«**Кровезаменители и их производство**»

**Оглавление**

Введение

Описание технологического процесса

Технический расчет для наиболее важных стадий

Подготовка технического регламента

Основные сведения о правилах GMP

Водоподготовка

Приготовление инъекционных растворов без стабилизаторов

Эволюция кровезаменителей

К вопросу стабильности и стабилизации декстриновых препаратов

Утверждение инструкций о применении кровезаменителей

Заключение

Литература

**Введение**

ноября 1929 года состоялось открытие первого в Белоруссии завода, который выпускал простейшие медикаменты - валерьяновые и мятные капли, настойки полыни, ландыша, фасовали сухую чернику, ромашку, питьевую соду, английскую соль, готовили вату и бинты для аптек.

В 1947 году завод был переименован в Минский государственный пенициллиновый завод, с 1954 года - в завод медпрепаратов, который осваивал выпуск новейших антибиотиков, затем кровезаменителей.

В 1972 году Минский завод медпрепаратов выпускает препарат «ферроглюкин-75», который с успехом применяется в животноводчестве.

В 1973 году внедрена опытная установка для стерильной фильтрации кровезаменителей. Раньше этот процесс производился с помощью керамических фильтров, сейчас используются азбестово-целлюлозные пластинки. Скорость фильтрации 250 литров в час. Новая установка позволила в несколько раз уменьшить трудоемкость этого производства.

В 1974 году на участке готовой продукции Минского завода медпрепаратов смонтирована и запущена новая автоматическая по расфасовке и упаковке таблеток антибиотиков.

В 1976 году коллектив центральной заводской лаборатории совместно с научно-исследовательским институтами Москвы и Санкт-Петербурга изготовил для клинического испытания эффективный противотуберкулезный антибиотик, полифункциональный кровезаменитель и препарат для парентерального питания, которые успешно прошли проверку в клиниках.

В 1978 году на производстве эндокринных препаратов ПО «Минмедпрепататы» успешно освоен выпуск восемнадцати лекарственных средств.

В 1988 году в цехе производства кровезаменителей установлена новая линия по стерильному розливу лекарств, обеспечивающая хорошую производительность

В 1991 году эндокринное производство выпускает 22 наименования препаратов. Среди них - стрептодеказа, применяемый для лечения острого периферического артериального тромбоза или тромбоэмболии, острого инфаркта миокарда на первые-вторые сутки заболевания.

Сегодня медицинская промышленность Белоруссии представлена Белорусским производственным объединением медицинских препаратов «Белмедпрепараты», которое создано на базе Минского завода медпрепаратов. Минского завода эндокринных препаратов и Борисовского химико-фармацевтического завода.

Объединение выпускает более 100 наименований препаратов для здравоохранения:

природные и полусинтетические антибиотики, кровезаменители на базе декстран и препараты для парентерального питания (рифампицин, тетрациклин, ампициллин, реополиглюкнн. полиамин, полифер, рондекс, реоглюман и др.);

органотерапевтические препараты, продукты переработки желез внутренней секреции, органов, тканей животных и специального сырья (гепарин, инсулин, витогепат, вигератин, андекалин, тиреоидин и др.);

70 наименований лекарственных форм препаратов первой необходимости - настойки, экстракты, инъекционные препараты, мази, таблетки на основе растительного сырья и органических субстанций.

Для нужд Госагропрома объединение изготовляет:

цитрат натрия - консервант, применяемый для искусственного осеменения животных;

порошок и таблетки тетрациклина для профилактического лечения животных;

фталазол - гранулят для ветеринарии.

Рассмотрим описание технологического процесса на примере препарата «Реополиглюкин», но перед тем как его рассматривать охарактеризуем конечный продукт производства.

Характеристика реополиглюкина как конечного продукта производства

Реополиглюкин (Росдекс, Ресмакродекс) - 10% раствор полимера (декстрана) с весом 30000-40000 с добавлением 0,9% хлорида натрия.

Реополиглюкин - химико-фармацевтический препарат, применяемый внутренне капельным методом, является эффективным кровезаменителем.



Реополиглюкин - продукт частично гидрализованного декстрана, синтезируемого штаммом СФ-4 (бактерии Leuconostos mesenteroides).

Нативный декстран является в основном линейным полимером, 93-94% которого составляют глюкозные единицы α-1,6 связью, 6-7% полимера - связью α-1,4. Реополиглюкин - это коллоидный раствор полимера глюкозы, по внешнему виду представляет из себя прозрачную, бесцветную или слабо желтую жидкость без запаха, солоноватого вкуса, имеющую следующую характеристику:

|  |  |
| --- | --- |
| Содержание реополиглюкина в препарате | 9,5-10,5% |
| Содержание хлорида натрия | 0,85-1,00% |
| Содержание этилового спирта | Не более 0,001% |
| Содержание азота | Не более 0,001% |
| Тяжелые металлы | Не более 0,0002% |
| Относительная вязкость | 4,5-5,5 (при 250) |
| pH | 4,0-6,5 |
| Средневесовой молекулярный вес высокомолекулярной фракции | Не выше 80000 (5-10%) |
| Средневесовой молекулярный вес полимера | 35000±5000 |
| Средневесовой молекулярный вес низкомолекулярной фракции | Не выше 10000 (5-10%) |
| Цветность - Стерилен, непирогенен, нереактогенен, нетоксичен | 0,03 (по сравнению с эталоном) |

Реополиглюкин - оптически активное вещество с удельным вращением [α]Д=+199,30.

Реополиглюкин применяется при:

1. Нарушении капиллярного кровотока. Для профилактики и лечения травматического, операционного и ожогового шока.

2. Нарушение артериального и венозного кровообращения. Для профилактики и лечения тромбозов и тромбофлебитов, эндартериитов, болезни Рейне.

. При операциях на сердце, проводимых с использованием аппарата искусственного кровообращения для добавления к перфузионной жидкости.

. В сосудистой и пластической хирургии. Для улучшения местной циркуляции и уменьшения тенденции к тромбозам в трансплантанте.

. Для дезинтоксикации при ожогах, перитоните.

Препарат противопоказан при тромбоцитопении, при заболеваниях почек, сопровождающихся анурией, при сердечной недостаточности и в случаях, когда нельзя вводить большие объемы.

Как показали исследования, реополиглюкин теряет свои свойства при замораживании. Устойчив при комнатной температуре.

Реополиглюкин выпускают в стеклянных флаконах по 400 мл, укупоренных силиконовыми пробками, обкатанных двумя алюминиевыми колпачками. Флаконы с препаратом и наклеенными этикетками укладывают в картонные пачки с гофрированными прокладками. В картонные пачки вкладывают инструкции по применению. Затем пачки укладывают в изотермические ящики из трехслойного картона (по 24 пачки - в каждый).

Хранить препарат следует в сухом месте при температуре 10 - 400С.

Продукт годен в течении 4 лет, после чего подлежит переконтролю. В случае соответствования всем требованиям срок годности продлевают на 1 год.

**Описание технологического процесса**

Реополиглюкин на стадии ферментации получают методом микробиологического синтеза бактерии штамма СФ-4.

Очищенный нативный декстран деполимеризируют методом гидролиза. Для фракционирования частично гидрализованного декстрана используют свойство растворимости полимера по мере повышения его молекулярного веса в смесях воды и этанола.

Поскольку в основу получения реополиглюкина положены физико-химические методы, то процесс схематически представлен быть не может.

Сначала рассмотрим стадии вспомогательных работ, а именно получение воды для инъекций и очищенной воды.

Получение очищенной воды

Очищенную воду получают на установке «Элга», она работает в автоматическом режиме.

Воду очищают на фильтрах «Filtromat». Установка «Filtromat» предназначена для удаления железа из подаваемой артезианской воды. Растворимые формы 2-х валентного железа подвергаются каталитическому окислению растворенным в воде кислородом на поверхности фильтрующих сред (в присутствии катализатора - полиэлектролита) и окисляются до нерастворимых 3-х валентных его форм, которые осаждаются и удаляются из глубины фильтрующего пространства.

Установка «Filtromat» состоит из двух параллельно работающих фильтров, заполненных песчано-гравийной средой, системы трубопроводов, клапанов, контрольно-измерительных приборов.

Сырая вода из артезианской скважины подается в емкость для сбора артезианской воды. Затем, проходя через смеситель, смешивается с 4% раствором полиэлектролита, и поступает на установку «Filtromat», где происходит каталитическое окисление железа до нерастворимых трехвалентных форм. Очищенная от примесей железа вода накапливается в емкости для сбора фильтрованной воды. Затем фильтрованная вода подается насосами на дальнейшую очистку на установку обратного осмоса «Jntercept RO 22 LF».

По истечении определенного периода времени работы установки требуется очистка фильтров «Filtromat». Частота очистки зависит от срока службы и концентрации примесей в подаваемой воде. Очистка, в основном, происходит каждые 3-7 дней.

Фильтрующие слои промываются фильтрованной водой, при этом удержанные частицы удаляются из колонны и идут в дренаж вместе с промывной водой и частицами фильтрованной среды, которые превратились в «тонкие загрязнения».

