**1. Характеристика лекарственной формы**

Лекарственные формы для инфузий являются обособленной группой лекарственных форм, вводимых в организм с нарушение целостности кожных покровов и в больших объемах. Данный способ введения лекарств получил широкое применение благодаря ряду преимуществ:

а) быстрое действие;

б) точность дозирования;

в) введение лекарств минуя защитные барьеры организма (ЖКТ, печень), способные изменять, а иногда и разрушать действующие вещества;

г) возможность введения лекарств больному в бессознательном состояние;

д) возможность введения лекарственных веществ, для которых невозможны другие способы введения (антибиотики, гормоны, ферменты).

Парентеральное применение препаратов предполагает нарушение кожного покрова, что связано с возможным инфицированием патогенными микроорганизмами и введением механических включений. Поэтому стерильное производство по сравнению с другими отраслями промышленности имеет специфические особенности, которые диктуются требованиями к инъекционным лекарственным формам. Главные из них:

• отсутствие механических примесей,

• стерильность,

• стабильность,

• апирогенность,

• изотоничность,

• изоионичность,

• изогидричность (последние три требования предъявляются к отдельным инъекционным растворам, что указывается в соответствующей нормативно-технической документации (НТД)).

Физиологические и кровезамещающие растворы являются самой сложной группой инъекционных растворов. Физиологическими называются растворы, которые по составу растворенных веществ способны поддерживать жизнедеятельность клеток и переживающих органов и, не вызывать существенных сдвигов физиологического равновесия в организме. Растворы, по свойствам максимально приближающиеся к плазме человеческой крови, называются кровезамещающими растворами (жидкостями), или кровезаменителями. Физиологические растворы и кровезаменители должны быть прежде всего изотоничными. Но одного этого условия недостаточно. Они, кроме того, должны быть изоионичными, т.е. содержать хлориды калия, натрия, кальция и магния в соотношении и количествах, типичных для сыворотки крови.

Физиологические растворы и кровезаменители, кроме изотонии и изоионии, должны также отвечать требованиям изогидрии, т.е. иметь рН раствора, равный рН плазмы крови (рН крови 7,36). При этом весьма существенно, чтобы они обладали способностью сохранять концентрацию водородных ионов на одном уровне. В крови это постоянство достигается присутствием буферов (регуляторов реакции) в виде карбонатной системы (гидрокарбонат и СО2), фосфатной системы (первичный и вторичный фосфаты) и белковых систем, которые по природе являются амфолитами и, следовательно, могут удерживать и водородные и гидроксильные ионы. Благодаря этим буферам реакцию крови нелегко изменить. Они принимают на себя и ослабляют все воздействия, направленные на изменение реакции среды. По аналогии с кровью в кровезаменители и физиологические растворы вводятся аналогичные регуляторы рН среды, в результате которых они становятся изогидричными.

**2. Требования, предъявляемые к производству инфузионных растворов**

ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» стал настольной книгой большинства специалистов и руководителей производства и качества на отечественных фармпредприятиях. Освоение стандарта позволило начать общаться на одном языке и с зарубежными аудиторами, и с зарубежными проектировщиками и специалистами по производству и качеству. Мы стали более понятны мировому фармацевтическому сообществу. В 2010 г. завершено широкомасштабное строительство нового производственного корпуса ОАО НПК «Эском», лидирующего в рейтинге производителей инфузионных растворов. Компанией было спроектировано и построено производство инфузионных растворов общей площадью 1500 кв. м класса чистоты D, C (ГОСТ Р 52249-2004) из ограждающих конструкций собственного производства системы «Фармстронг».

Технологическая линия включает весовую и комнату прокаливания, отделение водоподготовки и получения воды для инъекций, отделения накопления упаковки, мойки, розлива, укупорки, стерилизации полупродукта, термальной обработки и обеззараживания. Среди вспомогательных помещений (помимо помещения персонала) - передаточные камеры и шлюзы, отделения стирки и сушки спецодежды, моечные, весовые, приборные и дозовочные комнаты, боксы и прочее. Также были оборудованы химическая и бактериологическая лаборатории.

Как внутривенные препараты, инфузии должны производиться в чистых помещениях, в которых контролируется концентрация взвешенных в воздухе аэрозольных частиц и поддерживается температурно-влажностный режим. Чистые помещения проектируются и строятся так, чтобы при эксплуатации обеспечивать проведение соответствующих производственных операций. Все элементы конструкций системы надлежащим образом исполняют ограждающе-изолирующие функции для чистых помещений, не создают загрязнений, не выделяют микрочастицы и микроорганизмы, исключают скопление пыли и накопление статического электричества.

