

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
Одеський національний університет ім. І.І.Мечникова

ХІМІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра фармацевтичної хімії

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК

до лабораторних занять з курсу

**ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА.
СТЕРИЛЬНІ ТА АСЕПТИЧНО ПРИГОТОВЛЮВАНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ**

Для студентів, що навчаються за фахом
«фармацевтична хімія»

Одеса
2007

Автори:

Турянська Г. М, доцент кафедри фармацевтичної хімії, кандидат хімічних наук
Грищук Л.В. доцент кафедри фармацевтичної хімії, кандидат хімічних наук

Рецензенти:

академік АМН України, доктор біологічних наук,
професор, зав. відділу фізико-хімічної фармакології
Фізико-хімічного інституту НАН України Головенко М.Я.;

доктор хімічних наук, професор,
зав. кафедри загальної хімії та полімерів
Одеського національного університету
ім. І.І. Мечникова Сейфулліна І.Й.;

директор з маркетингу і розвитку
ВАТ “Інтерхім”, кандидат хімічних наук Карпінчик В.О.

Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного університету
ім. І.І.Мечникова

Протокол № 8 від 29 травня 2007 р.

ПЕРЕДМОВА

Промислове виробництво стерильних лікарських засобів є особливим і самостійним розділом фармацевтичної технології ліків, який постійно удосконалюється, використовуючи новітні досягнення світової науки.

На сучасному етапі розвитку виробництва стерильних ліків спостерігається тенденція до постійного підвищення вимог щодо їх якості. Розробляється рівень санітарно-гігієнічних умов їх виробництва, включаючи спеціальні вимоги до виробничих приміщень, технологічного устаткування, професійної підготовки персоналу, звертається увага на безумовне дотримання умов технологічних процесів, а також профілактики можливих помилок і відхилень, які можуть привести до отримання неякісної продукції.

Розгляду цих питань і придбанню практичних навичок приготування стерильних лікарських форм присвячений цей навчально-методичний посібник.

У вступній частині навчально-методичного посібника містяться відомості і загальні вимоги до виробництва стерильної продукції в сучасних умовах, які викладені в GMP ВОЗ “Sterile pharmaceutical products” (1992), GMP ЄС (Європейського співтовариства) “Manufacture of sterile medicinal products” (1997), МВ 64У-1-97 “Виробництво лікарських засобів. Належні правила і контроль якості”, ГНД 01.001.98 “Належна виробнича практика GMP” (1998), “Належна виробнича практика лікарських засобів”(1999).

Навчально-методичний посібник складається з 8 лабораторних робіт. У основу лабораторних занять покладено принцип самостійної роботи студентів, що вимагає попередньої теоретичної підготовки з виконання лабораторних робіт. Для цього в посібнику приведений короткий теоретичний матеріал з основ виготовлення стерильних лікарських форм, методів стандартизації і контролю якості продукції. До кожного заняття дані методики отримання лікарських препаратів з описом приладів і матеріалів, використовуваних під час проведення технологічного процесу. Контрольні питання, що приводяться в кінці кожної лабораторної роботи, допоможуть студентам закріпити отримані знання і оцінити рівень своїх знань з даної теми.

ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Лікарські засоби для парентерального застосування – це стерильні препарати, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини. До них належать розчини, емульсії, суспензії, порошки й таблетки для отримання розчинів, ліофілізовані препарати, що вводяться в організм парентерально. До цієї ж групи умовно можна віднести очні лікарські форми, котрі потребують тих же умов виробництва, що і лікарські форми для ін'єкцій.

На даний час серед всіх готових лікарських засобів (ГЛЗ), що випускаються фармацевтичною промисловістю, на долю парентеральних препаратів припадає близько 40%.

Широке розповсюдження ін'єкційного способу введення лікарських препаратів обумовлено рядом достоїнств:

1. швидкість настання терапевтичного ефекту при практично повному усмоктуванні лікарських речовин, що вводяться;
2. відсутність на шляху лікарських речовин досить потужних ферментних систем, здатних їх інактивувати або змінювати;
3. можливість керувати концентрацією речовин в судинному руслі;
4. ін'єкційні препарати можна вводити хворому у несвідомому стані;
5. ін'єкційні препарати можна заготовити в необхідній кількості на тривалий строк зберігання.

Ін'єкційне введення лікарських препаратів передбачає порушення шкіряного покриву, що пов'язане з можливим інфікуванням хворого. Тому виробництво ін'єкційних лікарських форм має особливості у порівнянні з виробництвом інших фармацевтичних препаратів.

До розчинів для ін'єкцій Державна Фармакопея XI видання пред'являє дуже високі вимоги, зокрема, розчини для ін'єкцій повинні бути стерильними, стабільними при стерилізації і зберіганні, не містити пірогенів і механічних домішок. Деякі ін'єкційні препарати повинні бути ізотонічними, ізоіонічними, ізогідричними, мати певну в'язкість.

З метою виконання цих вимог і створення оптимальних умов, котрі забезпечили б випуск високоякісних лікарських форм, останнім часом розроблені вимоги до виробництва стерильної продукції, котрі викладені в GMP Всесвітньої Охорони Здоров'я (ВОЗ) "Sterile pharmaceutical products" (1992), GMP ЄС (Європейського співтовариства) "Manufacture of sterile medicinal products" (1997), МВ 64У-1-97 "Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества", ГНД 01.001.98 GMP "Належна виробнича практика GMP" (1998), "Надлежащая производственная практика лекарственных средств" (2001), Настанова 42-01-2001.

Однією з умов виробництва якісної стерильної продукції і торгівлі нею на вітчизняному і зарубіжному фармацевтичних ринках є забезпечення якості препаратів за рахунок виконання, в першу чергу, принципів і правил належної виробничої практики (GMP – Good manufacturing practice).

Належна виробнича практика (НВП) – це частина системи забезпечення якості, яка гарантує, що продукція виробляється та контролюється за стандартами якості, які вимагає торгова ліцензія, і відповідає її призначенню.

На даний час в Україні прийнятий до виконання варіант GMP ЄС. Перехід до виробництва лікарських засобів у відповідності до принципів і правил GMP з 01.01.2002 стає в Україні обов'язковим.

Для забезпечення всіх показників якості готової стерильної продукції повинні виконуватись спеціальні вимоги, що пред'являються до проведення технологічного процесу, чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного обладнання, вентиляції і чистоти повітря, системи підготовки основної сировини і допоміжних матеріалів з метою звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенними речовинами.

Є певні вимоги також до персоналу і виробничої санітарії.

Загальні вимоги до виробництва стерильної продукції

Виробництво ін'єкційних лікарських препаратів здійснюється на спеціальних тільки для цього призначених ділянках. Улаштування приміщень повинно забезпечувати мінімум можливостей забруднення готового продукту виробництва, тобто мінімум місць накопичення пилу, подачу повітря контрольованої чистоти, підтримання підвищеного тиску (за необхідністю підтримання певної температури і вологості).

Приміщення або виробнича зона, в яких лічильна концентрація частинок і число мікроорганізмів у повітряному середовищі підтримуються в строго визначених межах, називаються "чистими". Під частинкою розуміють твердий, рідкий або багатофазний об'єкт або мікроорганізм з розмірами від 0,005 до 100 мкм. При класифікації "чистих" приміщень розглядаються частинки від 0,1 до 5 мкм. "Чисте" приміщення може містити одну або декілька "чистих" зон. Чисті зони можуть створюватись в локальних об'ємах (ламінальні шафи, блоки, ізолятори, модулі і ін.)

В нашій країні в чистих приміщеннях підпір повітря повинен бути рівним 4 мм рт.ст., температура $23 \pm 2^\circ\text{C}$, відносна вологість 30-40%.

Важливою характеристикою чистого приміщення є його клас. Клас чистого приміщення характеризується класифікаційним числом, яке визначає максимально допустиму лічильну концентрацію аерозольних частинок певного розміру в 1 м^3 повітря.

Система **GMP ВОЗ** чисті зони для виробництва стерильної продукції класифікує у відповідності до необхідних характеристик повітря на класи чистоти **A, B, C і D**, представлені у таблиці 1.

На відміну від **GMP ВОЗ** в правилах **GMP ЄС** чисті зони для виробництва стерильної продукції класифікуються у відповідності до необхідних характеристик навколишнього середовища у функціонуючому і в оснащеному станах.

Таблиця 1. Система класифікації повітря при виробництві стерильної продукції (GMP ВОЗ)

Клас чистоти	Максимально допустиме число частинок в 1 м ³		Максимальне число життєздатних мікроорганізмів, допустиме у 1 м ³ повітря робочої зони
	0,5 – 5 мкм	>5 мкм	
A*	3500	немає	Менше 1
B	3500	немає	5
C	350000	2000	100
D	3500000	20000	500

* робоче місце з ламінарним потоком повітря

“Оснащений” стан – це умова, при якій система чистого приміщення повністю підготовлена, виробниче обладнання повністю готове до роботи, але персонал відсутній.

“Функціонуючий” стан – це умова, при якій система чистого приміщення і обладнання функціонує в установленому режимі з певним числом працюючого персоналу.

GMP ЄС виділяє чотири класи чистоти для виробництва стерильної продукції.

Клас А. Локальні зони для технологічних операцій, що потребують самого мінімального ризику контамінації, наприклад зони наповнення, закупорювання, розкриття ампул і флаконів, змішування в асептичних умовах. Умови класу **A** припускають робоче місце з ламінарним потоком повітря (0,45±20 %) м/с.

Клас В. Навколишнє середовище для зони **A** у випадку приготування і наповнення в асептичних умовах.

Класи С і D. “Чисті” зони для ведення технологічних операцій, що допускають більш високий ризик контамінації при виробництві стерильної продукції (таблиця 2).

Допустиме число частинок у 1 м³ повітря чистого приміщення в оснащеному стані повинно досягатись після короткого періоду санітарного прибирання протягом 15–20 хвилин (норма **GMP ЄС**) після завершення технологічних операцій при відсутності персоналу.

Допустиме число частинок для чистої зони класу **A** у функціонуючому стані повинно підтримуватись в зоні, яка безпосередньо оточує продукцію і, коли продукція або відкрита місткість піддається впливу навколишнього середовища.

Таблиця 2. Класифікація чистих зон за максимально допустимим числом часток у повітрі (GMP ЄС)

Класи чистоти	Максимально допустиме число частинок у 1 м ³ повітря			
	Оснащений стан		Функціонуючий стан	
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350 000	2000
C	350 000	2000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Не визначено	

Для досягнення класів чистоти **A**, **B** і **D** потрібна кратність повітрообміну, яка враховує розмір приміщення, обладнання і персонал, що знаходяться в ньому.

Для підтвердження класу чистоти зон у функціонуючому стані в них необхідно періодично здійснювати мікробіологічний контроль з використанням методу седиментації на пластини, відбору проб повітря і з поверхностей. Треба додатково здійснювати мікробіологічний контроль, коли не проводяться технологічні операції.

НВП рекомендує для забезпечення стерильності продукції використовувати способи виробництва, що зводять до мінімуму або усувають присутність персоналу у виробничих приміщеннях, наприклад, повністю замкнуті і автоматизовані системи.

Використання **ізолюючих технологій (GMP ЄС)** скорочує необхідність присутності людини у виробничих зонах, в результаті чого значно скорочується ризик мікробної контамінації продукції, виробленої в асептичних умовах, із навколишнього середовища. Ізолюючі технології передбачають застосування різноманітних типів ізоляторів і передаточних пристроїв. Ізолятор і оточуюче його середовище повинні бути спроектовані таким чином, щоб у відповідних робочих зонах досягалась необхідна якість повітря. Можливе використання повністю герметизованих систем, що включають обладнання для стерилізації (таблиця 3).

Вимоги до виробничих приміщень

Виробничі приміщення необхідно проектувати, розташовувати, оснащувати, утримувати і обслуговувати таким чином, щоб вони забезпечували можливість проведення ефективного прибирання і експлуатації з метою виключення

мікробної контамінації, а також інших факторів, які можуть негативно впливати на якість продукції.

При проектуванні, будівництві і реконструкції виробничих приміщень їх об'ємно-плануюче вирішення і розположення обладнання повинні відповідати вимогам державних будівельних норм (ДБН) і інших законодавчих актів України.

Таблиця 3. Приклади операцій, які потрібно виконувати в зонах різних типів (GMP ЄС)

Тип зони	Операції для продуктів, що підлягають фінішній стерилізації	Операції для асептичного приготування
A	Наповнення продуктом, коли ризик незначний	Асептична підготовка, приготування і наповнення в асептичних умовах
C	Приготовлення розчинів, коли ризик незначний, наповнення продуктом	Підготовка розчинів, що підлягають фільтрації
D	Приготовлення розчинів і первинне пакування для наступного наповнення	Роботи з первинним пакуванням

Приміщення треба розташовувати у відповідності до послідовності технологічного процесу і класів чистот.

Не допускається примикання приміщень класів чистоти **A**, **B**, **C** і **D** до зовнішніх обгороджуваних конструкцій. Приміщення більш високого класу чистоти необхідно розташовувати всередині приміщень більш низького класу.

Чисті зони треба планувати так, щоб була відсутня необхідність входу до них спостерігаючого або контролюючого персоналу.

Доступ персоналу і/або поступання вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів і обладнання в чисті приміщення дозволяється тільки через повітряні шлюзи. Різні операції з підготовки компонентів, приготування продукту і наповненню посудин повинні виконуватись в роздільних зонах всередині чистого приміщення.

В чистих зонах всі відкриті поверхні повинні бути гладкими, непроникними й неушкодженими, щоб звести до мінімуму утворення і нагромадження пилу і мікроорганізмів, а також забезпечити можливість багаторазового застосування очищаючих і дезінфікуючих засобів. Матеріали, що застосовуються при обробці виробничих приміщень, не повинні бути джерелом пилу, бути негорючими, легко митись і бути стійкими до дії дезінфікуючих засобів.

Різноманітні двері повітряних шлюзів не повинні відкриватись одночасно. Для запобігання відкриванню більш чим одних дверей необхідні системи блокування або звукової сигналізації. Суміжні приміщення з іншими класами чистоти повинні мати різницю тиску в 10–15 Па (норма **GMP ЄС**).

В кожному чистому приміщенні повинна функціонувати сигнальна система, попереджуюча про порушення або припинення процесу подачі стерильного повітря.

Забороняється встановлення і використання раковин і стоків у приміщеннях класів чистоти **A** і **B**. Після закінчення робіт приміщення треба обробляти дезінфікуючими засобами і УФ випроміненням.

Вимоги до чистоти повітряного середовища. Забезпечення виробничих приміщень чистим повітрям

Повітря виробничих приміщень є потенційним джерелом забруднення ліків, тому його очищення є одним із ключових питань підготовки виробництва.

Для постачання виробництва стерильних розчинів знепиленим стерильним повітрям використовують як звичайні системи турбулентної вентиляції, що забезпечують стерильність повітря в приміщенні, так і системи з ламінарним потоком повітря по всій площі приміщення або в певних робочих зонах.

При турбулентному потоці очищене повітря містить до 1000 частинок у 1л, при подачі повітря ламінарним потоком по всьому об'єму приміщення вміст частинок у повітрі в 100 разів менше.

Приміщення з ламінарним потоком – це приміщення, у яких повітря подається по напрямленню до робочої зони через фільтри, котрі займають всю стіну або стелю, і видаляється через поверхність, протилежну входу повітря.

Розрізняють дві системи: **вертикальний ламінарний потік**, при якому повітря рухається нагору через стелю і виходить через ґратчасту підлогу, і **горизонтальний ламінарний потік**, при якому повітря поступає через одну, а виходить через іншу перфоровану стінку. Ламінарний потік виносить з кімнати всі завислі в повітрі частинки, що поступають від яких-небудь джерел (персонал, обладнання і ін.). Системи ламінарного повітряного потоку повинні забезпечувати рівномірну швидкість руху повітря: близько 0,30 м/с для вертикального і 0,45 м/с для горизонтального потоків.

Для забезпечення необхідної чистоти повітря в системах “вертикальний ламінарний потік” і “горизонтальний ламінарний потік” застосовують фільтруючі установки, що складаються з фільтрів попереднього грубого очищення повітря і стерилізуючого фільтру. Для остаточного очищення повітря від частинок і мікрофлори, що містяться в ньому, застосовують фільтр типу ЛАЙК. Як фільтруючий матеріал в ньому використовується ультратонке волокно з перхлорвінілової смоли. Цей матеріал гідрофобний, стійкий до хімічних агрегатних середовищ і може працювати при температурі не вище 60°C і відносній вологості до 100%. Останнім часом широке розповсюдження отримали високоефективні повітряні фільтри HEPA (High-efficiency particulate air).