Установка обратного осмоса «Jntercept RO 22 LF» предназначена для удаления растворенных примесей из подаваемой воды.

Осмос - это процесс, при котором раствор отделяется от менее концентрированного раствора с помощью полупроницаемой мембраны. В течение осмоса молекулы воды из более разбавленного раствора будут переходить в более концентрированный раствор. Это движение может быть остановлено и обращено в противоположную сторону путем создания градиента давлений против естественного движения потока. Этот процесс известен как обратный осмос и используется для очистки воды. Подаваемая вода разделяется на два потока - концентрат, содержащий основную часть растворенных примесей, и на очищенную воду, прошедшую через мембрану обратного осмоса.

Установка обратного осмоса «Jntercept RO 22 LF» (МО-27) состоит из 6 модулей (секций).

Вода, очищенная от примесей железа (фильтрованная), смешиваясь в смесителе с необходимым количеством концентрированной соляной кислоты и 50% раствором антинакипного средства, проходит через фильтры предварительной очистки и поступает на установку обратного осмоса.

Из модулей выходит очищенная вода и поступает в емкость для очищенной воды, а концентрат сбрасывается в канализацию.

Подготовка воды для инъекций

Воду для инъекций получают на установке «Финн-Аква». В состав установки входит 5 колонн, 5 теплообменников для очищенной воды и один конденсатор.

Каждая колонна состоит из двух цилиндров. В межтрубное пространство внутреннего цилиндра подается греющий пар, а в трубы - питательная вода. Внешний цилиндр служит для сбора питательной воды, выводимой из нижней части колонны. В пространстве между цилиндрами расположена спиральная лопастная система.

Многократный метод дистилляции обеспечивает экономию потребляемой энергии, так как она используется столько раз, сколько имеется колонн в установке. Это значит, что энергия используемого первичного пара делится на количество колонн, причем температура потребляемого первичного пара снижается до температуры конденсатора.

Питательной водой для установки «Финн-Аква» служит очищенная вода, получаемая на установке «ELGA».

Полученная вода для инъекций собирается в емкость для воды для инъекций. Из емкости вода поступает в петлю, где постоянно циркулирует. Из петли вода поступает в сборники воды для инъекций.

Работой установки управляет автоматическая система «Автолог».

Во время дистилляции качество дистиллята контролируется датчиком электропроводности. При превышении предельного значения электропроводности (>1,4 мксм/см2) контрольная система прерывает работу установки.

Вода для инъекций, полученная на установке «Финн-Аква», должна отвечать требованиям ФС РБ 0866-04.

Полный анализ воды в соответствии с требованиями ФС проводится 3 раза в сутки и перед приготовлением лекарственной формы препарата; рН и электропроводность проверяются каждые 1-1,5 часа в процессе получения воды для инъекций.

Продолжительность хранения воды для инъекций в сборниках - не более 24 часов.

Значения электропроводности должны соответствовать - 1,1-1,4 мксм/см2.

Если произошел длительный простой, установку и трубопроводы необходимо дезинфицировать, пропарив установку, выпуская пар по линии брака.

Эту операцию повторяют несколько раз в течение 20-30 мин.

Промывка установки осуществляется по мере ее загрязнения.

Для удаления накипи, образованной из сульфатов, достаточна обработка установки кислотным моющим раствором.

Для временной промывки сначала систему установки заполняют очищенной водой циркуляционным насосом, вся система закольцована на вспомогательный сборник для химикатов. Продолжая циркуляцию очищенной воды, вводят в сборник с водой необходимое количество сульфаминовой кислоты (1% весовой NH2SO2OH) небольшими порциями до рН 1-2, поддерживают температуру раствора 600С в процессе циркуляции в течение от 2 до 6 часов (в зависимости от степени загрязнения установки). Затем опорожняют установку от моющего средства и промывают очищенной водой до исходного рН очищенной воды.

Рассмотрим наиболее **основные технологические стадии производства**. Первой из таких нужно выделить стадию ферментации для получения нативного декстрана. Она состоит из шести этапов:

1. Подготовка инокулятора Фр-134 (стерилизация, проверка на герметичность).

2. Приготовление питательной среды в инокуляторе.

. Засев среды и приготовление посевного материала.

. Подготовка ферментатора Фр-140 (стерилизация, проверка на герметичность).

. Приготовление питательной среды в ферментаторе (стерилизация, охлаждение питательной среды).

. Засев среды и ведение процесса биосинтеза.



Рис. 1. - Схема для стадии ферментации

Следующая стадия проведение очистки нативного декстрана. Процесс очистки нативного декстрана ведется в реакторе Р-154.

1. Подготовка реактора Р-154 (мойка, нагрев, выдержка, стерилизация).

2. I-ое осаждение нативного декстрана Р-154 (загрузка спирта, отстаивание).

. Растворение осадка нативного декстрана Р-154.

. II-ое осаждение нативного декстрана Р-154.

. Отгонка спирта из раствора Р-154.

Выделение высокомолекулярной фракции декстрана - следующая стадия производства реополиглюкина.

1. Подготовка реактора Р-185 (мойка, стерилизация).

2. Загрузка реактора (Р-185) гидролизатом и выделение высокомолекулярной фракции.

. Отделение высокомолекулярной фракции декстрана на сепараторе «Россия» и передача водно-спиртового раствора в реактор (Р-190) для отделения низкомолекулярной фракции декстрана

. Дополнительное отделение высокомолекулярной фракции (в том случае, если по результатам анализа не отделено рассчитанное количество высокомолекулярной фракции декстрана, проводят дополнительное отделение).



Рис. 2. - Схема для стадии выделение высокомолекулярной фракции

После выделения высокомолекулярной фракции декстрана проводят осаждение среднемолекулярной фракции, концентрирование и первую стерилизацию углем:

1. Подготовка реактора (Р-190).

2. Загрузка реактора (Р-190) водно-спиртовым раствором и осаждение среднемолекулярной фракции декстрана.

. Подготовка реактора (Р-194).

. Переосаждение среднемолекулярной фракции (Р-194).

. Подготовка реактора (Р-198).

. Проведение концентрирования раствора декстрана и первичной стерилизации с углем (Р-198).

. Подготовка системы фильтрации и передача раствора в реактор (Р-224) для приготовления лекарственных форм растворов для инфузий на основе декстрана.



Рис. 3. - Схема для стадии осаждение среднемолекулярной фракции

Заключительной стадией производства реополиглюкина является приготовление лекарственной формы раствора для инфузий «Реополиглюкин». Процесс приготовления лекарственной формы раствора для инфузий «Реополиглюкин» производят путем растворения натрия хлорида в водном растворе декстрана в соответствии с производственными расчетами. В процессе растворения натрия хлорид не вступает в химическое взаимодействие, и процесс не может быть представлен в виде химических реакций.

Сырье и материалы выдаются в производство после получения положительных результатов входного контроля, проведенного ОТК согласно требованиям нормативно-технической документации, и наличии аналитического листа, подтверждающего соответствие качества требованиям НД. Все сырье должно иметь идентификационную этикетку согласно СТП-0.2045-1-036.

Ожидаемый выход полупродукта от загружаемого сахара (26±0,5)%. Ожидаемый съем готовой продукции (2300±50) бутылок.

1. Подготовка реактора (Р-224) (мойка, охлаждение, стерилизация)

2. Прием раствора декстрана, приготовление лекарственной формы препарата, стерилизация с углем (Р-224)

. Подготовка системы фильтрации и передача раствора в реактор Р-236 для корректировки рН

. Доведение показателей перед розливом (концентрация, pH)



Рис. 4. - Схема для конечной стадии производства Реополиглюкина

Раствор «Реополиглюкин» перед передачей на розлив должен соответствовать следующим требованиям:

· Описание: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

· Цветность: окраска раствора не интенсивнее эталона Y(Ж)6.

· Прозрачность: раствор должен быть прозрачным.

· Содержание декстрана: от 0,097 до 0, 103 г в 1 мл раствора.

· Содержание натрия хлорида: от 0,0088 до 0,0098 г в 1 мл раствора.

· Относительная вязкость: от 4,33 до 4,89.

· рН: от 6,2 до 6, 5.

Также в дополнение описания технологического процесса следует добавить подготовку системы фильтрации инфузионных растворов. Система фильтрации состоит из двух реакторов и пакетного фильтра, соединенных трубопроводами. Для подготовки фильтра и трубопроводов системы фильтрации используют несколько реакторов. Перед фильтрацией раствора собирают систему фильтрации, состоящую из реакторов и фильтра без фильтрующих пластин, и стерилизуют перегретым паром, поступающим из реактора, и промывают простерелизованной водой.

