечить нужную дозу при наполнении шприца. ГФРБ устанавливает объем заполнения 10,5 мл для ампул с номинальным объемом 10 мл.

Осуществляется наполнение в автоматах для наполнения (рисунок 5) и запайки ампул шприцевым способом (рисунок 6) с помощью мембранного дозатора.

Инъекционная жидкость под давлением чистого профильтрованного воздуха из резервуара подается в емкость с раствором для наполнения ампул. Полые иглы опускаются внутрь ампул, расположенных на конвейере. Вначале в иглу подается инертный газ, из ампулы вытесняется воздух, затем наливается раствор, вновь струя инертного газа. Ампулы тотчас подаются не запайку.

Для проверки точности объема наполнения берется требуемое ГФ количество ампул от партии; объем раствора, выбранного из ампулы калибровочным шприцем при температуре 20±2°С, после вытеснения воздуха и заполнения иглы не должен быть меньше номинального.

3.8 ТП 1.2 Запайка ампул

Запайка ампул осуществляется в автомате для наполнения и запайки ампул. На участке запайки с пневматической оттяжкой капилляра ампула прижимается к роликам, вращается, горелка разогревает участок капилляра в месте запайки, а струи сжатого воздуха оттягивают отпаявшуюся часть. Запаянная ампула по транспортеру толкателем подается в приемный питатель.

.9 ТП 1.3 Проверка качества запайки

Заполненную кассету с ампулами ставят в вакуум-аппарат капиллярами книзу, а затем донышками книзу и поочередно создают вакуум. Раствор из ампул, имеющих незапаянные капилляры, а также трещины отсасывается. Его собирают, фильтруют и вновь используют для заполнения ампул.

.10 ТП 2.1 Стерилизация

Ампулы с раствором стерилизуют насыщенным паром при избыточном давлении 0,11 Па и температуре 120°С в паровом стерилизаторе АП-7 (рисунок 7). Он имеет две двери, через одну происходит загрузка нестерильной продукции, через другую - выгрузка простерилизованной. Корпус стерилизатора обогревается глухим паром, затем в стерилизующую камеру для вытеснения воздуха подается острый пар. Отсчет времени начинается с момента достижения заданного давления по манометру. Стерилизатор оснащен автоматической контрольной аппаратурой. Кроме того, в 4 разные точки стерилизационной камеры перед стерилизацией помещают максимальные термометры и регистрируют их показания. Продолжительность стерилизации - 8 минут.

3.11 ТП 2.2 Проверка герметичности ампул

После стерилизации контроль герметичности ампул проводится путем немедленного полного погружения ампул в кассетах в емкость с раствором метиленового синего на 20-25 минут, создают давление 100±20 кПа, затем его снижают. Ампулы с попавшим подкрашенным раствором бракуют. Герметичные ампулы упаковывают.

.12 ТП 3 Стандартизация

Подлинность (идентификация).

Отсутствие механических включений.

Контроль растворов на отсутствие механических загрязнений осуществляется невооруженным глазом в затемненном помещении на белом и черном фонах, освещенных электрической лампочкой 60 ватт. Расстояние от глаз контролера до ампул 25 см.Контролер берет ампулу в руку, вносит в зону просмотра в положении вверх донышками и просматривает на белом и черном фонах. Затем ампулы плавным движением переворачивают в положение вниз донышками и также просматривают на белом и черном фонах.

Стерильность.

Из простерилизованных ампул часть отбирается на бактериологический анализ в бактериологическую лабораторию. Там производиться вскрытие ампул в строго асептических условиях и посев раствора на питательные среды. Если хотя бы из одной ампулы раствор дал рост, вся серия считается нестерильной.

Пирогенность.

Испытание на пирогенность проводится в бактериологической лаборатории биологическим методом. Метод основан на измерении температуры тела кроликов после введения раствора испытуемого вещества.

Испытуемый изотонический раствор натрия хлорида подогревают до 37°С и вводят в ушную вену кролика в объеме 10 мл в течение 2 минут. Перед введением дважды через каждые 30 минут измеряют температуру тела кроликов, результаты должны отличаться не более чем на 0,2°С. Результат последнего измерения принимают за исходную температуру. После введения испытуемого раствора температуру измеряют трижды через 1 час. Раствор лекарственного вещества считают не пирогенным, если сумма повышений температуры меньше или равна 1,4°С. Если эта сумма превышает 2,2°С, то раствор считают пирогенным.

Бактериальные эндотоксины.

Испытание на бактериальные эндотоксины проводят для определения наличия эндотоксинов, источником которых являются грамотрицательные бактерии, с использованием лизата амебоцитов мечехвоста Limulus polyphemus.

Существует три принципа проведения данного испытания: принцип гель-тромба, основанный на образовании геля; турбидиметрический принцип, основанный на помутнении в результате расщепления эндогенного субстрата; хромогенный принцип, основанный на появлении окраски после расщепления синтетического пептидно-хромогенного комплекса.

Испытание выполняют в условиях, не допускающих загрязнения посторонними эндотоксинами. Всю стеклянную посуду и другую термоустойчивую аппаратуру депирогенизируют в сухожаровом шкафу с использованием процесса с подтвержденной эффективностью. Общеприняты минимальные значения времени и температуры обработки, составляющие 30 минут и 250°С, соответственно. При использовании пластиковой аппаратуры, например, микротитрационных планшетов и наконечников для автоматических пипеток, следует продемонстрировать отсутствие на ней поддающихся определению эндотоксинов и мешающих факторов.

Исходный стандартный раствор эндотоксина готовят и хранят, следуя спецификациям, приведенным на листке-вкладыше и этикетке.

.13 ТП 4 Этикетирование

Нанесение надписи на ампулы производится на полуавтомате, устройство которого изображено на рисунке 8.

В бункер (7) загружают ампулы и барабаном подачи (8) направляют к офсетному цилиндру, на котором нанесены буквы и цифры надписи, вдавленные виде углубления в 40-50 мкм. Формный цилиндр (5) , вращаясь в ванне с быстровысыхающей краской для глубокой печати, подает ее на офсетный цилиндр. Избыток краски с помощью ракеля (4) и регулирующего устройства снимается с поверхности офсетного цилиндра и остается в глубине надписи. При контакте надпись наноситься на ампулу и быстро высыхает.