Всередині приміщення додатково можуть встановлюватись пересувні рециркуляційні повітроочисники, що забезпечують швидке і ефективно очищення

повітря за рахунок механічної фільтрації його через фільтр з ультратонких волокон і ультрафіолетового випромінювання. Повітроочисники можуть використовуватись під час роботи, тому що вони не впливають негативно на персонал і не викликають неприємних відчуттів.

Для створення “надчистих” приміщень або окремих зон чистоти всередині його використовуються спеціальні блоки, в які автономно подається ламінарний потік стерильного повітря.

Вимоги, що пред’являються до персоналу і спецодягу

Оснащення виробництва системами з ламінарним потоком і подача в приміщення чистого і стерильного повітря ще не вирішують проблему чистоти приміщення, тому що працюючий у приміщенні персонал також є активним джерелом забруднення. Тому в чистих зонах під час роботи повинна знаходитись мінімальна кількість персоналу, передбачена відповідними інструкціями.

Протягом однієї хвилини людина, не рухаючись, виділяє 100 тис. частинок. Ця цифра зростає до 10 млн. під час інтенсивної роботи. Середня кількість мікроорганізмів, що виділяється людиною за 1 хв, досягає 1500–3000. Тому захист ліків від забруднень, джерелом яких є людина, – це одна із основних проблем технологічної гігієни, і вирішується вона завдяки особистій гігієні співробітників і використанню технологічного одягу.

Персонал, що входить у виробниче приміщення, повинен бути одягнутий у спеціальний одяг, що відповідає виконуваним ним виробничим операціям. Технологічний одяг персоналу повинен відповідати класу чистоти тієї зони, у якій він працює, і виконувати своє основне призначення – максимально захищати продукт виробництва від частинок, що виділяються людиною. Особливе значення має тканина, з якої виготовляється технологічний одяг. Вона повинна мати мінімальне ворсовиділення, незначну пилопроникність, а також повітропроникність не нижче $300 \text{ м}^3/(\text{м}^2 \cdot \text{с})$, гігроскопічність не менше 7%, не накопичувати електростатичного заряду. За кордоном для технологічного одягу застосовують тканини з поліефірних, поліпропіленових або поліалкідних волокон. У нас в країні використовується тканина з лавсану з бавовною.

До персоналу і технологічного одягу, призначеного для зон різних типів, пред’являються наступні вимоги:

- Клас **D**: волосся повинно бути закрито, треба носити захисний костюм загального призначення, відповідне взуття або бахіли.
- Клас **C**: волосся повинно бути закрито, треба носити захисний костюм з штанами (суцільний або такий, що складається з двох частин), який щільно облягає зап’ястя, з високим коміром і відповідне взуття або бахіли.

- У приміщеннях класу **A** і **B** слід носити стерильний брючний костюм або комбінезон, головної убір, бахіли, маску, гумові або пластикові рукавички. Нижня частина штанів повинна бути захована усередину бахіл, а рукави – в рукавички. По можливості треба використовувати одноразову спеціалізовану одягу і взуття.

До працюючих в чистих зонах необхідно пред'являти високі вимоги у відношенні особистої гігієни і чистоти. Перед тим як приступити до роботи у асептичному блоці спеціаліст повинен ретельно вимити руки теплою водою з милом і щіткою (протягом 1-2 хвилин). Основна мета такої механічної обробки рук – видалити поверхневу мікрофлору. Після миття руки обробляють різними дезінфікуючими засобами. В чистих приміщеннях не можна носити ручні годинники, ювелірні вироби, косметику.

Велике значення має і частота зміни одягу, що залежить від кліматичних умов і пори року. При наявності кондиційного повітря одягу треба міняти не рідше одного разу на день, а захисну маску кожні дві години. Гумові рукавички слід міняти після кожного контакту зі шкірою обличчя, а також у будь-якому випадку, коли виникла небезпека їх забруднення.

Весь персонал (включаючи зайнятий прибиранням і технічним обслуговуванням), що працює в чистих зонах, повинен постійно вдосконалювати знання з предметів, що відносяться до правильного виробництва стерильних продуктів, включаючи гігієну і основи мікробіології.

Вимоги до технологічного процесу

Виробництво стерильних лікарських засобів повинно здійснюватись за методиками, чітко викладеними в технологічних регламентах і виробничих інструкціях, з урахуванням принципів Належної Виробничої Практики, що необхідно для отримання готової продукції необхідної якості у відповідності з реєстраційною і ліцензійною документацією.

Не допускається виробляти різні лікарські засоби одночасно або послідовно в одному і тому ж приміщенні за винятком тих випадків, коли не існує ризику перехресної контамінації, а також змішування і перепутування різних видів вихідної сировини, напівпродуктів, матеріалів, проміжної і готової продукції.

На всіх стадіях технологічного процесу, включаючи стадії, що передували стерилізації, необхідно здійснювати заходи, що зводять до мінімуму мікробну контамінацію.

Інтервали часу між початком приготування розчинів і їх стерилізацією або стерилізуючою фільтрацією повинні бути мінімальними і мати обмеження, які встановлені в процесі валідації.

Валідація – це експертна оцінка і представлення документально оформлених об'єктивних доказів у відповідності з принципами GMP, які

підтверджують, що будь-які об'єкти дійсно відповідають своєму призначенню і встановленим вимогам, а їх використання приводить до очікуваних результатів.

Препарати, що містять живі мікроорганізми, забороняється виробляти і фасувати в приміщеннях, призначених для виробництва інших лікарських засобів.

Джерела води, обладнання для обробки води і оброблену воду необхідно регулярно контролювати на хімічну і мікробіологічну контамінацію, а також, при необхідності, на контамінацію ендотоксинами, щоб гарантувати відповідність якості води вимогам нормативно-технічної документації.

Будь-який газ, що контактує в ході технологічного процесу з розчинами або іншою проміжною продукцією, повинен пройти стерилізуючу фільтрацію.

Матеріали, яким властиве утворення волокон з їх можливим виділенням в навколишнє середовище, як правило, не повинні застосовуватись у чистих приміщеннях; а при здійсненні технологічного процесу в асептичних умовах їх використання повністю заборонено.

Ефективність будь-яких нових методик, заміни обладнання і способів ведення технологічного процесу повинна бути підтверджена при валідації, яку необхідно регулярно повторювати відповідно до розроблених графіків.

Виробництво стерильної продукції, у залежності від способу досягнення стерильності, поділяють на наступні категорії:

GMP ЄС	GMP ВОЗ
1. Виробництво, що передбачає остаточну стерилізацію продукції; 2. Виробництво, що виконується в асептичних умовах на одному або всіх етапах	1. Виробництво, при якому продукція остаточно стерилізується у закупореній первинній упаковці; 2. Виробництво, при якому препарати стерилізуються фільтрацією; 3. Виробництво препаратів в асептичних умовах із стерильної вихідної сировини і матеріалів

Вимоги до технологічного обладнання

У створенні умов, що запобігають можливості мікробного обсіменіння ін'єкційного розчину, важливу роль відіграє обладнання, де реалізуються технологічні процеси. Це визначає ряд вимог до конструкції, вибору форм, матеріалів і покриття деталей технологічного обладнання.

Виробниче обладнання не повинно негативно впливати на якість продукції. Частини або поверхні обладнання, що торкаються продукції, повинні бути виготовлені із матеріалів, які не вступають з нею в реакцію, не мають

абсорбційних властивостей і не виділяють яких-небудь речовин в такій кількості, щоб це могло впливати на якість продукції.

Обладнання, що використовується для роботи в чистих приміщеннях, по можливості, повинно бути зконструйовано і розміщено таким чином, щоб його експлуатацію, обслуговування і ремонт можна було проводити за межами чистих зон. Воно повинно мати реєструючий пристрій для контролю параметрів процесу.

Щоб уникнути забруднення ін'єкційних розчинів у процесі їх виробництва, необхідно, щоб застосовуване обладнання мало гладкі обтічні поверхні без виступів, решіток і щілей, де можливе накопичення пилу, а також мало відповідні аеродинамічні властивості для запобігання турбулентних потоків повітря.

Одним із шляхів вирішення цих завдань є застосування сучасних автоматичних ліній ампулювання ін'єкційних препаратів. Використання автоматичних ліній дає змогу практично повністю виключити фізичну працю людини шляхом застосування приладів, автоматів і машин, об'єднаних автоматичним засобом транспортування предметів праці і автоматизації виробничого процесу.

На даний час у всьому світі помітна тенденція до обмеженого обсягу зон з очищеним повітрям. Зменшення обсягу зон очищення не тільки підвищує якість обробленого повітря, але є найбільш доцільним з економічної точки зору. Тому розроблювачі обладнання пішли шляхом створення спеціальних умов у самому обладнанні. Це дає змогу створити особливу чистоту у обмеженому обсязі, безпосередньо в зоні обробки матеріалу, в результаті чого зберігаються санітарно-гігієнічні умови у всьому виробничому приміщенні. Ізоляція зон розфасовки ін'єкційних розчинів від обслуговуючого персоналу, які є основним джерелом механічних і мікробних забруднень, вирішується за рахунок застосування різних типів ізоляторів і спеціальних передавальних пристроїв.

Передавання вихідної сировини і матеріалів усередину й назовні виробничих зон є одним із найбільш важливих джерел контамінації. Тому конструкції передавальних пристроїв можуть варіюватись від пристроїв з одинарними або подвійними дверима до повністю герметизированих систем із зоною стерилізації (стерилізуючий тунель).

Вимоги до контролю якості

Кожне підприємство-виготовлювач повинно мати незалежну службу контролю якості і контрольну (випробувальну) лабораторію, штат і оснащення якої дають змогу здійснювати всі необхідні випробування. Така лабораторія повинна бути віддалена від виробничих приміщень і інших лабораторій (біологічної, мікробіологічної і т.д.).

Під час технологічного процесу виробництва ін'єкційних розчинів обов'язково проводять проміжний (постадійний) контроль якості, тобто після кожної технологічної стадії (операції) проводиться відбраковування ампул,

флаконів, гнучких контейнерів і ін., які не відповідають певним вимогам. Так після розчинення (ізотонування, стабілізації і т.д.) лікарської речовини контролюється якісний і кількісний склад, рН розчину, густина і ін.; після операції наповнення – перевіряється вибірково об'єм наповнення посудин і т. п.

Сировина, матеріали, напівпродукти, що надійшли, а також виготовлена проміжна або готова продукція відразу після надходження або закінчення технологічного процесу до прийняття рішення про можливість їх використання повинні знаходитись у карантині. Готова продукція не допускається до реалізації доти, поки її якість не буде визнана задовільною.

Рідкі лікарські засоби для парентерального застосування звичайно контролюють за наступними показниками якості: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, супутні домішки, добутий об'єм (об'єм, що витягається), стерильність, пірогени, аномальна токсичність, механічні включення, кількісне визначення діючих речовин, антимікробних консервантів і органічних розчинників.

Для рідких лікарських форм для парентерального застосування у вигляді в'язких рідин додатково контролюють густина, у вигляді суспензій додатково контролюють розмір частинок, однорідність вмісту (у випадку однодозових суспензій), стійкість суспензій.

В порошках для ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій додатково контролюють час розчинення, втрату за масою при висушуванні, однорідність вмісту або однорідність маси.

Нижче наведені деякі методики визначення якості ін'єкційних лікарських форм.

Визначення герметичності ампул

Контролю за якістю запаювання (герметичності) піддають всі ампули (флакони) і для визначення герметичності використовують 3 методи:

1. Вакуумування (ампули на касетах поміщують в камеру капілярами донизу, із камери відкачують повітря і створюють розрідження: із неякісно запаєних ампул розчин виливається повністю або частково;
2. За допомогою розчинів індикаторів (для водних розчинів) і мильного розчину (для олійних) розчинів. Ампули в касетах поміщують в місткість із забарвленою водою, наприклад метиленовим синім (0,0005%). Якщо розчин піддають тепловій стерилізації, то гарячі ампули поміщують у ванну з забарвленим розчином. При різкому охолодженні в ампулах створюється розрідження, і забарвлена рідина проникає усередину негерметичних ампул, котрі бракуються. Якщо ін'єкційний розчин не піддають тепловій дії, то в апараті з ампулами, зануреними в забарвлений розчин, створюють на 20–25 хвилин тиск

(100 ± 20 кПа), потім тиск знімають, ампули з забарвленим розчином бракують. Для визначення герметичності ампул з олійними розчинами використовують воду або розчин мила. При попаданні такого розчину усередину ампули відбувається зміна прозорості і кольору олійного розчину за рахунок утворення емульсії і продуктів реакції омилення.

3. По світінню газового середовища усередині посудини під дією високочастотного електричного поля: в залежності від величини остаточного тиску усередині ампули спостерігається різний колір світіння.

Контроль на механічні включення

Ампули або флакони обертають, щоб створити в них спіралеподібний потік рідини. Після руйнування пухирців повітря їх проглядають на чорному і білому фоні при освітленні матовою лампою в 60 Вт. На чорному фоні перевіряють прозорість і механічні включення (скляний пил, волокно), на світлому – колір розчину, відсутність механічних включень чорного кольору і цілісність скла. Метод дозволяє відділяти пухирці повітря, визначати форму і вигляд частинок, ампула 20 мм у діаметрі дає збільшення у 2 рази. Метод має недоліки: суб'єктивність (гострота зору, досвід роботи, втомленість контролера, умови збовтування і ін.). Метод не дає кількісної оцінки, допустима помилка методу $\pm 30\%$.

Для більш об'єктивної оцінки якості розчину за цим параметром були розроблені інші методи:

- Візуально-оптичні, засновані на використанні проєкторів, збільшувальних лінз, поляризаційного світла, лазерного променя і т. д.;
- Оптичні, з автоматичною реєстрацією фотоелементами поглинання або розсіювання прохідного світла;
- Мембранно-мікроскопічні;
- Проточні методи.

Визначення об'єму наповнення посудин (об'єм, що витягається)

Фактичний об'єм наповнення посудин повинен бути більший номінального, щоб забезпечити необхідну дозу при наповненні шприца. Державна Фармакопея XI встановлює норми наливання і кількості посудин для контролю. У посудинах, місткістю до 50 мл, наповнення перевіряють каліброваним шприцем, у посудинах, місткістю до 50 мл і більше, – каліброваним циліндром при температурі $20 \pm 2^\circ\text{C}$ (таблиця 4).

Таблиця 4. Норми наповнення ампул і флаконів

Номинальний об'єм, мл	Об'єм заповнення, мл		Кількість посудин для контролю, шт.
	Нев'язкі розчини	В'язкі розчини	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,00	51,50	5
Більше 50,0	Не більше 2 % від номінал.	Не більше 3 % від номінал.	

Визначення стерильності продукції

Проводиться шляхом посіву і інкубації на спеціальних тест-середовищах зразків кожної серії продукції. При виявленні росту мікроорганізмів хоча б у одній пробірці випробування повторюють на такій же кількості посудин. І тільки при відсутності росту при повторному посіві серія вважається стерильною. Визначенню стерильності піддають ампули і флакони кожної серії, що одночасно стерилізувались у одному стерилізуючому апараті.

При виявленій антимікробній дії лікарських засобів, а також для продукції, що разлита в посудини більше 100 мл, використовують метод мембранної стерилізації.

Визначення пірогенності і аномальної токсичності продукції

Згідно Державної Фармакопеї XI видання для визначення пірогенів в лікарських препаратах використовують біологічний метод, заснований на трикратному вимірюванні температури тіла кроля після внутрішньовенного введення досліджуваного препарату. Підвищення температури тіла на 0,6°C або більше вважається доказом наявності пірогенів.

Спеціальні статті Фармакопей обумовлюють умови проведення цього випробування, оскільки фактори (корм, зміна температури навколишнього середовища, збудження тварин при анальному вимірюванні температури) можуть вплинути на результати випробувань. І навіть при самому суворому дотриманні вимог до проведення випробувань неможливо уникнути випадкових помилок, пов'язаних з індивідуальною чутливістю тварин до пірогену й препарату, різними кліматичними умовами, часом постановки досліду і т.п. Усе це може відбитися на показниках температури, вимірюваної з точністю до $\pm 0,1^\circ\text{C}$.

Фармакопея США ХХ (1980) включила поряд з дослідями на кролях визначення пірогенних речовин за допомогою лімулус-тесту (лім-тесту), заснованого на утворенні гелю при взаємодії бактеріальних пірогенів з лізатом амебоцитів крові підковоподібних крабів *Limulus Poliphetus*.