**Технический расчет для наиболее важных стадий**

Табл. 1. - Приготовление посевного материала в колбах на 1 литр

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование промышленных продуктов, отходов и потерь | Содержание веществ в растворе к объему в % | Получено | | | |
|  |  | по весу в г | | по объему в мл | в г/моль |
|  |  | технич. | в 100% исчислении |  |  |
| Промежуточные продукты: Среда для выращивания посевного материала в колбах на 1 литр |  | 1,6 |  |  |  |
| Итого: |  | 1,6 |  |  |  |

Табл. 2. - Приготовление посевного материала в инокуляторах

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование промышленных продуктов, отходов и потерь | Содержание веществ в растворе к объему в % | Получено | | | |
|  |  | по весу в г | | по объему в мл | в г/моль |
|  |  | технич. | в 100% исчислении |  |  |
| Промежуточные продукты: |  |  |  |  |  |
| Посевной материал |  |  |  | 18,0 |  |
| Отходы: |  |  |  |  |  |
| Вода для промывки |  |  |  | 60 |  |
| Потери: |  |  |  |  |  |
| Посевной материал |  |  |  | 0,2 |  |
| Итого: |  |  |  |  |  |
| объем среды |  |  |  | 18,2 |  |
| объем отработанной воды |  |  |  | 60 |  |

Табл. 3. - Биосинтез нативного декстрана

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование промышленных продуктов, отходов и потерь | Содержание веществ в растворе к объему в % | Получено | | | |
|  |  | по весу в г | | по объему в мл | в г/моль |
|  |  | технич. | в 100% исчислении |  |  |
| Промежуточные продукты: |  |  |  |  |  |
| Нативный декстран | 7,3 |  | 133,8 | 1828 |  |
| Отходы: |  |  |  |  |  |
| Отработанная вода |  | 6000 |  | 6000 |  |
| Потери: |  |  |  |  |  |
| Нативный декстран | 8,0 |  | 0,4 |  |  |
| Итого: |  |  | 134,2 | 1833 |  |
| Среды |  |  |  |  |  |
| Промывок |  |  |  | 6000 |  |

Табл. 4. - Отделение низкомолекулярной фракции декстрана

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование промышленных продуктов, отходов и потерь | Содержание веществ в растворе к объему в % | Получено | | | |
|  |  | по весу в г | | по объему в мл | в г/моль |
|  |  | технич. | в 100% исчислении |  |  |
| Промежуточные продукты: |  |  |  |  |  |
| Раствор низкомолекулярной и среднемолекулярной фракций декстрана, содержащий: |  |  |  | 740 |  |
| а) декстран | 11,05 | 81,9 |  | 74 |  |
| б) спирт этиловый | 10,0 |  |  |  |  |
| Отходы: |  |  |  |  |  |
| Водно-спиртовой маточник, содержащий: |  |  |  | 4000 |  |
| а) декстран низкомолекулярный | 0,33 |  | 13,3 |  |  |
| б) спирт этиловый | 59 |  |  |  | 2360 |
| Промывные воды |  | 5500 |  | 5500 |  |
| Потери: |  |  |  |  |  |
| Спирт этиловый |  |  | 30,0 | 30,0 |  |
| Итого: |  |  |  |  |  |
| по основному веществу |  |  |  | 4764,3 |  |
| по спирту этиловому |  |  | 95,1 |  |  |
| по промывным водам | 5500 |  |  | 5500 |  |

Табл. 5. - Приготовление солевого раствора декстрана и вторая

стерилизация

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование промышленных продуктов, отходов и потерь | Содержание веществ в растворе к объему в % | Получено | | | |
|  |  | по весу в г | | по объему в мл | в г/моль |
|  |  | технич. | в 100% исчислении |  |  |
| Промежуточные продукты: |  |  |  |  |  |
| Раствор среднемолекулярной фракции декстрана, содержащий: |  |  |  | 668,8 |  |
| а) декстран | 10,0 |  | 66,9 |  |  |
| б) натрий хлористый | 0,89 | 6,5 | 6 |  |  |
| в) уголь активированный | 0,3 | 2 |  |  |  |
| Промывные воды |  | 2500 |  | 2500 |  |
| Итого: |  |  |  | 668,8 |  |
| по основному веществу |  |  | 66,9 |  |  |
| по промывным водам |  | 2500 |  | 2500 |  |

Табл. 6. - Реополиглюкин после стерильной фильтрации во флаконах

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование промышленных продуктов, отходов и потерь | Содержание веществ в растворе к объему в % | Получено | | | |
|  |  | по весу в г | | по объему в мл | в г/моль |
|  |  | технич. | в 100% исчислении |  |  |
| Промежуточные продукты: |  |  |  |  |  |
| Реополиглюкин с хлоридом натрия, содержащий: |  |  |  | 645 |  |
| а) декстран | 10 |  | 64,5 |  |  |
| б) натрия хлорид | 0,9 |  | 5,84 |  |  |
| Отходы: |  |  |  |  |  |
| Реополиглюкин с механическими включениями, содержащий: |  |  |  |  |  |
| а) декстран | 10 |  | 0,7 |  |  |
| б) натрия хлорид | 0,9 |  | 0,06 |  |  |
| Промывные воды, содержащие едкий натр |  | 91700 |  | 91700 |  |
| Итого: |  |  |  | 652 |  |
| по основному веществу |  |  | 65,2 |  |  |
| по промывным водам |  | 91700 |  | 91700 |  |

Т.к. для обозрения технологического описания и технического расчета использован производственный регламент на реополиглюкин, рассмотрим правила составления регламента.

**Подготовка технического регламента**

Регламент состоит из следующих разделов:

. Характеристика конечной продукции производства.

. Химическая схема производства.

. Технологическая схема производства.

. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования.

. Характеристика сырья, материалов, полупродуктов.

. Изложение технологического процесса.

. Материальный баланс.

. Переработка и обезвреживание отходов производства.

. Контроль производства и управление технологическим процессом.

. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария.

. Охрана окружающей среды.

. Перечень производственных инструкций.

. Технико-экономические нормативы.

. Информационные материалы [1].

К техническим регламентам предъявляются следующие требования:

· Технические регламенты с учетом степени риска причинения вреда устанавливают минимально необходимые требования, обеспечивающие безопасность в отношении продукции, процессов производства, эксплуатации и утилизации.

· Технический регламент содержит требования к характеристикам продукции, процессам производства, эксплуатации, утилизации, а не к конструкции и исполнению, за исключением случаев, при которых не обеспечивается достижение целей разработки технического регламента.

· Технический регламент может включать самостоятельные разделы, содержащие требования к характеристикам продукции, а также разделы, содержащие требования к процессам производства, эксплуатации и утилизации.

· Обязательные требования к техническим характеристикам продукции, процессам (методам) производства, эксплуатации и утилизации, формам и схемам оценки соответствия, содержащиеся в технических регламентах, являются исчерпывающими, и не могут быть изменены иначе, как путем внесения изменений и дополнений в технический регламент.

· При наличии соответствующих Международных стандартов они используются полностью или частично в качестве основы для разработки проектов технических регламентов.

Таким образом, технический регламент является документом прямого действия, устанавливающим минимально необходимые требования к осуществлению процесса производства и качеству продукции и опирающимся на существующие международные нормативные документы и стандарты. Технические регламенты не должны содержать излишне детализированные требования или технические характеристики, которые могут ограничивать пути достижения производителями целей [2].

Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод: предоставленный регламент на производстве соответствует всем требованиям, хотя и был составлен в 80-е годы.

**Основные сведения о правилах GMP**

реополиглюкин кровезаменитель лекарственный инъекционный

Первые правила GMP появились примерно 40 лет назад в США и Европе. GMP - Good Manufacturing Practice, переводятся как «Правила надлежащего производства». С тех пор в странах запада любое предприятие, чтобы получить лицензию на выпуск лекарственных средств, должно соответствовать правилам GMP.

В основе правил GMP лежит следующая фундаментальная идея. Лекарственные средства - это особый вид продукции. Они не могут быть проверены неразрушающими методами контроля, т. е. каждую единицу продукции в отдельности проверить нельзя. Можно проверить только какую-то выборку из серии продукции и по этой выборке судить о всей серии. Поскольку лекарственные средства - высокоответственная продукция, то это суждение должно быть достоверным на 100%.

Необходимость в правилах GMP видна на примере производства стерильных препаратов. Известно, что уровень стерильности препаратов, подлежащих стерилизации в окончательной первичной упаковке, должен быть не менее 106. Это означает, что в миллионе ампул должно быть менее одной нестерильной ампулы.

Для того чтобы сделать статистически достоверное заключение об отсутствии контаминированной ампулы с уровнем стерильности 106, нужно проверить на стерильность миллионы ампул, т. е. на производстве все серии целиком должны расходоваться на проверку стерильности. Этого сделать невозможно. Такие масштабные эксперименты проводят только крупнейшие компании только при отработке новых технологий.

Выход из положения состоит в организации производства по GMP и валидации критических процессов и оборудования, при которой доказывается, что данная единица или процесс работают именно так, как положено.

Это означает, что продукт должен гарантированно соответствовать свой формуле, не содержать посторонних включений, иметь правильную этикетку и не терять своих свойств при транспортировании и хранении. Чтобы это достичь, на предприятии должна быть создана система управления качеством, внедрено сплошное документирование так, чтобы любое действие выполнялось только в соответствии с письменной инструкцией, персонал, оборудование, помещения и технологический процесс должны соответствовать определенным нормам и т. д.