Системы вентиляции и кондиционирования воздуха в производствах с чистыми помещениями предназначены для обеспечения заданных классов чистоты воздуха. Система вентиляции и кондиционирования обуславливает восстановление класса чистоты, если были внесены загрязнения в чистое помещение, поддерживает необходимый перепад давления воздуха и параметры микроклимата в соответствии с техническими требованиями и санитарными нормами, удаляет вредные вещества и, конечно, служит для подачи наружного воздуха. Как видите, задач у системы воздухоподготовки много. Решить их помогает трехступенчатая, а в некоторых случаях и четырехступенчатая система очистки воздуха. Заданные параметры воздуха поддерживаются в рабочем режиме системой автоматизации для обеспечения надежного и эффективного функционирования вентиляции.

Чистые помещения для производства стерильных лекарственных средств классифицируются в соответствии с требованиями к окружающей среде. Каждая производственная операция требует определенного уровня чистоты окружающей среды в эксплуатируемом состоянии. Для обеспечения соответствия чистых помещений требованиям, предъявляемым к эксплуатируемому состоянию, их проект должен предусматривать достижение заданных классов чистоты воздуха в оснащенном состоянии.

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

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

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

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

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

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

Подготовка оборудования

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

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

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

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

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

**3. Общая технологическая схема производства инфузионных растворов**

**3.1 Получение воды для инъекций**

Автоматическое оборудование высокотехнологично и производительно. Подходит для большого производства, требует минимального вмешательства человека. Полностью соответствует правилам GMP.

Система для получения воды очищенной (ВО) (рис. 1) прямым и непосредственным образом влияет на качество конечной воды фармацевтического назначения. Система получения ВО является ключевой системой для обеспечения соответствия стандартам GMP.



Рисунок 1. Система для получения воды очищенной

Центральным элементом оборудования в системе получения ВО являются установки обратного осмоса и EDI (электродеионизации).

В процессе осмоса разбавленный раствор через полупроницаемую мембрану самостоятельно течет в ту сторону, где концентрация раствора выше. В процессе обратного осмоса раствор большей концентрации течет в сторону менее концентрированного раствора под воздействием давления, а не самостоятельно.электродеионизатор предназначен для деминерализации, установка EDI не требует регенерации. Она располагается вслед за установкой обратного осмоса. Электрическое сопротивление воды, полученной на комплексе из установок обратного осмоса и EDI, достигает 16МОм•см. Комплекс не нуждается в регенерации химическими средствами и работает автоматически.

Преимуществом и отличительными особенностями системы получения воды очищенной является то, что её модульная конструкция - система, выполненная из отдельных модульных блоков предочистки, обратного осмоса, электродеионизации и остальных подсистем, что позволяет уменьшить объем монтажных и наладочных работ и сократить их сроки. Управление системой - комбинированное совместно с емкостью хранения.

Система получения воды очищенной управляется с помощью уровнемера, находящегося на емкости хранения воды очищенной. Для того чтобы избежать загрязнений, образующихся на мембране обратного осмоса, система всегда находится или в эксплуатационном, или в циркуляционном в режимах.

Модуль обратного осмоса установки - мембраны изготовленные компанией Hydranautics, модуль изготовлен компанией DOW (США); рекомендуется выбирать мембраны, которые стерилизуются горячей водой (пастеризация) и не нуждаются в химикатах; модуль EDI изготовлен компаниями IONPURE или Electropure.

Приборы и автоматический контроль выбирается на основании технического проекта.

Наиболее часто потребителями выбираются: управление PLC с HMI-визуализацией запросов при комплектации следующими приборами: измерителем проводимости, термометром, расходомером, датчиком давления и другими измерительными и проверочными приборами, с помощью которых можно выполнить следующие задачи: установка и отображение значений технических параметров; управление системами предочистки и обратной промывки; управление и эксплуатация установки обратного осмоса; управление и эксплуатация установки EDI; управление и эксплуатация системы стерилизации высокой температурой; комбинированное управление установкой обратного осмоса совместно с емкостью хранения воды очищенной; управление в аварийных ситуациях: высокий или низкий уровень воды в емкости исходной воды и / или в емкости хранения воды очищенной, высокий или низкий расход чистой воды и воды - солевого концентрата, высокая электрическая проводимость воды очищенной на промежуточных этапах и высокая электрическая проводимость конечной воды (готового продукта).