4. УМО Упаковка, маркировка

Ампулы нейтрального стекла АС-3 с раствором упаковывают в коробки из картона по 10 штук. В каждую коробку вкладывают нож для вскрытия ампул. На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикетной или писчей. Далее упаковывают в транспортную тару.

Материальный баланс

Таблица 4 Состав

|  |  |
| --- | --- |
| Наименование | Состав  |
| Воды для инъекций  | 229940 мл |
| Количество ампул  | 45988 шт |

Номинальный объем заполнения ампул- 5 мл.

Фактический объем- 5 мл.

Соответственно состав на 5\*45988=229940 мл:

Количество ампул 45988 шт.

Материальные потери на различных стадиях производства:

Кр= 1,20

\* 1,2 = 275928 мл

-229940= 45988мл

Таблица 5. Материальный баланс

|  |  |
| --- | --- |
| Израсходовано | Получено |
| Наименование сырья и полупродуктов | Кол-во | Наименование конечного продукта, потерь  | Количество |
| Вода очищенная | 275928 мл | Вода для инъекций  | 229940 мл |
| Итого: | 275928 мл | Потери | 45988 мл |
|  |  | Итого: | 275928 мл |

5. Переработка и обезвреживание отходов производства

В процессе производства воды для инъекций отходов не образуется.

.1 Контроль производства

Воду для инъекций используют свежеприготовленной или хранят при температуре от 5° до 10° С. При подготовке запаса воды для инъекций ее необходимо стерилизовать сразу же после перегонки в плотно закрытых сосудах при 120° С в течение 20 минут или при 100° С - в течение 30 минут, или подогревать в сборнике до температуры 80-95° С в процессе перегонки, сбора и затем хранить в асептических условиях не более 24 часов.

Проверка качества воды для инъекций. В аптеках качество воды для инъекций проверяется химическими методами ежедневно с каждого баллона согласно требованиям ДФ на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция, возобновляемых веществ, аммиака и угольного ангидрида. Ежеквартально вода направляется в контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа. В этом случае, помимо вышеупомянутых анализов, в воде определяют рН, кислотность или щелочность, наличие сухого остатка, нитратов, нитритов, тяжелых металлов.

Бактериологический контроль проводится не реже 2 раз в квартал. В 1 мл очищенной воды, используемой для изготовления растворов для инъекций сразу же после перегонки, предельно допустимое содержание микроорганизмов не должно превышать 10-15 колоний.

Ежеквартально вода для инъекций контролируется на пирогенность (ГФ XI, с.183), так как исследования на восстанавливающие вещества с калия перманганатом не может указывать на отсутствие пирогенных веществ.

Вода проверяется на отсутствие видимых механических включений.

Источники микробного загрязнения воды <http://coolreferat.com/Загрязнение\_воды> в системах приготовления, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекций.

Основное количество микроорганизмов поступает в систему с водопроводной водой из-за неполного удаления микроорганизмов в процессе очистки.

Узлы системы могут стать основным источником микробного загрязнения. Микроорганизмы, присутствующие в исходной воде, могут адсорбироваться в угольных пластах, деионизирующих смолах, мембранах фильтров, других поверхностях узлов системы и провоцировать образование биопленки. Образование колоний далее по потоку воды может происходить, когда микроорганизмы срываются с первоначального места и переносятся на новые места в системе водоподготовки. Микроорганизмы могут также прикрепляться к взвешенным частицам, например мелким составляющим угольных пластов, и являться источником загрязнения узлов очистки и распределительной системы.

Другим источником микробного загрязнения может стать распределительная система. Микроорганизмы могут образовывать колонии на поверхностях труб, клапанов и в других местах. Здесь они начинают размножаться, создавая биопленку, которая затем становится постоянным источником микробного и эндотоксинного загрязнения. Содержание эндотоксинов может быть сведено к минимальному значению при тщательном контроле появления и размножения микроорганизмов в системе, правильном проведении санации системы, использовании фильтров - как по линии тока воды, так и в точке водоразбора..

.2 Охрана труда и техники безопасности, пожарная безопасность, производственная санитария и условия труда работников

Общие требования к безопасному ведению технологического процесса должны обеспечиваться, в соответствии со стандартами системы безопасности труда (ССБТ), «Правилами безопасности для фармацевтической промышленности», «Правилами устройства электроустановок» (ПУЭ), «Правилами техники безопасности при эксплуатации электроустановок потребителей (ПТБ), «Санитарными правилами организации технологических процессов и гигиеническими требованиями к производственному оборудованию» (СанПин 11-04-74), «Санитарными нормами микроклимата производственных помещений» ( СанПин №11-13-94), «Перечнем регламентированных в воздухе рабочей зоны вредных веществ» (СанПин №11-19-940, и инструкциями по охране труда и рабочими инструкциями для производства.

К работе допускаются лица, достигшие 18 лет, не имеющие медицинских противопоказаний, прошедшие обучение безопасным методам работы в соответствии с «Положением об обучении, инструктаже и проверке знаний по вопросам охраны труда», и сдавшие экзамен на допуск к самостоятельной работе. Все работники лаборатории должны проходить медицинское освидетельствование в сроки, установленные МЗ РБ.

Производственный персонал допускается к работе только в спецодежде и средствах индивидуальной защиты. Технологический процесс производственный персонал обязан вести в соответствии с действующим регламентом.

Производственный процесс должен быть организован так, чтобы не допускать выделения в воздух рабочей зоны пыли и вредных веществ. Помещение опытно-производственной лаборатории, где возможно выделение пыли, оборудуется соответствующими проекту системами вентиляции.

Все эксплуатируемые электроустановки должны соответствовать требованиям «Правил технической эксплуатации электроустановок потребителей» и др. нормативных документов. Эксплуатация электрооборудования без заземления не допускается. Помещения опытно-производственной лаборатории обеспечиваются первичными средствами пожаротушения согласно действующим нормам. Все работники должны уметь пользоваться средствами пожаротушения и уметь оказывать первую помощь при несчастном случае.Не допускается загромождения рабочих мест, проходов, выходов из помещений и здания, доступа к противопожарному оборудованию.