Если говорить коротко, то правила GMP направлены на то, чтобы лекарство гарантированно соответствовало своему назначению, было правильно упаковано и этикетировано и не утратило своих свойств на пути к потребителю.

Основным требованием к разрабатываемым стандартам и правилам является их направленность на обеспечение конкурентоспособности продукции и ее соответствия мировому уровню. Средства решения этой задачи - прямое введение международных норм и гармонизация с ними отечественных стандартов.

Департамент государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздрава в рамках возложенных на него задач осуществляет экспертизу, стандартизацию, регистрацию, государственный контроль и сертификацию лекарственных средств как отечественного, так и зарубежного производства.

Государственная регистрация является одним из важнейших этапов в системе допуска лекарственных средств на фармацевтический рынок с целью обеспечения потребителя качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами. Она включает экспертизу, доклинические и клинические исследования, утверждение нормативной документации на лекарственные средства.

Многие предприятия, получившие лицензию на производство лекарственных средств, впервые приступили к этой работе, не имеют достаточного опыта и профессиональных кадров. Часть из них не имеет собственного отдела обеспечения качества выпускаемой продукции, а работает на основании договоров с другими организациями, что не может полностью гарантировать выпуск высококачественных и безопасных лекарств.

По определению ВОЗ: фальсифицированным является тот медикамент, который преднамеренно и обманным образом снабжен ложной маркировкой в отношении его подлинности и/или источника. Фальсификация может относиться как к фирменным, так и к воспроизведённым препаратам и фальсифицированная продукция может включать в себя изделия с надлежащими ингредиентами, без активных ингредиентов, с недостаточным количеством активного ингредиента или с поддельной упаковкой.

Применение таких препаратов может стать причиной серьезных негативных последствий для здоровья человека, так как фальсифицированная продукция не проходит предусмотренный для легальной продукции контроль при ее производстве и реализации.

Как правило, основным препятствием внедрения GMP считают необходимость крупных вложений средств. Это справедливо, но лишь отчасти и не всегда. Серьезных капитальных затрат требует технологическое оборудование, а для стерильного производства - и чистые помещения.

Учитывая жесткие сроки внедрения правил GMP, а также прямую зависимость качества лекарственных средств от соблюдения данных правил, Минздрав обращает особое внимание на выполнение предприятиями планов по переходу на стандарт GMP, в том числе на наличие на предприятиях внутрипроизводственной системы контроля качества лекарственных средств, включающей лаборатории по контролю качества выпускаемой продукции [2].

Табл. 7. - Трудности внедрения GMP

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Составляющие GMP | Материальные затраты | Значение |
| 1 Организация производства: - документирование - система управления качеством - подготовка персонала | Незначительны | Составляют суть GMP и дают эффект уже до технического перевооружения производства. |
| 2. Технологическое оборудование, в т. ч подготовка воды. Валидация | Составляют основной удельный вес в реконструкции производства | Позволяют вывести производство на уровень требований GMP |
| 3. Чистые помещения | После технологического оборудования занимают второе место по затратам | Обязательны для стерильного производства. Для нестерильного производства целесообразна соблюдение требований к чистоте, без обязательной классификации чисты помещений. Распространена практика неоправданных затрат на чистые помещения и низкий уровень их исполнения |

**Водоподготовка**

Как было уже сказано, на предприятии осуществляют получение воды для инъекций и очищенной воды. Теперь приведем сведения о водопроводной воде.

Производство инъекционных лекарственных форм - крупный потребитель водопроводной воды питьевого качества, обессоленной и очищенной (дистиллированной) воды.

Питьевая вода должна быть безопасна в эпидемическом отношении, безвредна по химическому составу и иметь благоприятные органолептические свойства. Безопасность воды в эпидемическом отношении определяют общим числом микроорганизмов и числом бактерий группы кишечных палочек. По микробиологическим показателям питьевая вода должна соответствовать требованиям НТД.

Другой источник получения воды - природная вода, содержащая большое количество химических примесей, поэтому ее подвергают специальной очистке.

К основным требованиям водоподготовки относят использование исходной воды, которая не содержит или содержит минимальное количество примесей, способных при перегонке в аппаратах образовывать твердый слой - накипь. В образовании накипи участвуют различные вещества - основные гидрокарбонаты кальция и магния, которые при нагревании распадаются на свободную углекислоту и нерастворимые кальция и магния карбонаты:

Са(НС03)2 = СО2 + Н20 + CaC03,

Mg(HCO3)2 = СО2 + Н20 + MgC03.

Воду, содержащую много солей кальция и магния, называют жесткой, а воду с незначительным количеством их - мягкой. Полной жесткостью называют жесткость природной воды, не подвергавшейся нагреванию или какому-либо другому виду умягчения. Под общей жесткостью воды понимают суммарную концентрацию солей кальция и магния.

При нагревании гидрокарбонаты кальция и магния в воде разлагаются и в осадок выпадают карбонаты кальция и магния. В результате жесткость воды уменьшается, поэтому иногда употребляется термин «устранимая», или «временная') жесткость воды.

Жесткость, сохранившуюся после кипячения воды в течение часа, называют постоянной.

В настоящее время жесткость воды выражается в миллиграмм-эквивалентах (мг-экв) кальция и магния, содержащихся в 1 л воды. Воду классифицируют по жесткости:

очень мягкая - 0-1,5;

мягкая - 1,5-3;

средняя - 2-6;

очень жесткая - более 10 мг-экв/л.

Итак, в образовании накипи участвуют минеральные соли, механические примеси, растворенные органические вещества, кремнезем, силикаты, железа гидрокарбонат, глинозем и другие вещества, которые перед перегонкой необходимо обязательно удалить.

Таким образом, водоподготовкой называют улучшение качества воды, поступающей из водоисточника для производственного использования.

В зависимости от характера примесей и назначения воды, ее очистку ведут различными способами.

Удаление механических примесей. Механические примеси обычно отделяют отстаиванием с последующей декантацией или фильтрованием. С этой целью используют песочные фильтры.

Воду с высокой временной и постоянной жесткостью предварительно умягчают, применяя два метода.

Метод осаждения. Метод заключается в переводе ионов кальция и магния в малорастворимые соединения путем прибавления к воде растворов рассчитанных количеств гидрата окиси кальция, едкого натрия, кристаллического натрия карбоната и др.

Са(НС03)2 + Са(ОН)2 = 2СаСO4 + 2Н20

MgS04 + Са(ОН)2 = Mg (ОН)2 + CaS04

Са(НС03)2 + Na2C03 = СаСОэ + NaHC03

Mg(HC03)2 + 2NaOH = MgC03- + Na2C03 + 2H20

MgC03 + NaOH = Mg (0H)2 + Na2C03

После нескольких часов взаимодействия накипеобразователей с указанными реактивами образуются осадки, удаляющиеся затем отстаиванием или фильтрованием;

Метод ионного обмена. Основан на обмене катионов кальция и магния на катионы натрия или водорода, содержащиеся в практически нерастворимом в воде материале - катионите.

Вода, пропущенная через катионовые фильтры, будет содержать только натриевые соли или минеральные кислоты, хорошо растворимые и неспособные образовывать накипи в аппаратах для перегонки. Данный метод имеет ряд преимуществ перед осаждением: более качественное устранение жесткости воды; простое устройство и обслуживание аппаратуры; низкая стоимость водоподготовки; возможность одновременного удаления органических веществ. К недостатку метода относится увеличение щелочности и количества некоторых солей в умягченной воде.

Более подробно данный метод описан в разделе, посвященному получению деминерализованной воды способом ионного обмена.

Коагуляция коллоидных примесей. Коллоидную муть можно удалить лишь после предварительного укрупнения взвешенных частиц. Для разрушения коллоидной системы необходимо нейтрализовать электрический заряд частиц. Лишенные заряда частицы под влиянием сил взаимного притяжения соединяются - коалесцируют. В качестве таких электролитов используют алюминия сульфат или квасцы алюмокалиевые. При наличии в воде аммиака, главным источником которого в природных водах считаются белковые соединения, перед началом перегонки в исходную воду также добавляют квасцы (5 частей на 10 л воды). В результате взаимодействия квасцов и аммиака образуется нелетучий аммония сульфат и выделяется хлористоводородная кислота. Для связывания ее перед началом перегонки прибавляют кристаллический двузамещенный натрия фосфат (3,5 части на 10 л воды).

Токсикологические показатели качества воды характеризуют безвредность ее химического состава. Концентрация химических веществ, встречающихся в природных водах или добавляемых к воде в процессе ее обработки, не должна превышать существующих нормативов.

В производстве инъекционных лекарственных форм используется вода различной степени очистки:

вода обессоленная (деминерализованная);

вода очищенная (дистиллированная);

вода для инъекций (апирогенная).

Получение деминерализованной воды. Деминерализованную (обессоленную) воду получают из водопроводной питьевого качества, предварительно подвергнутой тщательному анализу, так как в ней содержится значительное количество растворенных и взвешенных веществ.

Деминерализация воды(освобождение от присутствия нежелательных катионов и анионов) проводится с помощью ионного обмена и методов разделения через мембрану.