Трубопроводы изготовлены с помощью орбитальной аргонно-дуговой сварки с паспортизацией операций сварки. Проводится электрохимическая полировка поверхностей, их пассивация с последующей проверкой шероховатости и соответствующей паспортизацией.

Отличительными особенностями комплекса установок обратного осмоса и EDI являются:

ѕ вода на выходе процесса имеет электрическое сопротивление не менее 16 МОм•см;

ѕ качество получаемой воды стабильно;

ѕ производство очищенной воды непрерывно;

ѕ автоматическое управление;

ѕ простота в эксплуатации;

ѕ нет необходимости в регенерации, поэтому комплекс может работать непрерывно, не нуждаясь в устройстве для регенерации и соответствующих химикатах;

ѕ компактная конструкция с небольшими габаритами;

ѕ низкие эксплуатационные затраты и расходы на обслуживание.

Система подготовки воды для инъекции является ключевой системой в соответствии с требованиями GMP. Наиболее распространенным оборудованием для получения воды для инъекций является многоступенчатый дистиллятор (рис. 2).



Рисунок 2. Mногоступенчатый дистиллятор: 1. Технический пар, 2. Дренаж конденсата, 3. Дренаж воды-концентрата, 4. Дренаж неконденсируемого газа, 5. Вход исходной воды, 6. Охлаждающая вода, 7. Дистиллированная вода

Данный многоступенчатый дистиллятор работает под высоким давлением и с высокой температурой, что обеспечивает устойчивое производство апирогенной воды для инъекций, качество которой соответствует требованиям к воде для инъекций американской, европейской, российской и других национальных фармакопеи. Может быть использована в различных производствах фармацевтической, пищевой, биотехнологической и других отраслях промышленности.

Отличительными техническими особенностями является то, что все части, как соприкасающиеся с дистиллированной водой и вторичным паром, так и конструкционные элементы, выполнены из нержавеющей стали, в т.ч. трубопроводы. Поверхности нержавеющей стали полированы, что обеспечивает как качество получаемой воды для инъекций, так и позволяет повышать срок службы оборудования. Исходная вода проходит через процесс испарения падающим слоем, сепарирования гравитацией и далее обрабатывается в специальном сепараторе.

Подогреватель, конденсатор и первый испаритель спроектированы по технологии с двумя днищами, которая соответствует требованиям GMP и эффективно обеспечивает систему в целом от риска загрязнения.

Все трубопроводы являются бесшовными; такие трубопроводы долговечны и прочны, не меняют своих свойств при обработке, сварке, вальцовке а также при температурных перепадах во время эксплуатации. В таком трубопроводе исключены протекания, что эффективно защищает воду для инъекций от загрязнения техническим паром, исходной и охлаждающей водой.

Изоляционный слой испарителя и подогревателя состоит из минеральной ваты, покрытой нержавеющей сталью.

Вторичный пар проходит по испарителям последовательно, и коэффициент использования технического пара велик, что позволяет сэкономить энергию. Чем больше количество испарителей (колонн), тем значительнее экономия энергии и тем меньше потребность в охлаждающей воде.

Автоматическое управление PLC (PowerLine Communication) позволяет оценивать качество полученной дистиллированной воды и ее распределение при непрерывном управлении на всех стадиях процесса, комбинированное управление с системой хранения информации и классификационным паролем, а также управление количественными характеристиками испарения.

Безбумажный документооборот (регистрация) - данные процессов регистрируются и запоминаются в электронном виде.

Заводские испытания (FAT): проводятся в специальном цехе заводских испытаний по соответствующим методикам и документации.

**3.2 Растворение веществ**

Приготовление растворов для инфузий осуществляют в герметически закрываемых реакторов, снабженных паровой рубашкой и перемешивающим устройством (рис. 3).