Цей метод має ряд переваг: він чутливіший у 5–10 разів, результат отримується швидше, можливе кількісне визначення пірогенів. Одним недоліком цього методу є його специфічність у відношенні до ендотоксину грамнегативних бактерій, тобто є небезпека не виявити наявність у лікарських засобах пірогенів іншого походження.

У Росії розроблено аналогічний метод, заснований на здатності грамнегативних мікроорганізмів (основних продуцентів пірогенних речовин) утворювати гель в 3%-вому розчині калій гідроксиду. Тест на бактеріальні ендотоксини може замінити тест на пірогени.

Тестам на пірогени і аномальну токсичність підлягають лікарські препарати для парентерального застосування в тих випадках, коли їх виробництво не проводять у відповідності до вимог НВП, які встановлені у ЄС, якщо нема інших вказівок у окремих статтях:

- парентеральні препарати, що вводяться у центральну нервову систему і внутрішньоартеріально;
- парентеральні препарати, що вводяться внутрішньовенно, якщо об'єм їх одноразової дози складає 1 мл і більше;
- парентеральні препарати що вводяться будь-яким іншим шляхом, якщо об'єм їх одноразової дози складає 5 мл;
- парентеральні препарати природного походження (із тканин людини, тварин, рослин або природної сировини), а також препарати, які отримують методами мікробіологічного синтезу і генної інженерії, антибіотики, ферменти, препарати крові, лізати білків, амінокислоти.

Визначення кількісного вмісту лікарських речовин

Кількісний вміст лікарських речовин, що входять до складу ін'єкційних розчинів, визначають згідно із вказівками у Фармакопейних Статтях (ФС) або іншій НТД (нормативно-технічній документації). Визначення кількісного складу здійснюють в кожній серії продукції.

Препарати, які аналізуються біологічним методом, повинні містити активні інгредієнти в межах, вказаних у відповідній НТД.

Визначення стійкості, однорідності вмісту і розмірів частинок суспензій

Суспензії для парентерального застосування після струшування до отримання однорідної суспензії повинні зберігати однорідність протягом 5 хвилин, якщо у власних статтях нема інших вказівок.

Суспензія повинна вільно проходити в шприц через голку № 0849, якщо нема інших вказівок у власних статтях.

Однодозові суспензії для ін'єкцій із вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2% від загальної маси повинні витримувати випробування однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованих лікарських засобів. Для препаратів, що містять більше однієї діючої речовини, вимоги поширюються тільки на ті речовини, які відповідають вимогам, що наведені вище.

Дане випробування не потрібне для полівітамінних препаратів і препаратів, що містять мікроелементи.

Лабораторна робота № 1 **Визначення хімічної і термічної стійкості ампульного скла,** **підготовка ампул до наповнення**

Мета: вивчити методи виготовлення ампул в заводських умовах; вміти визначати основні показники якості ампульного скла; вміти проводити підготовчі операції для наповнення ампул розчинами для ін'єкцій.

Інформаційний матеріал

Ін'єкційні лікарські форми випускаються в посуді із скла (ампули, флакони), пластмасових упаковках із полімерних матеріалів (флакони, шприц-ампули, гнучкі контейнери). Посудини для ін'єкційних лікарських форм діляться на дві групи:

- **Одноразові**, що містять певну кількість препарату, призначену для однократної ін'єкції;
- **Багатодозові**, що забезпечують можливість багаторазового відбору із посудин, що містять певну кількість препарату, без порушення стерильності

Найбільш поширеною в групі одноразових посудин є ампула. Ампули представляють собою скляні посудини різної місткості (1, 2, 3, 5, 10, 20 і 50 мл) і форми, що складаються із розширеної частини – корпусу і капіляра. Капіляри бувають рівні або з пережимом. Найбільш раціональними є ампули з пережимом, тому що рідина із ампули не може потрапити в капіляр, що дуже важливо при запаюванні і розкритті ампул. На даний час впроваджені нові ампули з кольоровим кільцем зламу.

Ампули повинні відповідати формі і геометричним розмірам, які вказані в НТД і комплекті технічної документації, затвердженій в установленому порядку.

Ампули звичайно виготовляють із безбарвного скла, іноді з жовтого і дуже рідко з кольорового, з плоским дном. В Україні випускаються ампули шприцевого і вакуумного наповнення з різним маркуванням:

- ампули вакуумного наповнення:
ВПВ – вакуумного наповнення з перетиском відкрита;
ВВ – вакуумного наповнення без перетиску відкрита;
- ампули шприцевого наповнення:
Ш-В – шприцевого наповнення відкрита;
Ш-С – шприцевого наповнення з рострубом відкрита;
С – спарена;
Г – для гліцерину.

Поряд з буквенними позначеннями вказується місткість ампул, марка скла і номер нормативно-технічної документації.

До одноразових посудин відносять шприц-ампули. Це тубики із полімерного матеріалу з ін'єкційною голкою, захищеною ковпачком. Вони мають, як правило, спеціальне призначення і в різних країнах різну назву – цитола, майола, ампіна і ін.

Прикладом багатодозових посудин є флакони для інфузійних розчинів місткістю 50, 100, 250, 500 мл, які виробляють із скла або полімерних матеріалів. Перспективними посудинами для інфузійних розчинів є гнучкі контейнери, виготовлені із полівінілхлориду (ПВХ).

Багатодозові водяні ін'єкційні лікарські засоби містять відповідний антимікробний консервант у необхідній концентрації, за винятком препаратів, що виявляють антимікробні властивості. При випуску препарату для парентерального введення в багатодозовому контейнері необхідно вказувати запобіжні заходи по його введенню і особливості зберігання між відборами проб.

Скляний посуд для ін'єкційних розчинів виготовляють із медичного скла, що являє собою твердий розчин (сплав) силікатів, оксидів металів і деяких солей. Змінюючи склад компонентів і їх концентрацію, можна отримати скло з заданими властивостями.

В залежності від якісного і кількісного вмісту домішок, а також від отриманих властивостей, розрізняють 2 класи і декілька марок скла, що використовуються у виробництві ампул.

До вітчизняних марок ампульного скла належать: НС – нейтральне і АБ – безборне скло. Марку ампульного скла НС-3 вважають найбільш хімічно стійкою із нейтрального скла, завдяки великій кількості оксиду бору (6%). Це скло використовують для виготовлення ампул і флаконів для розчинів речовин, що піддаються гідролізу, окисненню і т.д. Безборне ампульне скло марки АБ-1 називають лужним і використовують для виготовлення ампул і флаконів, що містять стійкі в масляних розчинах речовини, тому що в цьому випадку вибуговування практично не буває.

Для ампулювання світлочутливих речовин застосовують світлозахисне нейтральне скло (НС-1).

З 1996 року в Україні виробляють ампули із скла медичної марки УСП-1, що відповідає за водостійкістю класу 1/121. В ампулах не допускається внутрішня залишкова напруга, інородні включення, сколи, забруднення, що не відмивається, і скляний пил. Ампули УСП-1 повинні бути термічно стійкими і витримувати перепад температур не менше 130°C, хімічно стійкими – зміна рН води після обробки ампул у стерилізаторі не повинна перевищувати 0,8.

Допускається виготовлення ампул із інших марок медичного скла, що не погіршують якість продукції. До першого класу належать марки скла: НС-3 НС-1, до другого НС-2 і АБ-1. Виробництво ампул здійснюється на скляних заводах із скляних трубок (склодроту).

До ампульного скла пред'являють наступні вимоги:

- прозорість – для візуального і оптичного контролю на відсутність механічних домішок;
- безбарвність – для контролю за зміною кольору розчину;
- легкоплавкість – для якісного запаювання ампул при порівняно невисокій температурі, щоб уникнути нагрівання розчину;
- термічна стійкість – здатність скляних виробів не руйнуватись при різких коливаннях температури;
- хімічна стійкість, яка гарантує збереженість лікарських речовин і інших компонентів препарату, і є показником здатності скла до вилуговування;
- механічна міцність – для витримування навантаження при обробці ампул у процесі виробництва, транспортуванні і зберіганні. Ця вимога повинна сполучатись з необхідною крихкістю для легкого розкриття капіляра ампул.

Якість ампульного скла і ампул оцінюють за наступними параметрами:

- водостійкість;
- лугостійкість;
- залишкова напруги;
- термічна стійкість;
- хімічна стійкість;
- світлозахисні властивості (для скла СНС-1);
- візуальний контроль ампул;
- радіальне биття стебла ампул щодо корпусу;
- відхилення від округлості ампул;
- для ампул вакуумного наповнення здійснюють визначення глибини розрідження з метою точного наповнення ампул за допомогою вакууму;
- для ампул з кольоровим кільцем зламу визначають силу зламу.

Водостійкість. Три проби із 300 г подрібненого скла масою по 11,0 г знежирюють етанолом і ацетоном і сушать при температурі 140°C. Три точні наважки по 10,0 г поміщують в колбу з 50 мл свіжокип'яченої води очищеної з вихідним значенням рН 5,5. Колби закривають і автоклавують 30 хвилин при температурі 121°C (0,10–0,11 МПа). Після охолодження їх вміст титрують 0,02 М розчином кислоти хлороводневої у присутності метилового червоного до переходу забарвлення розчину від жовтого кольору до оранжевого.

Водостійкість скла X (мл/г) розраховують за формулою:

$$X = \frac{V_1 - V_2}{m}, \text{ де}$$

V_1 – об'єм розчину кислоти хлороводневої, витраченої на титрування досліджуваного розчину, мл;
 V_2 – середній об'єм розчину кислоти хлороводневої, витраченої на титрування кожного із двох контрольних дослідів, мл;
 m – маса скла, г.

Лугостійкість. Метод, заснований на дії на зразка скла площею 0,10 – 0,15 дм² суміші рівних об'ємів 0,5М розчину натрія карбонату і 0,1М розчину натрію гідрокарбонату при кип'ятінні протягом 3 годин. Перед випробуванням і після впливу лужних розчинів зразки миють, висушують при температурі 140°C до постійної маси і зважують.

Лугостійкість скла X (мг/дм²) розраховують за формулою:

$$X = \frac{m - m_1}{S}, \text{ де}$$

m – маса зразка до обробки, мг;
 m_1 – маса зразка після дії лугу, мг;
 S – площа поверхні зразка, дм².

Залишкова напруга (див. в завданнях до лабораторної роботи № 1).

Термічна стійкість (див. в завданнях до лабораторної роботи № 1).

Хімічна стійкість. Для оцінки хімічної стійкості ампульного скла застосовують різні методи визначення: за допомогою різних кислотно-основних індикаторів (за зміною забарвлення), за допомогою рН-метра (за зсувом рН), вагові методи (за кількістю компонентів, що вилугуюються, із зважених скляних зразків при контакті з водою) і т.д.

Офіційний метод визначення хімічної стійкості ампульного скла – це метод визначення за допомогою рН-метра, прийнятий ОСТом 64-2-485-85 (опис методу див. в завданнях до лабораторної роботи № 1).

Світлозахисні властивості випробовують у ампул, виготовлених із світлозахисного скла шляхом вимірювання світлопропускання у області спектра від 290 до 450 нм.

Радіальне биття стебла ампул щодо осі корпусу і радіальне биття конічних кінців щодо осі циліндричної частини ампули типу Г перевіряється за допомогою універсальної стойки типу СТ за ГОСТом 10197 або ТУ 2-034-623, призми перевіркою за ТУ 2-034-439 або ТУ 2-034-812 і індикатора годинникового типу за ГОСТом 577.

Ампулу укладають на призму, підводять наконечник індикатора до капіляра ампули, а для ампул типу Г – до конічного кінця і обертають ампулу на 360°.

Радіальне биття стебла ампул не повинно перевищувати:

- 1,0 мм – для ампул типу ІІІ місткістю 1-2 мл;
- 1,2 мм – для ампул типу ІІІ місткістю 3 мл;
- 1,5 мм – для ампул типу ІІІ місткістю 5, 10 и 20 мл;
- 1,5 мм – для ампул типу Г місткістю 0,3 мл;
- 1,7 мм – для ампул типу ВО і С місткістю 1,2, 3 мл;
- 2,0 мм – для ампул типу ВО і С місткістю 5 мл;
- 2,0 мм – для ампул типу ВПО місткістю 10 мл.

Сила зламу ампул з кольоровим кільцем визначається на спеціальній установці з наступними характеристиками: швидкість випробування – 10 мм/хвил; межа вимірювання сили – 200 Н; температура ампули, яка перевіряється, – 20±5°С. Ампулу укладають на призми таким чином, щоб сила діяла під кутом 90° до осі ампули у місці розташування кольорового кільця злому. Дія сили продовжується до відламування стеблини ампули.

В момент зламу визначається числове значення сили зламу, яке повинно відповідати наступним значенням (таблиця 5, рис.1).

Таблиця 5. Значення номінальної місткості і сили зламу ампули

Номінальна місткість, мл	Довжина $L=l_1 + l_2$, мм	Сила зламу, Н
1	36 = 18 + 18	Від 30 до 70 включ.
2	36 = 18 + 18	Від 30 до 70 включ.
10	60 = 22 + 38	Від 30 до 90 включ.

Кількість ампул з кольоровим кільцем злому для визначення сили злому повинно бути не менше 0,01% від партії. Партією вважається кількість ампул одного типу, однієї місткості і марки скла, оформлених одним документом.

Після визначення якості скла, ампули піддають зовнішньому і внутрішньому миттю. Зовнішнє миття здійснюють за допомогою пристрою, що мие душем. Для внутрішнього миття можуть бути використані різні методи (шприцевий, вакуумний, вібраційний, термічний, ультразвуковий).

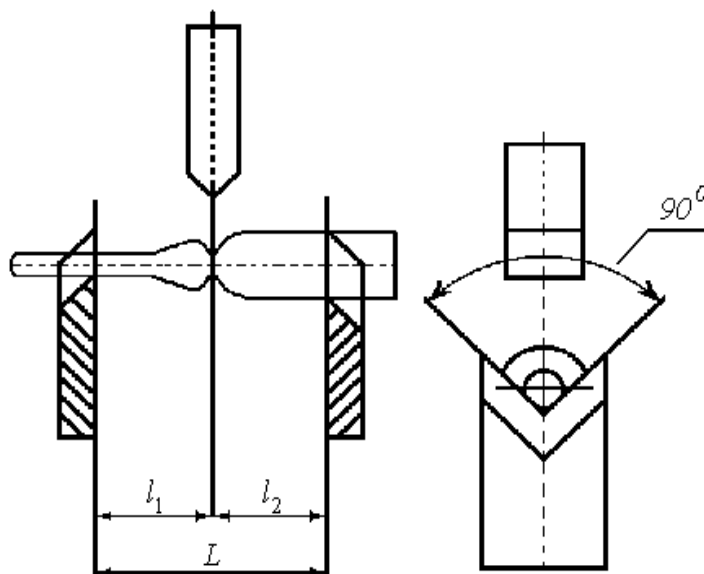


Рис.1. Установка для визначення сили зламу

Після миття ампули швидко, щоб запобігти контамінації, передають на сушіння або стерилізацію в залежності від умов ампулювання.

Вимиті, висушені або простерилізовані ампули передають на стадію ампулювання.

Відхилення від округлості ампул визначається різницею двох взаємоперпендикулярних діаметрів. Воно не повинно перевищувати граничних відхилень на діаметр.

Дно ампул, крім ампул типу Г, повинно забезпечувати стійкість порожньої ампули з обрізаним стеблом на горизонтальній площині. Допускається ввігнутість дна ампул типу ВПО-10 не більше 2,0 мм.

Точність вакуумного наповнення залежить від перепаду тисків між розрідженням усередині ампули, створюваним за допомогою апарата, і тиском навколишнього повітря. Атмосферний тиск часто змінюється і ампули одного і того ж номінального об'єму мають неоднакові розміри, тому на хіміко-фармацевтичних заводах складають таблиці необхідного ступеня розрідження залежно від атмосферного тиску, розмірів ампул і необхідного об'єму наповнення.

У тих випадках, коли таких таблиць немає, ампули наповнюють при робочому розрідженні, що дає об'єм наповнення трохи менший або більший від необхідного, і методом інтерполяції розраховують його шукану глибину. При знайденому значенні роблять контрольні наповнення, і правильність розрахунків

перевіряють за різницею маси ампул з наступним переведенням її в об'єм до і після наповнення або здійснюють вимір об'єму за допомогою каліброваного шприца.

