Курсовая работа

Основные проблемы производства инъекционных лекарственных средств

Введение

В современном мире, пресыщенным различными заболеваниями, остро строит проблемы рациональной терапии заболеваний.

Для обеспечения быстрого эффекта используется инъекционный метод введения лекарственных средств, как наиболее обеспечивающий достаточно высокую доступность препарата.

Идея введения лекарственных веществ через нарушенный кожный покров возникла в 1785 г., когда врач Фуркруа с помощью специальных лезвий (скарификаторов) делал на коже насечки и в полученные ранки втирал лекарственные-вещества.

Впервые подкожное впрыскивание лекарств было осуществлено в начале 1851 г. русским врачом Владикавказского военного госпиталя Лазаревым. В 1852 г. Правацем был предложен шприц современной конструкции. Начиная с этого времени, инъекции стали общепризнанной лекарственной формой.

С течением времени инъекционные лекарственные формы приобрели широкую распространенность.

Но за всеми плюсами, скрываются свои минусы. И один из них это производственный вопрос.

В своей курсовой работе, я постараюсь осветить основные требования к инъекционным лекарственным формам и способам их поддержания в нормативных рамках.

Глава I. Общая часть

Терминология

Инъекционные лекарственные формы (ГФ XI) - стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии, сухие твердые вещества (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением.[3]

Достоинства инъекционных лекарственных средств

· Большая скорость и всасывания лекарственного средства

· Отсутствие разрушительного действия на лекарственные вещества со стороны ЖКТ

· Точность дозирования

· Возможность введения пациентам в бессознательном состоянии

· Стабильность

· Возможная локализация лекарственных веществ

Недостатки

· Возможность инфицирования, эмболий.

· Появление аллергических, пирогенных реакций организма.

· Сдвиг физиологического равновесия

· Болезненное введение

· Требование наличия квалифицированного медицинского персонала.

Требования к инъекционным лекарственным средствам

· Стерильность

· Апирогенность

· Отсутствие видимых механических включений

· Отсутсвие токсичности

· Окраска (для бесцветных растворов)

· Объем и масса (для сухих веществ)

· Изотоничность, изогидричность, изоионичность (инфузионные растворы)

· Однородность дозирования (сухие лекарственные средства и суспензии)

· Шприцуемость (суспензии)

· Однородность (суспензии, эмульсии)

· Прозрачность (растворы)

Растворители

Растворители можно разделить на 2 типа:

. Водные (вода для инъекций)

. Неводные (индивидуальные - жирные масла; сорастворители - одноатомные и многоатомные спирты, простые и сложные эфиры, амиды, сульфоны и сульфоксиды).

Требования к растворителям.

· Высокая растворяющая способность и чистота.

· Фармакологическая и химическая индифферентность

· Стабильность

· Доступность

· Дешевизна

· Термостойкость, прозрачность, низкая вязкость. [9]

Глава II. Основные проблемы изготовления инъекционных лекарственных форм

Проблемы в обеспечении надлежащего технологического процесса и надлежащего качества лекарственных средств, стоит довольно остро.

Для создания оптимальных условий, обеспечивающих выпуск Высококачественных лекарственных форм, в последние годы разработаны требования к производству стерильной продукции, которые изложены в GMP ВОЗ "Sterile pharmaceutical products", GMP Европейского Сообщества (ЕС) "Manufacture of sterile médicinal products", а так же отечественные ГОСТы, Фармакопеи XI и XII изданий, частные фармакопейные статьи и регламенты предприятий.

Одним из условий производства качественной стерильной продукции и торговли ею на отечественном и зарубежных фармацевтических рынках является обеспечение качества препаратов за счет выполнения, в первую очередь, принципов и правил надлежащей производственной практики (GMP - Good manufacturing practice).

Надлежащая производственная практика (НПП) - это часть системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция производится и контролируется по стандартам качества, требуемым торговой лицензией и соответствует ее назначению.

Для обеспечения всех показателей качества готовой стерильной продукции должны выполняться специальные требования, предъявляемые к проведению технологического процесса, чистоте производственных помещений, работе технологического оборудования, вентиляции и чистоте воздуха, системе подготовки основного сырья и вспомогательных материалов с целью свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенными веществами. Предъявляются также определенные требования к персоналу и производственной санитарии.

Соблюдение этих правил зависит, в первую очередь, от надлежащей квалификации, образования, уровня практического опыта и производственной дисциплины всего персонала.

Производство инъекционных растворов осуществляют на специальных, только для этих целей предназначенных участках. Устройство помещений должно обеспечивать минимум возможности загрязнения готового продукта производства, т. е. минимум мест скопления пыли, подачу воздуха контролируемой чистоты, поддержание повышенного давления. При необходимости в помещении поддерживают определенную температуру и влажность. Такие помещения называют «чистыми».

«Чистым» помещением, или «чистой» комнатой, называется помещение, в котором счетная концентрация аэрозольных частиц и число микроорганизмов в воздухе поддерживается в строго определенных пределах.

Важной характеристикой «чистого» помещения является его класс.

Класс «чистого» помещения характеризуется классификационным числом, определяющим максимально допустимую счетную концентрацию аэрозольных частиц определенного размера в 1 м3 воздуха.

«Чистое» помещение может содержать одну или несколько «чистых» зон. «Чистые» зоны могут быть и вне «чистого» помещения. «Чистые» зоны могут создаваться в локальных объемах: ламинарные шкафы-модули, изоляторы, блоки, укрытия и пр.

Для получения воздуха с требуемыми характеристиками должны быть использованы способы, прошедшие валидацию, внесенные в технологический регламент и разрешенные в установленном порядке уполномоченным государственным органом.

Производство стерильных лекарственных средств должно выполняться в «чистых» производственных зонах, в которые доступ персонала и/или оборудования и материалов должен происходить через воздушные шлюзы. В них должна поддерживаться надлежащая степень чистоты, регламентируемая правилами GМР, а поступающий вентиляционный воздух должен проходить очистку с использованием фильтров соответствующей эффективности.

Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукта и наполнению сосудов должны выполняться в раздельных зонах внутри «чистого» помещения.

Оснащение производства системами с ламинарным потоком и подача в помещение чистого и стерильного воздуха не решают проблемы чистого воздуха, так как работающий в помещении персонал также является активным источником загрязнения. Поэтому в «чистых» производственных помещениях во время работы должно находиться минимальное количество рабочих, предусмотренное соответствующими инструкциями.

Персонал, входящий в производственное помещение, должен быть одет в специальную одежду, соответствующую выполняемым им производственным операциям. Технологическая одежда персонала должна соответствовать классу чистоты той зоны, в которой он работает, и выполнять свое основное назначение - максимально защищать продукт производства от частиц, выделяемых человеком.

Производство стерильных лекарственных средств должно осуществляться по методикам, четко изложенным в технологических регламентах и производственных инструкциях, с учетом принципов и правил надлежащей производственной практики, что необходимо для получения готовой продукции требуемого качества в соответствии с регистрационной и лицензионной документацией.

Не допускается производить различные лекарственные средства одновременно или последовательно в одном и том же помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска перекрестной контаминации, а также смешивания и перепутывания разных видов исходного сырья, полупродуктов, материалов, промежуточной и готовой продукции.

Контроль в процессе производства, осуществляемый в производственных помещениях, не должен оказывать отрицательного влияния на технологический процесс и качество продукции.

На всех стадиях технологического процесса, включая стадии, предшествующие стерилизации, необходимо осуществлять мероприятия, сводящие к минимуму микробную контаминацию.

После стадий (операций) окончательной очистки первичной упаковки и оборудования при дальнейшем ведении технологического процесса они должны использоваться таким образом, чтобы не происходила их повторная контаминация.

Эффективность любых новых методик, замены оборудования и способов ведения технологического процессу должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять согласно разработанным графикам.

В создании условий, предотвращающих возможность микробного обсеменения инъекционного раствора, важную роль играет оборудование, реализующее технологические процессы. Это определяет ряд требований к конструкции, выбору форм, материалов и покрытий деталей технологического оборудования.