Рисунок 3. Реактор с паровой рубашкой

Основные характеристика реактора с максимально допустимым рабочим давлением > 0,5 bar: выработан из нержавеющей стали AISI 316L/AISI316Ti, большой ассортимент объемов, поверхности в контакт с продуктом Ra 1.6÷0.4 µm, возможность работы под вакуумом и давлением, теплообменное устройство - внутренный или внешний змеевик, перемешивающий механизм - в зависимости от предназначения реактора, плотности и вязкости продукта, изоляция - минеральная вата или PU-пена, покрытая полностью сварной нержавеющей обшивкой, предохранительная арматура и электро датчики контроля процесса.

**3.3 Фильтрование инфузионных растворов**

Одним из требований НД является полное отсутствие механических включений видимых невооруженным глазом, что достигается применением фильтрования.

Модуль фильтрации (рис. 4) предназначен для очистки жидкого лекарственного средства от механических и бактериальных загрязнений, накопления очищенного лекарственного средства и его раздачи в зону проведения технологических операций на линиях дозированного розлива и укупорки жидких лекарственных препаратов или иных установок, применяемых при производстве фармацевтической продукции.

Использование модуля фильтрации, накопления и раздачи лекарственных средств позволяет свести к минимуму возможность контаминации фармацевтической продукции при проведении технологических процессов автоматизированного дозированного розлива и укупорки жидких лекарственных препаратов.



Рисунок 4. Модуль фильтрации жидких лекарственных средств: 1. блок накопления-раздачи, 2. фильтр, 3. входной штуцер, 4. выходной штуцер, 5. фильтродержатели, 6. блок управления, 7. каркас

Модуль фильтрации, накопления и раздачи состоит из блока фильтрации и блока накопления-раздачи лекарственного средства.

Блок управления модулем монтируется на корпусе блока фильтрации и электрическими кабелями соединяется с блоком накопления-раздачи. Блок фильтрации жидкого лекарственного средства представляет собой каркас(7) с установленными на нем фильтродержателями(5), блоком управления (электрошкафом) (6), центробежным электронасосом и соответствующей системой трубопроводов и запорной арматуры. Блок фильтрации имеет специальные сбросные клапана для сброса воздуха при заполнении системы фильтров, а также слива остатков жидкости из трубопроводов при техническом обслуживании (очистка, смена фильтруемого раствора и т.п.).

Блок накопления-раздачи лекарственного средства представляет собой емкость(1) с входным штуцером(3), выходным штуцером (снизу емкости), дыхательным отверстием с фильтром(2) и автоматической системы поддержания верхнего и нижнего уровней жидкости в емкости.

Управление модулем фильтрации осуществляется с блока управления, расположенного на каркасе блока фильтрации.

Во входной штуцер электронасоса поступает лекарственное средство, которое далее подается электронасосом в блок фильтрации. После последовательного прохождения трех ступеней фильтрации (соответственно, 5 мкм, 0,65 мкм и 0,2 мкм) лекарственное средство поступает в блок накопления-раздачи, из которого по магистрали подается на следующую операцию дозированного розлива.

Модуль фильтрации работает автоматически. При этом обеспечивается автоматическое поддержание оптимального уровня заполнения накопительно-раздаточной емкости (за счет применения датчиков верхнего и нижнего уровня жидкости).

Для обеспечения постоянного давления (выравнивания давления в накопительно-раздаточной емкости при изменении уровня фильтрата в ней) в накопительно-раздаточной емкости предусмотрено дыхательное отверстие с фильтрующим элементом тонкой очистки воздуха (0,2 мкм).

Это обеспечивает стерильность раствора в накопительно-раздаточной емкости во время очистки лекарственного средства.

Основные особенности и преимущества - это: производительность - не менее 0,7 м³/час; конструкция соответствует требованиям GMP; фильтрация производится автоматически; обеспечение стерильности лекарственного средства при фильтрации; возможно применение фильтрующих элементов по желанию заказчика (иные размеры пор фильтров); возможность совмещения с другими автоматическими машинами для производства ЛС.

**3.4 Подготовка тары**

Автоматическая моечная установка (рис. 5) предназначена для автоматической мойки стеклянных бутылок емкостью от 50 до 450 мл очищенной (апирогенной, инъекционной) водой в условиях фармацевтического производства. В процессе мойки бутылки очищаются от механических и жировых загрязнений.



Рисунок 5. Автоматическая моечная установка проходного типа

Обрабатываемые бутылки помещаются на загрузочный накопительный стол; оттуда они подаются на транспортер, где с помощью пневмоцилиндра переворачиваются и подаются в моечную камеру.