Завдання до лабораторної роботи

1. Визначення залишкової напруги ампульного скла. Чим різкіше охолодження, тим значніший температурний перепад усередині скла, тим більші будуть сили розтягнення в поверхневих і сили стиснення у внутрішніх шарах стінок ампул. При швидкому нагріванні ампул, навпаки, у зовнішніх шарах стінок виникають сили стиснення, а у внутрішніх – сили розтягнення. Опір скла стисненню у багато разів вищий його опору розтягненню. Тому ампули, як і інші скляні вироби, більш термостійкі при швидкому нагріванні, чим при швидкому охолодженні.

Напруга, що залишилась в склі після охолодження, називається залишковою; якщо напруга зникає, то її називають тимчасовою. Залишкова напруга і визначає термічну стійкість ампули. Залишкову напругу визначають поляризаційно-оптичним методом за допомогою полярископа-поляриметра ПКС-125, ПКС-250 і ПКС-500. Цей метод заснований на різниці в ході променів у досліджуваному зразку, якщо він має залишкову напругу.

Різницю ходу променів Δ (нм) розраховують за формулою:

$$\Delta = \frac{\lambda \cdot \varphi}{180} = 3\varphi, \text{ де}$$

λ – при зеленому світлофільтрі (540 нм);

φ – кут повороту лімба аналізатора, град.

Різниця ходу, відносно 1 см шляху променя в склі, Δ^1 млн⁻¹, розраховують за формулою:

$$\Delta^1 = \frac{\Delta}{l}, \text{ де}$$

l – довжина шляху променя у напруженому склі, см.

В ампулах не допускається залишкова напруга, що містить питому різницю ходу Δ^1 більше 8 млн⁻¹. Допустимою вважається напруга 300 тп (жовте забарвлення скла). Для зняття залишкової напруги скляні вироби піддають відпалюванню.

2. Визначення термічної стійкості скляних ампул. Ампули повинні мати термічну стійкість, тобто не руйнуватись при різких коливаннях температури (при стерилізації). Перевірку термічної стійкості проводять за ГОСТом 17733: 50 ампул витримують при температурі 18°C 30 хвилин, потім поміщують в сушильну шафу не менше, ніж на 15 хвилин, при температурі, що вказана в ГОСТі. Після цього касети з ампулами виймають із шафи швидко (за 5 секунд), занурюють у воду з температурою $20\pm 1^\circ\text{C}$ нижче рівня її поверхні і витримують не менше 1 хвилини.

Ампули вважаються термічно стійкими, якщо після випробування залишилось цілими не менше 98% ампул, що були взяті на перевірку. Якщо результати незадовільні, то випробування проводять на подвоєній кількості ампул цієї ж партії і повторний результат вважають остаточним. Ампули повинні витримувати наступний перепад температур:

Марка скла	Перепад температур, °C, не менше
АБ – 1	110
НС – 1	130
УСП – 1	130
СНС – 1	150
НС – 3	160

3. Визначення хімічної стійкості ампульного скла:

а) за допомогою рН-метра

Відібрані ампули розкривають, промивають 2 рази водою очищеною, нагрітою до температури $65\pm 5^\circ\text{C}$; двічі споліскують і заповнюють до номінальної місткості водою очищеною, що має значення рН $6,0\pm 0,2$. Значення рН води при необхідності доводять до норми 0,01М розчином кислоти хлороводневої або 0,01М розчином натрій гідроксиду. Ампули запаюють і стерилізують парою під тиском у строго регламентованому режимі нагрівання при 0,10 – 0,11 МПа ($121\pm 1^\circ\text{C}$) протягом 30 хвилин. За 10 хвилин знижують тиск до атмосферного, ампули охолоджують до температури $20\pm 5^\circ\text{C}$ не більше, ніж за 60 хвилин. Перевіряють герметичність, а потім розкривають капіляри. Вміст ампул (з розрахунку 15 мл вмісту на одне визначення) виливають у хімічний стакан і вимірюють рН води на лабораторному рН-метрі.

Паралельно проводять не менше 3 визначень для ампул до 6 мл і 5 вимірювань для ампул місткістю від 10 до 50 мл.

Зміну рН води в ампулах в процесі стерилізації розраховують за формулою:

$$pH = pH_2 - pH_1, \text{ де}$$

pH_1 – величина рН вихідної суміші;

pH_2 – величина рН води після стерилізації.

По зміні (зсуву) рН води можна визначати не тільки клас, але і марку скла. Партію вважають відповідаючою вимогам НТД, якщо всі відібрані ампули витримують випробування (таблиця б).

Таблиця б. Визначення класу і марки ампульного скла за зміною рН води для ін'єкцій

Зсув рН води для ін'єкцій	Клас ампульного скла	Марка ампульного скла
Не більш 0,8	1	УСП-1
Не більш 0,9	1	НС-3
Не більш 1,3	1	НС-1
Не більш 2,0	2	НС-2
Не більш 4,5	2	АБ-1

б) за допомогою розчинів індикаторів

1. Попередньо вимиті ампули заповнюють кислим розчином метилового червоного, запаюють і стерилізують при 120°C протягом 30 хвилин. Ампули, в яких після стерилізації індикатор змінив забарвлення, відносять до другого класу. Якщо видимих змін не відбулось – ампули відносять до першого класу скла, де процеси вилуговування незначні.

2. Попередньо вимиті ампули заповнюють водою для ін'єкцій з додаванням 1 краплі розчину фенолфталеїну на кожні 2 мл води, запаюють і стерилізують при 120°C протягом 30 хвилин. Ампули, в яких зміни забарвлення не відбулось, відносять до першого класу. Вміст забарвлених ампул титрують 0,01 м розчином кислоти хлороводневої, за кількістю котрої визначають хімічну стійкість ампульного скла. Якщо її витрачено менше 0,05 мл – ампули відносять до другого класу, більш 0,05 мл – ампули вважаються непридатними для зберігання ін'єкційного розчину.

4. Підготовка ампул до наповнення. Ця стадія включає наступні операції: розкриття капілярів, набір ампул в касети, їх миття, сушіння і стерилізація.

На даний час на заводах капіляри ампул обрізують у процесі їх виготовлення на склоформуючих автоматах. Існують і самостійні автомати для різки (автомат, запропонований П.І.Резепіним, випускається Маріупольським заводом технологічного обладнання), в яких касета з ампулами вставляється в бункер автомата, і за допомогою барабана, що обертається, ампула підводиться до бруска для підрізання капілярів. Потім капіляр обламується, і розкрита ампула поступає в приймач для набору в касети.

Великомісткі ампули в касети набирають вручну, набір дрібномістких ампул (1, 2, 3, 4 и 5 мл) виконують на автоматах Резепіна.

Миття ампул – одна із найвідповідальніших стадій ампульного виробництва. Розрізняють зовнішнє і внутрішнє миття.

Для зовнішнього миття ампул застосовують напівавтомат Маріупольського заводу технологічного обладнання – апарат з кришкою, в якому на підставку, що обертається, встановлюється касета з ампулами. Над касетою розміщений пристрій, за допомогою якого на ампули подається фільтрована гаряча вода.

Внутрішнє миття здійснюється вакуумним, ультразвуковим, термічним і шприцевими способами.

Найбільш поширеним у вітчизняній промисловості є вакуумний спосіб миття (рис.2).

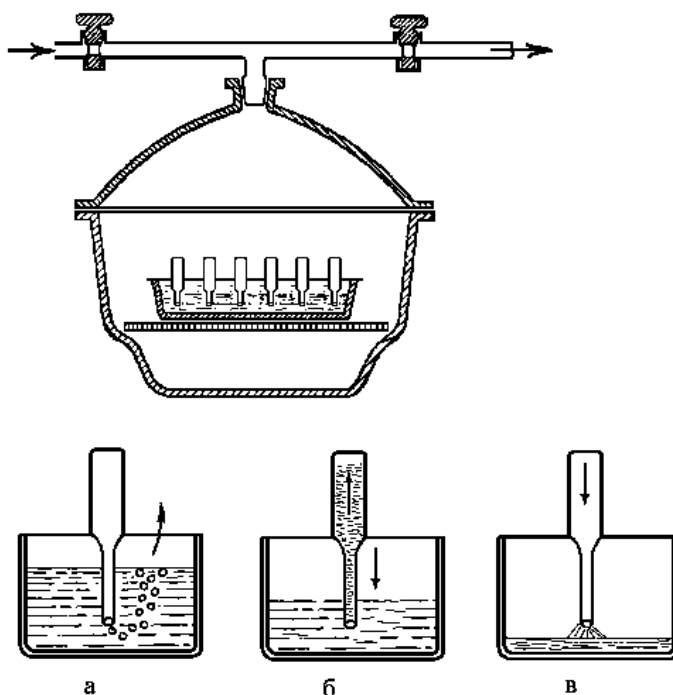


Рис.2. Лабораторний апарат для миття і наповнення ампул за допомогою вакууму

Касету з ампулами поміщують у герметично закритий апарат таким чином, щоб капіляри після наповнення апарата водою були занурені у воду, потім в ньому створюють і різко скидають вакуум. При створенні вакууму повітря, яке знаходиться у ампулах, відсмоктується і пухирцями проходить через водяний шар. У момент скидання вакууму вода з силою спрямовується усередину ампул, омиваючи їх внутрішню поверхню, потім при повторному створенні вакууму вода із завислими в ній механічними домішками, які раніше находились на стінках ампул, відсмоктується і зливається із апарата. Цикл повторюється 3–5 разів, до тримання промивних вод з мінімальною кількістю механічних часток. Такий спосіб миття малоефективний і не може забезпечити необхідної чистоти ампул, головним чином, через повільну евакуацію води із ампул.

Останнім часом процес вакуумного миття був значно удосконалений – введено ступінчасте вакуумування, що дало змогу домогтися більш повного видалення води із ампул, процес інтенсифіковано за рахунок більш різкого скидання вакууму, операції управління апаратом автоматизовані. Існують більш ефективні різновидності вакуумного способу миття: турбовакуумний, вихровий і параконденсаційний.

На підприємствах все частіше знаходить застосування параконденсаційний метод миття ампул. Суть цього способу полягає в тому, що касету з ампулами поміщують в герметичний апарат, потім із апарата і ампул паром видавлюють повітря і апарат наповнюють гарячою водою (температура 80 – 90°C). Далі пара, що знаходиться в ампулах, конденсується, в результаті чого вони майже повністю заповнюються турбулентним потоком води. Під впливом виникаючого вакууму вода в ампулах скипає і миттєво викидається із них. Такий цикл повторюється декілька разів, до отримання ампул достатньої чистоти.

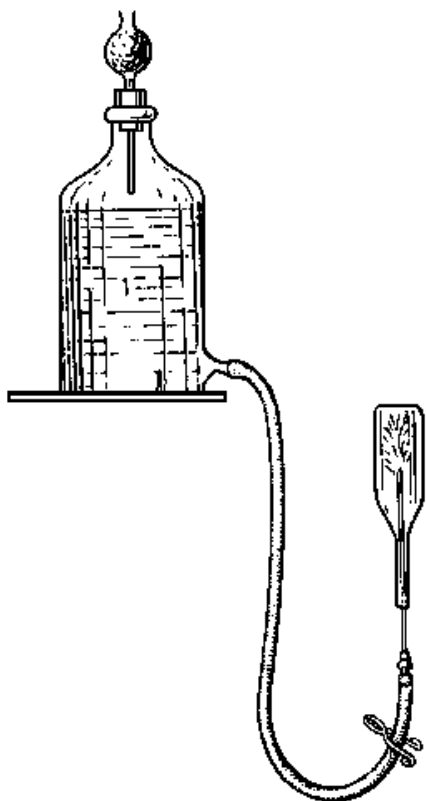


Рис.3. Лабораторна установка для шприцевого миття ампул

Для миття великомістких ампул застосовується шприцевий спосіб миття. Суть методу полягає в тому, що в ампулу, орієнтовану капіляром донизу, вводять порожню голку (шприц), через котру під тиском подають воду. Турбулентний струмінь води із шприца відмиває внутрішню поверхню ампули і видаляється через зазор між шприцем і отвором капіляра. Продуктивність цього методу невелика (рис.3).

Після миття ампули досить швидко, щоб уникнути вторинного забруднення, передаються на сушіння або стерилізацію у залежності від умов ампулювання.

Сушіння проводиться у спеціальних сушильних шафах при температурі 120–130°C протягом 15 – 20 хвилин. Якщо необхідна стерилізація, то обидві операції об'єднуються і ампули витримують в сухоповітряному стерилізаторі при 180°C протягом 60

хвилин. Стерилізатор встановлюють між двома відділеннями таким чином, щоб завантаження вимитих ампул проводилось у миєчному відділенні, а вивантаження висушених або простерилізованих ампул – у відділенні наповнення ампул розчином (у приміщенні першого класу чистоти).

Цей метод сушіння має ряд недоліків:

- у повітрі стерилізатора міститься велика кількість частинок у вигляді пилу і окалини, що виділяється нагрівальними елементами;
- температура в різних зонах камери неоднакова;
- у стерилізатор постійно попадає нестерильне повітря.

Останнім часом на великих фармацевтичних підприємствах використовуються тунельні сушилки, у яких касети з ампулами переміщуються по транспортеру при нагріванні інфрачервоними променями у сушильній частині до 170°C, а в стерилізуючій – до 300°C.

Більш ефективно для стерилізації ампул застосовувати нові види стерилізаторів з ламінарним потоком нагрітого стерильного повітря.

Виконання завдання: видані ампули типу С розкривають шляхом різання капілярів спеціальним ножом для розкриття. 10 ампул піддають зовнішньому миттю методом душу демінералізованою водою при температурі 50 – 60°C. 5 ампул миють шприцевим способом з використанням лабораторної установки. Ампули “одягають” на вертикально встановлену голку і відкриттям крану або зажиму отримують фонтануючий струмінь води, який змиває механічні частки скляного пилу. Промиті ампули струшують капілярами донизу для вивільнення від води і сушать у сушильній шафі при температурі 180°C.

Контроль якості миття проводять візуально у світлі лампи потужністю 40 Вт на білому і чорному фоні.

Інші 5 ампул піддають вакуумному миттю у лабораторній установці. У вакуумний ексікатор поміщають ампули капілярами донизу, щоб капіляри були наполовину занурені у воду. Ексікатор герметично закривають і створюють вакуум. Повітря у вигляді пухирців видаляється із ампул. Припинення їх виділення вказує на створення розрідження усередині ампул.

Зняття розрідження (шляхом відкривання повітряного крану) призводить до вирівнювання тиску у ексікаторі з атмосферним, і ампули при цьому заповнюються водою. Об’єм заповнення ампули залежить від глибини створеного вакууму. Операцію повторюють 3 – 5 разів.

Контроль якості миття проводять візуально у світлі лампи потужністю 40 Вт на білому і чорному фоні.

Вимиті ампули сушать у сушильній шафі при температурі 180°C.

Контрольні питання

1. Посудини для ін’єкційних препаратів. Види ампул, їх маркування.
2. Скло для ін’єкційних посудин. Класи і марки ампульного скла.
3. Оцінка якості ампульного скла.
4. Методи миття ампул. Їх переваги і недоліки.
5. Сушіння і стерилізація ампул.

Лабораторна робота № 2 **Виробництво ін'єкційних розчинів**

Мета: вивчити технологічну схему виробництва ін'єкційних розчинів і знати технологію їх виробництва, ознайомитись з належними правилами виробництва. Вміти раціонально підбирати обладнання, проводити контроль якості, упакування і маркування готової продукції.

Інформаційний матеріал

Технологія ін'єкційних препаратів представляє собою складне багатостадійне виробництво, що включає як основні, так і допоміжні роботи.

Виробничий процес починається із допоміжних робіт з підготовки виробництва, які включають наступні стадії:

- санітарна підготовка виробничих приміщень;
- підготовка стерильного вентиляційного повітря;
- підготовка технологічного обладнання і інвентарю;
- підготовка технологічного одягу;
- підготовка персоналу.

На наступній стадії здійснюється підготовка сировини і розчинників. В окремих випадках – приготування і стерилізація розчинів стабілізаторів, а також підготовка фільтруючих матеріалів.

Найбільш поширеним розчинником для отримання ін'єкційних розчинів є вода для ін'єкцій.

Згідно з вимогами ФС 42-2620-89 вода для ін'єкцій (*aqua pro injectionibus*), яка використовується у виробництві ін'єкційних лікарських форм, повинна задовольняти всі вимоги, що пред'являються до води очищеної, а також повинна бути апірогенною і стерильною. У кожній серії отриманої води обов'язково перевіряють значення рН (5,0–6,8), наявність відновлюючих речовин, вугільного ангідриду, нітратів, нітритів, хлоридів, сульфатів, кальцію і важких металів. Допускається наявність амоніаку – не більш 0,00002%, сухого залишку – не більш 0,001%. Для безперервної оцінки якості отримуваної води використовується вимірювання питомої електропровідності. Однак, метод не досить об'єктивний, тому що результат залежить від ступеня іонізації молекул води і домішок.