Ионный обмен основан на использовании ионитов - сетчатых полимеров разной степени сшивки, с гелевой или микропористой структурой, ковалентно связанных с ионогенными группами. Диссоциация этих групп в воде или растворах дает ионную пару - фиксированный на полимере ион и подвижный противоион, который обменивается на ионы одноименного заряда (катионы или анионы) из раствора.

В фармацевтической промышленности используют сильно кислотные сульфокатиониты КУ-1, КУ-2 и пористый КУ-23. В Н-форме (катионит с подвижным атомом водорода) они обменивают все катионы, содержащиеся в воде. Ионообмен на катионите можно представить в следующем виде:

2[К]Н + Na2S04 = 2[K]Na + H2S04

2[K]S02OH + CaCl2 = ([K]-SO2-O)2Ca + 2HCl

где К - полимерный каркас катионита.

Применяемые длительное время слабоосновные марки ЭДЭ-10П в настоящее время заменяются на сильноосновные АВ-171 и АВ-17, которые в ОН-форме (анионит с подвижной гидроксильной группой) обменивают все анионы, содержащиеся в воде. Реакция анионного обмена проходит по следующей схеме:

[А]ОН + НС1 = [А]Сl + Н20

2[А]ОН + H2SO4 = ([A])2SO4 + 2Н20,

где А - полимерный каркас анионита.

Среди методов разделения через мембрану можно выделить: обратный осмос, ультрафильтрацию, диализ, электродиализ, испарение через мембрану. Эти методы основаны на использовании перегородок, обладающих селективной проницаемостью, благодаря чему возможно получение воды без фазовых и химических превращений.

Обратный осмос (гиперфильтрация) - переход растворителя (воды) из раствора через полупроницаемую мембрану под действием внешнего давления. Избыточное рабочее давление солевого раствора намного больше осмотического. Движущей силой обратного осмоса называют разность давлений по обе стороны мембраны. Этот метод разделения впервые был предложен в 1953 г. Ч. Е. Рейдом для обессоливания воды. Для разделения применяют мембраны двух типов:

. Пористые- с размером пор 10-4-10-3 мкм (1 -10 А). Селективная проницаемость основана на адсорбции молекул воды поверхностью мембраны и ее порами. При этом образуется сорбционный слой толщиной несколько десятков А. Адсорбированные молекулы перемещаются от одного центра адсорбции к другому, не пропуская соли. В нашей стране выпускаются ультрафильтрационные ацетатцеллюлозные мембраны - УАМ 50 м, диаметр менее 50 А, УАМ 100 м - 75 А, УАМ 150 м - 125 А, УАМ 200 м - 175 А, УАМ 300 м - 250 А и УАМ 500 м - более 300 А.

. Непористые диффузионныемембраны образуют водородные связи с молекулами воды на поверхности контакта. Под действием избыточного давления эти связи разрываются, молекулы воды диффундируют в противоположную сторону мембраны, а на образовавшиеся места проникают следующие. Таким образом, вода как бы растворяется на поверхности и диффундирует внутрь слоя мембраны. Соли и почти все химические соединения, кроме газов, не могут проникнуть через такую мембрану. В нашей стране выпускаются гиперфильтрационные ацетатцеллюлозные мембраны МГА-80, МГА-90, МГА-95, МГА-100. Цифры в марке означают процент селективности - S, который рассчитывают по следующей формуле:

s = (C1-C2/C1)\*100

где С, и С2 - концентрации вещества в исходном растворе и фильтрате, мг/мл.

Данный принцип лежит в основе работы промышленных установок «Роса», УГ-1 и УГ-10.

Ультрафильтрация - процесс мембранного разделения растворов высокомолекулярных соединений под действием разности давлений. Данный метод используют, когда осмотическое давление несоизмеримо мало в сравнении с рабочим давлением. Движущей силой является разность давлений - рабочего и атмосферного.

Электродиализ. Механизм разделения основан на направленном движении ионов в сочетании с селективным действием мембран под влиянием постоянного тока. В качестве ионообменных мембран применяются:

катионитовые марки МК-40 с катионитом КУ-2 в Na-форме и основой на полиэтилене высокой плотности и МК-40л, армированная лавсаном;

анионитовые марки МА-40 с анионитом ЭДЭ-10П в С1-форме на основе полиэтилена высокой плотности и МА-41л - мембрана с сильноосновным анионитом АВ-17, армированная лавсаном. Выпускаются электродиализные установки ЭДУ-100 и ЭДУ-1000 производительностью 100 и 1000 м3/сут.

Испарение через мембрану. Растворитель проходит через мембрану и в виде пара удаляется с ее поверхности в потоке инертного газа или под вакуумом. Для этой цели используют мембраны из целлофана, полиэтилена, ацетатцеллюлозы.

Преимущество мембранных методов, все больше внедряемых в производство, - значительная экономия энергии. Расход ее при получении воды очищенной или аналогичной по чистоте деминерализованной составляет (кВт • ч/м3): дистилляцией - 63,6; электролизом - 35,8; обратным осмосом - 3,7. Также сравнительно легко возможно регулировать качество воды. Недостатком методов считают опасность концентрационной поляризации мембран и пор, что может вызвать прохождение нежелательных ионов или молекул в фильтрат.

Деминерализованная вода используется для мойки стеклодрота, ампул, вспомогательных материалов и питания аквадистилляторов при получении воды очищенной (дистиллированной) и воды для инъекций.

Получение воды очищенной (дистиллированной).

Требования, предъявляемые к ней

Вода очищенная ФС 42-2619-89 (Aqua purificata), используемая в производстве инъекционных лекарственных форм, должна быть максимально химически очищена и отвечать соответствующей НТД. В каждой серии полученной воды обязательно проверяют значение рН (5,0-6,8), наличие восстанавливающих веществ, угольного ангидрида, нитратов, нитритов, хлоридов, сульфатов, кальция и тяжелых металлов. Допускается наличие аммиака - не более 0,00002%, сухого остатка - не более 0,001%. Для непрерывной оценки качества получаемой воды используется измерение удельной электропроводности. Однако метод недостаточно объективен, так как результат зависит от степени ионизации молекул воды и примесей.

Воду очищенную получают методом дистилляции, перегонки водопроводной или деминерализованной воды в дистилляционных аппаратах различных конструкций. Основными узлами любого дистилляционного аппарата являются испаритель, конденсатор и сборник. Сущность метода перегонки заключается в том, что исходную воду заливают в испаритель и нагревают до кипения. Происходит фазовое превращение жидкости в пар, при этом водяные пары направляются в конденсатор, где конденсируются и в виде дистиллята поступают в приемник. Такой метод требует затрат большого количества энергии, поэтому в настоящее время на некоторых заводах получают воду, очищенную методами разделения через мембрану.

Очищенную воду на фармацевтических предприятиях получают с помощью дистилляционных аппаратов, высокопроизводительных колонных установок и различных конструкций термокомпрессионных дистилляторов, о чем будет изложено в разделе «Оборудование для получения воды очищенной и воды для инъекций» [3].

Т.к. в реополиглюкина не используется стабилизаторов, рассмотрим как готовятся инъекционные растворы без стабилизаторов.

**Приготовление инъекционных растворов без стабилизаторов**

Растворы для инъекций - стерильные водные или неводные растворы, растворы лекарственных веществ в соответствующем растворителе.

Инъекционные растворы относятся к лекарственным средствам для парентерального применения. Растворы объемом 100 мл и более относятся к инфузионным растворам. Удельный вес инъекционных растворов в аптеках лечебно-профилактических учреждений достигает 50%, несколько ниже в хозрасчетных аптеках. Это объясняется тем, что инъекционный способ введения имеет ряд преимуществ: быстрота терапевтического эффекта, точность дозирования, введение лекарственных веществ осуществляется минуя защитные барьеры организма (желудочно-кишечный тракт и печень), способные изменять, а иногда разрушать лекарственные вещества, и т. п. Одним из важных условий приготовления инъекционных растворов является соблюдение условий асептики: изготовление лекарственных форм в асептическом блоке аптеки, использование стерильных растворителей, лекарственных веществ «годен для инъекций», стерильных вспомогательных материалов, посуды, укупорочных средств. Условия асептики приобретают особо важное значение при изготовлении инъекционных растворов термолабильных веществ, которые не выдерживают термической стерилизации (требования приказа МЗ РФ №309 от 21.10.97 г.).

Стерильность инъекционных растворов достигается различными способами стерилизации. ГФ XI рекомендует следующие методы: термические (паровой и воздушный); химические (газовый и стерилизацию растворами); стерилизацию фильтрованием, радиационную стерилизацию. В условиях аптеки используют в основном стерилизацию паром при 120° С при избыточном давлении 0,11 МПа (1,1 кгс/см2) и воздушный метод стерилизации сухим, горячим воздухом при температурах 160, 180 и 200° С. Время стерилизации зависит от объема или массы стерилизуемых растворов и сухих веществ.