Моечная камера состоит из четырех зон. В первой зоне происходит ополаскивание водой очищенной. После первой зоны вода идет в дренаж. Во второй зоне происходит обработка паром. После ополаскивания вода фильтруется (фильтр 5-7 мкм) и подается в первую зону (фильтр (5-7 мкм). Финишная вода подается в третью зону, В четвертой зоне бутылки продуваются стерильным подогретым воздухом.

Вымытые бутылки собираются на накопительном выгрузном столе или (при совмещении установки с другим оборудованием) передаются для выполнения следующих операций: стерилизации, наполнения и укупорки.

Особенности и преимущества установки: высокая производительность - до 1 500 флаконов/час; пригодна для использования в чистых зонах (стерильных помещениях); возможно совмещение с другими автоматическими машинами для проведения дальнейших операций; стерилизации, розлива, укупорки; установка может иметь комплектацию с парогенератором и без него; стоимость значительно ниже зарубежных аналогов; малые габаритные размеры; по ТЗ заказчика поставляется накопительный стол и подающий конвейер.

Установка автоматическая моечная конвейерная (с УЗ ванной) (рис. 6) предназначена для автоматизированной мойки бутылок для кровезаменителей объемом до 500 мл с использованием ультразвукового воздействия в водной среде. Может применяться при изготовлении инфузионных препаратов на предприятиях фармацевтической промышленности.



Рисунок 6. Установка автоматическая моечная конвейерная (с УЗ ванной): 1 - поворотный стол; 2 - блок управления; 3-конвейер; 4 - УЗ-мойка; 5 - блок ополаскивания

Установка представляет собой линию, состоящую из блоков (модулей) Состав установки:

Блок управления 2 служит для контроля и управления всеми процессами работы: конвейера; стола поворотного; пневмосистемы; УЗ мойки; клапанов форсунок; линий подачи воды (очищенной и инъекционной).

Блок управления имеет сенсорный экран; работа на нем может осуществляться на русском, английском и немецком языках.

Принцип работы состоит в том, что бутылки по конвейеру 3 направляются с подающего стола 1 к входному звездочному толкателю, который обеспечивает продвижение бутылок к инвертору моечного блока. В инверторе проходного типа бутылки переворачиваются на 180о горлом вниз и подаются далее в барабан моечной камеры 4. Камера представляет собой емкость из нержавеющей стали, заполненную на ¾ подогреваемой водой. В нижней части камеры размещены УЗ-излучатели и ТЭН для подогрева воды. Барабан состоит из 12 секций, вмещающих по 5 бутылок каждая. После того, как группа флаконов продвинется в секцию барабана, барабан поворачивается на 30° и останавливается на 10 секунд. Флаконы находятся в зоне действия ультразвуковых излучателей. УЗ-излучатели постоянно возбуждают в воде ультразвуковые колебания, которые способствуют отделению механических и прочих загрязнений от внутренней и внешней поверхности бутылок. Также в этот момент в блоке ополаскивания происходит последовательная мойка очищенной, а затем инъекционной водой. Каждая группа из 5 флаконов проходит полный оборот барабана и мойку очищенной и инъекционной водой. Из блока ополаскивания бутылки поступают через второй обратный инвертор, разворачивающий бутылки на 180о горлом вверх, в проходной стерилизатор туннельного типа. Необходимо заметить, что бутылки, подаваемые в УЗ-ванну моечного блока, должны быть очищены от бумажных этикеток, наклеек и проч.

Особенности и преимущества: производительность - до 1000 бут./час; конструкция моечного блока соответствует требованиям GMP; высокая степень автоматизированной очистки бутылок от загрязнений; надежность в работе; возможность совмещения с другими автоматическими машинами для производства лекарственных препаратов; возможна перенастройка моечной установки на другие объемы бутылок (250, 100 и 50 мл).

Стерилизатор туннельного типа (рис. 7) предназначен для термической обработки всех типов стеклянной тары.



Рисунок 7. Стерилизатор туннельного типа

Сначала флаконы из моечной установки поступают на входной конвейер из сетки из нержавеющей стали, потом перемещаются в камеру с зоной нагрева, где подвергаются термической обработке. Температура нагрева задается технологией производства лекарственных средств. Под воздействием тепла остаточная влага испаряется.

Далее флаконы поступают в зону охлаждения, где под воздействием очищенного воздушного потока охлаждаются до температуры 30°С. В зоне охлаждения воздушным потоком, пропущенным через фильтры 14 класса очистки, создается избыточное давление.