вода инъекция стерилизация

6. Охрана окружающей среды

Подходы и технологии в стратегии минимизации отходов содержат в себе следующие позиции:

. Система учета материалов (менеджмент) и совершенствования существующих операций:

учет и отслеживание потоков материалов;

закупка малотоксичных и нетоксичных материалов;

совершенствование способов хранения сырья и материалов;

строгое соблюдение графиков текущего обслуживания и предварительного ремонта оборудования;

внедрение программ по обучению персонала и налаживание обратной связи.

. Совершенствование оборудования:

внедрение безотходного оборудования или производящего минимальное количество отходов;

перепрофилирование существующих производственных мощностей на выпуск продукции с меньшим количеством образующихся отходов;

повышение эффективности существующего оборудования;

модификация оборудования с целью повышения существующих или созданных новых возможностей для восстановления или рециркуляции сырья;

устранение источников потерь и утечек сырья.

7. Перечень производственных инструкций

. Технологические инструкции по рабочим местам:

технологическая инструкция по приготовлению моющих средств;

технологическая инструкция по стерилизации помещений, оборудования, тары, спецодежды;

технологическая инструкция по отвешиванию веществ;

технологическая инструкция по получению инъекционных лекарственных средств;

технологическая инструкция по фасовке инъекционных лекарственных средств.

. Инструкции по технике безопасности, производственной санитарии и пожарной безопасности производства.

. План локализации аварийных ситуаций и аварий.

. Инструкция по подготовке оборудования к ремонту и приему оборудования из ремонта, крупномантажных, постоянно действующих производств.

. Инструкция по эксплуатации оборудования, средств измерений и средств автоматизации.

. Инструкция по предупреждению микробной обсемененности сырья и готовой продукции при хранении и в производстве.

8. Информационные материалы

Способы стерилизации (термический, газовый, фильтрованием, радиационный). Характеристика, область применения.

Стерилизация - метод, обеспечивающий гибель в стерилизуемом материале вегетативных и споровых форм патогенных и непатогенных микроорганизмов.

Этапы стерилизации:

1. дезинфекция;

2. предстерилизационная очистка (ПСО);

. стерилизация.

Методы стерилизации:

· термические (паровой, воздушный);

· химические (газовый, растворы химических соединений);

· радиационный;

· фильтрованием.

Выбор того или иного метода стерилизации конкретных изделий зависит от особенностей изделия и самого метода - его достоинств и недостатков.

Изделия в упаковке стерилизуют при децентрализованной, централизованной системах, или на промышленных предприятиях, выпускающих изделия медицинского назначения однократного применения. Изделия без упаковки стерилизуют только при децентрализованной системе в ЛПУ.

Самые распространенные в ЛПУ - паровой и воздушный методы стерилизации.

Термические методы.

Паровой метод - надежный, нетоксичный, недорогой, обеспечивающий стерильность не только поверхности, но и всего изделия. Он осуществляется при сравнительно невысокой температуре, обладает щадящим действием на обрабатываемый материал, позволяет стерилизовать изделия в упаковке, благодаря чему предупреждается опасность реконтаминации (повторного обсеменения микроорганизмами).

Стерилизующий агент при этом методе - водяной насыщенный пар под избыточным давлением.

Стерилизацию проводят при следующих режимах:

· 141 ± ГС под давлением 2,8 Бар - 3 мин;

· 134 ± ГС под давлением 2,026 Бар - 5 мин;

· 126 ± ГС под давлением 1,036 Бар - 10 мин.

Паровым методом стерилизуют изделия из коррозионностойких металлов, стекла, текстильных материалов, резины, латекса.

В качестве упаковки используют стерилизационные коробки (биксы), пергамент, оберточные бумаги: мешочную непропитанную, мешочную влагопрочную, упаковочную высокопрочную, двухслойную крепированную.

Чтобы пар хорошо проникал в различные точки стерилизационной камеры, между изделиями и внутрь изделий из текстиля, очень важно соблюдать нормы загрузок как стерилизатора, так и бикса.

Срок хранения стерильного материала зависит от вида упаковки.

Паровой метод имеет и существенные недостатки, вызывает коррозию инструментов из некоррозионностойких металлов: превращаясь в конденсат, увлажняет стерилизуемые изделия, что ухудшает условия их хранения, увеличивает опасность реконтаминации.

Воздушный метод. Стерилизующим агентом является сухой горячий воздух. Отличительная особенность метода - не происходит увлажнения упаковки и изделий, и связанного с этим уменьшения срока стерильности, а также коррозии металлов.

Недостатки метода:

· медленное и неравномерное прогревание стерилизуемых изделий;

· необходимость использования более высоких температур;

· невозможность использовать для стерилизации изделий из резины, полимеров;

· невозможность использовать все имеющиеся упаковочные материалы. Воздушный метод проводят в воздушных стерилизаторах при следующих режимах:

1. 200±ЗвС - 30 мин;

2. 180±3°С - 40 мин;

. 160±3°С- 120 мин.

Эффективность воздушной стерилизации во многом зависит от равномерного проникновения горячего воздуха к стерилизуемым изделиям, что достигается принудительной циркуляцией воздуха со скоростью 1 м/с и соблюдением норм загрузки стерилизатора.

И паровой, и воздушный методы стерилизации экологически чистые.

Газовый метод осуществляется при 18-80°С. Изделия стерилизуются в упаковках. При газовой стерилизации используют этилен-оксид и его смеси, формальдегид. В газообразном состоянии этилен-оксид не вызывает коррозии металлов, не портит изделий из кожи, шерсти, бумаги, пластмасс; он является сильным бактерицидным, спороцидным и вирулицидным средством. Пары обладают высоким проникновением.

Недостаток этилен-оксида - его токсичность для персонала и взрывоопасность при несоблюдении техники безопасности. Процесс стерилизации имеет продолжительный цикл. Этилен-оксид редко используется в ЛПУ.