Производственное оборудование не должно отрицательно влиять на качество продукции. Части или поверхности оборудования, соприкасающиеся с продукцией, должны быть изготовлены из материалов, которые не вступают с ней в реакцию, не обладают абсорбционными свойствами и не выделяют какие-либо вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции.

Одним из путей решения этих задач является применение современных автоматических линий ампулирования инъекционных препаратов. Такие поточно-автоматические линии имеют очевидные преимущества перед оборудованием, предназначенным для выполнения только одной какой-либо операции. Использование автоматических линий позволяет практически полностью исключить физический труд человека путем применения приборов, автоматов и машин, объединенных автоматическим средством транспортирования Предметов труда и автоматизации производственного процесса.

Передача исходного сырья и материалов внутрь и наружу производственных зон является одним из наиболее серьезных источников контаминации. Поэтому конструкции передаточных устройств могут варьировать от устройств с одинарной или двойной дверью до полностью герметизированных систем с зоной стерилизации их (стерилизующий туннель).

Каждое предприятие-производитель должно иметь независимую службу контроля качества и контрольную (испытательную) лабораторию, штат и оснащение которой позволяют проводить все требуемые испытания. Такая лаборатория должна быть отделена от производственных помещений и других лабораторий (биологической, микробиологической и т д.).

Во время технологического процесса производства инъекционных растворов обязательно проводят промежуточный (постадийный) контроль качества, т.е. после каждой технологической стадии (операции) проводится бракераж ампул, флаконов, гибких контейнеров и др., не отвечающих определенным требованиям. Так, после растворения (изотонизации, стабилизации и т.д.) лекарственного вещества, контролируется качественный и количественный состав, рН раствора, плотность и др.; после операции наполнения - проверяется выборочно объем наполнения сосудов и т.п.

Поступившее сырье, материалы, полупродукты, а также изготовленная промежуточная или готовая продукция сразу же после поступления или окончания технологического процесса до принятия решения о возможности их использования должны находиться в карантине. Готовая продукция не допускается к реализации до тех пор, пока ее качество не будет признано удовлетворительным.

Жидкие лекарственные средства для парентерального применения обычно контролируют по следующим показателям качества: описание, идентификация, прозрачность, цветность, pH, сопутствующие примеси, извлекаемый объем, стерильность, пирогены, аномальная токсичность, механические включения, количественное определение действующих веществ, антимикробных консервантов и органических растворителей.

Для жидких лекарственных средств для парентерального применения в виде вязких жидкостей дополнительно контролируют плотность.

Для жидких лекарственных средств для парентерального применения в виде суспензии дополнительно контролируют размер частиц, однородность содержания (в случае однодозовых суспензий), устойчивость суспензий.

В порошках для инъекций или внутривенных инфузий дополнительно контролируют: время растворения, потеря в массе при высушивании, однородность содержания или однородность массы.[4,10,16]

.1 Стерильность

Стерилизация - это валидируемый процесс, используемый в производстве стерильных лекарственных средств для освобождения продукта, оборудования, вспомогательных веществ и упаковки от живых микроорганизмов и их спор, находящихся на всех стадиях развития.

Под стерильностью понимают отсутствие жизнеспособных микроорганизмов и их спор.

Стерильность продукции должна обеспечиваться производственным процессом, валидированным надлежащим образом. Повторную валидацию необходимо проводить каждый раз при изменении процедуры стерилизации, в том числе при изменении объема загрузки стерилизатора.

Для ингредиентов, которые могут быть потенциально контаминированы в силу их происхождения, природы или способа подготовки, необходим микробиологический мониторинг и установление допустимых пределов микробной контаминации.

Методы, описанные ниже, главным образом, применимы для инактивации или удаления бактерий и грибов.

По-возможности следует выбирать процесс, при котором продукция стерилизуется в конечном контейнере (конечная стерилизация).

В случаях, когда конечная стерилизация невозможна, используют метод мембранной фильтрации через антибактериальные фильтры или производство в асептических условиях. По возможности, при этом проводят дополнительную обработку продукта (например, нагревание) в конечной упаковке. Во всех случаях упаковка и укупорочные средства должны обеспечивать стерильность продукта в течение всего срока годности.

Уровень обеспечения стерильности (УОС)

Для методов, описанных ниже, по возможности, указывают «уровень обеспечения стерильности» (УОС). Невозможно гарантировать или дока-зать, что стерильность достигнута для каждой единицы продукции в серии. Количество микроорганизмов при стерилизации снижается по экспоненциальному закону, следовательно, всегда существует статистическая вероятность выживания микроорганизма в процессе стерилизации. В каждом конкретном случае вероятность выживания определяется количеством, видом и устойчивостью микроорганизмов, а также средой, в которой микроорганизмы находятся в процессе стерилиза-ции.

УОС процесса стерилизации - это степень гарантии, с которой процесс обеспечивает стерильность всех единиц продукции в серии. Для конкретного процесса УОС определяется как вероятность наличия нестерильной единицы в серии. Например, УОС = 10−6 означает, что в подвергнутой стерилизации серии готового продукта объемом 106 единиц существует вероятность наличия не более одного жизнеспособного микроорганизма. УОС процесса стерилизации для конкретного продукта устанавливают в процессе валидации.[2]

Методы и условия стерилизации

Стерилизация может быть проведена одним из следующих методов или их комбинацией.

Для стерилизации используют следующие методы:

. Термические:

насыщенным паром под давлением (автоклавирование);

горячим воздухом (сухожаровая стерилизация);

. Химические:

газами;

растворами антисептиков;

. Стерилизация фильтрованием (через фильтры требуемого размера);

. Радиационный метод стерилизации.

Использование модификации или комбинации этих методов допускается при условии проведения аттестации (валидации) выбранного процесса стерилизации, чтобы обеспечить как эффективность процесса, так и целостность продукта, упаковки и укупорочных средств.

Для всех методов стерилизации, в том числе при использовании стандартных условий, для подтверждения обеспечения необходимых условий стерилизации всей серии продукта, на протяжении всего процесса стерилизации проводят мониторинг на критических стадиях производства.[2,15]

Стерилизация насыщенным паром под давлением (автоклавирование)

Стерилизацию насыщенным паром осуществляют при температуре 120-122 °С под давлением 120 кПа и при температуре 130-132 °С под давлением 200 кПа. Этот метод чаще всего применяют для водных растворов лекарственных средств в герметично укупоренных, предварительно простерилизованных флаконах или ампулах. Стерилизацию проводят в паровых стерилизаторах (автоклавах). Стандартными условиями являются нагревание при температуре 120-122 °С в течение 8-15 мин. Время стерилизации зависит от физико-химических свойств и объема продукта, а также используемого оборудования (табл. 1).

Таблица 1

|  |  |
| --- | --- |
| Объем продукта, мл | Минимальное время стерилизации, мин |
| до 100 от 100 до 500 от 500 до 1000 | 8 12 15 |

Время стерилизации для различного объема раствора

Жиры и масла стерилизуют при температуре 120-122 °С в течение 2 ч.

Изделия из стекла, фарфора, металла, перевязочные и вспомо-гательные материалы стерилизуют при температуре 120-122 °С - в течение 45 мин, при 130-132 °С - в течение 20 мин. Для стерилизации изделий из резины следует использовать первый из указанных режимов.

Допускаются другие сочетания времени и температуры, если предварительно доказано, что выбранный режим стерилизации обеспечивает необходимый и воспроизводимый уровень летальности микроорганизмов. Используемые процедуры должны обеспечивать УОС не более 10-6.

Автоклав загружают таким образом, чтобы обеспечить однородность температуры в пределах всей загрузки. В процессе автоклавирования следует регистрировать условия процесса стерилизации (температуру, давление, влажность и время). Температуру, как правило, измеряют с помощью термочувствительных элементов, помещенных в контрольные контейнеры, вместе с дополнительными термоэлементами, помещенными в самые низкотемпературные места стерилизационной камеры, которые устанавливаются заранее. Условия каждого цикла стерилизации регистрируются, например, в виде температурно-временной диаграммы или другим подходящим способом.