Интенсивность воздушного потока регулируется.

Перед выходом флаконов из стерилизатора производится их обработка бактерицидной лампой.

Далее флаконы поступают на следующие операции (наполнение, укупорка, этикетировка).

**3.5 Наполнение и укупорка флаконов**

Автоматическая линия наполнения и укупорки ЛНУ-М (рис. 7) предназначена для дозированного розлива и укупорки жидкостей в любые, как полимерные, так и стеклянные, флаконы емкостью до 450 мл и может быть использована в фармацевтической и других близких областях промышленности. Позволяет создать высокоэффективное производство с соблюдением требований GMP, сократить трудозатраты на операциях розлива и укупорки, уменьшить количество обслуживающего персонала до 1-2 человек, выпускать в смену до 40000 флаконов.



Рисунок 7. Автоматическая линия наполнения и укупорки ЛНУ-М

Работа линии происходит автоматически. Операции выполняемые автоматически: подача пустых флаконов с загрузочного стола по конвейеру к дозирующему устройству, дозированный розлив группой поршневых насосов, установка пробки либо пробки-капельницы во флакон. Исполнительное устройство - вибробункер и специальное устройство для установки пробки. Надевание колпачка с использование вибробункера. Герметичная роликовая закатка либо дозакрутка. Затем происходит выгрузка готовых флаконов на выгрузной накопительный стол по конвейеру.

Если флаконы подаются на линию по транспортеру, то они поступают непосредственно к дозирующему устройству, и в этом случае не нужны загрузочный стол и оператор, производящий загрузку.

Основные преимущества: любые виды полимерной и стеклянной тары; высокая производительность - до 6 000 флаконов в час; конструкция линии соответствует стандартам GMP; высокая точность дозы; возможность перенастройки линии на другой тип флаконов; надежность в работе; малые габаритные размеры; возможно совмещение с другими автоматическими машинами для проведения дальнейших операций; размещение подающего и накопительного столов относительно конвейера - в соответствии с ТЗ заказчика.

**3.6 Стерилизация**

Стерилизация инфузионным раствором методом автоклавировагия предпочтителен по трем причинам. Во-первых, он дает возможность стерилизации препаратов в конечной герметичной упаковке, что исключает опасность вторичной контаминации. Во-вторых, благодаря длительной практике использования он обеспечен достаточно надежной аппаратурой. И в-третьих, на сегодняшний день он наиболее экономичен.

При применении данного метода происходит комбинированное воздействие на микроорганизмы высокой температуры и влажности, при этом погибают самые стойкие споры. Коагуляция белковых веществ в этих условиях начинается при температуре 56°С.

Стерилизацию паром под давлением проводят в стерилизаторах различной конструкции цилиндрической или квадратной формы. Стерилизаторы квадратной формы типа АП-7 (рис. 8) имеют двери с двух сторон: через одну происходит загрузка нестерильной продукции; через другую - выгрузка простерилизованной.



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

Корпус автоклава нагревается глухим паром, чтобы не было его конденсации в рабочей камере. Затем в камеру для вытеснения воздуха подается острый пар. Отсчет времени стерилизации начинается с момента достижения заданного давления по манометру. Стерилизаторы оснащены автоматической контрольной аппаратурой, с помощью которой на контрольной ленте записывается давление и время стерилизации.

Флаконы с растворами стерилизуют насыщенным паром при избыточном давлении 0,11 Па и температуре 120°С в паровом стерилизаторе.

**3.7 Нанесение этикеток на флаконы**

Автоматическая установка (рис. 9) предназначена для нанесения самоклеющихся этикеток на флаконы, бутылки. Применима в условиях производства стерильных и нестерильных жидких лекарственных средств.

Флаконы подаются по конвейеру на позицию наклеивания этикеток. При подходе флакона в зону наклеивания этикеток подается сигнал датчика на срабатывание аппликатора и подачу этикетки. Аппликатор обеспечивает подачу этикетки и удаление защитной ленты. Далее при проходе с вращением флакона с нанесенной этикеткой между губкой и механизмом вертикальной обкатки происходит обжим и наклеивание этикетки на флакон. Конструктивно предусмотрены возможности настройки механизмов установки на разные размеры этикеток и диаметры флаконов, а также возможность изменения и синхронизации скоростей подачи флаконов и этикеток.