В качестве растворителя для приготовления инъекционных растворов используют свежеперегнанную воду для инъекций, которая должна отвечать требованиям к воде, т.е. быть очищенной и апирогенной. Для предупреждения окисления лекарственных веществ необходимо, чтобы используемая вода содержала минимальное количество растворенного кислорода. Поэтому ее хранят не более 24 часов в асептических условиях. Бактериологический контроль и испытание на пирогенность воды для инъекций проводят в соответствии с требованиями ГФ XI (выборочно ежеквартально проводится контроль на пирогенные вещества).

Стабильность или неизменность состава инъекционных растворов достигается строгим соблюдением условий асептики, подбором оптимальной температуры и времени стерилизации, применением консервантов, позволяющих достигать необходимого эффекта стерилизации при более низких температурах, а также использованием стабилизаторов.

Инъекционные растворы не должны содержать каких-либо механических примесей и быть совершенно прозрачными. Наличие в инъекционном растворе твердых частиц может привести к закупорке сосудов и летальному исходу.

Для освобождения инъекционных растворов от механических примесей их подвергают фильтрованию. С этой целью используют двойные складчатые фильтры из беззольной мелкопористой фильтровальной бумаги с комочком длинноволокнистой ваты. В последнее время широко используются стеклянные фильтры с пористым дном, в этом случае фильтрация проводится под вакуумом.

Приготовление инъекционных растворов без стабилизаторов складывается из следующих последовательных операций:

расчет количества воды и сухих лекарственных веществ;

отмеривание необходимого количества воды для инъекций и отвешивание лекарственных веществ;

растворение;

подготовка флакона и укупорочных средств;

фильтрование;

оценка качества инъекционного раствора;

стерилизация;

оформление к отпуску;

оценка качества.

Инъекционные растворы готовят массообъемным способом (т.к. шприцы градуированы по объему). При отсутствии мерных сосудов количество растворителя определяют расчетным путем, пользуясь величиной плотности раствора данной концентрации или коэффициентом увеличения объема.

Растворы для инъекций отпускают в стерильных флаконах из нейтрального стекла марки НС-2, НС-1. Для укупорки флаконов используют стерильные резиновые пробки из силиконовой резины, натурального каучука, бутилового каучука. Разрешается использовать стеклянные пробки со шлифом. Флаконы, укупоренные резиновыми пробками, обкатывают металлическими колпачками. Флаконы, укупоренные стеклянными пробками, обвязывают пергаментной бумагой. Перед стерилизацией все флаконы маркируют.

Оформление к отпуску растворов для инъекций для амбулаторных пациентов осуществляется этикетками синего цвета с указанием состава лекарственного средства, способа применения или введения, даты и условий хранения «Хранить в прохладном, защищенном от света месте», «Беречь от детей».

Хранение инъекционных растворов осуществляют в условиях, исключающих возможность их загрязнения. Срок годности стерильных растворов во флаконах, герметично укупоренных резиновыми пробками «под обкатку», составляет от 7 до 30 суток, а флаконов, укупоренных «под обвязку», - не более 2 суток.

Оценку качества растворов для инъекций осуществляют до и после стерилизации. До стерилизации растворы подвергают полному химическому контролю, включая определение рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ, на отсутствие механических включений. После стерилизации определяют величину рН, подлинность и количественный анализ, качество укупорки. Для контроля отбирается один флакон раствора в каждой серии [4].

**Эволюция кровезаменителей**

Реополиглюкин был одним из первых кровезаменителей и на основе него создаются новые препараты, имеющие, например, меньше побочных свойств.

Итак, немного об **эволюции кровезаменителей**.

Длительный опыт работы с препаратами на основе химически модифицированного декстрана выявил, наряду с несомненными положительными свойствами, и ряд существенных недостатков, связанных, прежде всего, с возможностью оказания неблагоприятного влияния на адгезивно-агрегационные характеристики форменных элементов крови и систему гемостаза, а также развития, хотя и в редких случаях, реакций анафилактогенного типа. Кроме того, кровезамещающие растворы на основе кислотно-гидролизованного декстрана в силу физико-химических особенностей основного компонента обладают ограниченным спектром целевого действия. 'Гак, препараты на основе среднемолекулярного декстрана (полиглюкин, макродекс и их аналоги), проявляя высокую активность в плане восстановления артериального давления и ОЦК. не нормализует в необходимой степени реологические свойства крови. Их применение в ряде случаев может вызывать неблагоприятные изменения агрегатного состояния крови и показателей системы гемостаза: снижать электрофоретическую подвижность эритроцитов, повышать адгезивность кровяных пластинок, активировать тромбинообразование. Плазмозамещающим средствам, содержащим в своем составе низкомолекулярный декстран (реополиглюкин, реомакродекс и др.), напротив, свойственно выраженное гемореологическое действие, что достигается снижением вязкости крови и повышением ее суспензионной устойчивости, Вместе с тем все препараты на основе низкомолекулярного декстрана менее эффективны в стабилизации артериального давления и ОЦК. К тому же их применение снижает концентрацию фибриногена в крови, уменьшает время генерации тромбина, удлиняет время кровотечения и оказывает выраженное влияние на функциональное состояние тромбоцитов.

Нежелательные побочные эффекты и достаточно узкая направленность лечебных свойств указанных кровезаменителей на практике приводит к необходимое комбинированного (сочетанного или последовательного) применения, что, в свою очередь, усложняет проведение терапевтических мероприятий и способно вызвать дополнительное напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов организма, и без того страдающих при большинстве критических состояний, требующих проведения интенсивной патогенетически направленной инфузионной терапии.

Эффективность средств инфузионной терапии определяется как специфичностью оказываемого ими действия, так и полифункциональностью этой специфичности, что, с учетом приведенных выше обстоятельств, в полной мере определяет важность разработки препаратов комплексного действия. Действительно, повышение эффективности лечебного процесса может быть достигнуто благодаря созданию и внедрению в практику таких кровезамещающих средств, которые обладали бы широкими функциональными возможностями, позволяющими оптимальным образом осуществить одновременное комплексное корригирующее воздействие на множественные и, как правило, взаимосвязанные негативные проявления патологического процесса, характерные для терминальных состояний. При этом, возможные неблагоприятные эффекты самого препарата на организм реципиента, обусловленные недостаточной био- и, прежде всего, гемосовместимостью его полимерной основы, должны быть минимизированы.

Известно, что биологические свойства коллоидных кровезаменителей - как достоинства, так и недостатки, обусловлены составом и физико-химическими характеристиками полимерной основы и во многом лимитируются используемыми в производстве технологическими подходами. Более чем 50-летний мировой опыт выпуска и попыток совершенствования препаратов на основе кислотно-гидролизованного декстрана показывает, что возможности традиционной технологии, ограниченные рамками классической химии и физики, практически исчерпаны.

Только в 80-90-х годах прошлого века, благодаря разработке коллективом исследователей НИИ гематологии и переливания крови Минздрава Республики Беларусь, Института физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси и ОАО "Белмедпрепараты" принципиально новой технологии производства, коллоидных кровезаменителей, основывающейся на использовании достижений методов радиационной химии полимеров, впервые в мире стало возможным создание кровезаменителя нового поколения, обладающего высокой степенью полифункциональности, корректора гемодинамических нарушений - неорондекса, целевые специфические свойства которого патентным ведомством Российской Федерации оценены как пионерное, не имеющее прототипов, решение.

Суть новой технологии заключается в радиационно-химической деструкции и модификации полисахаридной цепи нативного декстрана, в ходе которых в замкнутом технологическом процессе получают лекарственную форму с узким молекулярно-массовым распределением полимера, молекулы которого претерпевают конформационные изменения и "обогащаются" функционально активными группами, что способствует возрастанию гибкости полимерной цепи и уменьшению ее гидродинамических размеров, обеспечивая возможность проявления дополнительных свойств и эффектов у разработанных на основе полученного соединения новых гемокорректоров - кровезамещающих растворов и противоанемических средств.

Показано, что растворы радиационно-химически модифицированного декстрана имеют более низкие значения относительной и характеристической вязкости, полидисперсности и в меньшей степени влияют на функциональное состояние форменных элементов крови в сравнении с растворами кислотно-гидролизованного декстрана сходной средней молекулярной массы. Разработанная технология является безотходной, поскольку получаемый на ее основе продукт (модифицированный декстран) не подлежит дополнительному фракционированию и выделению.

Уникальное сочетание физико-химических характеристик позволяло предполагать высокую биологическую активность неорондекса: сочетание гемодинамических свойств при ярко выраженном реологическом действии, антиадгезивные, дезагрегационные качества и ряд дополнительных позитивных эффектов.

Действительно, разработанный на основе радиационно-химической технологии деструкции нативного декстрана кровезамещающий раствор неорондекс, представляющий собой инфузионный водный раствор 6% модифицированного полимера с молекулярной массой 62500±7500 и 0,9% натрия хлорида (прозрачная, светло-желтая жидкость, слабо соленого вкуса, без запаха), является препаратом полифункционального действия, способным оказывать комплексное нормализующее влияние на ряд взаимосвязанных параметров гомеостаза, нарушенных в ходе острой массивной кровопотери.