Для оценки эффективности каждого цикла стерилизации возможно использование как химических (термовременных), так и биологических индикаторов.

Стерилизация горячим воздухом (сухожаровая стерилизация)

Для этого метода термической стерилизации стандартными условиями являются нагревание при температуре не менее 160 °С в течение не менее 2 ч.

Для стерилизации термостойких порошкообразных веществ (натрия хлорида, цинка оксида, талька, белой глины и др.) или минеральных растительных масел, жиров, ланолина, вазелина, воска и др. температуру и время стерилизации устанавливают в зависимости от массы образца (табл. 2 и 3).

Таблица 43.2 Условия стерилизации для термостойких порошкообразных веществ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Масса образца, г | Температура, °С | Минимальное время стерилизации, мин |
| до 25 от 25 до100 от 100 до 200 | 180 200 180 200 180 200 | 30 10 40 20 60 30 |

Условия стерилизации для минеральных растительных масел, жиров, ланолина, вазелина, воска и др.

Таблица 3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Масса образца, гТемпература, °СМинимальное время стерилизации, мин |  |  |
| до 100 от 100 до 500 | 180 200 180 200 | 30 15 40 20 |

Изделия из стекла, металла, силиконовой резины, фарфора, установки для стерилизующего фильтрования с фильтрами и приемники фильтрата стерилизуют при температуре 180 °С в течение 60 мин, или при температуре 160 °С - в течение 2,5 ч.

Сухожаровую стерилизацию при температуре более 220 °С обычно применяют для стерилизации и депирогенизации стеклянной упаковки. В этом случае должно быть доказано уменьшение на 3 порядка количества термостойких эндотоксинов вместо использования биологических индикаторов.

Допускается использование сочетаний времени и температуры, если предварительно доказано, что выбранный режим стерилизации обеспечивает необходимый и воспроизводимый уровень летальности микроорганизмов. Используемые процедуры должны обеспечивать УОС не более 10-6 и ниже

Сухожаровую стерилизацию проводят в специальном сухожаровом шкафу с принудительной циркуляцией стерильного воздуха или на другом оборудовании, специально предназначенном для этих целей. Стерилизационный шкаф загружают таким образом, чтобы обеспечить однородность температуры в пределах всей загрузки. Температуру в стерилизационном шкафу, как правило, измеряют с помощью термочувствительных элементов, помещенных в контрольные контейнеры, вместе с дополнительными термоэлементами, помещенными в самые низкотемпературные места стерилизационного шкафа, которые устанавливаются заранее. В ходе каждого цикла стерилизации регистрируют температуру.

Для оценки эффективности каждого цикла стерилизации возможно использование как химических (термовременных), так и биологических индикаторов.

Химическая стерилизация

Химическую стерилизацию проводят газом или растворами.

Газовая стерилизация

Химическая стерилизация газом применяется только в случае, если не могут быть использованы другие методы. При этом способе стерилизации должно быть обеспечено проникновение газа и влаги в стерилизуемый продукт, а также последующая дегазация и удаление продуктов его разложения в стерилизуемом продукте до уровня, не вызывающего токсического эффекта при применении лекарственного сред-ства.

Стерилизацию газом проводят в газовых стерилизаторах или микро-анаэростатах (портативный аппарат), оборудованных системой подачи газа и постстерилизационной дегазации. В качестве газа обычно ис-пользуют оксид этилена. В связи с его высокой пожароопасностью, допускается его смешивание с каким-либо инертным газом.

Стерилизацию газом проводят при следующих режимах:

оксид этилена: стерилизующая доза 1200 мг/дм3, температура не менее 18 °С, относительная влажность 80 %, время выдержки - 16 ч (портативный аппарат);

смесь оксида этилена и бромистого метила (1:2,5):

а) стерилизующая доза 2000 мг/дм3 температура 55 °С, относительная влажность 80 %, время выдержки - 4 ч;

б) стерилизующая доза 2000 мг/дм3, температура не менее 18 °С, относительная влажность 80 %, время выдержки - 16 ч.

Допускается использование других валидированных режимов газовой стерилизации, обеспечивающих стерильность и сохранность объекта.

Оксид этилена может проявлять мутагенные свойства и токсичность, особенно при использовании материалов, содержащих ионы хлора. В связи с токсичностью этилена оксида и бромистого метила применение стерилизованных этими газами изделий допускается только после их дегазации, т. е. выдержки в вентиляционном помещении до допустимых остаточных количеств, указанных в нормативно-технической документации.

Условия дегазации зависят от назначения, способа применения, размеров изделий, материала изделия и упаковки и указываются в нормативно-технической документации на изделие.

По возможности в процессе стерилизации регистрируют следующие показатели: концентрацию газа, относительную влажность, температуру и время стерилизации. Измерения проводят в тех областях, где условия стерилизации достигаются хуже всего, что устанавливают в процессе валидации.

Стерилизуемые изделия упаковывают в пакеты из полиэтиленовой пленки толщиной от 0,06 до 0,2 мм, пергамента и др. Метод рекомендован для изделий из резины, полимерных материалов, стекла, металла.

Эффективность процесса газовой стерилизации проверяют при каждой загрузке с помощью биологических индикаторов.

Перед выпуском каждой серии проверяют стерильность на определенном количестве образцов.

Химическая стерилизация растворами

Химическую стерилизации проводят растворами антисептиков (водорода пероксид и надкислоты). Эффективность стерилизации растворами антисептиков зависит от концентрации активно действующего вещества, времени стерилизации и температуры стерилизующего раствора.

При стерилизации 6 % раствором водорода пероксида температура стерилизующего раствора должна быть не менее 18 °С, время стерилизации - 6 ч; при температуре 50 °С - 3 ч.

При стерилизации 1 % раствором дезоксона-1 (по надуксусной кислоте) температура стерилизующего раствора должна быть не менее 18 °С, время стерилизации - 45 мин.

Химическую стерилизацию растворами антисептиков проводят в закрытых емкостях из стекла, пластмассы или емкостях, покрытых неповрежденной эмалью, при полном погружении изделия в раствор на время стерилизации. После этого изделие промывают стерильной водой в асептических условиях.

Метод стерилизации растворами антисептиков применяют для изделий из полимерных материалов, резины, стекла, коррозийно-стойких металлов.[2,10,13]

Стерилизация фильтрованием

Некоторые активные ингредиенты и готовые продукты, которые не могут быть подвергнуты конечной стерилизации ни одним из описанных выше методов, могут быть простерилизованы с использованием мембранных фильтров. Такие продукты требуют соблюдения специальных мер предосторожности. Производственный процесс и производственная среда должны обеспечивать минимальный риск микробного загрязнения и требуют регулярного мониторинга. Оборудование, упаковка, укупорочные средства и, по возможности, ингредиенты следует подвергать соответствующей стерилизации. Рекомендуется проводить фильтрацию непосредственно перед наполнением упаковки. Операции, следующие за фильтрацией, проводят в асептических условиях.

Предварительную фильтрацию проводят через мембранные фильтры с отсекающей способностью не более 0,45 мкм. Затем растворы пропускают через мембранные фильтры с номинальным размером пор не более 0,22 мкм, способные задерживать не менее 107 микроорганизмов Pseudomonas diminuta на квадратный сантиметр поверхности. Допускается использование других типов фильтров, обеспечивающих такую же эффективность фильтрации.

Пригодность мембранных фильтров устанавливают путем микробиологических испытаний с использованием соответствующих микроорганизмов, например, Pseudomonas diminuta (ATCC 19146, NCIMB 11091 или CIP 103020). Рекомендуется использовать не менее 107 КОЕ/см2 активной поверхности фильтра. Суспензия микроорганизмов должна быть приготовлена в триптонно-соевом бульоне, который после прохождения через фильтр собирают в асептических условиях и инкубируют в аэробных условиях при температуре 32 °С.