Стерильність води визначається методами, викладеними у статті “Испытание на стерильность” ДФ XI видання, ст. 187 – 192. Випробування пірогенності води проводять біологічним методом, викладеним у статті “Испытание на пиrogenность” ДФ XI видання, ст. 183–185.

Для отримання очищеної води і води для ін'єкцій використовують питну або знезсолону воду.

Найбільш широко розповсюдженим методом отримання води очищеної і води для ін'єкцій є дистиляція, тобто процес випарювання з наступною конденсацією пари. При цьому відбувається фазове перетворення рідини у пару, а потім конденсацією знову в рідину. Такий метод потребує витрат великої кількості енергії. Тому на багатьох фармацевтичних підприємствах воду очищену і воду для ін'єкцій отримують методами розділення через мембрану (зворотній осмос, ультрафільтрація, діаліз, електродіаліз, випарювання через мембрану). Ці методи засновані на використанні перегородок, що мають селективну проникність, завдяки чому можливе отримання води без фазових і хімічних перетворень. Перевагою мембранних методів, які все частіше впроваджуються у виробництво, є значна економія енергії. Недоліком методів є безпека концентраційної поляризації мембран і пор, що може викликати проходження небажаних іонів або молекул у фільтрат.

В промислових умовах отримання води для ін'єкцій здійснюється за допомогою високопродуктивних корпусних апаратів, термокомпресійних дистилаторів різних конструкцій і установок зворотнього осмосу.

Строк використання води для ін'єкцій регламентується 24 годинами від моменту її отримання, при умовах її зберігання у асептичних умовах. При більш тривалому зберіганні вода, яка поглинає із повітря карбону діоксид і кисень, може взаємодіяти з матеріалом використовуваної ємності, викликаючи перехід іонів важких металів, і є середовищем для розмноження мікроорганізмів. Тому найбільш правильним є використання свіжоприготовленої води, котру іноді безпосередньо після дистиляції додатково кип'ятять протягом 30 хвилин.

Однією із основних стадій технологічного процесу є приготування ін'єкційних розчинів. Стадія приготування розчинів включає наступні операції: розчинення речовин, ізотонування, стабілізація, введення консервантів, фільтрація. В залежності від властивостей лікарських речовин деякі стадії можуть бути виключені, наприклад, ізотонування, стабілізація, введення консервантів.

Виготовлення розчинів для ін'єкцій здійснюють у спеціальних приміщеннях з дотриманням всіх правил асептики. Приготування водних і неводних розчинів для ін'єкцій проводять масооб'ємним методом з використанням реакторів, що герметично закриваються, оснащені сорочкою і перемішувачем. У тих випадках, коли густина розчинника значно відрізняється від густини води, використовується ваговий метод. Розчинення повільно- і важкорозчинних речовин проводять при нагріванні і перемішування.

Однією з вимог ДФ XI видання, що пред'являються до препаратів для ін'єкцій, є повна відсутність механічних включень, які видно неозброєним оком. Для більших об'ємів розчинів обмежується вміст навіть менших частинок.

Жорсткість вимог до чистоти великих об'ємів розчинів пов'язане з тим, що зі збільшенням об'єму розчину велика кількість механічних включень поступає у

організм хворого. Ступінь важкості несприятливих наслідків у випадку попадання інородних часток залежить від їх розміру, природи і кількості.

Для очищення розчину від механічних включень при виробництві ампульованих розчинів використовують фільтрування.

В залежності від розміру часток, що видаляються, розрізняють наступні види фільтрування:

- видалення грубих частинок (розміром більш 50 мкм),
- видалення тонких частинок (від 50 до 5 мкм);
- мікрофільтрування (від 5 до 0,02 мкм, можна видалити всі мікроорганізми);
- ультрафільтрування – видалення молекул або мікрочастинок, розміри котрих приблизно в 10 разів більші розміру молекул розчинника (від 0,1 до 0,001 мкм, пірогенні речовини, колоїдні частинки і високомолекулярні сполуки);
- гіперфільтрація (зворотній осмос) – видалення із розчину молекул, що мають один і той же порядок з розмірами молекул розчинника з молекулярною масою менше 500 і розмірами від 0,0001 до 0,001 мкм.

У фармацевтичній промисловості в технології ін'єкційних розчинів застосовується тонке фільтрування як основне або попереднє, що передує мікрофільтруванню. Фільтруючі перегородки, що використовуються для даної мети, можуть затримувати частинки, як на поверхні, так і на глибині фільтруючого матеріалу. Серед великої кількості фільтруючих установок використовують нутч-, друк-фільтри, фільтр ХНДХФІ, установки стерильної фільтрації і т.д.

Чистота розчину для ін'єкцій під час фільтрування контролюється за допомогою спеціальних лічильників частинок проточного або періодичного типу. Після отримання задовільних результатів чистоти розчину він передається на стадію наповнення ампул або флаконів.

Стадія ампулювання складається із наступних операцій: наповнення ампул (флаконів) розчином, запаювання ампул або укупурування флаконів і перевірка якості.

Операція наповнення ампул проводиться в приміщеннях класу чистоти А – С з дотриманням всіх правил асептики і здійснюється трьома способами: вакуумним, шприцевим і паро-конденсаційним. Фактичний об'єм наповнення ампул повинен бути більше номінального, щоб забезпечити необхідну дозу при наповненні шприца (норми наповнення наведені в таблиці № 4).

Вакуумний спосіб (рис.4) наповнення полягає в тому, що ампули в касетах поміщають в герметичний апарат, в місткість якого заливають розчин, що підлягає

наповненню, і створюють вакуум; при якому повітря із ампул відсмоктується (рис.4 а), і після скидання вакууму розчин заповнює ампули (рис.4 б).

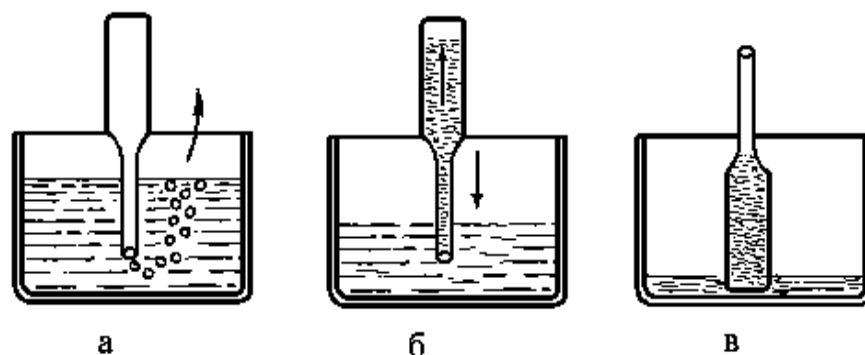


Рис.4. Положення ампул під час наповнення розчином

Після наповнення ампул вакуумним способом у капілярах ампул залишається розчин, що заважає якісному запаюванню й забруднює ін'єкційний розчин продуктами згоряння. Розчин з капілярів ампул можна видалити відсмоктуванням розчину під вакуумом (або продавлюванням розчину стерильним повітрям). Ампули повертають капілярами догори і в апараті знову створюють розрідження. Розчин з капілярів випливає (рис.4 в), а в корпусі ампули залишається необхідна кількість ін'єкційного розчину.

При вакуумному способі дозування розчину в ампули відбувається за допомогою зміни глибини розрідження, ампули з різними об'ємами заповнюються при відповідно створеній глибині вакууму в апараті. Для точного наповнення ампул за допомогою вакууму попередньо визначають глибину створюваного розрідження. Зазвичай на заводах створюються таблиці необхідного ступеня розрідження в залежності від атмосферного тиску, розмірів ампул і необхідного об'єму наповнення.

Перевагою вакуумного способу наповнення є висока продуктивність: 30–50 тис. ампул за годину на одному апараті.

Недоліки:

- неможливість точного дозування розчину;
- ампули при наповненні занурюються капілярами у дозований розчин, через нього при створенні вакууму проходять пухирці відсмоктуваного повітря, і в ампули попадає тільки частина розчину, більша частина якого залишається у апараті і після циклу наповнення зливається із апарату на перефільтрацію;
- при наповненні капіляри забруднюються розчином, в результаті чого при запаюванні утворюються небажані "чорні" голівки від пригару розчину на кінці капіляра;
- значно ускладнюється ампулювання розчинів у струмі інертного газу.

Шприцевий спосіб наповнення ампул здійснюється за допомогою поршневого дозатора. Декілька порожнистих голок опускаються усередину ампул, розміщених на конвеєрі, здійснюється їх наповнення заданим об'ємом розчину. Метод має більш складне апаратне оформлення, ніж вакуумний і більш жорсткі вимоги до розмірів і форми капілярів ампул.

Паро-конденсаційний спосіб наповнення заснований на тому, що ампули, наповнені парою, опускаються у ванночки-дозатори, що містять точно відмірений об'єм розчину, капілярами донизу, за рахунок конденсації пари усередині ампули створюється вакуум і розчин наповнює їх.

Операція запаювання ампул вважається найбільш відповідальною операцією у технологічному процесі ампулювання, оскільки неякісне або тривале у часі запаювання призводить до браку продукції.

На даний час запаювання ампул за допомогою газових пальників здійснюється двома способами:

- оплавленням кінчиків капілярів, коли у ампули, що безперервно обертається, нагрівають кінчик капіляра, і скло, розм'якшуючись, само заплавляє отвір капіляра;
- відтягуванням капілярів, коли у капіляра ампули відпаюють з відтягуванням частини капіляра і в процесі відпаювання запаюють ампулу.

В деяких виняткових випадках може використовуватись запаювання електричним нагріванням або закупорювання пластмасою.

Для закупорки флаконів з ін'єкційними формами використовують пробки спеціальних сортів гуми і додатково обкачують металічними ковпачками.

За вимогами ДФ XI видання всі готові лікарські препарати повинні витримувати тест на мікробіологічну чистоту. Тому процес стерилізації має велике значення при виготовленні всіх лікарських форм, а особливо ін'єкційних.

В технології лікарських форм промислового виробництва на даний час використовують три групи методів стерилізації: механічні, хімічні і фізичні.

До механічних методів стерилізації відносять стерилізуючу фільтрацію з використанням глибинних і мембранних фільтрів. Мікробні клітини і спори можна розглядати як нерозчинні утворення з дуже малим (1 – 2 мкм) розміром частинок. Подібно до інших включень вони можуть бути відділені від рідини механічним шляхом – фільтруванням через дрібнопористі фільтри. Цей метод стерилізації включений до ДФ XI видання для стерилізації термолабільних розчинів.

Хімічні методи стерилізації засновані на високій специфічній чутливості мікроорганізмів до різних хімічних речовин. Додавання консервантів умовно можна віднести до методів хімічної стерилізації.

До фізичних методів відносяться види стерилізації, викликані фізичними факторами: теплова (термічна), радіаційна, ультразвукова, струмами високої частоти і НВЧ-випромінювання, УФ-випромінювання і ін.

Зараз у фармацевтичному виробництві найчастіше використовується теплова стерилізація. В залежності від температурного режиму теплова стерилізація поділяється на стерилізацію: парою під тиском (автоклавування), текучою парою, тиндалізацію, повітряну стерилізацію.

Автоклавування – стерилізація розчинів, стійких до нагрівання, парою під тиском 1,1 атм при температурі 119 – 121°C. В даних умовах гинуть не тільки вегетативні, але і спорові мікроорганізми за рахунок коагуляції білка клітини.

Стерилізація текучою парою застосовується для термічно малостійких речовин, проводиться при 100°C текучою парою без домішок повітря і надлишкового тиску. Насичена пара вбиває тільки вегетативні форми мікроорганізмів і при наявності у об'єкті спорових форм метод не ефективний.

Тиндалізація (дробова стерилізація). Для термолабільних речовин, а також для розчинів в шприц-ампулах стерилізацію іноді проводять методом тиндалізації. Суть методу полягає в трикратному нагріванні розчинів до 40 – 60°C з перервами на добу, протягом яких об'єкти термостатуються при температурі 37±1°C для проростання спорових форм у вегетативні.

Стерилізація сухим жаром (повітряна стерилізація) проводиться в аеростерилах при температурі 180 – 200°C. Кращими вважаються стерилізатори з ламінарним потоком стерильного повітря, нагрітого до необхідної температури. Гинуть всі форми мікроорганізмів за рахунок пірогенетичного розкладення білкових речовин. Ін'єкційні розчини не стерилізують сухим жаром, тому що через низьку теплопровідність повітря не забезпечує швидке нагрівання розчинів до температури стерилізації, а тривале прогрівання призводить до розкладання більшості лікарських речовин. Сухим жаром стерилізують деякі термостійкі порошки, масла, скляну тару (ампули, флакони і необхідний посуд), допоміжні речовини.

Після позитивного висновку про якість готового продукту за всіма показниками НТД ампули маркують і пакують на автоматичних лініях у вторинну і транспортну упаковку.

Завдання до лабораторної роботи

Завдання № 1. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 1 або 2 мл розчину димедролу 1% для ін'єкцій (Solutio Dimedroli 1% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ДФ Х, ст. 226)

Димедрол 10 г

Вода для ін'єкцій до 1 л

Опис. Безфарбна прозора рідина, рН розчину 5,0 – 6,5. Вміст димедролу в 1 мл препарату повинен бути 0,0097– 0,0103 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, мийки і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою

лабораторних установок вакуумної або шприцевої мийки. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180°C.

Згідно з робочим прописом відважують необхідну кількість димедролу і розчиняють у мірній колбі місткістю 50 мл у невеликій кількості (20–25 мл) води для ін'єкцій при перемішуванні. Після розчинення димедролу розчин доводять до мітки водою для ін'єкцій і знову перемішують. Отриманий розчин коректують по вмісту димедролу і рН, після чого фільтрують через скляний фільтр № 3 або фільтр ХНДХФІ і наповнюють ампули шприцевим способом із врахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів і стерилізують парою під тиском при 119 – 121°C (0,1 МПа) протягом 8 хвилин або текучою парою при 100°C протягом 30 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину в ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують .

Завдання № 2. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 1 або 2 мл розчину діоксидину 1% для ін'єкцій (*Solutio Dioxydini 1% pro injectionibus*).

Виконання завдання

Склад:

Діоксидин 10,0 г

Вода для ін'єкцій до 1 л

Опис. Прозора зеленувато-жовта рідина з характерним запахом, рН розчину 5,2 – 7,2. Вміст діоксидину у 1 мл препарату повинен бути від 0,0095 до 0,0105 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180°C.

Згідно з робочим прописом зважують необхідну кількість діоксидину і розчиняють у мірній колбі місткістю 50 мл у невеликій кількості (20 – 25 мл) води для ін'єкцій при перемішуванні. Після розчинення діоксидину розчин доводять до мітки водою для ін'єкцій і знову перемішують. Отриманий розчин коректують за вмістом діоксидину і рН, після чого фільтрують через скляний фільтр № 3 або фільтр ХНДХФІ і наповнюють ампули шприцевим способом із врахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів і стерилізують парою під тиском при 119 – 121°C (0,1 МПа) протягом 8 хвилин або текучою парою при 100°C протягом 30 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину в ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 3. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 1 або 2 мл розчину мезатону 1% для ін'єкцій (Solutio Mesatoni 1% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад:

Мезатон	10 г
Гліцерин	60,0 г
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Безбарвна прозора рідина, рН розчину 4,3 – 6,0. Вміст мезатону у 1 мл препарату повинен бути від 0,0097 до 0,0103 г.