Таким образом, разработанное средство неорондекс является кровезаменителем комплексного действия, корректором гемодинамических нарушений, обладающее способностью проявлять гемодинамический, гемореологический, дезинтоксикационный и интерфероногенный эффекты, оптимизировать буферные свойства крови.

Рондферрин - полифункциональный противоанемический кровезамещающий раствор разработанный в НИИ гематологии и переливания крови совместно с ОАО ''Белмедпрепараты". В технологии изготовления данного препарата используется среднемолекулярный радиационно-химически модифицированный декстран. комплексно связанный с микроэлементами - железом, кобальтом и медью, находящимися в легко усваиваемой форме и способными оказывать специфическое гемо(эритро)стимулирующее действие. Подобная композиция состава нового фармсредства существенно расширила целевые эффекты, присущие неорондексу (являющемся аналогом рондферрина по полимерной основе), придав рондферрину способность оказывать направленные гемопоэтические свойства. К тому же, размеры кластерных частиц железа, комплексно связанного с модифицированным декстраном оказались на порядок меньше таковых при использовании кислотно-гидролизованного декстрана при равенстве концентраций полимера и микроэлемента.

Лекарственная форма рондферрина представляет собой 6% водный раствор декстрана (Mw 60000±10000), комплексно связанного с железом (0,0175 г/дл), кобальтом (1,5 мкг/дл) и медью (0,0125 мг), а также 0,9% натрия хлорида. Использование этого препарата в качестве средства для коррекции состояний острой массивной кровопотери и геморрагического шока сопровождается быстро достигаемой и длительно удерживаемой стабилизацией показателей макро- и микрогемодинамики, пропульсивной способности миокарда, нормализацией параметров кислотно-основного и газового состава крови, улучшением гемореологических свойств крови. По времени циркуляции с системе кровообращения рондферрин практические отличается от используемых в лечебной практике среднемолекулярных декстриновых гемокорректоров: период полувыведения препарата составляет около 16-17 часов при плеторической инфузии и 20 часов - при изоволемической коррекции массивной кровопотери.

Важнейшим свойством рондферрина является его направленное гемостимулирующее противоанемическое действие, проявляющееся как в условиях изоволемического замещения массивной кровопотери (геморрагического шока), так и при плеторических инфузиях. При этом активация костно-мозгового кроветворения выражена значительно сильнее (на 100-600%) и проявляется на 5-7 дней раньше в сравнении с аналогичным эффектом полифера. В отличие от последнего, эритропоэтическое действие нового препарата проявляется как на поздних, зависимых от эритропоэтина, стадиях гемоноэза, так и в целом.

Рондферрин является нетоксичным препаратом, выгодно отличаясь по этому показателю от полифера, а по своим канцерогенным, мутагенным, тератогенным и эмбриотоксическим характеристикам сходен с физиологическим раствором натрия хлорида. Препарат не оказывает влияния на гиперчувствительность замедленного типа, не вызывает системных реакций анафилаксии даже при использовании в избыточных дозировках, способствует усилению фагоцитоза бактерий и бактерицидное нейтрофилов человека.

Таким образом, разработана лекарственная форма противошокового противоанемического металлодекстранового кровезамещающего раствора рондферрин, обладающего сочетанными гемодинамическими, гемореологическим, буферными, противовоспалительными и направленными противоанемическими (эритростимулирующими) целевыми эффектами.

Спейсферрон - препарат, оказываемый комплексное оптимизирующее влияние на метаболизм в целом, получаемого на основе комплекса радиационно-модифицированного декстрана с Fe2+/Fe3+ и Со2+, представляющего собой 3% водный раствор низкомолекулярного декстрана (Mw 17500±2500), комплексно связанного с железом (1,8±2,2 г/дл) и кобальта (4-6 мг/дл). Включение этого фармсредства в протоколы терапии ЖДА позволит полностью обеспечить медицинские учреждения республики в остродефицитном, до настоящего времени импортируемом, лечебном средстве, обеспечив существенный экономический и социальный эффекты.

В основу технологии получения спейсферрона положены разработанные автором настоящей работы в соавторстве оригинальные методы комплексирования железа и кобальта с модифицированным низкомолекулярным декстраном, в сочетании с мембранной технологией, позволяющие получать стабильные нетоксичные железо-кобальт содержащие инъекционные растворы.

При внутривенном (внутрибрюшинном) введении спейсферрона у экспериментальных животных практически не отмечается отклонений в общем состоянии и поведенческих реакциях (даже при использовании дозировок, в сотни раз превышающих суточную терапевтическую) как сразу после инъекции препарата, так и в отдаленном периоде, что указывает на хорошую биологическую переносимость разработанного средства, отсутствие способности проявлять первичную токсичность и позволяет отнести его к нетоксичным соединениям.

Комплекс выявленных свойств позволяет характеризовать спейсферрон как высокоэффективное средство для устранения железодефицитных состояний и связанных с ними системных нарушений. Данное обстоятельство определяет возможности применения разработанного металлодекстранового препарата в качестве средства базисной терапии и при других поражениях организма, когда необходима направленная стимуляция костномозгового кроветворения для восстановления клеточного состава крови в сочетании с интенсивной и сбалансированной нормализацией параметров белкового обмена.

На плазмозамещающее средство неорондекс, полифункциональный противоанемический кровезамещающий раствор рондферрин и противоанемический препарат спейсферрон разработаны временные фармакопейные статьи, регламенты на производство, создана и эксплуатируется технологическая схема выпуска в производственных условиях ОАО "Белмедпрепараты", подготовлены и утверждены Минздравом инструкции на клиническое применение.

Таким образом, в Республике Беларусь разработаны, внедрены в промышленное производство и в настоящее время широко используются в клинической практике получаемые по уникальной, не имеющей аналогов в мире технологии, гемокорректоры, обладающие целевыми эффектами на уровне лучших зарубежных аналогов или превышающие таковые. Более того, созданы реальные условия для дальнейшего развития в стране направления, обеспечивающего реализацию заложенных в радиационно-химическом принципе деструкции полимеров медицинского назначения возможностей по направленному моделированию тех или иных свойств у создаваемых фармсредств [5].

**К вопросу стабильности и стабилизации декстриновых препаратов**

При изготовлении и хранении лекарственных препаратов нередко наблюдается изменение их свойств, протекающее с различной скоростью и степенью проявления. Это связано с уменьшением содержания лекарственных веществ или снижением их фармакологической активности, изменением свойств лекарственных форм и т. д. Подобные изменения влияют на срок годности (хранения) препаратов, который может колебаться от нескольких часов (растворы антибиотиков) или дней (растворы ферментов) до нескольких лет. Вопросам стабильности лекарственных средств в настоящее время уделяется большое внимание.

Протекающие в препаратах процессы можно условно классифицировать на физические, химические и биологические. Условность заключается в их взаимосвязи: химические превращения могут стать причиной изменения физических свойств, в то время как физические изменения становятся причиной нежелательных химических процессов. Биологические же процессы сопровождаются как химическими, так и физическими превращениями.

К физическим процессам, протекающим преимущественно при хранении, следует отнести укрупнение частиц дисперсной фазы, Расслаивание, изменение консистенции, испарение, сублимацию и др.

Химические процессы протекают нередко при изготовлении препарата, особенно при термической стерилизации, и сопровождаются разнообразными химическими реакциями - гидролиз, омыление, окислительно-восстановительные процессы, фотохимические и энзиматические превращения, реже наблюдаются полимеризация и изомеризация и др.

Биологические процессы, обусловленные жизнедеятельностью микроорганизмов, часто приводят к нежелательным химическим превращениям действующих веществ, иногда - к изменению внешнего вида лекарственной формы.

Стабильность лекарственных препаратов зависит от многих факторов - температуры хранения, освещенности, состава окружающей атмосферы, способа приготовления, т.е. технологии лекарственной формы, вспомогательных веществ, вида лекарственной формы, особенно ее агрегатного состояния упаковки и др.

Используемые в настоящее время методы стабилизации лекарственных веществ - физический и химический, нередко применяются в комплексе, дополняя друг друга. Химические методы основаны на добавлении химических веществ - стабилизаторов, антиоксидантов и консервантов. Физические методы базируются на защите лекарственных веществ от неблагоприятных воздействий внешней среды, применении лекарственных и вспомогательных веществ высокой степени очистки, использовании современного технологического оснащения и результатов научных исследований в технологии лекарственных форм - применение неводных растворителей, обезвоживание препаратов, ампулирование в токе инертных газов и др.

Таким образом, стабильность препарата - это способность биологически активного вещества сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность в течение определенного срока хранения, предусмотренного нормативно-технической документацией.

**Химические методы стабилизации.** Стабилизация гомогенных дисперсных систем основана на подавлении процесса разложения лекарственных веществ за счет связывания или нейтрализации тех химических соединений, которые активируют деструкцию лекарственного вещества. Такие соединения находятся в растворе в незначительных количествах, либо переходят в раствор из упаковки (стекла) при его технологической обработке (стерилизации) и хранении.