Уровень фильтрации определяют как величину логарифма снижения (ВЛС) микробной загрязненности. Например, если при фильтрации через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм задерживается 107 микроорганизмов, ВЛС составляет не менее 7.

Следует учитывать уровень микробной контаминации до начала фильтрации, пропускную способность фильтра, объем серии продукта, продолжительность фильтрации, а также избегать загрязнений продукта микроорганизмами с фильтра. Срок использования фильтра не должен превышать времени, установленного при валидации данного фильтра в сочетании с конкретным фильтруемым продуктом. Не следует повторно использовать мембранные фильтры.

Целостность готового к применению мембранного фильтра проверяют до и после фильтрации путем испытаний, соответствующих типу фильтра и стадии проверки, например, испытанием на определение насыщенности («точка пузырька») методом диффузионного потока или выдержкой под давлением.

В связи с тем, что при проведении стерилизации фильтрованием существует больший потенциальный риск по сравнению с другими методами стерилизации, рекомендуется проводить предварительную фильтрацию через мембранные фильтры в тех случаях, когда низкий уровень микробной контаминации не может быть обеспечен другими средствами.

Производство в асептических условиях

Целью производства в асептических условиях является сохранение стерильности продукта, изготовленного из компонентов, каждый из которых был предварительно простерилизован одним из вышеописанных методов. Это достигается путем проведения процесса в помещениях определенного класса чистоты (помещении класса А или зоне А помещения класса В), а также использования условий и оборудования, обеспечивающих стерильность.

В асептических условиях могут осуществляться: процесс наполнения упаковки, укупорка, асептическое смешивание ингредиентов с последующим асептическим наполнением и укупоркой. Для сохранения стерильности ингредиентов и готового продукта в ходе производственного процесса особое внимание следует уделять:

состоянию производственной среды;

персоналу;

критическим поверхностям;

стерилизации упаковки и укупорочных средств и передаточным процедурам;

предельному времени хранения продукта до момента наполнения конечной упаковки.

Валидация процесса включает надлежащую проверку всего перечис-ленного выше, а также систематический контроль с применением имитаци-онных тестов с использованием питательной среды, которую инкубируют и исследуют на наличие микробной контаминации (тесты на заполнение питательными средами). Перед выпуском каждой серии продукта, простерилизованного фильтрованием и/или изготовленного в асептических условиях, следует проводить испытания стерильности на соответствующем количестве образцов.[2,7,8]

Радиационный метод стерилизации

Этот метод стерилизации осуществляют путем облучения продукта ионизирующим излучением. Это может быть гамма-излучение, источником которого может быть либо радиоизотопный элемент (например, кобальт-60), либо пучок электронов, подаваемый соответствующим ускорителем электронов).

Для этого метода стерилизации дозу поглощения устанавливают от 10 кГр до 50 кГр. Допускается использование других доз, если предварительно доказано, что выбранный режим обеспечивает необходимый и воспроизводимый уровень летальности микроорганизмов. Используемые процедуры и меры предосторожности должны обеспечивать УОС не более 10-6.

Преимуществом радиационной стерилизации является ее низкая химическая активность и легко контролируемая доза излучения, которая может быть точно измерена. Радиационная стерилизация проходит при минимальной температуре, однако могут быть некоторые ограничения при использовании некоторых типов стеклянной и пластиковой упаковки.

В процессе радиационной стерилизации следует постоянно осуществлять мониторинг поглощенного готовым продуктом излучения при помощи установленных дозиметрических методов независимо от величины дозы. Дозиметры калибруют по отношению к стандартному источнику на эталонной радиационной установке при получении от поставщика и затем через определенные интервалы, но не превышающие одного года.

Если предусмотрена биологическая оценка, ее проводят с использованием биологических индикаторов.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Биологические индикаторы - это стандартизованные препараты определенных микроорганизмов, используемые для оценки эффективности процесса стерилизации.

Биологический индикатор обычно представляет собой популяцию спор бактерий, нанесенных на инертный носитель, например, полоску фильтровальной бумаги, стеклянную пластинку или пластиковую пробирку. Инокулированный носитель изолируют так, чтобы предотвратить его повреждение или загрязнение и, в то же время, обеспечить контакт стерилизующего агента с микроорганизмами. Суспензии спор могут находиться в герметично запаянных ампулах.

Биологические индикаторы готовят таким образом, чтобы обеспечить их сохранность при определенных условиях; для них должен быть указан срок годности.

Те же штаммы бактерий, что используют при производстве биологических индикаторов, могут быть инокулированы непосредственно в жидкий продукт, подлежащий стерилизации, или в жидкий продукт, аналогичный стерилизуемому. В этом случае должно быть доказано, что жидкий продукт не оказывает ингибирующего действия на споры, особенно на их прорастание.

Для биологического индикатора указывают следующие характеристики: вид бактерий, используемых в качестве эталонных микроорганизмов; номер штамма в исходной коллекции; число жизнеспособных спор, приходящееся на носитель; величину D.

Величина D - значение параметра стерилизации (продолжительность или поглощенная доза), обеспечивающее снижение числа жизнеспособных микроорганизмов до 10 % от их исходного числа. Эта величина имеет смысл для строго определенных экспериментальных условий стерилизации. Биологический индикатор должен содержать только указанные микроорганизмы. Допускается использование биологических индикаторов, содержащих более одного вида бактерий на одном носителе. Должна быть указана информация о питательной среде и условиях инкубации.

Рекомендуется размещать индикаторы в областях, наименее доступных для стерилизующего агента, определенных предварительно эмпирически или на основании предварительных физических измерений. После воздействия стерилизующего агента носитель спор переносят на питательную среду в асептических условиях. Допускается использование биологических индикаторов в закрытых ампулах с питательной средой, помещенных непосредственно в упаковку, защищающую инокулированный носитель.

Выбор эталонных микроорганизмов для биологических индикаторов осуществляют с учетом следующих требований:

устойчивость тест-штамма к конкретному методу стерилизации должна быть выше по сравнению с устойчивостью всех патогенных микроорганизмов и других микроорганизмов, контаминирующих продукт;

тест-штамм должен быть непатогенным;

тест-штамм должен легко культивироваться.

Если после инкубации наблюдается рост эталонных микроорганизмов, это свидетельствует о неудовлетворительно проведенном процессе стерилизации.[2,3,4]

Особенности применения биологических индикаторов стерилизации

Стерилизация насыщенным паром под давлением. Биологические ин-дикаторы для контроля стерилизации насыщенным паром под давлением рекомендуется использовать при валидации циклов стерилизации. Рекомендуется использовать Bacillus stearothermophilus (например, ATCC 7953, NCTC 10007, NCIMB 8157 или CIP 52.81). Число жизнеспособных спор должно превышать 5 × 105 на носитель. Величина D при температуре 121°С должна составлять более 1,5 мин. При обработке биологического индикатора паром при температуре (121 ± 1) °С под давлением 120 кПа в течение 6 мин должно наблюдаться сохранение жизнеспособных спор, а обработка при той же температуре в течение 15 мин должна приводить к полной гибели эталонных микроорганизмов.

Сухожаровая стерилизация. Рекомендуется использовать для приготовления биологических индикаторов Bacillus subtilis (например, var. niger ATCC 9372, NCIMB 8058 или CIP 77.18). Число жизнеспособных спор должно превышать 1 × 105 на носитель, величина D при температуре 160 °С составляет 1-3 мин. Для стерилизации и депирогенизации стеклянного оборудования часто используют сухой жар при температуре более 220 °С. В этом случае заменой биологическим индикаторам может служить снижение на 3 порядка количества термостойких бактериальных эндотоксинов.