Приготування. Розкрити 10 ампул нейтрального скла, провести зовнішнє і внутрішнє миття вакуумним методом за допомогою лабораторної установки. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180°C.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість мезатону і гліцерину, розчиняють у мірній колбі місткістю 50 мл у невеликій кількості (20 – 25 мл) води для ін'єкцій і гліцерину при перемішуванні. Після розчинення мезатону розчин доводять до мітки водою для ін'єкцій і знову перемішують. В розчині визначають вміст мезатону, гліцерину і рН, при необхідності коректують розчин за цими показниками. Отриманий розчин фільтрують через скляний фільтр № 3 або фільтр ХНДХФІ. Чистота фільтрованого розчину перевіряється візуально і у випадку необхідності фільтрування повторюють. Профільтрованим розчином наповнюють ампули шприцевим способом, котрі запаюють у струмі вуглекислого газу. Ампули стерилізують текучою парою при 100°C протягом 30 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину в ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норми наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 4. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 1 або 2 мл розчину анальгіну 25 або 50% для ін'єкцій (Solutio Analgini 25 aut 50% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад:

Анальгін для ін'єкцій 250,0 або 500 г

Вода для ін'єкцій до 1 л

Опис. Безбарвна прозора рідина, рН розчину 6,0 – 7,5. Вміст анальгину в 1 мл препарату повинен бути від 0,237 до 0,257 або від 0,475 до 0,515 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумної або шприцевої мийки. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180°C.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість анальгину і розчиняють у мірній колбі місткістю 50 мл у невеликій кількості (20 – 25 мл) води для ін'єкцій при перемішуванні. Після розчинення анальгину розчин доводять до мітки водою для ін'єкцій і знову перемішують. Отриманий розчин коректують за вмістом анальгину і рН, після чого фільтрують через скляний фільтр № 3 або фільтр ХНДХФІ і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів і стерилізують парою под тиском при 119 – 121°C (0,1 МПа) протягом 8 хвилин або текучою парою при 100°C протягом 30 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину в ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують

Контрольні питання

1. Основні принципи належної виробничої практики лікарських засобів (GMP).
2. Вимоги GMP до виробництва стерильної продукції.
3. Сучасна класифікація чистих приміщень. Класи чистоти.
4. Методи приготування ін'єкційних розчинів.
5. Способи наповнення ампул ін'єкційними розчинами.
6. Методи запаювання ампул. Визначення герметичності ампул.
7. Стерилізація ін'єкційних розчинів в ампулах, флаконах. Механічні методи стерилізації.
8. Хімічні методи стерилізації.
9. Фізичні методи стерилізації.
10. Контроль стерильності. Поняття про стерильність серії.
11. Постадійний контроль якості ін'єкційних розчинів.
12. Маркування і упаковування ампул з розчинами.

Лабораторна робота № 3

Виробництво ін'єкційних розчинів із речовин, що потребують додаткового очищення

Мета: Вивчити технологічну схему виробництва ін'єкційних розчинів із речовин, що потребують спеціального очищення і володіти технологіями їх виробництва. Вміти раціонально підбирати методи очищення в залежності від домішок і обладнання, проводити контроль якості, упаковування і маркування готової продукції.

Інформаційний матеріал

Всі вихідні і допоміжні речовини, що використовуються у фармацевтичній промисловості, повинні бути дозволені до медичного застосування і задовольняти вимоги ДФ або інший НТД – ГОСТ, ВФС, ОСТ, ТУ. Для деяких речовин, що використовуються для приготування ін'єкційних розчинів, ДФ пред'являє підвищені вимоги до чистоти – гатунок "для ін'єкцій". До них належать: магній сульфат, кальцій хлорид, натрій кофеїн-бензоат, еуфілін, гексаметилентетрамін, натрій цитрат і натрій гідроксид, натрій гідрокарбонат, кальцій глюконат і ін. Для глюкози і желатину у ДФ введена вимога апірогенності, тому що вони можуть бути поживним середовищем для мікроорганізмів. Якщо лікарські речовини не відповідають вимогам сорту "для ін'єкцій", їх піддають спеціальному очищенню від недопустимих хімічних і інших домішок.

У випадку відсутності гатунку "для ін'єкцій" **магній сульфату**, який не містить сполук мангану і заліза, очищення від цих домішок проводять оксидом магнію при нагріванні і відстоюванні з наступною адсорбцією їх на активованому вугіллі.

Розчин кальцій хлориду, який застосовується для ін'єкцій, не повинен містити іонів заліза і кальцій сульфату. Вивільнення від іонів заліза здійснюється осадженням гідроксидом кальцію і у вигляді гідроксиду заліза адсорбується на вугіллі активованому. Кальцій сульфат випадає в осад при нагріванні розчину і тривалому відстоюванні. Потім розчин фільтрується і стабілізується 1 н розчином хлороводневої кислоти до рН 6,5 – 7,0.

Розчин кальцій глюконату перед ампулюванням кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Тривалим кип'ятінням препарат звільняють від домішки кальцію оксалату, який у протилежному випадку випадає в осад під час стерилізації.

Процес розкладання **глюкози** в розчинах прискорюють сліди важких металів (заліза і міді).

Для очищення ін'єкційних розчинів глюкози від важких металів і забарвлених продуктів розкладу глюкози, її попередньо оброблюють активованим вугіллем і стабілізують кислотою хлоридною до рН 3,0 – 4,0.

За допомогою активованого вугілля очищають ін'єкційні розчини від пірогенних речовин. Ефективність очищення залежить від природи пірогенів.

Пірогени – це речовини складної структури з високою молекулярною масою і розміром часток від 50 до 1 мкм. Пірогенність можуть мати мікроорганізми, продукти їх життєдіяльності, тіла мертвих бактерій, які можуть знаходитись у розчині після стерилізації. Пірогенні речовини при введенні в організм викликають гарячковий стан, що супроводжується різким підвищенням температури тіла до 40°, частішанням пульсу, нудотою і сильною головною білью.

Методи виявлення пірогенів діляться на хімічні, фізичні і біологічні.

Хімічні методи засновані на проведенні певних кольорових реакцій.

Фізичні методи засновані на вимірюванні електропровідності і полярографічних максимумів.

Через ряд недоліків цих двох методів частіше всього застосовують метод біопроб, які введені у фармакопеї різних країн світу (див. вимоги до контролю якості).

Методи депірогенізування речовин поділяються на хімічні, фізичні і ензиматичні.

Хімічні методи видалення пірогенів полягають у тому, що розчини, які містять пірогени, нагрівають при 100°C протягом 2 годин з додаванням 0,1 моль пероксиду водню. Ряд методів заснований на застосуванні розчину перманганату калію або невеликої кількості гіпохлориту (щавелевої води). Для знищення пірогенів також можна використовувати підігрівання розчину з 0,1 н розчином їдкою натрію або 0,1 н розчином кислоти хлороводневої (при рН 4,0) протягом 1 години. Через можливу взаємодію компонентів хімічний і ензиматичний методи малоприйнятні при промисловому виготовленні розчинів для ін'єкцій.

Фізичні методи ґрунтуються на явищі адсорбції пірогенів активованим вугіллям, каоліном, азбестом, целюлозою і т.п. Кількість пірогенів зменшується після обробки активованим вугіллям шляхом струшування протягом 15 хвилин, при цьому ефективність очищення залежить від природи пірогенних речовин.

Активоване вугілля отримують із деяких хвойних і листяних порід дерев шляхом нагрівання їх деревини до 500°C без доступу повітря. Отримане вугілля-сирець прожарюють у струмі вуглекислого газу при 850–960°C, при цьому звільняється внутрішня поверхня вугілля й воно стає активним.

Активоване вугілля, яке застосовується для очищення розчинів, попередньо обробляють розчином кислоти хлороводневої і добре промивають водою.

Промите вугілля повинно відповідати наступним вимогам:

- рН водної витяжки повинен бути в межах 4,5–5,0;
- хлориди, сульфати, солі кальцію і важких металів повинні бути відсутні;
- вміст солей заліза не більше 0,003%.

Однак, обробка розчинів активованим вугіллям не завжди призводить до повної депірогенізації. Крім того, даний метод не можна застосовувати для очищення розчинів лікарських речовин, які легко адсорбуються вугіллям, наприклад, солей алкалоїдів, або легкоокиснюваних, наприклад, аскорбінової кислоти.

Ряд авторів рекомендує для очистки від пірогенів використовувати іонообмінні смоли (наприклад, для амінокислот), вважаючи, що вони більш ефективні, ніж активоване вугілля.

Завдання для виконання

Завдання № 1. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 5 мл розчину кальцію хлориду 10% для ін'єкцій (Solutio Calcii Chloridi 10% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ДФ X, ст. 120)

Кальцій хлорид 100,0

Вода для ін'єкцій до 1л

Опис. Безбарвна прозора рідина, рН розчину 5,5 – 7,0. Вміст $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ у 1 мл розчину повинен бути 0,097 – 0,103 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200°C.

Якщо для приготування розчину кальцію хлориду використовується препарат, що не відповідає вимогам гатунку "для ін'єкцій", то розчин готують трохи більш високої концентрації і проводять спеціальне очищення.

Очищення розчину від кальцій сульфату досягається тривалим відстоюванням або нагріванням, залізо осаджується у вигляді гідроксиду при додаванні оксиду або гідроксиду кальцію і активованого вугілля.

У стерильному циліндрі готують 50 мл 10,5 – 11% розчину кальцій хлориду. Розчин переносять у стерильну конічну колбу, добавляють 0,28 г гідроксиду кальцію, закривають колбу ватним тампоном, нагрівають до кипіння і залишають до наступного заняття на 7 діб.

Після осадження кальцій сульфату і оксиду заліза до розчину додають 0,1% вугілля активованого, попередньо підготовленого. Розчин перемішують і фільтрують через стерильний складчастий фільтр у стерильну колбу. У розчині визначають рН і доводять до стандартного показника.

5 мл фільтрату (точне вимірювання) титрують 0,1 н розчином кислоти хлороводневої у присутності метилового червоного до перехідного кольору (рН 5,5). Вимірявши об'єм фільтрату у мірному циліндрі, додають із бюретки відповідно до результатів титрування точно розраховану кількість 1 н розчину

кислоти хлороводневої. В окремій порції отриманого розчину (близько 1 – 2 мл) перевіряють рН за його забарвленням з розчином метилового червоного: воно повинно бути перехідним (не розовим і не жовтим)

Після регулювання рН розчину рефрактометрично визначають концентрацію кальцій хлориду. Виміривши об'єм фільтрату, розраховують необхідну кількість води для ін'єкцій і розводять розчин до стандартної концентрації.

Отриманий розчин фільтрують через стерильний скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм або за допомогою мембранних фільтрів "Миллипор", "Владипор" і наповнюють ампули шприцевим методом із врахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють опаленням або відтягуванням капілярів, після чого їх стерилізують у автоклаві при температурі 119 – 121°C (0,11 МПа) протягом 8 хвилин або текучою парою при 100°C протягом 30 хвилин і піддають контролю якості.

Контроль якості розчину в ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норми наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 2. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 5 мл розчину магній сульфату 20 або 25% для ін'єкцій (Solutio Magnesii sulfatis 20 aut 25% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ДФ Х, ст. 384)

Магній сульфат 200,0 або 250,0 г

Вода для ін'єкцій до 1 л

Опис. Прозора безбарвна рідина, рН розчину 6,2 – 8,0. Вміст магній сульфату $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ у 1 мл розчину відповідно повинен бути 0,194 – 0,206 або 0,242 – 0,258 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200°C.

Якщо для приготування розчину магній сульфату використовується препарат, що не відповідає вимогам гатунку "для ін'єкцій", то розчин готують із магній сульфату фармакопейного трохи більш високої концентрації і проводять спеціальне очищення.

У стерильному циліндрі готують 50 мл 20,5 – 21% (25,5–26,0) розчину магній сульфату. Розчин переносять у стерильну конічну колбу, додають 0,1 г оксиду магнію, закривають колбу ватним тампоном, нагрівають до кипіння і залишають

до наступного заняття на 7 діб. Після осадження гідроксидів мангану і заліза до розчину додають 0,1% вугілля активованого, попередньо підготовленого. Розчин перемішують і фільтрують через стерильний складчастий фільтр у стерильну колбу. У розчині визначають рН і доводять до стандартного показника.

5 мл фільтрату (точний вимір) титрують 0,1 н розчином кислоти хлороводневої у присутності метилового червоного до перехідного кольору (рН 5,5). Вимірявши об'єм фільтрату у мірному циліндрі, додають із бюретки у відповідності до результатів титрування точно розраховану кількість 1 н розчину кислоти хлороводневої. У окремій порції отриманого розчину (близько 1–2 мл) перевіряють відсутність розового забарвлення від фенолфталеїну і розового забарвлення від розчину метилового червоного (у одній і тій же порції).

Вміст магній сульфату у розчині визначають рефрактометричним методом (за показником заломлення). Вимірявши об'єм фільтрату, розраховують необхідну кількість води для ін'єкцій і розводять розчин до стандартної концентрації.

Отриманий розчин фільтрують через стерильний скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм або за допомогою мембранних фільтрів "Миллипор", "Владипор" і наповнюють ампули шприцевим методом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють оплавленням або відтягуванням капілярів, після чого їх стерилізують у автоклаві при температурі 119 – 120°C (0,11МПа) протягом 8 хвилин або текучою парою при 100°C протягом 30 хвилин і піддають контролю якості.

Контроль якості розчину в ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норми наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 3. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 5 мл розчину глюкози 25% для ін'єкцій (Solutio Glucosi 25% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ДФ Х, ст. 312)

Глюкоза безводна	250,0 г
Розчин кислоти хлороводневої 0,1 н до рН	3,0 – 4,0
Натрій хлорид	0,26 г
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Прозора, безбарвна або злегка жовтувата рідина, солодка на смак, без запаху, рН розчину 3,0 – 4,0. Вміст глюкози у 1 мл розчину повинен бути 0,242 – 0,258.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою

лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200°C.

Якщо для приготування розчину глюкози використовується препарат, що не відповідає вимогам гатунку "для ін'єкцій", то розчин готують трохи більш високої концентрації і проводять спеціальне очищення від пірогенних і фарбуючих речовин шляхом додавання активованого вугілля.

Розраховану кількість глюкози (з урахуванням її вологості) поміщають у стерильний мірний циліндр, розчиняють у 50 мл води для ін'єкцій. Отриманий розчин переливають у стерильну конічну колбу, нагрівають до кипіння і кип'ятять 15 хвилин, охолоджують до 60°C, додають 0,4% активованого вугілля і періодично перемішують протягом 30 хвилин. Потім вугілля відфільтровують через стерильний складчастий фільтр, збираючи фільтрат у стерильну колбу. До фільтрату додають розраховану кількість (5% від об'єму розчину) стерильного розчину стабілізатора.

Кількісне визначення глюкози у розчині проводять рефрактометричним методом (за показником переломлення). Вимірявши об'єм фільтрату, розраховують необхідну кількість води для ін'єкцій і розводять розчин до стандартної концентрації.

Отриманий розчин фільтрують через стерильний скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм або за допомогою мембранних фільтрів "Миллипор", "Владипор" і наповнюють ампули шприцевим методом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють оплавленням або відтягуванням капілярів, після чого їх стерилізують у автоклаві при температурі 119 – 121°C (0,11МПа) протягом 8 хвилин або текучою парою при 100°C протягом 30 хвилин і піддають контролю якості.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норми наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Контрольні питання

1. Вимоги чистоти, що пред'являються до вихідних речовин.
2. Поняття гатунк "для ін'єкцій". Додаткове очищення у процесі виробництва ін'єкційних розчинів.
3. Спеціальне очищення ін'єкційного розчину магній сульфату від хімічних домішок.
4. Спеціальне очищення ін'єкційного розчину кальцій хлориду від хімічних домішок.
5. Особливості виробництва ін'єкційних розчинів глюкози.

6. Підготовка вугілля активованого, що використовується у виробництві ін'єкційних розчинів.
7. Методи виявлення пірогенів у ін'єкційних розчинах.
8. Методи депірогенізування ін'єкційних розчинів.
9. Обладнання, що застосовується у процесі очищення ін'єкційних розчинів.

Лабораторна робота № 4 **Виробництво розчинів для ін'єкцій, що потребують стабілізації**

Мета: вивчити можливі фактори дестабілізації ін'єкційних розчинів, вміти теоретично обґрунтувати технологічний процес і отримувати ін'єкційні розчини з різними лікарськими і допоміжними речовинами, здійснювати постадійний контроль і вміти стандартизувати готовий продукт у відповідності до вимог нормативно-технічної документації.

Інформаційний матеріал

При виготовленні і зберіганні лікарських препаратів нерідко спостерігається зміна їх властивостей, що відбувається з різною швидкістю і ступенем проявлення. Це пов'язано зі зменшенням вмісту лікарських речовин або зниженням їх фармакологічної активності, зміною властивостей лікарських форм. Подібні зміни впливають на термін здатності (зберігання) препаратів, який може коливатись від декількох годин (розчини антибіотиків) або днів (розчини ферментів) до декількох років.

Тому важливою вимогою, що пред'являється до ін'єкційних розчинів, є їх стабільність протягом певного часу зберігання. Стабільність – це здатність лікарської речовини зберігати фізико-хімічні властивості і фармакологічну активність протягом часу, передбаченого НТД.