Стабильность инъекционных растворов, в первую очередь, зависит от качества исходных растворителей и лекарственных веществ, класса и марки стекла ампул и флаконов, наличия кислорода в воде и растворах, pH растворов, температуры и времени стерилизации, наличия ионов тяжелых металлов, условий хранения препаратов и т.д.

Основной принцип стабилизации препаратов предусматривает максимальное устранение факторов, способствующих изменению лекарственных веществ.

**Влияние качества стекла на стабильность веществ.** Медицинское стекло представляет собой твердый раствор, полученный в результате охлаждения расплавленной смеси силикатов, оксидов металлов и некоторых солей. В зависимости от качественного и количественного соотношения оксидов металлов и некоторых солей. В зависимости от качественного и количественного соотношения оксидов металлов в стекле различают классы и марки медицинского стекла, обладающие различной химической устойчивостью.

На поверхности стекла ампул или флаконов при контакте с водными инъекционными растворами во время хранения, и особенно при тепловой стерилизации, в зависимости от марки и значение pH раствора может происходить процесс выщелачивания или растворения верхнего слоя стекла. Выщелачивание - это выход из стекла преимущественно оксидов щелочных и щелочноземельных металлов, благодаря высокой подвижности ионов этих металлов по сравнению с высоким зарядом четырехвалентного иона кремния. По этой причине ион натрия даже при комнатной температуре может замещаться другими ионами. При более глубоких процессах выщелачивания иона щелочных металлов легко перемещаются из внутренних слоев стекла на место ионов, вступивших в реакцию. Выщелачивание из стекла компонентов и их гидролиз ведут к увеличению или уменьшению величины pH раствора. Это приводит к изменениям свойств лекарственных веществ, в основе которых лежат различные химические процессы: гидролиз, окисление, восстановление, омыление, декарбоксилирование, изомеризация и др.

Оптимальная концентрация водородных ионов в инъекционных растворах - существенный стабилизирующий фактор. Она достигается путем добавления стабилизаторов, которые предусмотрены в нормативно-технической документации, а также использованием комплекса технологических приемов в процессе приготовления парентальных растворов, о чем будет изложено ниже.

Стабилизаторы могут замедлять или ускорять нежелательные химические реакции, создавать определенные значения pH растворов, повышать растворимость лекарственных веществ или удерживать их во взвешенном состоянии. Выбор стабилизатора, в первую очередь, зависит от природы лекарственных веществ.

Среди требований, предъявляемых к стабилизаторам, можно отметить: терапевтическую индифферентность, хорошую растворимость в растворителе, эффективность в применяемых концентрациях, химическую чистоту, доступность.

Несмотря на многообразие и чрезвычайную сложность процессов в растворах, лекарственные вещества, требующие стабилизации, можно условно разделить на три группы:

. Растворы солей, образованных слабыми основаниями и сильными кислотами.

. Растворы солей, образованных сильными основаниями и слабыми кислотами.

. Растворы легкоокисляющихся веществ [3].

В практике производства декстриновых препаратов, как отечественной, так и зарубежной, встречаются случаи их нестабильности по прозрачности (появление опалесценции, пленок, взвеси), особенно препаратов на основе декстрана с молекулярной массой 40000.

В этой связи, а также с целью выбора оптимальных с точки зрения сохранения препаратов, технологии и условий их транспортировки и хранения изучались:

природа выпадающих примесей;

влияние на препараты с разной среднемолекулярной массой 50000-70000 и 30000-40000 (50000) и ММР соответственно в пределах 15000-150000 и 10000-80000(90000) следующих температурных режимов: (-15--20) °С; (+40-+80) °С и (+10-+25) °С в качестве контроля.

В результате проведенных исследований показано, что при продолжительности температурного воздействия 1-2 мес. (условия испытаний) и 3-кратном повторении режима на протяжении экспериментального периода:

) препараты устойчивы при температурах (-15 - -20)°С и +40°С также, как и при регламентном режиме хранения (+10\_+25) °С;

) препараты неустойчивы и образуют пленки и взвеси при температуре (+60-+80) °С и в зависимости от продолжительности температурного воздействия;

) устойчивость препаратов к повышенной температуре (+60-+80) °С снижается с уменьшением ММ декстрана и повышается при добавлении маннита и глюкозы;

) выпадающие примеси в виде белых пленок и взвеси по природе являются декстранами, входящими в состав клинических фракций полимера;

) осадки растворяются при нагревании на кипящей водяной бане или автоклавированием (120 градусов, 20 минут) практически без изменения физико-химических и фармакологических свойств препаратов при полном соответствии их после вышеуказанных процедур требованиям НТД.

Полученные результаты позволили поставить и решить вопросы:

совершенствования технологии с целью получения более устойчивых препаратов путем повышения в регламентированных и технологически обеспеченных пределах ММ гидролизатов (и, естественно, готового продукта);

уточнения регламентируемых ФС условий транспортировки препаратов на основе реополиглюкина, допускающих замораживание препаратов;

подработки и обеспечения условий транспортировки, гарантирующих температурный режим не выше 40 °С [6].

**Утверждение инструкций о применении кровезаменителей**

Учитывая, что с момента утверждения инструкций по применению полиглюкина (1978 г.), реополиглюкина (1978 г.), реоглюмана (1981 г.) и желатиноля (1966 г.) прошло много лет и за это время расширились представления о механизме действия препаратов, о возможностях развития посттрансфузионных реакций и осложнений, а также в связи с увеличением сенсибилизации больных к различным фармакологическим средствам (включая и кровезаменители), продуктами питания и т. д. переработаны и усовершенствованы инструкции как редакционно, так и по существу.

В связи с этим в новые варианты инструкций внесены следующие дополнения:

) Визуальный осмотр переливаемых бутылок с желатинолем, реоглюманом, реополиглюкином и полиглюкином (с целью исключения нарушения герметичности бутылок и наличия в них взвесей). Препарат считается пригодным для использования при условии отсутствия трещин на бутылке, сохранения герметичности укупорки, не нарушенной этикетки. Препарат визуально должен быть прозрачен, не содержать взвеси,

) Постановка кожной пробы (с целью оценки индивидуальной реактогенности больных).

Непосредственно перед применением полиглюкина, реополиглюкина и реоглюмана проводится кожная проба. Наличие в месте инъекции покраснения (диаметр более 1,5 мм), образование папулы или появления симптомов общей реакции организма в виде тошноты, головокружения и других проявлений через 10-15 минут после инъекции свидетельствуют о повышенной чувствительности больных к препарату (группа риска).

) Возможность возникновения реакций и осложнений в группе риска больных и меры борьбы с ними.

У отдельных больных возможно возникновение аллергических или анафилактических реакций различной степени тяжести. Следует иметь в виду возможность возникновения анафилактического шока у больных, относящихся к группе риска, имеющих в анамнезе указание на непереносимость лекарственных средств (сывороток, вакцин), а также внутривенных вливаний плазмозаменителей, включая препараты декстрана, и белковых препаратов.

Инструкции по применению полиглюкина, реополиглюкина, желатиноля и реоглюмана утверждены Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения 8 февраля 1995 г. [7].

**Заключение**

Во время прохождения практики на РУП «Белмедпрепараты» в цехе по производству кровезаменителей я подробно ознакомилась с процессами ферментации и химической очистки кровезаменителей. Кроме этого, ознакомилась с работой других участков цеха, участвовала в розливе гефала и упаковке реополиглюкина.

**Литература**

1. Ищенко В.И. Курс лекций промышленной технологии лекарственных средств: учебн. пособие / В.И. Ищенко - Витебск: ВГМУ, 2001. - 368 с.

2. Вестник службы крови: научно-практический журнал / Учредитель и издатель: Московское об-во специалистов трансфузионной медицины. - М., 2003 - №2.

. Промышленная технология лекарств: в 2-х т.: учеб. для студентов вузов / Нац. фармац. акад. Украины - Харьков: из-во НФАУ, 2002. - 684 с.

. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм: учебн. пособие для студентов образоват. учреждений сред. проф. образования, обучающихся в мед. училищах и колледжах / Л.Н. Милованова, Н.М. Тарусова, Е.В. Бабошина; под ред. Э.М. Аванесьянца. - Ростов: «Феникс», 2002. - 448 с.

. Галанович В.Н. Разработка, внедрение в производство и мед. практику кровезаменяющих растворов и противоаритмических средств на основе радиационно-химически модифицированного декстрана / В.Н. Галанович // 5 Съезд гематологов и транфузиологов РБ «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии»: Сб. науч. Ст. - Минск. - Т. 2 - с. 297-307.

. Материалы международной конференции «Актуальные проблемы разработки и производства кровезаменителей и консервантов крови»: Минск, 28 нояб. - 1 дек. 1994 г./ ПО «Белмедпрепараты», Комитет по фармакол. и микробиол. пром-ти при РБ; ред. В.М. Царенков - Минск, 1994. - 120 с.

. Препараты крови и кровезаменители - производство, контроль и клиническое применение: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию ин-та и 75-летию со дня рождения его первого директора Н.В. Шестакова, Ред. колл.: С.Л. Шарыгин и др. - Киров, 1995. - 128 с.