Радиационная стерилизация. Биологические индикаторы могут использоваться для мониторинга текущих операций в качестве дополнительной оценки эффективности установленной дозы излучения, особенно в случае стерилизации ускоренными электронами. Рекомендуются споры Bacillus pumilus (например, ATCC 27.142, NCTC 10327, NCIMB 10692 или CIP 77.25). Число жизнеспособных спор должно превышать 1 × 107 на носитель. Величина D должна составлять более 1,9 кГр. Следует убедиться, что после облучения биологического индикатора дозой 25 кГр (минимальная поглощенная доза) рост эталонных микроорганизмов не наблюдается.



Газовая стерилизация. Использование биологических индикаторов необходимо при проведении всех процедур газовой стерилизации как при валидации циклов, так и при проведении рутинных операций. Рекомендуется использовать споры Bacillus subtilis (например, var. niger ATCC 9372, NCIMB 8058 или CIP 77.18) при использовании этилена оксида. Число жизнеспособных спор должно превышать 5 × 105 на носитель. Параметры устойчивости следующие: величина D составляет более 2,5 мин для испытания цикла при концентрации этилена оксида 600 мг/л, температуре 54 °С и 60 % относительной влажности. Следует убедиться, что после 60-минутного цикла стерилизации с указанными параметрами не наблюдается рост эталонных микроорганизмов, тогда как после 15 мин цикла стерилизации при более низкой температуре (600 мг/л, 30 °С, 60 % влажности) жизнеспособность спор сохраняется.

Биологический индикатор должен позволять обнаруживать недоста-точную влажность в стерилизаторе и продукте: при воздействии на него этилена оксида концентрации 600 мг/л при температуре 54 °С в течение 60 мин без увлажнения должна сохраняться жизнеспособность спор.[2,4]

.2 Апирогенность

Апирогенностью называется отсутствие в инъекционных растворах продуктов метаболизма микроорганизмов - так называемых пирогенных веществ, или пирогенов. Свое название пирогены (от лат. руг - жар, огонь) получили за способность вызывать повышение температуры при попадании в организм.

Пирогенные вещества хорошо растворимы и легко проходят сквозь фильтры, величина пор которых превышает 50 нм. Величина же самих пирогенов составляет 1-50 нм.

В соответствии с требованиями ГФХ инъекционные растворы не должны содержать пирогенных веществ. Для обеспечения этого требования инъекционные растворы готовят на апирогенной воде для инъекций (или маслах) с использованием медикаментов и других вспомогательных веществ, не содержащих пирогенов.[5]

Методы обнаружения пирогенов

Для практических целей, наряду с методами удаления пирогенных компонентов, большое значение имеют методы их обнаружения:

а) химические;

б) физические;

в) биологические.

Химические методы основаны на проведении определенных цветных реакций.

Физические методы основаны на измерении электропроводности и полярографических максимумов.

Из-за ряда недостатков первых двух методов чаще всего применяют методы биопроб, которые введены в Фармакопеи различных стран мира.

Биологические методы. До настоящего времени основным и официально принятым во всех странах методом испытания лекарственных средств на наличие пирогенных примесей считается метод, основанный на троекратном измерении температуры тела кролика после внутривенного введения исследуемого препарата. Повышение температуры на 0,6°С или более, согласно требованию фармакопей, считается доказательством наличия пирогенов.

Специальные статьи Фармакопей оговаривают условия проведения этого испытания, поскольку факторы - химический, физический, физиологический - могут повлиять на результат испытания. И даже при самом строгом соблюдении требований к проведению испытаний невозможно избежать случайных ошибок, связанных с индивидуальной чувствительностью животных к пирогену и препарату, различными климатическими условиями, времени постановки опыта и т. п. Все это может отразиться на показателях температуры, измеренной с точностью до ±0,1°С.

Согласно данным различных Фармакопей доза одного и того же препарата в ряде случаев колеблется в широких пределах. Очень часто при равных или весьма близких дозах препаратов объемы вводимых растворов различаются в 5 раз. Отмечено, что наблюдается большой разрыв между дозами для кроликов и человека. Нередко эти дозы различаются в 100-6000 раз. По мнению ученых, изучавших этот вопрос, тест-доза препарата при испытании пирогенности должна подбираться индивидуально, учитывая его фармакологию, переносимость кроликом, и ориентировочно должна составлять 1/10 максимальной суточной дозы для человека.

Существует вариант условий признания препарата пирогенным либо апирогенным: воду или раствор лекарственного средства считают апирогенным, если сумма максимальных повышений температур у 3 кроликов не превышает 1,2°С, и пирогенным, если она равна или больше 2,2°С. Если сумма повышений температуры у 3 кроликов больше 1,2°С, но меньше 2,2°С, то испытание повторяют на 5 кроликах. Воду или раствор лекарственного средства считают пирогенным, если сумма повышений температуры у 8 кроликов равна или больше 3,8°С, в противном случае - апирогенным.

В последнее время заметное распространение получает метод испытания лекарственных средств на пирогенность in vitro с использованием лизата амебоцитов краба Лимулюс. Этот метод имеет ряд преимуществ перед фармакопейным: он чувствительнее в 5-10 раз, результат получается быстрее, возможно количественное определение пирогена. Кроме того, с его помощью возможен контроль препаратов, которые нельзя испытать на кроликах. Одним из недостатков этого метода является его специфичность в отношении эндотоксина грамотрицательных бактерий, т. е. опасность не выявить наличие в лекарственных средствах пирогенов другого происхождения.[2,3,5]

Методы удаления пирогенных веществ

Методы депирогенизации подразделяются на:

.химические;

.физические;

.энзиматические.

Химические методы удаления пирогенов. Растворы, содержащие пирогены, нагревают при 100°С в течение 2 ч с добавкой 0,1 моля перекиси водорода. Эффективен способ нагрева растворов при температуре 116°С в течение 20 мин с добавкой 0,04 моля перекиси водорода.

Ряд методов основан на применении раствора перманганата калия. Рекомендуется прибавлять к раствору небольшое количество гипохлорида (щавелевой воды): на 1 л добавляют 0,25 мл раствора гипохлорида натрия с содержанием активного хлора около 0,5%, смесь выдерживают 30 мин. Избыток гипохлорида удаляют с помощью активированного угля (из расчета 15% от объема воды). Для удаления пирогенов предлагается также обрабатывать растворы п-хиноном и антрахиноном, образующих с пирогенами комплексные соединения.

Для уничтожения пирогенных веществ можно использовать подогрев раствора с 0,1Н раствором едкого натра или 0,1Н раствором соляной кислоты (при рН 4,0) в течение 1 ч. Происходит гидролитическое расщепление пирогенов с образованием моносахаридов, не обладающих пирогенными свойствами. Расход кислоты и щелочи при этом очень велик, поэтому данный метод следует назвать неэкономичным.

Из-за возможного взаимодействия компонентов, химический и энзиматический методы мало приемлемы при промышленном изготовлении растворов для инъекций.

Физические методы. Основываются на явлении адсорбции пирогенов активированным углем, каолином, асбестом, целлюлозой и т. п. Количество пирогенных веществ уменьшается после обработки активированным углем путем встряхивания в течение 15 мин, при этом эффективность очистки зависит от природы пирогенных веществ. Гранулированный уголь менее эффективен. Уголь, применяемый для очистки растворов, должен быть тщательно очищен, хорошо промыт водой, не содержать пирогенов и высушен при температуре 250°С в течение 2 ч. Однако обработка растворов активированным углем не всегда приводит к полной депирогенизации. Кроме того, данный метод нельзя применять для очистки растворов лекарственных веществ, легко адсорбируемых углем, например, солей алкалоидов, или легко окисляемых, например аскорбиновой кислоты.

Ряд авторов рекомендуют для очистки от пирогенов использовать ионообменные смолы (например, для аминокислот), считая, что они более эффективны, чем активированный уголь. Депирогенизацию воды можно осуществить путем фильтрования через бактериальный фильтр Зейтца. Размер пор многих бактериальных фильтров такой же, как у фильтра Зейтца, но они не пригодны для удаления пирогенных веществ, поэтому нельзя объяснить эффективность удаления пирогенных веществ только малым диаметром пор. Рекомендуется, чтобы диаметр пор фильтра Зейтца не превышал 2,4 мкм. Фильтр Зейтца задерживает пирогенные вещества из раствора на 99,5%, даже когда они находятся в значительном количестве. Чем меньше концентрация пирогенных веществ в растворе, тем лучше они задерживаются на фильтре.