Деякі лікарські речовини нестійкі при виробництві або зберіганні, не витримують умов теплової стерилізації і т.д. і можуть піддаватись різним хімічним перетворенням у розчині. При цьому відбуваються такі хімічні реакції, як гідроліз, омилення, окисно-відновні і фотохімічні процеси, ізомеризація і т.д. Багато реакцій ініціюється впливом світла, кисню повітря, підвищеною температурою при стерилізації, зміною значення рН розчину, хімічними домішками у вихідній сировині і виділенням каталізаторів за рахунок вилуговування скла.

Стабільність ін'єкційних розчинів, у першу чергу, залежить від якості вихідних розчинників і лікарських речовин, класу і марки скла ампул і флаконів, наявності у воді і розчинах кисню, рН розчинів, температури і часу стерилізації, наявності іонів важких металів, умов виробництва і зберігання препаратів і т.д.

Стабілізацію розчинів проводять фізичними і хімічними методами.

Фізичні методи базуються на захисті лікарських речовин від несприятливого впливу зовнішнього середовища, застосуванні лікарських і допоміжних речовин високого ступеня очищення, використанні сучасного технологічного оснащення і ін. До фізичних методів належать: роздільне ампулювання лікарської речовини і розчинника, підбір ампул із хімічно стійкого матеріалу, покриття внутрішньої поверхності ампул спеціальними плівками, заміна скла на полімер, дотримання принципу газового захисту.

Хімічні методи засновані на додаванні стабілізаторів або антиоксидантів і консервантів. Стабілізатори можуть сповільнювати або усувати небажані хімічні реакції, створювати певне значення рН розчинів, підвищувати розчинність лікарських речовин або утримувати останні у завислому (суспендованому) стані. Вибір стабілізатора, в першу чергу, залежить від природи лікарської речовини.

Незважаючи на різноманіття й надзвичайну складність процесів у розчинах, лікарські речовини, що потребують стабілізації, можна умовно розділити на три групи:

1. розчини солей, що утворені слабкими основами і сильними кислотами (солі алкалоїдів, солі азотистих і синтетичних азотистих основ і ін.);
2. розчини солей, утворених сильними основами і слабкими кислотами (натрій тіосульфат, теофілін, натрій кофеїн-бензоат і ін.);
3. розчини легкоокисних речовин (аскорбінова кислота і ін.).

Для стабілізації речовин першої групи використовують 0,1 М розчин кислоти хлороводневої, для речовин другої групи – 0,1 М розчин натрій гідроксиду або натрій гідрокарбонату.

Для стабілізації легкоокисних речовин використовують прямі і непрямі антиоксиданти.

Прямі антиоксиданти мають більш високу здатність до окиснення, зв'язуючи кисень, тим самим запобігають небажаним процесам у розчинах.

Непрямі антиоксиданти або негативні каталізатори – речовини, які утворюють комплексні сполуки з іонами важких металів, що інгібують окисно-відновні процеси.

Можливість окиснення лікарських речовин знижується зі зменшенням концентрації кисню у розчиннику і над розчином. Тому розчинники, що використовуються для приготування ін'єкційних розчинів, повинні бути звільнені від кисню шляхом кип'ятіння, насиченням вуглецю діоксидом або азотом і іншими методами. В умовах промислового виробництва ін'єкційних розчинів попереднє зв'язування кисню у розчиннику нераціональне, тому що на наступних технологічних стадіях виробництва розчинів у ампулах відбувається знову його насичення. Тому більш правильно видаляти його безпосередньо перед заповненням ампул. Одним із способів видалення кисню і стабілізації деяких ін'єкційних розчинів є газовий захист. При цьому розчин попередньо насичується

газом, ампули безпосередньо перед заповненням і запаюванням продуваються інертним газом (вуглекислий газ, азот, аргон).

Ще одним методом стабілізації легкоокисних речовин може бути використання високомолекулярних або поверхнево-активних речовин (пропіленгліколь, поліетиленоксид з низькою молекулярною масою і ін.). Застосування консервантів також сприяє підвищенню стабільності багатьох препаратів у ампулах.

Розчини цілого ряду нестійких речовин не можуть придбати необхідну стійкість при використанні якоїсь однієї форми стабілізації. У цьому випадку необхідно використовувати поєднання стабілізуючих факторів комбінованого захисту.

У кожному конкретному випадку використання стабілізуючих речовин потребує вивчення при введенні їх до складу ін'єкційних розчинів.

Завдання до лабораторної роботи

Завдання № 1. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 2 мл розчину новокаїну 0,25 або 0,5% для ін'єкцій (Solutio Novocaini 0,25 aut 0,5% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ДФ Х, ст. 468)

Новокаїн	2,5 або 5,0 г
Розчин кислоти хлороводневої 0,1 н	до рН 3,8–4,5
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Прозора безбарвна рідина, рН розчину 3,8 – 4,5. Вміст новокаїну у 1 мл розчину відповідно повинен бути 0,00235 – 0,00265 г або 0,00485 – 0,00515 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180°C.

Відповідно до робочого пропису зважують необхідну кількість новокаїну і розчиняють у мірній колбі ємністю 50 мл у невеликій кількості (20 – 25 мл) води для ін'єкцій при перемішуванні. Після розчинення новокаїну розчин доводять до мітки водою для ін'єкцій, попередньо підкисленою розрахованою кількістю стерильного 0,1 н розчину кислоти хлороводневої. Розчин ретельно перемішують. Після доведення до стандартної концентрації розчин фільтрують через скляний фільтр № 3 або фільтр ХНДХФІ і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення. Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів і стерилізують насиченою водяною парою під тиском при 119 – 121°C (0,1 МПа) протягом 8 хвилин.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН

розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 2. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 2 мл розчину натрію кофеїну-бензоату 10 або 20% для ін'єкцій (Solutio Coffeini-natrii benzoatis 10 aut 20% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ДФ Х, ст.174)

Натрій кофеїн-бензоат	100,0 або 200,0 г
Розчин натрій гідроксиду 0,1 н	4 мл
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Прозора безбарвна рідина, рН розчину 6,8 – 8,5. Вміст натрій кофеїн-бензоату у 1 мл розчину відповідно повинен бути 0,097 – 0,103 г або 0,194–0,206 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180°C.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість натрій кофеїн-бензоату і розчиняють у стерильній мірній колбі місткістю 50 мл у половинній кількості води для ін'єкцій, до якої додають розраховану кількість стерильного 0,1 н розчину натрію гідроксиду. Розчинення проводять при перемішуванні і слабкому нагріванні на водяній бані. Об'єм розчину доводять водою для ін'єкцій до мітки і ретельно перемішують.

Після доведення до стандартної концентрації розчин фільтрують через скляний фільтр № 3 або фільтр ХНДХФІ і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів і стерилізують насиченою водяною парою під тиском при 119 – 121°C (0,1 МПа) протягом 8 хвилин.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 3. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 1 або 2 мл розчину новокаїнамідю 10% для ін'єкцій (Solutio Novocainamidi 10% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ДФ Х, ст.465)

Новокаїнамід	100,0 г
Натрій метабісульфіт	5,0 г
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Прозора безбарвна рідина, рН розчину 3,8 – 5,0. Вміст новокаїнамиду у 1 мл розчину повинен бути 0,097 – 0,103 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180°C.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість новокаїнамиду і натрію метабісульфіту, розчиняють у стерильній мірній колбі місткістю 50 мл у половинній кількості води для ін'єкцій. Розчинення проводять при перемішуванні. Об'єм розчину доводять водою для ін'єкцій до мітки і ретельно перемішують.

Після доведення до стандартної концентрації розчин фільтрують через скляний фільтр № 3 або стерильний мембранний фільтр (розмір пор 0,22–0,3 мкм) і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів і стерилізують насиченою водяною парою під тиском при 119 – 121°C (0,1 МПа) протягом 8 хвилин.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 4. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 5 мл розчину кислоти аскорбінової 5% для ін'єкцій (Solutio Acidі ascorbinici 5% pro injectionibus).

Виконання завдання**Склад: (ДФ Х, ст.7)**

Кислота аскорбінова	50,0 г
Натрій гідрокарбонат	23,85 г
Натрій сульфат безводний	2,0 г
Вода для ін'єкцій, насичена вуглекислим газом	до 1 л

Опис. Прозора безбарвна рідина, рН розчину 6,0 – 7,0. Вміст кислоти аскорбінової у 1 мл розчину повинен бути 0,0475 – 0,525 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою

лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180°C.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість кислоти аскорбінової, натрію гідрокарбонату і натрію сульфіту безводного, розчиняють у стерильній мірній колбі місткістю 50 мл у половинній кількості води для ін'єкцій, насиченої вуглекислим газом. Розчинення проводять при перемішуванні. Об'єм розчину доводять водою для ін'єкцій до мітки і ретельно перемішують.

Після доведення до стандартної концентрації розчин фільтрують через скляний фільтр № 3 або стерильний мембранний фільтр (розмір пор 0,22–0,3 мкм) і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів і стерилізують насиченою водяною парою під тиском при 119 – 121°C (0,1 МПа) протягом 8 хвилин.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюється за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Контрольні питання

1. Характеристика групи речовин, що потребують хімічної стабілізації.
2. Механізми дії стабілізаторів:
 - а) стабілізація розчинів солей слабких основ і сильних кислот;
 - б) стабілізація розчинів солей сильних основ і слабких кислот;
 - в) стабілізація розчинів глюкози.
3. Стабілізація розчинів легкоокисних речовин:
 - а) механізм дії прямих антиоксидантів;
 - б) механізм дії непрямих антиоксидантів;
 - в) використання ВМС для стабілізації ін'єкційних розчинів.
4. Методи видалення кисню із розчинників, що використовуються у виробництві ін'єкційних розчинів.
5. Комбінований захист ін'єкційних розчинів.

Лабораторна робота № 5

Асептично приготовлювані розчини для ін'єкцій.

Ліофілізовані засоби для парентерального застосування

Мета: вивчити технологічну схему виробництва ін'єкційних розчинів, які не піддаються тепловій стерилізації і володіти технологією їх виробництва. Вміти раціонально підбирати технологічне обладнання, проводити контроль якості, упаковування, маркування готової продукції.

Інформаційний матеріал

Виробництво деяких готових лікарських форм для ін'єкцій потребує створення спеціальних асептичних умов.

Асептика – це комплекс заходів, який дає змогу звести до мінімуму можливість попадання мікроорганізмів до лікарських препаратів на всіх етапах технологічного процесу.

Для забезпечення асептичних умов необхідно враховувати джерела мікробної контамінації препаратів. До них належать: виробничі приміщення, вентиляційне повітря, що подається, допоміжні матеріали, лікарські речовини, розчинники, використовуване обладнання, а також робочий персонал і недотримання ним виробничої дисципліни.

Асептичні умови виробництва стерильних препаратів забезпечуються у виробничих зонах з класом чистоти **A** і оточуючих їх середовищах класу **B**. Клас чистоти **A** призначений для виробництва продукції, коли ризик забруднення повинен бути повністю виключеним, такі препарати надалі не піддаються стерилізації у кінцевій упаковці. Рівень контамінації повинен бути менше 0,1% з довірчою ймовірністю 95%.

Для досягнення певного класу чистоти приміщення і поступаюче повітря піддають спеціальній обробці: приміщення обробляють дезінфікуючими речовинами або розчинами, повітря фільтрують і обробляють УФ-радіацією. Для отримання повітря з необхідними характеристиками повинні бути використані методи, які пройшли валідацію, внесені до регламенту і узгоджені в установленому порядку з державним експертним органом.

Валідація технологічного процесу, що проводиться у асептичних умовах, повинна включати моделювання процесу з використанням живильних середовищ. Контрольне моделювання процесу повинно якнайповніше імітувати його рутинне ведення у асептичних умовах і включати всі наступні критичні стадії виробничого процесу.

Моделювання технологічного процесу необхідно повторювати через встановлені проміжки часу, а також після будь-якої суттєвої зміни у обладнанні або процесі.

Джерела води, вода, обладнання для обробки води і отриману воду необхідно регулярно контролювати на хімічну і біологічну контамінацію, а також при необхідності на контамінацію бактеріальними ендотоксинами.

У чистих зонах, у яких здійснюється технологічний процес у асептичних умовах, діяльність персоналу повинна бути мінімальною, а його пересування повинно бути методичним і контрольованим, щоб уникнути надлишкового виділення частинок і мікроорганізмів, обумовленого посиленою руховою активністю.

Технологічна одяга персоналу, який працює у приміщеннях класів **A** і **B** не повинна виділяти волокна або частинки і повинна затримувати частинки, що

відділяються від тіла. Головною убір повинен повністю закривати волосся і бути вставленим у комір костюму. На обличчі необхідно носити маску для запобігання розповсюдження крапель, що виділяються. Треба носити відповідним чином простерилізовані і неопудрені гумові або пластикові рукавички і простерилізовані або продезинфіковані бахіли. Нижні краї штанів повинні бути вставлені у бахіли, а рукава одягу – у рукавички.

На даний час у всьому світі помітна тенденція до обмеженого об'єму чистих зон і використання ізолюючих технологій. Ізолюючі технології передбачають застосування різних типів ізоляторів і передавальних пристроїв, які призначені для значного зниження ризику мікробної контамінації продукції, що виробляється у асептичних умовах за допомогою ізолювання персоналу у виробничих зонах. Ізолятор і оточуюче його середовище повинні бути спроектовані таким чином, щоб у відповідних робочих зонах досягалась необхідна якість повітря. Можливе використання повністю герметизованих систем, включаючих обладнання для стерилізації. Для подачі у ізолятор простерилізованих продуктів, допоміжних і упаковальних засобів і матеріалів застосовують спеціальні шлюзові затвори, передавальні пристрої і герметичну транспортну тару.

Дотримання всіх умов асептики особливо важливе при виробництві лікарських препаратів для ін'єкцій, що не піддаються тепловій стерилізації. Це відноситься до приготування ін'єкційних розчинів із термолабільних речовин (барбаміл, адреналіну гідрохлорид, еуфілін) або речовин, що мають бактерицидну активність (аміназин, дипразин, гексаметилентетрамін і ін.).

Розчини гексаметилентетраміну при звичайній температурі порівняно стійкі і виявляють бактерицидну дію. При підвищенні температури відбувається гідроліз гексаметилентетраміну з утворенням формальдегіду і аммоніаку, тому приготування його 40%-вого розчину проводять у асептичних умовах, без теплової стерилізації. Лікарська речовина, що використовується для приготування ін'єкційного розчину, повинна бути більш високої якості, ніж фармакопейний препарат. Вона не повинна містити амінів, солей аммонію і параформу. Якщо немає гатунку "для ін'єкцій", то гексаметилентетрамін піддають спеціальному очищенню.

Для одержання стабільних розчинів еуфіліну користуються гатунком "для ін'єкцій" з підвищеним вмістом етилендіаміну (18 – 22% замість 14–18%). Воду для ін'єкцій, призначену для приготування розчинів еуфіліну, звільняють від вуглекислоти. Ці заходи служать для запобігання гідролізу еуфіліну. Розчини еуфіліну (12–24%) для ін'єкцій готують в асептичних умовах, без стабілізаторів, розливають і запаюють у ампули в струмі азоту (газовий захист).

Водяні розчини аміназину (і дипразину) легко окисляються навіть при короткочасному впливі світла з утворенням червонозабарвлених продуктів розкладання. Для одержання стабільного препарату додають антиоксиданти і натрій хлорид – для ізотонування розчину. Готують розчини в строго асептичних умовах без теплової стерилізації.

Водяні препарати, які готують у асептичних умовах і які не можуть бути піддані термічній стерилізації, повинні містити певні антимікробні консерванти у відповідних концентраціях. Кількості речовин, подібних хлорбутанолу, крезолу, фенолу, не повинні перевищувати 0,5%, сірчистого ангідриду або еквівалентних кількостей сульфіту, бісульфіту або метабісульфіту калію або натрію – 0,2%.

Велике значення у технології ін'єкційних розчинів, що не піддаються тепловій стерилізації, відіграє процес фільтрування через бактеріальні фільтри, при якому мікроорганізми видаляються з розчину, тим самим забезпечується його стерильність і апірогенність. Стерильна фільтрація досягається використанням глибинних і мембранних фільтрів різних конструкцій.

Приготування розчинів, які під час технологічного процесу підлягають стерилізуючій фільтрації, слід проводити у навколишньому середовищі класу **C**; якщо стерилізуюча фільтрація не проводиться, то підготовку матеріалів і приготування продукції необхідно здійснювати у робочій зоні класу **A** з оточуючим її середовищем класу **B**.