Озоном, вырабатываемым в озоновом стерилизаторе С0-01 -СПБ, стерилизуют изделия простой конфигурации из коррозионностойких сталей и сплавов, в неупакованном виде при температуре не более 40°С. Цикл стерилизации (выход на режим, стерилизация, дезактивация) составляет 90 минут. После стерилизации инструменты используют по назначению сразу без дополнительного проветривания. Срок сохранения стерильности изделий 6 часов, при соблюдении правил асептики. При упаковке в стерильную двухслойную х/б ткань срок стерильности составляет 3 суток, а при содержании в камере с бактерицидными облучателями - 7 суток.

Формальдегид по своим качествам не уступает, а по некоторым показателям превосходит этилен-оксид. Для стерилизации, как правило, используются пары 40-процентного спиртового раствора формальдегида. Стерилизующим агентом может быть формальдегид, испаряющийся из параформа или формалина.

Стерилизация растворами - вспомогательный метод, который применяют при невозможности использования других. Стерилизация растворами имеет следующие недостатки, изделия стерилизуются без упаковки, их необходимо промывать после стерилизации, что может привести к реконтаминации.

Преимущества: повсеместная доступность, легкость в исполнении и др.

Стерилизуемые растворами изделия свободно раскладывают в емкости. При большой длине изделие укладывают по спирали, каналы и полости заполняют раствором.

После окончания стерилизации изделия трижды (при стерилизации перекисью водорода - дважды) погружают на 5 мин в стерильную воду, каждый раз меняя ее, затем стерильным корнцангом их переносят в стерильную емкость, выложенную стерильной простыней.

Поскольку изделия стерилизуют растворами без упаковки, этот метод может быть использован только при децентрализованной системе.терилизация фильтрованием

Фильтрование через мелкопористые фильтры - механический способ избавления растворов от нерастворимых образований с малым поперечником частиц, каковыми могут считаться микробные клетки и споры. Государственная фармакопея XI включает этот метод стерилизации для стерилизации термолабильных растворов. Материалом для изготовления фильтров при этом являются такие материалы, как неглазурованный фарфор (керамика), стекло, асбест, пленки, пропитанные коллодием, и другой пористый материал.

В данное время используются фильтры различных конструкций, глубинные и мембранные (размеры их пор не превышают 0,3 мкм).

Глубинные фильтры бывают керамическими и фарфоровыми (размер пор 3-4 мкм), стеклянными (размер пор около 2 мкм), бумажно-асбестовыми (с диаметром пор около 1-1,8 мкм), мембранными (ультра) и др.

Механизмы задержания микробных агентов глубинными фильтрами бывают ситовыми, адсорбционными, инерционными. При фильтрации задерживаются частицы, размер которых меньше диаметра пор фильтра. Керамические фильтры (свечи) различаются величиной пор. На практике чаще всего используются бактериальные фильтры ГИКИ (ГИКИ - Государственный институт керамических изделий) двух типов: Л-5 и Ф-5. Эти фильтры изготавливаются в виде полых цилиндров, закрытых с одного конца, и с отверстием - с другого. Если фильтрование осуществляется в условиях вакуума, то фильтруемый раствор просачивается через стенки внутрь свечи, а затем выводится наружу.

При вакуумном фильтровании используются свечи Беркефельда.

При фильтровании раствор под давлением предварительно фильтруется, а затем вводится внутрь бактериологического фильтра и, просачиваясь через него, попадает в стерильный сосуд.

При фильтровании растворов под давлением используют свечи Шамберлена. Диаметр керамических фильтров составляет 3-4 мкм.

Фарфоровые фильтры согласно положениям Государственной фармакопеи XI перед применением должны быть простерилизованы термическим способом.

Продолжительность фильтрования должна составлять не более 8 ч.

Недостатками фильтрования через фарфоровые свечи является, во-первых, значительная длительность процесса, во-вторых, потеря части раствора в порах толстого фильтра при трудоемкости процесса очистки фильтров.

Стеклянные микропористые фильтры чаще, чем другие мелкопористые фильтры, употребляются в аптечном производстве.

В стеклянных сосудах закрепляются фильтры, имеющие вид дисков или пластинок (изготовленных из зерен стекла с диаметром до 2 мкм). Для фильтрования при помощи вакуума удачной моделью являются стеклянные бактериологические фильтры-воронки, впаянные в колокол, производимые в Германии на заводах Шотта. В боковой поверхности колокола имеется трубка, посредством которой создаются условия вакуума. Фильтруемые растворы пропускаются через стеклянные пластины с диаметром пор 0,7-1,5 мкм (фильтр-воронку). Далее стерильный фильтрат поступает в склянку, расположенную внутри колокола под фильтром-воронкой. Перед применением фильтры-воронки стерилизуют паром при избыточном давлении при температуре 120 °С в течение 20 мин или воздушным методом при температуре 180 °С в течение 1 ч.

После использования фильтрационные пластины промываются струей дистиллированной воды. Если с поверхности пластин требуется удалить не только механические частицы, то проводят химическую очистку: пластины на 10-12 ч погружают в смесь равных частей 2%-ного раствора натрия или калия нитрата и перхлората в концентрированной кислоте серной, подогретой до температуры 100 °С (образовавшиеся продукты реакции растворимы в воде и не адсорбируются фильтром). По возможности для каждого раствора применяют отдельный фильтр. При длительном сроке эксплуатации керамических и фарфоровых фильтров существует угроза образования микротрещин, прорастания микроорганизмов, а качество стерилизации оказывается ненадежным.

Бумажно-асбестовые фильтры применяются в фильтре Сальникова в виде пластин. Фильтр Сальникова представляет собой металлическую раму, встроенную между двумя дисками. В аптеках лечебно-профилактических учреждений и заводских производствах часто используются фильтры Зейца (немецкого производства).

В качестве фильтрующих поверхностей в этих фильтрах устанавливаются пластины из клетчатки и асбеста с диаметром пор 1-1,8 мкм. Так как данные фильтры в своем составе имеют волокнистые элементы, существует возможность отделения части волокон и попадания их в стерилизуемый раствор.