Обработка раствора активированным углем с последующим фильтрованием через фильтр Зейтца обеспечивает более полное удаление пирогенных веществ.

Для удаления пирогенных веществ из растворов аминокислот, применяемых для внутривенного вливания, предлагается их автоклавирование при температуре 120°С в течение 2-3 ч в атмосфере азота.

Уменьшение пирогенных веществ происходит при термической стерилизации в течение 20 мин при 120°С, а при 140°С в течение 20 мин наступает их инактивация. Полное уничтожение пирогенных веществ достигается стерилизацией в сушильном шкафу при температуре 200°С в течение 45 мин или при 250°С в течение 30 мин. При температуре 120°С пирогенность уменьшается в процессе автоклавирования на следующие величины: в течение 30 мин на 25, 1 ч - на 70, 2 ч - на 95, 4 ч - на 100%.

К физическим методам удаления пирогенов из растворов следует отнести уничтожение их с помощью ультразвука с частотой 2 МГц и интенсивностью 2 Вт/см2 в течение 10 мин. При этом достигается полное разрушение пирогенных веществ. В то же время ультразвук в 800 МГц и интенсивностью 1,5 Вт/см2 в течение 5- 10 мин незначительно снижает пирогенность воды. При действии ультразвука рН воды изменяется на ±0,75. [2,16]

.3 Отсутствие механических включений

Источники механических загрязнений растворов. Практически 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.

Из названных источников в раствор могут попасть частицы металла, стекла, резины, пластмасс, угля, волокна асбеста, целлюлозы и т. д. На всех твердых частицах могут быть адсорбированы микроорганизмы.

Одним из требований ГФ XI издания, предъявляемым к препаратам для инъекций, является полное отсутствие механических включений, видимых невооруженным глазом, при производстве растворов в ампулах (малые объемы). Для больших объемов растворов (100 мл и более) фармакопеи США, Великобритании, а также требования Австралии ограничивают содержание даже меньших частиц. Ужесточение требований к чистоте больших объемов растворов связано с тем, что с увеличением объема раствора большее количество механических включений поступает в организм больного.

Степень тяжести неблагоприятных последствий в случае попадания инородных частиц зависит от их размера, природы и количества. Механические включения, находящиеся в инъекционном растворе, могут привести к образованию тромбов, гранулем, аллергических реакций и других патологических явлений. Так, содержащийся а асбесте хризотил может быть причиной злокачественных новообразований. В больших объемах внутривенных вливаний могут содержаться механические включения в виде волокон целлюлозы и частиц пластмасс, наличие которых служит причиной образования микротромбов в легких.

И указанного выше следует, что введение в регламентирующие документы различных стран требований, ограничивающих количества невидимых невооруженным глазом механических частиц, является важным условием, обеспечивающим высокое качество инъекционного раствора.

Инструментальный контроль содержания механических примесей в инъекционных растворах стал возможен благодаря использованию оптико-электронных приборов. Для количественной оценки содержания механических включений в жидкостях получил распространение метод фильтрации через мембранные фильтры, применяемый и в нашей стране.

Основной недостаток данного метода - трудоемкость и большая погрешность субъективного измерения. Этих недостатков лишен телевизионный метод, благодаря системе PMS фирмы «Millipore» для подсчета и измерения частиц, основанный также на процессе фильтрации.

Более совершенным устройством для определения содержания количества частиц в растворах служат приборы, основанные на кондуктометрическом и фотоэлектрическом методах регистрации частиц. [11,16]

Итак, нормативно-техническая документация предъявляет высокие требования к чистоте инъекционных растворов, что достигается фильтрованием.

Важнейшая часть любого фильтра - фильтровальная перегородка, задерживающая твердые частицы и легко отделяющая их. Она должна обладать достаточной механической прочностью, низким гидравлическим сопротивлением и химической стойкостью, обеспечивать возможность регенерации, а также быть доступной по стоимости, не изменяя при этом физико-химические свойства фильтрата.

Требования, предъявляемые к фильтрам и фильтрующим материалам для инъекционных растворов, значительно выше перечисленных.

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 не менять функциональные характеристики; не изменять физико-химический состав и свойства фильтрата; не взаимодействовать с лекарственными, вспомогательными веществами и растворителями; выдерживать тепловую стерилизацию.

Фильтровальные материалы перед употреблением должны быть обязательно промыты до полного удаления растворимых веществ, твердых частиц или волокон.

Выбор фильтрующих перегородок 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, 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) и поверхностные, или мембранные.

Глубинное фильтрование. 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, или 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. В настоящее время в фармацевтической промышленности за рубежом используют мембраны сетчатого типа фирмы «Нуклепоре» и «Джелман» (из сополимеров акрилонитрила и винилилденхлорида).

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.

Стерильная фильтрация. Под стерильной фильтрацией понимают 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.

Так, фирма «Мiliроrе» выпускает мембраны из поливинилидендифторида как с гидрофобными, так и с гидрофильными свойствами, что позволяет использовать их для фильтрации воды, водных растворов и органических сред. Фирмой «Расе» выпускаются двухслойные мембраны из полиамида, обладающие таким уникальным свойством, как природный электрокинетический потенциал, величина которого зависит от рН среды. Положительный заряд мембран способствует удалению из фильтруемых жидкостей отрицательно заряженных частиц. Это важно для освобождения фильтруемых сред от микроорганизмов и некоторых продуктов их жизнедеятельности, а также микровключений органической природы, так как большая часть этих объектов характеризуется отрицательным зарядом. Для фильтрации органических растворителей используются также микрофильтры из политетрафторэтилена, характеризующиеся высокой гидрофобностью. Однако широкое их применение ограничивается сравнительно высокой стоимостью.

К этой группе относятся так называемые трековые, или - ядерные мембраны, получаемые облучением непористой пленки полимера тяжелыми металлами, ионами или осколками деления с последующим химическим травлением треков. Эти мембраны производятся Институтом экспериментальной и теоретической физики АН России и фирмой «Nuсlероrе» в США. Ядерные фильтры имеют равномерно распределенные на его поверхности цилиндрические поры. Для того чтобы предотвратить возможность слияния двух соседних пор, фирма «Nuсlероrе» выпускает мембраны, поры которых расположены под углом 34° друг к другу.

Общеизвестно, что скорость течения вязкой жидкости через капилляр обратно пропорциональна его длине. Ядерные фильтры самые тонкие из всех и имеют небольшую длину капилляра.

Ядерные фильтры разрешены Министерством здравоохранения для использования при фильтрационной очистке крови, жидких лекарственных препаратов, растворов белков, вакцин.

. 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.

Наиболее распространенными являются так называемые пленочные мембраны глубинного типа с глобулярно-ячеистыми или глобулярно-фибриллярными порами. Их получают из раствора или расплава полимера с помощью одного из трех методов: сухого, мокрого или смешанного формования. Применяя метод сухого формования растворитель удаляют испарением, мокрого формования - используют осадитель, при смешанном - частичное испарение и осаждение полимера. Пористую структуру иногда получают переводом раствора полимера в отвержденное состояние через стадию образования геля. Удаляя низкомолекулярную фазу и сохраняя первоначальный объем, получают твердый продукт с высокой пористостью.

Наиболее распространенными материалами для изготовления мембран глубинного типа считают различные производные целлюлозы, полиамиды, поликарбонаты, политетрафторэтилен. Мембраны глубинного типа примерно в 10 раз толще сетчатых, поэтому количество адсорбированной ими жидкости будет больше. Преимущество данного фильтра - более низкая скорость забивания и, следовательно, большая экономичность, чем у трековых мембран. Мембраны этого типа выпускаются практически всеми фирмами, занимающимися разработкой и производством мембранных фильтров. Их выпуск налажен в Казани, Таллинне и т. д. Наиболее известны фильтры «Владипор», разработанные ВНИИ синтетических смол. Белорусским Институтом физико-органической химии разработаны новые микрофильтрационные мембраны для стерилизующей фильтрации из капрона.