Рисунок 9. Автоматическая установка нанесения самоклеющихся этикеток

Особенности и преимущества: высокая производительность; конструкция соответствует требованиям GMP; возможность перенастройки на различные типы флаконов и бутылок и на разные размеры этикеток; надежность в работе и простота в обслуживании; размещение подающего и накопительного столов относительно конвейера - в соответствии с ТЗ заказчика.

Установка может быть доукомплектована термопечатным устройством нанесения цифровой информации.

**4. Характеристика упаковки инфузионных растворов**

В качестве тары в условиях российского производства оптимально использовать стекло в силу его доступности, простоты в использовании и относительно низкой стоимости. Но компании развивают технологии и в настоящее время проводят розлив инфузионных растворов и жировых эмульсий в пакеты.

Инфузионные растворы производящиеся в полимерных пакетах, имеющие ряд преимуществ:

• они удобны в эксплуатации, выдерживают режим заморозки и имеют высокую прочность;

• пакет с инфузионным раствором находится во вторичной стерильной пластиковой вакуумной упаковке, которая легко снимается;

• при вскрытии вторичной упаковки, первичный пакет с раствором остается стерильным, что дает возможность использовать пакет с раствором без риска инфицирования в родильных домах, операционных блоках, реанимациях, процедурных кабинетах, залах гемодиализа и отделениях для новорожденных, где требуются строгое соблюдение санитарно-гигиенических и противоэпидемических правил;

• пакет имеет два порта: один для введения лекарственных препаратов, второй для подключения инфузионной системы (как с металлической, так и с пластиковой иглой);

• порт для подключения инфузионной системы легко открывается и остается стерильным, т. к. имеет внутреннюю стерильную мембрану (для исключения риска микробной контаминации). После введения иглы инфузионная система удерживается на месте, протекание раствора невозможно;

• порт для введения лекарственных препаратов произведен из искусственного гипоаллергенного латекса и выдерживает многократное прокалывание иглой шприца;

• пустые пакеты утилизируются как бытовые отходы и поддаются биохимическому разложению.

**5. Контроль качества**

· Подлинность (идентификация).

Испытания выполняют физическими, химическими и физико-химическими методами.

К физическим методам относятся: определение растворимости, температуры кипения, температура плавления, температуры затвердевания, плотности, вязкости.

Химический метод основан на использовании реакций осаждения, окислительно-восстановительных реакций, сопровождающихся изменением окраски продуктов реакции, реакций разложения, сопровождающихся образованием газообразных продуктов, и превращений, происходящих при нагревании и прокаливании.

· Количественное определение.

Для количественного определения применяют физические, химические, физико-химические методы.

К химические методам относят титриметрический, гравиметрический и газометрический методы анализа. Наиболее широко применяют титриметрические методы.

К физическим и физико-химическим методам анализа относятся методы рефрактометрии, поляриметрии, фотоколориметрии, спектрофотометрии.

· Отсутствие механических включений.

Контроль растворов на отсутствие механических загрязнений осуществляется невооруженным глазом в затемненном помещении на белом и черном фонах, освещенных электрической лампочкой 60 ватт.

Наиболее совершенным устройством для определения содержания количества частиц в растворах служат приборы, основанные на кондуктометрическом и фотоэлектрическом методах регистрации частиц.

· Стерильность.

Из простерилизованных флаконов часть отбирается на бактериологический анализ в бактериологическую лабораторию.

Там производиться вскрытие флаконов в строго асептических условиях и посев раствора на питательные среды. Если хотя бы из одного флакона раствор дал рост, вся серия считается нестерильной.

· Пирогенность.

Испытание на пирогенность проводится в бактериологической лаборатории биологическим методом (ГФ Х1, Т.2, с. 183). Метод основан на измерении температуры тела кроликов после введения раствора испытуемого вещества.

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

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

Существует три принципа проведения данного испытания: принцип гель-тромба, основанный на образовании геля; турбидиметрический принцип, основанный на помутнении в результате расщепления эндогенного субстрата; хромогенный принцип, основанный на появлении окраски после расщепления синтетического пептидно-хромогенного комплекса. Испытание выполняют в условиях, не допускающих загрязнения посторонними эндотоксинами. Всю стеклянную посуду и другую термоустойчивую аппаратуру депирогенизируют в сухожаровом шкафу с использованием процесса с подтвержденной эффективностью. Общеприняты минимальные значения времени и температуры обработки, составляющие 30 минут и 250 °С, соответственно. При использовании пластиковой аппаратуры, например, микротитрационных планшетов и наконечников для автоматических пипеток, следует продемонстрировать отсутствие на ней поддающихся определению эндотоксинов и мешающих факторов.