Поэтому для стерилизации инъекционных растворов бумажно-асбестовые фильтры не рекомендуются, так как введение волокон в составе инъекции может повлечь патологические реакции со стороны организма человека.

Для стерилизации инъекционных растворов наиболее подходящими являются микропористые мембранные фильтры. Механизм задержания микробных клеток - ситовый. Размер пор этих фильтров постоянен. Изготавливаются мембранные фильтры из полимерных материалов в виде тонких пластин толщиной 100-150 мкм. При стерилизации больших объемов растворов принято использовать одновременно два типа фильтров, различающихся между собой диаметром пор. Сначала стерилизуемый раствор пропускают через более крупные поры предфильтра, а затем через фильтр со средним диаметром пор - около 0,3 мкм.

Разработаны полимерные фильтры в виде пленок с цилиндрическими порами - ядерные фильтры, а также прошла испытания установка для стерилизующего фильтрования (УСФ-293-7), позволяющая за 20 мин отфильтровать и расфасовать во флаконы по 400 мл 20 л раствора.

Установки для стерилизующего фильтрования состоят из следующих элементов:

1. фильтродержателя;

2. фильтрующей среды.

Фильтродержатели бывают в основном пластинчатые (круглые или прямоугольные) и в виде патронов с одним или несколькими трубчатыми фильтрами.

Непосредственно перед фильтрованием проводят стерилизацию фильтра в держателе и емкости для сбора фильтрата насыщенным водным паром при температуре 120 °С или горячим воздухом при температуре 180 °С.

Стерилизация фильтрованием очень удобна и экономически выгодна для использования в аптечных условиях (например, для стерилизации глазных капель (особенно с витаминами), которые готовят в аптеках в большом количестве). Другим преимуществом по сравнению с методами термической стерилизации является возможность стерилизации термолабильных веществ. Таким образом, стерилизация фильтрованием - перспективный метод стерилизации инъекционных растворов, глазных капель, жидких лекарственных форм для новорожденных и детей до 1 года.Радиационный метод необходим для стерилизации изделий из термолабильных материалов. Стерилизующим агентом являются ионизирующие у (гамма)- и в (бета)-излучения.

Для индивидуальной упаковки, помимо бумажных используют пакеты из полиэтилена. Сохраняется стерильность в такой упаковке годами, но и он ограничен. Срок годности указывается на упаковке.

Радиационный - основной метод промышленной стерилизации. Он используется предприятиями, выпускающими стерильные изделия однократного применения.

Стабилизация инъекционных растворов: физическая, химическая, микробиологическая. Характеристика.

Стабильность - неизменность свойств содержащихся в растворах лекарственных веществ - достигается подбором оптимальных условий стерилизации, использованием консервантов, применением стабилизаторов, соответствующих природе лекарственных веществ. Несмотря на многообразие и сложность процессов разложения лекарственных веществ, наиболее часто имеют место гидролиз и окисление. Гидролизу подвергаются соединения различных классов: соли, эфиры, белки, углеводы и др. На степень гидролиза оказывают влияние химическая природа вещества, температура и рН раствора.

Физические методы стабилизации

Физические процессы, происходящие в лекарственных препаратах:

 укрупнение частиц дисперсной фазы; расслаивание; изменение консистенции; испарение; сублимация.

Методы физической стабилизации

Защита лекарственных веществ от неблагоприятных воздействий:

Насыщение воды для инъекций углерода диоксидом

Заполнение флаконов раствором в токе инертного газа

Применение лекарственных и вспомогательных веществ высокой степени очистки :

Кипячение воды с последующим быстрым ее охлаждением

Перекристаллизация исходных веществ

Заполнение флаконов раствором в токе инертного газа

Обработка растворов адсорбентами

Использование современного технологического оборудования и применение результатов научных исследований:

Использование лиофилизированных растворов обезвоженных лекарственных препаратов (путем сублимации или вакуумной сушки)

Использование неводных растворителей

Использование концентратов

Использование замороженных инфузионных растворов

Примером физического метода стабилизации может служить ампулированный препарат эритромицина, представляющий стерильный раствор соответствующей соли этого антибиотика в полиэтиленгликоле. Перед парэнтеральным введением содержимое ампулы может быть предварительно растворено в воде для инъекций, в среде которой вещество однако быстро разрушается. С применением этого же растворителя готовят стерильный раствор гидрокортизона, не растворимого в воде, который за несколько минут до инъекции разбавляют в ампуле раствором гидрокарбоната натрия с целью получения водорастворимой соли, исключительно нестойкой в водной среде.

Химические методы стабилизации

Химическая стабильность растворов зависит от: качества растворителей и лекарственных веществ; класса и марки стекла флаконов; наличия кислорода в воде и растворах; рН растворов; температуры и времени стерилизации; наличия ионов тяжелых металлов; условий хранения препаратов.

Химические процессы, протекающие в лекарственных препаратах:

гидролиз; омыление; реакция окисления-восстановления;

 декарбоксилирование; изомеризация; рацемизация; полимеризация;

 фотохимическая деструкция.

Химические методы предусматривают повышение стабильности лекарственных веществ и препаратов в целом путем добавления веществ - стабилизаторов.

Рис. 15

Рис. 16

Рис. 17

Окисление лекарственных веществ в процессе приготовления инъекционных растворов происходит в присутствии кислорода, содержащегося в воде и над раствором. Процесс окисления значительно усиливается под влиянием сенеибилизирующих факторов: свет, тепло, значение рН среды и др.

Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ осуществляется путем:

ведение антиоксидантов;

ведение комплексонов для связывания ионов тяжелых металлов:

создание оптимальных границ рН;

уменьшение содержания кислорода в растворителе и над раствором (насыщение СО2, заполнение в токе инертного газа);

использование светонепроницаемой тары для уменьшения инициирующего влияния света.