В последние годы разработано большое количество композитных керамических мембран, получаемых методом порошковой металлургии. Керамические мембраны такого типа, как правило, представляют собой трубу с порами порядка 15 мкм, изготовленную из чистого оксида алюминия, с внутренней стороны которой методом порошковой металлургии или зольно-гелевым способом наносится селективный слой оксида алюминия толщиной 1 мкм с порами от 10 до 0,1 мкм. Керамические мембраны устойчивы в органических и водных средах при различных значениях рН, температур, при перепаде давления и подвергаются регенерации. Однако получение стерильных фильтратов ограничено из-за малой толщины селективного слоя.

. 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. Предложено несколько способов повышения эффективности фильтрования:

· флоккуляция микрочастиц;

· применение ультразвука;

· использование префильтров и фильтров с анизотропной структурой.

Флоккуляция микрочастиц происходит благодаря присутствию электрических зарядов на поверхности частиц. Укрупненные флоккулы легко задерживаются на поверхности мембраны; кроме того, концентрационный слой, образованный из них, способен задерживать частицы меньших размеров, чем сами флоккулы. Подобное взаимодействие происходит между противоположно заряженными частицами и материалом мембраны.

Применение ультразвука разрушает концентрационный слой на поверхности мембраны, при этом производительность мембран со временем снижается незначительно, что повышает эффективность процесса очистки.

Перспективным направлением борьбы с быстрым забиванием пор считают использование префильтра, серии последовательно расположенных мембран с постепенно уменьшающимися размерами пор, а также применение фильтров с анизотропной структурой.

Для предотвращения образования осадка на мембране и закупоривания пор может быть использован метод создания псевдоожиженного слоя над поверхностью фильтра. Для этой цели предложено использовать полистирольные или стеклянные шарики с диаметром 0,3-0,7 мм, при этом проницаемость фильтрата возрастает в два раза.

Существенно повысить производительность процесса позволяет создание тангенциального потока у поверхности фильтра, например, за счет вращения фильтрующего элемента. Для стерилизующей фильтрации жидких лекарственных препаратов более предпочтительно использование фильтрования под давлением, чем вакуумное. Создание давления позволяет повысить производительность процесса, предотвращает подтеки внутри системы и направляет конечный стерильный продукт непосредственно в приемный сборник, предупреждая испарение растворителя.

Бактериальные фильтры. 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.

Чистота раствора во время фильтрования может контролироваться с помощью специальных счетчиков частиц проточного или периодического типа. После получения удовлетворительных результатов чистоты раствора по всем показателям он передается на стадию наполнения флаконов. [1,2,11,12,13,14,16]

.4 Атоксичность

Испытание на токсичность проводят на здоровых белых мышах обоего пола массой около 20 г, на которых ранее не было никаких испытаний. Исследования строго регламентируются соответствующими нормативными документами, в которых определяется схема и порядок проведения опытов, условия содержания и рацион кормления животных, их число, способы введения препаратов, время, объем вводимого препарата, продолжительность наблюдения, описание состояния животных и т.д. препарат считают выдержавшим испытание, если в течение предусмотренного срока не погибнет ни одно животное. [3]

.5 Изотоничность

Среди инфузионных растворов особую группу составляют изотонические, под которыми понимают растворы с осмотическим давлением, равным осмотическому давлению жидкостей организма (плазмы крови, лимфы, спинно-мозговой жидкости и т. д.) Осмотическое давление растворов является следствием теплового движения молекул растворенного вещества, стремящегося занять возможно больший объем. В организме оно поддерживается на постоянном уровне действием саморегуляторов. Осмотическое давление плазмы крови в норме держится на уровне 72,52х104 Н/м2 (Па), или 7,4 атм. Растворы с меньшим осмотическим давлением называются гипотоническими, с большим - гипертоническими.

При введении большого количества растворов в виде внутрисосудистых инфузий осмотическое давление жидкостей организма нарушается, так как клеточные оболочки, обладая свойством полупроницаемости, пропускают воду и препятствуют проникновению многих растворенных в ней веществ. В связи с этим, если клетка снаружи окружена раствором с иным осмотическим давлением, чем давление внутри клетки, происходит движение воды в клетку или из клетки до выравнивания концентрации, т. е. наблюдается явление осмоса.

При введении в кровь гипертонического раствора (Р р-ра > Р внутри клетки) - вода выходит из клетки. Она обезвоживается, вследствие чего наступает плазмолиз, при котором эритроциты сморщиваются.

При введении гипотонического раствора (Р р-ра < Р внутри клетки) жидкость переходит вовнутрь клетки до момента выравнивания концентрации. Клетка разбухает, клеточная оболочка при этом может лопнуть, а клетка погибнуть. Данный процесс называют лизис, а для эритроцитов - гемолиз.

Кроме того, внутримышечное и подкожное введение неизотонированных растворов вызывает боль, причем она тем сильнее, чем резче осмотическая разница. Поэтому при внутрисосудистом применении некоторых инъекционных растворов необходимо их изотонирование.

Изотонические концентрации лекарственных веществ в растворах можно рассчитать следующими методами:

.метод, основанный на законе Вант-Гоффа;

.криоскопический метод, основанный на законе Рауля;

.метод эквивалентов лекарственных веществ по натрию хлориду.

За рубежом пользуются также графическим методом расчета изотонических концентраций, позволяющим по разработанным номограммам быстро, но с некоторой приближенностью определить количество натрия хлорида, необходимое для изотонирования раствора лекарственного вещества.

Метод, основанный на законе Вант-Гоффа. Известно, что 1 моль любого недиссоциирующего вещества занимает в водном растворе при 0°С и давлении 10,13х104 Н/м2 (760 мм рт. ст.) 22,4 л. То есть раствор, содержащий в объеме 22,4 л, 1 моль растворенного недиссоциирующего вещества, при 0 °С имеет осмотическое давление 9,8х104 Н/м2.

Для того чтобы в таком растворе осмотическое давление поднять до давления кровяной плазмы (7,4 атм), необходимо вместо 1 моля недиссоциирующего вещества растворить 7,4 моля или 1 моль этого вещества растворить в соответственно меньшем количестве воды: 22,4 / 7,4 = 3,03 л. В полученный результат необходимо внести поправку , так как он верен только для 0°С (или 273 К по шкале абсолютной температуры), а температура тела - 37°С (или 310 К). Поэтому 1 моль вещества следует растворять не в 3,03 л, а в несколько большем количестве воды

\* 3,03 / 273 = 3,44 л.

Количество молей вещества при этих условиях будет составлять в 1 л раствора 1 / 3,44 = 0,29. Иначе говоря, чтобы приготовить 1 л изотонического раствора, необходимо взять 0,29 моля лекарственного вещества (неэлектролита) и, растворив в воде, довести объем раствора до 1 л:

m = 0,29 \* М или 0,29 = m / М,

где m - количество вещества, необходимое для приготовления 1 л изотонического раствора, г;

,29 - фактор изотонии вещества-неэлектролита;

М - молекулярная масса данного лекарственного вещества.

Пользуясь этой формулой, можно рассчитать изотонические концентрации растворов. Например:

глюкозы (С6Н12O6) 0,29 \* 180 = 52,2 г/л или 5,22%;

гексаметилентетрамина (CH2)8N4 0,29 \* 140 = 40,6 г/л или 4,06%.

Фактор изотонии проще выводится из уравнения Клапейрона-Менделеева:

= nRT,

где Р - осмотическое давление кровяной плазмы, атм;- объем раствора, л:

п - число молей растворенного вещества;- газовая постоянная, выраженная для данного случая в атмосферо-литрах, равная 0,082;

Т - абсолютная температура, К.