Исходный стандартный раствор эндотоксина готовят и хранят, следуя спецификациям, приведенным на листке-вкладыше и этикетке. Приготовление испытуемых растворов. Испытуемые растворы готовят путем растворения или разбавления активных субстанций или медицинской продукции с использованием воды для испытания на бактериальные эндотоксины ИБЭ.

При необходимости, доводят значение рН испытуемого раствора (или его разведения) так, чтобы рН его смеси с лизатом находилось в интервале, предписанном производителем лизата.

Определяют максимально допустимое разведение (МДР) - максимальное разведение образца, при котором может быть определено предельное содержание эндотоксина.

Предел эндотоксина для активных субстанций, предназначенных для парентерального введения, указывается в частных статьях и выражается в таких единицах, как МЕ/мл, МЕ/мг, МЕ/(единица биологической активности) и т.д.

Гель-тромб-методы позволяют определять наличие и количество эндотоксинов и основываются на эффекте свертывания лизата в присутствии эндотоксинов. Концентрация эндотоксинов, требующаяся для свертывания лизата в стандартных условиях, представляет собой указанную на этикетке чувствительность лизата. Для обеспечения точности и достоверности испытания указанную чувствительность лизата следует подтвердить, а также провести испытание на мешающие факторы.

**Заключение**

Стерильное производство - одно из основных и важнейших условий, обеспечивающих качество производимых инфузионных растворов. В связи с этим действующее законодательство строго регламентирует процесс производства инфузионных растворов. Для правильной организации производственного процесса необходимо чтобы всё оборудование для стерильного производства соответствовало всем нормам и требованиям стандарта GMP. Новые предприятия строят и оснащают в соответствии с требованиями стандартов GMP.

Планы по расширению и модернизации действующего производства в настоящее время анонсируют многие производители инфузионных растворов, безусловно, эти инициативы своевременны. Тем более, что изменения нормативно-правовой базы носят для этих компаний позитивный характер, что повышает интерес инвесторов к этому сегменту фармацевтического рынка и упрощает таким компаниям доступ к средствам, необходимым для развития производства. Вместе с тем важно понимать: подобные предприятия, как правило, могут эффективно работать лишь в определенных географических рамках, поскольку логистические затраты для этого типа продукции очень велики, расходы на транспортировку в другие регионы могут оказаться экономически не оправданны. Фактор географии возможных поставок важно учитывать при построении плана продаж, а значит, и при осуществлении капитальных инвестиций.

**Список литературы**

инфузия раствор инъекция лекарственный

1. ГОСТ Р 52249-2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. - М.: Изд-во стандартов, 2009.

. ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)». - М.: Изд-во стандартов, 1998.

. Государственная фармакопея СССР ХI изд. - М.: Медицина. Вып. 1.1987. 334 с.; Вып. 2. 1990.

. Анализ рынка инфузионных растворов / ЦМИ «Фармэксперт».

. Булатов А.Е. Проблемы развития производства инфузионных растворов в РФ в аспекте последних законодательных изменений // Ремедиум. - 2011. - №3.

. Булатов А.Е. Производство инфузий в России: опасная «игра» по разным правилам // Ремедиум.  2010.  №10.

. Губин М.М. Технология лекарств GMP. Инфузионные растворы. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

. Ермолаева О., Макаров О. «Медполимер» расширяет производство инфузионных растворов // Фармацевтический вестник. Декабрь 2010.

. Ковальская Г.Н. Лекарственная помощь: комбинированная инфузионная фармакотерапия. / Г.Н. Ковальская // Новая аптека. - 2004. - №10.

. Комплексный подход к созданию чистых помещений для фармацевтических производств // Фармацевтические технологии и упаковка. - 2009. - №5.

. Неугодова Н.П., Ситников А.Г., Долгова. Г.В. Новый фармакопейный тест - «Бактериальные эндотоксины» // Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. - 2001. - №3 (7). - С. 92-95.

. Сайт библиотеки ГОСТов и нормативных документов. http://libgost.ru/gost/