Рис.18 Классификация антиоксидантов

Таблица 5 применение антиоксидантов в растворах для инъекций

|  |  |
| --- | --- |
|  Стабилизатор  | Стабилизируемое лекарственное вещество  |
| Прямые антиоксиданты: Анальгин Натрия сульфит  | Апоморфина гидрохлорид Кислота аскорбиновая Натрия п-аминосалицилат Стрептоцид растворимый (0,5%, 5%, 10%) Этазол-натрий  |
| Натрия метабисульфит  | Викасол Кислота аскорбиновая Натрия салицилат  |
| Натрия бисульфит  | Новокаинамид  |
| Натрия тиосульфат  | Викасол Дикаин (1%, 2%) Новокаин (5%, 10%) Стрептоцид растворимый (5%, 10%)  |
| Унитиол  | Тиамина бромид (3%, 6%) Тиамина хлорид (2,5 %, 5%)  |
| Цистеин  | Апоморфина гидрохлорид  |
| Косвенные антиоксиданты («отрицательные катализаторы»): Трилон Б (динатриевая соль этилен-диаминтетрауксусной кислоты)  | Натрия гидрокарбонат (3%,4%,5%,7%)  |

Микробиологическая нестабильность - изменения в лекарственных препаратах окислительного, гидролитического и другого характера под воздействием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности (токсинов или ферментов).

Предотвратить микробиологическую нестабильность растворов для инъекций возможно путем добавления к ним различных химических веществ антибактериального действия - противомикробных стабилизаторов (консервантов).

Консерванты - вспомогательные вещества, применяемые для предотвращения контаминации и размножения микроорганизмов в лекарственных препаратах.

Выбор консерванта определяется: составом лекарственного препарата; рН среды; режимом применения препарата.

Лекарственные средства для внутриполостных, внутриглазных или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл, не должны содержать консервантов.

Требования, предъявляемые к консервантам:

 фармакологическая индифферентность в используемой концентрации -(отсутствие общетоксического, аллергизирующего и -местнораздражающего действия);

 -широкий спектр антимикробного действия при низких концентрациях;

 -хорошая растворимость в дисперсионной среде;

 -химическая индифферентность (отсутствие химического взаимодействия с лекарственными и вспомогательными веществами, упаковочным материалом;

 -стабильность в широком интервале рН и температуры в течение срока годности лекарственного препарата;

 -отсутствие влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов;

 -поддержание стерильности лекарственных форм в течение всего времени их применения (надежная антимикробная активность);

 -отсутствие способности к образованию устойчивых форм микроорганизмов.

Консервирование не исключает строгого соблюдения санитарных правил производственного процесса, которые должны способствовать максимальному снижению микробной контаминации лекарственных препаратов

Таблица 6 Применение консервантов в технологии стерильных и асептически изготовляемых инъекционных растворов

|  |  |
| --- | --- |
|  Наименование консервантов  | Концентрация  |
| Неорганические соединения  |
| Серебряная вода  | 1-10 мг/л  |
| Металлоорганические соединения  |
| Мертиолат  | 0,005%; 0,02% ;0,01%  |
| Фенилртути ацетат  | до 0,02%  |
| Фенилртути нитрат  | 0,001 - 0,002% ; 0,004%  |
| Органические соединения  |
| Спирты:  |  |
| фенилэтиловый | 0,3 -0,5%  |
| бензиловый  | 1-2%  |
| хлорбутанолгидрат  | 0,5%  |
| Фенол и его производные:  |  |
| - фенол  | 0,25-0,3(0,5)%  |
| - хлоркрезол  | 0,05%; 0,1%  |
| - сложные эфиры n-гидрокси-бензойной кислоты (нипагин, нипазол, бутабен)  | до 0,5%  |
| Органические кислоты: сорбиновая кислота  | 0,1-0,2%  |
| Соли четвертичных аммониевых соединений:  |  |
| -бензалкония хлорид  | 0,01%  |
| - диметилдодецилбензиламмония хлорид (ДМДБАХ)  | 0,01% |

Комплексные методы стабилизации

Стабилизация растворов для инъекций комплексными методами осуществляется введением нескольких стабилизаторов различного типа:

 несколько прямых антиоксидантов;

 прямой и косвенный антиоксидант;

 антиоксидант и вещество, обеспечивающее рН среды;

 антиоксидант и консервант.

Классификация фильтрующих материалов. Ассортимент. Характеристика.

Загрязнение препаратов может происходить на всех стадиях производства. Загрязнения парентеральных препаратов делят на три типа: химические (растворимые), микробные и механические. Два последних типа загрязнений тесно связаны между собой: часто одинаковы их источники, их одновременно показывает большинство современных приборов, аналогичны и методы борьбы с ними.

Источники возможных загрязнений имеют широкий диапазон. Основные из них: воздух производственного помещения, исходное сырье и растворитель, технологическое оборудование, коммуникации, материалы первичной упаковки (флаконы, пробки), фильтрующие перегородки, обслуживающий персонал.

Особые требования для фильтрующего материала в фармацевтической промышленности:

· Сброс электростатических зарядов

· Высокая стойкость к истиранию

· Высокая степень очистки

· Высокая химическая стойкость

· Выбор фильтрующих материалов обусловливается физико-химическими свойствами фильтруемого раствора (растворяющая способность жидкой фазы, летучесть, вязкость, рН среды и др.), концентрацией и дисперсностью твердой фазы, требованиями к качеству фильтрата, масштабами производства и т. д.

При производстве растворов чаще используют тонкое фильтрование как основное или предварительное, предшествующее микрофильтрованию.

Фильтрующие перегородки (материал), используемые для данной цели, могут задерживать частицы как на поверхности, так и в глубине фильтрующего материала. В зависимости от механизма задержания частиц различают фильтры:

глубинные (пластинчатые)

поверхностные (мембранные).