Отсюда:

= P \* V / R \* T = (7,4 \* 1) / (0,082 \* 310) = 0,29.

Приведенные расчеты верны, если их проводят для неэлектролитов, т. е. веществ, не распадающихся при растворении на ионы.

Для расчетов изотоничности электролитов нужно учитывать, что они диссоциируют в водных растворах, и их осмотическое давление будет тем больше, чем выше степень диссоциации. Например, вещество в растворе диссоциировано на 100% NаС1 = Nа+ + С1-. В данном случае число элементарных частиц, оказывающих давление, увеличивается вдвое. Если раствор хлорида натрия содержит в 1 л 0,29 моля NаС1, то он имеет осмотическое давление не 7,4 атм, а в 2 раза больше. Следовательно, фактор изотоничности 0,29 к электролитам неприменим. Он должен быть уменьшен от степени диссоциации. Для этого в уравнение Клапейрона-Менделеева вводится коэффициент изотоничности (i), показывающий, во сколько раз увеличивается число частиц вследствие диссоциации. Таким образом, уравнение принимает вид:

Р \* V = п \* R \* Т \* i; п = R \* V / R \* T \* i,

откудат = 0,29 \* М / i.

Коэффициент i зависит от степени и характера электролитической диссоциации и может быть выражен уравнением:

= 1 + а \* (n - 1),

где а - степень электролитической диссоциации;

п - число элементарных частиц, образующихся из одной молекулы при диссоциации.

Для различных групп электролитов коэффициент 1 может быть подсчитан следующим образом.

Для бинарных электролитов с однозарядными ионами типа К+А- (а = 0,86, n = 2)

=1 + 0,86 \* (2 - 1) = 1,86.

Для бинарных электролитов с двузарядными ионами типа К2+А2- (а = о,50; n = 2)= 1 + 0,50 \* (2 - 1) = 1,5.

Для тринарных электролитов типа К2+А2- и К2+А2- (а = 0,75; n = 3)= 1 + 0,75 x (3 - 1) = 2,5.

Для слабых электролитов (борная кислота, лимонная кислота и т. д.)=1,1.

Иногда изотоничность растворов достигается с помощью введения других фармакологически индифферентных веществ. В тех случаях, когда основное вещество не обеспечивает изотоничности раствора, используют натрия хлорида, натрия сульфата или натрия нитрата

При составе инъекционного раствора из трех и более компонентов первоначально рассчитывают, какой объем могут изотонировать указанные количества всех веществ. Затем определяют по разности количество дополнительного вещества, чтобы приготовленный раствор был изотоничным. Осмотическое давление многокомпонентного раствора по закону Дальтона складывается из парциальных осмотических давлений отдельных компонентов.

Изотонические концентрации рассчитывают и по криоскопическому методу, основанному на законе Рауля. Закон Рауля определяет зависимость температуры замерзания раствора от концентрации электролитов в нем. Понижение точки замерзания прямо пропорционально количеству вещества, растворенного в данном количестве растворителя:

Дt = К \* С,

где М - депрессия (понижение температуры замерзания) раствора, °С;

К - криоскопическая константа растворителя;

С - концентрация вещества, моль/л.

Изотонические растворы веществ замерзают при одной и той же температуре, т. е. имеют одинаковую температуру депрессии. Температура депрессии сыворотки крови - 0,52°С и, если приготовленный раствор будет иметь депрессию 0,52°С, то он будет изотоничен сыворотке крови. Для расчета необходимо знать константы депрессии, предположим 1% растворов лекарственных веществ. Искомую концентрацию изотонического раствора находят по формуле:= (0,52 / Дt) \* 1%

Например, для глюкозы (депрессия 1% раствора равна 0,1°), тогда= 0,52 / 0,1 = 5,2%.

Общей формулой для расчетов является:

= (0,52 \* V) / (Дt1 \* 100)

где т1 - количество вещества, необходимое для изотонирования, г;- объем, в мл;

Дt1, - депрессия 1% раствора лекарственного вещества.

При расчете многокомпонентных систем пользуются следующими формулами:

при двух компонентах прописи:

= V \* (0,52 - Дt2) / (Дt2 \* 100)

при числе компонентов в прописи более двух:

= V \* (0,52 - (Дt2 + Дt3 + ...)) / (Дt1 \* 100)

Наиболее простым и удобным является метод расчета по изотоническим эквивалентам натрия хлорида.

Изотоническим эквивалентом вещества по натрия хлориду называется количество натрия хлорида, создающее в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1 г данного лекарственного вещества. Например, 1 г безводной глюкозы по осмотическому эффекту эквивалентен 0,178 г хлорида натрия. Это означает, что 1 г безводной глюкозы и 0,178 г хлорида натрия изотонируют одинаковые объемы водных растворов. Или, в случае если, например, эквивалент бромида натрия по хлориду натрия равен 0,62, то это означает , что 1 г бромида натрия и 0,62 г хлорида натрия в одинаковых объемах растворов создают одинаковые осмотические давления. Зная эквивалент лекарственного вещества по натрия хлориду, можно определить его изотоническую концентрацию в растворах. В специальных таблицах приводятся изотонические эквиваленты по натрия хлориду для лекарственных веществ. В случае, когда эквивалент лекарственного вещества неизвестен, необходимо пользоваться другими метода расчета. [2,9,17]

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что производство инъекционных лекарственных форм сложный технологический процесс, который очень жестко контролируется определенными рамками.

В связи с этим, были разработаны нормативная документация:

v Зарубежная: GMP, разработанные ВОЗ, ЕС;

v Отчественная: ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», ГФ XI, XII изданий.

Строго соблюдаются требования по стерильности, апирогенности, отсутствие механических включений, атоксичность и изотоничности.

Все эти меры выполняются для того, чтобы обеспечить качественное лечение заболеваний различного генеза и способствовать улучшению состояния человека, применяющего лекарства.

Список литературы

фармацевтический инъекционный лекарственный раствор

1. Брок Т. Мембранная фильтрация: Пер. с англ.- М.: Мир,1987

2. XII Государственная фармакопея РФ - 2 часть - М: - Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2010 год.

. Государственная фармакопея СССР, XI издания - 2 часть - М: «Медицина», 1989 год.

. ГОСТ Р52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».

. Государственная фармакопея СССР, Х издание - под. ред. Машковского М.Д. Москва: “Медицина” - 1968 год.

. Гунар О.В. Микробиологические аспекты анализа качества воды// Фармация.-2003.-№1

. Жерноклев В.Н., Тысячная О.В., Герасимчук Т.В. Изучение правильности метода определения микробиологической чистоты при помощи мембранной фильтрации с использовании предфильров//Фарматека.-2002-№4

. Изменение №3 к статье Государственной фармакопеии XI «Методы микробиологического контроля лекарственный средств» (ГФ XI:-стрю187). Раздел: «Требования, предъявления к микробиологической чистоте гоотовых лекарственных средств, основного сырья (субстанции) и вспомогательных материалов»//Фармация.-2003-№3

. Курс лекций по фармацевтической технологии готовых лекарственных средств, 2013 год.

. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов-на-Дону: “Феникс” - 2002 год

. Моесеева Е.В., Валевко С.А., Шилова С.В. Проблема загрязнений механическими включениями лекарственных средств для парентерального применения// Фармация.2002-№4

. 1.Муравьев И.А. Технология лекарств т.1,2. Москва: “Медицина” - 1980 год

. Кондратьева Т.С., Иванова Л.А. Технология лекарственных форм т.1,2. Москва: “Медицина” - 1991 год

. Краснюк И.И. Технология лекарственных форм. Москва: “Академия” - 2004 год

. Синев Д.Н., Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств. Ленинград: “Медицина” - 1989, 367 с.

. Современная система обеспечения качества лекарственных средств: Учебно-методическое пособие.- Томск: Изд-во НТЛ, 2002

. Справочник фармацевтического работника/автор - составитель Т. Полинская. - Ростов-на/Д:изд-во «Феникс»,2001