При глубинном фильтровании частицы задерживаются на поверхности и, главным образом, в толще капиллярно-пористого фильтра. Улавливание частиц происходит за счет механического торможения и удержания в месте пересечения волокон фильтрующей перегородки; в результате адсорбции на фильтрующем материале или на участке капилляра, имеющего изгиб или неправильную форму; за счет электрокинетического взаимодействия. Эффективность фильтра зависит от диаметра, толщины волокна и плотности структуры фильтра. Этот способ фильтрации целесообразно применять для малоконцентрированных суспензий (с объемным содержанием твердой фазы менее 1%, так как постепенно происходит закупоривание пор и возрастает сопротивление перегородки). Глубинные фильтры производятся из волокнистого и зернистого материала, тканых, спрессованных, спеченных или другим образом соединенных, образующих пористую структуру. Примерами волокнистых материалов натурального происхождения могут служить шерсть, шелк, хлопчатобумажные ткани, вата, джут, льняная ткань, асбест, целлюлозное волокно. Среди искусственных волокон можно выделить: ацетатное, акриловое, фторуглеродное стекло, металлическое и металлокерамическое волокно, нейлон, капрон, лавсан. В фармацевтической промышленности, кроме того, используют бытовые и технические ткани: мадаполам, бельтинг, фильтробельтинг, миткаль, фильтромиткаль, хлорин, ткань ФПП, целлюлозно-асбестовые ткани.

Из зернистых материалов наиболее распространены диатомит, перлит, активированный уголь и др. Диатомит получают из кремнеземных панцирей водорослей - диатомей. Перлит - это стекловидная горная порода вулканического происхождения, используется для изготовления патронных фильтров. Зернистые материалы нашли применение для фильтрования труднофильтруемых жидкостей (биологические жидкости, раствор желатина для инъекций и т. д.).

Глубинные фильтры и префильтры, содержащие асбестовые и стеклянные волокна, не должны применяться для парентеральных растворов из-за возможности выделения вредных для организма или труднообнаруживаемых волокон. Большая поверхность адсорбции может привести к потерям действующих веществ на фильтре, а задержание в порах микроорганизмов - к их размножению и загрязненности фильтрата. Поэтому рекомендуется такие фильтры эксплуатировать не более 8 ч.

Мембранное фильтрование. Поверхностное фильтрование происходит с образованием осадка на поверхности перегородки. Осадок образует дополнительный фильтрующий слой и постепенно увеличивает общее гидравлическое сопротивление продвижению жидкости. Роль перегородки в этом случае состоит в механическом задержании частиц. К этой группе относятся мембранные фильтры. При мембранном (ситовом) фильтровании, все частицы, имеющие размер больше, чем размер пор фильтра задерживаются на поверхности. Мембранные фильтры изготовлены из полимерных материалов. Фторопластовые мембраны устойчивы в разбавленных и концентрированных растворах кислот, щелочей, спиртов, эфиров, хлороформа и масел. Нейлоновые и полиамидные - в сильных Щелочах и хлороформе. Полиамидные ограниченно совместимы со спиртами. Заводы-изготовители указывают жидкости, не подлежащие фильтрованию, и предельные значения рН, которые выдерживают данный материал. Для ситового фильтрования используют мембраны сетчатого типа, называемые ядерными, или капиллярно-пористыми. Такие мембраны производят из прочных полимерных материалов (поликарбонат, лавсан и др.), которые подвергают бомбардировке в ядерном реакторе. Толщина таких фильтрующих перегородок составляет 5-10 мкм. Микропористые мембраны используются для очистки растворов, содержащих не более 0,1% твердых частиц. Ситовой эффект мембранных фильтров объясняет быстрое засорение их по сравнению с глубинными. Поэтому для фильтрации растворов наиболее перспективным считают сочетание обоих типов фильтрующих сред или использование системы серийной фильтрации, когда фильтруемый раствор последовательно проходит через несколько мембранных фильтров, имеющих прогрессивно уменьшающийся размер пор. Причем мембранные перегородки должны применяться на заключительной стадии очистки, главным образом для освобождения от мелких частиц и микроорганизмов.

Фильтрующий материал для стерильная фильтрация выполняет функции: освобождение растворов термолабильных веществ от микроорганизмов, их спор, продуктов жизнедеятельности (пирогенов) с помощью глубинных и мембранных фильтровальных перегородок. По конструкции фильтрующего элемента различают дисковые и патронные фильтры. Толщина мембран - 50-120 мкм, диаметр пор 0,002-1 мкм. Мембранные фильтры могут работать под вакуумом и давлением. Основное действие микропористых перегородок, применяемых в этих случаях, состоит в адсорбции микроорганизмов на большой поверхности, образуемой стенками пор фильтра. Адсорбционная способность фильтров может зависеть от вида микроорганизмов, их концентрации в растворе и условий фильтрования. Стерильной фильтрации обязательно предшествует предварительная очистка раствора для инъекций при помощи глубинных или мембранных фильтров с большим диаметром пор. Префильтры задерживают механические частицы и некоторые «крупные» микроорганизмы.

Мембранные фильтры, используемые для стерильной фильтрации, различают по материалу, способу получения пористой перегородки и ее геометрической форме, структурным особенностям пористого мембранного слоя и т. д.

По способу получения мембраны классифицируют на ядерные (из макромономерных пленок), пленочные (из растворов и расплавов полимеров), порошковые и волокнистые.

В зависимости от используемого материала мембранные фильтры классифицируются на следующие виды:

Мембранные фильтры из природных полимеров. Исходное сырье для их получения - эфиры целлюлозы. Мембраны этого типа, полученные в форме ленты большой длины, выпускаются в виде плоских дисков. К недостаткам относятся их хрупкость, неустойчивость ко всем органическим растворителям (кроме спиртов), ограниченная термостойкость. Поэтому данные мембраны, выпуск которых был организован ранее других, в настоящее время используются ограниченно. Для фильтрации растворов, приготовленных на органических растворителях, используют мембраны из регенерированной целлюлозы, характеризующиеся устойчивостью в органических средах.

Мембранные фильтры из синтетических полимеров. Популярность данных фильтров в настоящее время объясняется их достаточной механической прочностью, эластичностью, термоустойчивостью, стойкостью в различных жидких средах. Микрофильтры из синтетических полимеров получают фазоинверсным методом из раствора полимера или методом контролируемого вытягивания, заключающемся в равномерном растягивании во всех направлениях непористой полимерной пленки, например, полипропиленовой или фторопластовой. Мембраны из синтетических полимеров широко используются для производства патронных фильтровальных элементов с гофрированной фильтрующей перегородкой. Изготавливают различные модификации таких мембран, рассчитанных на широкий диапазон фильтруемых объектов.

Волокнистые мембранные фильтры. Получают спеканием полимерных волокон и могут лишь условно быть причислены к мембранным микрофильтрам, поскольку по своей структуре они приближаются к глубинным волокнистым фильтрам. Их небольшая толщина (20 мкм), к сожалению, не обеспечивает требуемой эффективности фильтрации по показателю «стерильность».

К относительно новому типу микрофильтров принадлежат мембраны, изготавливаемые в виде полых волокон. Выпускаемые в таких системах фильтровальные элементы представляют собой пучки параллельно уложенных и смонтированных в торцевых фланцах пористых капилляров с размером от 0,1 до 0,45 мкм, что примерно в два раза превышает толщину обычных мембран. Но при этом фильтрующая поверхность патрона высотой 250 мм в 2-4 раза больше поверхности традиционных гофрированных фильтр-патронов. Полые волокна получают продавливанием расплава или раствора полимера через насадку определенной формы. Данный тип микрофильтров может быть весьма перспективным для стерилизующей фильтрации, однако он требует дополнительного исследования.

Металлические мембранные фильтры. К ним относятся мембраны из серебра, получаемые методом порошковой металлургии, выпускаются в форме дисков с размерами пор 5; 3,5; 0,8; 0,2 мкм. Преимущество данных мембран - их бактериостатическое действие. Серебряные мембраны дорогостоящи, поэтому применяются в исключительных случаях.

Общий недостаток всех мембранных фильтров - их быстрое загрязнение микроорганизмами и вследствие этого, снижение производительности процесса.

К бактериальным фильтрам относятся так называемые керамические свечи, имеющие вид полых цилиндров из неглазированного фарфора, открытых с одного конца. Их получают спеканием керамических порошков с добавлением связывающих веществ и пластификаторов. Данные фильтры имеют размер пор 5-7 мкм.Фильтрование через них проводят двояко: либо жидкость вводят внутрь фильтра и она, просачиваясь через пористые стенки, вытекает в стерильный сосуд (свечи Шамберлена), либо, наоборот, жидкость просачивается через стенки внутрь свечи и оттуда она выводится наружу (свечи Беркефельда). Свечи работают под вакуумом (по типу воронки Бюхнера).

Стеклянные фильтры представляют собой пластинки, сваренные из стеклянных зерен. Фильтры с большей величиной пор используются для предварительной фильтрации. Стеклянный фильтр №5 с размером пор 0,7 -1,5 мкм работающий под вакуумом, применяется для стерильной фильтрации.

К группе бактериальных глубинных фильтров можно отнести фильтры Зейтца и фильтр Сальникова. Фильтрующей перегородкой служат асбестовые пластинки диаметром 300 мм.

Список литературы

1.Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств. - Утвержден Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. N 736.

.М.Т. Алюшин (ред.), Современные аспекты технологии и контроля качества стерильных растворов в аптеках, Вып.1, Часть 2, Москва, 1991

. Валевко С.А. Требования к воде для фармацевтических целей. Сб. докл. Vl конференции АСИ HКОМ. - Киев, 1996.

. Валевко С.А. Вода для фармацевтических целей. Кн. "Чистые помещения". - М.: АСИНКОМ, 1998.

. Валевко С.А. Бессонова Н.И., Беседина И.В. и др. Современные аспекты технологии и контроля качества стерильных растворов в аптеках (Монография). - M., 1991.

. Государственная фармакопея СССР - 10 изд. - М: Медицина ,1968

7. Государственная фармакопея СССР- 11изд, Вып 2, 1989

.ГОСТ Р 52249-2004. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. - М., 2004

9. Костюнченко С.В. и др. Обеззараживание при подготовке питьевой воды из поверхностных источников // Водоснабжение и санитарная техника. - 2000. - № 2

.Костюнченко С.В., С.В. Волков, А.В. Якименко и др., Водоснабжение и санитарная техника, №2, 12-16 (2000).

. Кондратьева Т.С., Иванова Л.А. Технология лекарственных форм в 2-х томах. - Т.1. - М.: Медицина, 1991.

. МУ-78-113. Приготовление, хранение и распределение воды очищенной и воды для инъекций. - M., 1998.

. ОСТ 42-510-98.Правила организации производства и контроль качества лекарственных сҏедств GMP.

. ОСТ 64-7-472-83 ССБТ - Технологический процесс производства готовых лекарственных сҏедств . Производство инъекционных растворов в ампулах. Требования безопасности.

Правила безопасности для производств фитохимических пҏепаратов , инъекционных растворов в ампулах , таблетированных лекарственных форм .

. Розенцвейг. П. Э.; Сандер. Ю. К. Технология лекарств и галеновых пҏепаратов. Ленинград 1967г

. Приходько A. E., Валевко С.А. Методы предварительной подготовки и получения воды для фармацевтических целей (обзор) // Хим. - фарм. ж. - 2002. - № 10.

17.Приходько А.Е., Пантелеев А.А. Предварительная подготовка и получение воды очищенной // Медиана-фильтр. 2006

. Приходько А.Е. Современные требования к качеству воды для фармацевтических целей // Медиана-фильтр. - 2005

19. Производство ультрачистой воды с применением двухступенчатого обратного осмоса. Критические технологии. Мембраны, 2004, № 4

. Руководство по качеству воды для применения в фармации. Методические рекомендации», Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ, 2009

. Справочник фармацевта. / Под ред.А.И. Тенцовой - 2-е изд. - М.: Медицина, 1981.

22. Тарасевич. Л. А. Медуницин Н. В.:Методические рекомендации МУ 78-Приготовление воды очищенной и воды для инъекций. Москва 1988г

23. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др., под ред. Л.А. Ивановой. - М.: Медицина, 1991.

. ФС 42-2619-97 "Вода очищенная".

25. ФС 42-2620-97 "Вода для инъекций".