Проводити обробку і наповнення продукцією, приготовленою у асептичних умовах, необхідно у робочій зоні класу **A** з оточуючим її середовищем класу **B**.

Передачу (транспортування) неостаточно закупорених упаковок з продукцією, наприклад, ліофілізованою, до завершення процесу укупування необхідно здійснювати або у зоні класу **A**, що знаходиться в оточуючому середовищі класу **B**, або у герметичних передавальних боксах в навколишньому середовищі класу **B**.

Сьогодні розширюється виробництво ліофілізованих засобів для парентерального застосування.

Ліофілізація (сублімація) – один із ефективних шляхів підвищення стабільності малостійких і термолабільних лікарських речовин, таких як антибіотики, ферменти, гормони і інші біологічно активні рідини. Для деяких препаратів це єдиний можливий метод отримання.

При висушуванні методом сублімації створюються умови, при яких речовини піддаються мінімальним хімічним перетворенням, тим самим зменшується кількість дестабілізуючих факторів і підвищується стабільність препарату.

Ліофілізовані препарати представляють собою пористі порошки, що містять незначну кількість води. Ін'єкційні розчини ліофілізованих речовин готують безпосередньо біля постелі хворого за допомогою стерильного розчинника, прикладеного в упаковці.

Завдання до лабораторної роботи

Завдання № 1. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 5 мл розчину гексаметилентетраміну 40% для ін'єкцій (Solutio Hexamethylentetramini 40% pro injectionibus).

Виконання завдання**Склад: (ДФ Х, ст. 329)**

Гексаметилентетрамін гатунку "для ін'єкцій"	400,0 г
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Прозора безбарвна рідина, рН розчину 7,8 – 8,2. Вміст гексаметилентетраміну в 1 мл розчину повинен бути 0,388 – 0,412 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180°C.

У асептичних умовах згідно робочого пропису зважують необхідну кількість гексаметилентетраміну (гатунок "для ін'єкцій") і розчиняють у стерильній мірній колбі місткістю 50 мл у половинній кількості води для ін'єкцій. Розчинення проводять при перемішуванні. Об'єм розчину доводять водою для ін'єкцій до мітки і ретельно перемішують.

Отриманий розчин коректують за вмістом гексаметилентетраміну і рН і фільтрують через стерильний скляний фільтр (розмір пор 0,22 – 0,3 мкм) або за допомогою системи стерильних мембранних фільтрів "Миллипор" і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину в ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 2. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 5 мл розчину еуфіліну 24% для ін'єкцій (Solutio Euphyllini 24% pro injectionibus).

Виконання завдання**Склад: (ДФ Х, ст. 251)**

Еуфілін гатунку "для ін'єкцій"	240,0 г
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Прозора безбарвна рідина, рН розчину 9,0–9,27. Вміст еуфіліну у 1 мл розчину повинен бути 0,232–0,248 г.

Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180 °С.

У асептичних умовах згідно робочого пропису зважують необхідну кількість еуфіліну (гатунок "для ін'єкцій") і розчиняють у стерильній мірній колбі місткістю 50 мл у половинній кількості води для ін'єкцій. Розчинення проводять при перемішуванні. Об'єм розчину доводять водою для ін'єкцій до мітки і ретельно перемішують.

Отриманий розчин коректують за вмістом еуфіліну і рН і фільтрують через стерильний скляний фільтр (розмір пор 0,22 – 0,3 мкм) або за допомогою системи стерильних мембранних фільтрів "Миллипор" і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину в ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 3. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 1, 2 або 5 мл розчину аміназину 2,5% для ін'єкцій (Solutio Aminazini 2,5% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ДФ Х, ст. 50)

Аміназин	25,0 г
Натрій сульфат безводний	1,0 г
Натрій метабісульфат	1,0 г
Кислота аскорбінова	2,0 г
Натрій хлорид	6,0 г
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Прозора безбарвна рідина, рН розчину 3,5 – 5,5. Вміст аміназину у 1 мл розчину повинен бути 0,0225 – 0,0275 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180°C.

У асептичних умовах згідно робочого пропису зважують необхідну кількість антиоксидантів, натрію хлориду, аміназину і розчиняють у стерильній мірній колбі місткістю 50 мл у половинній кількості води для ін'єкцій. Розчинення проводять при перемішуванні. Об'єм розчину доводять водою для ін'єкцій до мітки і ретельно перемішують.

Отриманий розчин коректують за вмістом аміназину і рН і фільтрують через стерильний скляний фільтр (розмір пор 0,22 – 0,3 мкм) або за допомогою системи стерильних мембранних фільтрів "Миллипор" і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН

розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Контрольні питання

1. Створення асептичних умов, класи чистоти приміщень.
2. Вимоги НВП до чистих приміщень класу **A** і **B**. Ізольуючі технології.
3. Вимоги, що пред'являються до технологічного процесу, обладнання і персоналу, що працює у асептичних умовах.
4. Характеристика розчинів для ін'єкцій, що містять термолабільні речовини, їх номенклатура.
5. Особливості виробництва ін'єкційних розчинів, що не піддаються тепловій стерилізації.
6. Стерильна фільтрація, типи бактеріальних фільтрів.
7. Контроль якості ампульованих препаратів, які не піддаються тепловій стерилізації.

Лабораторна робота № 6 **Виробництво неводних розчинів для ін'єкцій.** **Емульсії і суспензії для ін'єкцій**

Мета: Вивчити технологічну схему виробництва неводних розчинів для ін'єкцій, особливості промислового отримання олійних ін'єкційних розчинів і знати технологію виробництва. Вміти раціонально підбирати обладнання, проводити контроль якості, упаковування і маркування готової продукції.

Інформаційний матеріал

Для приготування ін'єкційних лікарських форм, окрім води для ін'єкцій, використовують також неводні розчинники, що дає змогу отримати розчини нерозчинних або важкорозчинних у воді речовин. За хімічною природою неводні розчинники діляться на декілька груп: жирні олії рослинного походження, прості і складні ефіри (етери і естери), аміди, одно- і багатоатомні спирти, сульфоксиди, сульфони і ін. Для приготування ін'єкційних розчинів застосовуються неводні розчинники, як індивідуальні, так і комплексні. В складі комплексного розчинника можуть бути використані спирт етиловий, гліцерин, пропіленгліколь, етилолеат, бензилбензоат, бензиловий спирт і ін.

Застосування цих розчинників дає змогу усунути гідроліз лікарських речовин, виключає негативний вплив скла на розчин і, як наслідок, підвищує

стабільність препаратів. Окрім того, за допомогою неводних розчинників можна пролонгувати дію лікарських речовин.

Однак далеко не всі неводні розчинники можуть бути використані для отримання стерильних розчинів через фармакологічну активність, токсичність, іноді гемолітичну дію.

Тому до неводних розчинів пред'являються наступні вимоги: хімічна чистота, стабільність, прозорість, термостійкість, нетоксичність, біологічна сумісність за величиною осмотичного тиску і значенню рН середовища, в'язкість розчинів не повинна утруднювати фільтрування, наповнення ампул і всмоктування лікарських речовин у організмі.

Найпоширенішими із неводних розчинників є рослинні олії. Рослинні олії, призначені для виготовлення ін'єкційних лікарських засобів, повинні відповідати наступним вимогам:

Кислотне число повинне бути не більше 0,56;

Йодне число – від 79 до 137;

Число омилення – від 185 до 200.

Вони повинні бути прозорі при 10 °С, не мати запаху і смаку прогіркання.

Технологічний процес виробництва масляних ін'єкційних препаратів має особливості:

1. Рослинні олії попередньо піддають стерилізації при 120°С протягом 2 годин.
2. Розчинення лікарської речовини проводять у напівохолодженій (40 –60 °С) олії, нерідко для покращення розчинності вводять стерильні співрозчинники.
3. Олійні розчини не взаємодіють із інгредієнтами скла, і вплив ампульного скла виключається, тому їх можна поміщати в ампули, виготовлені із скла 2 класу (АБ-1).
4. При наповненні ампул неводними розчинами виникає безпека забруднення капіляра олією, яка при наступному запаюванні буде пригоряти і перешкоджати якісному запаюванню. Раціональним методом наповнення слід вважати шприцевий, а запаювання проводити методом відтягування капілярів.
5. Запаєні ампули, що містять олійний розчин лікарської речовини, стерилізують при 110°С протягом 30 хвилин.
6. Визначення герметичності таких ампул проводять у воді або водному розчині мила.
7. Ампули з олійними розчинами миють у мильному розчині.

На даний час у медичній практиці застосовується значна кількість суспензій і емульсій для ін'єкційного введення. Готують їх у асептичних умовах шляхом розчинення, емульгування або суспендування стерильної лікарської речовини у стерильному відфільтрованому розчиннику. Для покращення якості отриманої продукції у деяких випадках використовують ультразвукову дію, яка сприяє

додатковому подрібненню і диспергуванню лікарської речовини у розчиннику, а з іншого боку, надає лікарській формі стерильність. В цих умовах ступінь дисперсності підвищується до 1–3 мкм, і такі суспензії і емульсії можуть бути придатні для введення у кров'яне русло. Для підвищення стабільності у технології суспензій і емульсій використовуються співрозчинники, стабілізатори, емульгатори і консерванти.

Емульсії для ін'єкцій не повинні виявляти ознак розшарування. В суспензіях для ін'єкцій може спостерігатись осад, який повинен швидко диспергуватись при взбовтуванні, утворюючи суспензію. Суспензія, що утворилась, повинна бути досить стабільною для того, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні. Суспензії для парентерального застосування після струшування до однорідності повинні зберігати її протягом 5 хвилин, якщо нема інших вказівок у власних статтях.

Необхідно зазначити, що всі суспензії призначені тільки для внутрішньом'язових введень.

Суспензія повинна вільно проходити в шприц через голку № 0840, розмір частинок контролюють за методиками, вказаними у власних статтях.

Завдання до лабораторної роботи

Завдання № 1. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 2 мл розчину камфори у олії 20% для ін'єкцій (*Solutio Camphorae oleosa 20% pro injectionibus*).

Виконання завдання

Склад: (ДФ Х, ст. 129)

Камфора 200,0 г

Олія персикова до 1 л

Опис. Масляниста прозора рідина, світло-жовтого кольору з запахом камфори. Вміст камфори у 1 мл розчину повинен бути 0,19 – 0,21 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200 °С.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість камфори, розтирають у стерильній ступці і кількісно переносять у колбу, де розчиняють при перемішуванні у відфільтрованій напівхолодній олії. Попередньо олію стерилізують при 120°С протягом 2 годин або сухим гарячим повітрям (жаром) при температурі 180°С протягом 30 хвилин (маса олії не повинна перевищувати 100 г). Приготування розчину можна проводити за допомогою мірного посуду або ваговим способом.

Фільтрування проводять через стерильний паперовий фільтр, при температурі розчину не вище 40°С, враховуючи леткість камфори. Наповнення

ампул проводять шприцевим способом з урахуванням норм наповнення. Запаювання ампул проводять відтягуванням капіляра і стерилізують текучою парою при 100°C протягом 60 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень. Після стерилізації для перевірки герметичності гарячі ампули поміщають у водний розчин мила. При цьому з зовнішньої поверхні змивається олія, а в неякісні ампули попадає мильна вода, утворюючи емульсію.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 2. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 2 мл розчину тестостерону пропіонату у олії 1 або 5% для ін'єкцій (Solutio Testosteroni propionates oleosa 1 aut 5% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ДФ Х, ст. 662)

Тестостерону пропіонат 10,0 або 50,0 г

Олія персикова до 1 л

Опис. Масляниста прозора рідина, світло-жовтого кольору. Вміст тестостерону пропіонату у 1 мл розчину повинен бути від 0,0097 до 0,0103 г або від 0,0475 до 0,0525 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200°C.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість тестостерону пропіонату і розчиняють при перемішуванні у відфільтрованій напівохолодженій олії. Попередньо олію стерилізують при 120°C протягом 2 годин або сухим гарячим повітрям (жаром) при температурі 180°C протягом 30 хвилин (маса олії не повинна перевищувати 100 г). Приготування розчину можна проводити за допомогою мірного посуду або ваговим способом.

Фільтрування проводять через стерильний паперовий фільтр, при температурі розчину не вище 40°C. Наповнення ампул проводять шприцевим способом з урахуванням норм наповнення. Запаювання ампул проводять відтягуванням капілярів і стерилізують текучою парою при 100°C протягом 60 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень. Після стерилізації для перевірки герметичності гарячі ампули

поміщають у водний розчин мила. При цьому з зовнішньої поверхні змивається олія, а у неякісні ампули попадає мильна вода, утворюючи емульсію.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 3. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 2 мл спиртового розчину хлорофіліпту 0,25% для ін'єкцій (Solutio Chlorophyllipti spirituosa 0,25% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ФС 42-1346-91)

Екстракт хлорофіліпту густого (у перерахунку на 100% вмісту сухої речовини)	2,5 г
Спирт етиловий 95% -вий вищого очищення або першого гатунку	до 1 л

Опис. Прозора рідина, зеленого кольору з характерним запахом. Вміст хлорофіліпту у 1 мл препарату повинен бути від 0,00235 до 0,00265 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200°C.

У асептичних умовах згідно робочого пропису зважують необхідну кількість екстракту хлорофіліпту густого в круглодонну колбу і ставлять на водяну баню. Туди ж вводять спирт етиловий 95%-вий у кількості 15 мл. Розчинення проводять при температурі 30 – 40°C і легкому перемішуванні. Розчинену частину зливають у мірну колбу місткістю 50 мл. Потім продовжують розчинення густого екстракту хлорофіліпту 5– 6 разів, кожного разу додаючи порціями по 15 мл спирту етилового, підігрівуючи і перемішуючи до повного розчинення. Порції зливають у мірну колбу. Після закінчення розчинення об'єм 5%-вого концентрату доводять спиртом етиловим до мітки, перемішують до отримання однорідного розчину і фільтрують через стерильний паперовий фільтр. Фільтрат 5%-вого концентрату використовують для приготування 50 мл 0,25% -вого спиртового розчину хлорофіліпту.

Отриманий розчин коректують за вмістом хлорофіліпту і піддають стерильній фільтрації за допомогою скляного фільтру з максимальним розміром пор 0,3 мкм.

Наповнення ампул проводять шприцевим способом з урахуванням норм наповнення і запаюють, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення рН розчину, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 4. Скласти робочий пропис і приготувати 10 флаконів суспензії гідрокортизону ацетату 2,5%-вого для ін'єкцій (Suspensio Hydrocortisoni acetati 2,5% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ФС 42-2896-92)

Гідрокортизону ацетат	25,0 г
Пропіленгліколь	200 мл
Д-сорбіт	20,0 г
Полівінілпіролідон низько- молекулярний медичний	10,0 г
Натрій хлорид	1,4 г
Бензиловий спирт	15 мл
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Після взбавування представляє собою білого або білого з жовтим відтінком кольору, специфічного запаху, завись, яка при стоянні осідає. Частинки, що осіли, при енергічному струшуванні протягом 2 хвилин знову переходять в стан суспензії, рН суспензії повинно бути 3,0 – 5,5. Препарат повинен бути стерильним.

Вміст гідрокортизона ацетата в 1 мл препарату повинен бути від 0,0225 до 0,0275.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 флаконів нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного миття. Сушіння флаконів проводять у сушильній шафі при 180 – 200°C.

У асептичних умовах згідно робочого пропису зважують необхідну кількість стерильних компонентів: Д-сорбіту, полівінілпіролідону (ПВП), натрій хлориду і переносять у стерильну колбу № 1, в якій знаходяться пропіленгліколь і бензиловий спирт. Вміст колби перемішують до розчинення всіх компонентів.

У стерильну колбу № 2 поміщають гідрокортизону ацетат і диметилсульфоксид, перемішують скляною палочкою до повного розчинення. До цього розчину додають воду для ін'єкцій і знову перемішують до осадження гідрокортизону ацетату. Розчин з осадом фільтрують через стерильний паперовий фільтр за допомогою воронки Бюхнера, неодноразово порціями промиваючи осад водою для ін'єкцій.

У стерильну колбу № 3 відмірюють розраховану за прописом кількість води для ін'єкцій, додають вміст колби № 1 (після фільтрування через скляний фільтр № 3) і перемішують. Осад гідрокортизону ацетату з фільтру кількісно переносять протягом 15 хвилин за допомогою пропелерної мішалки.

Отриманий препарат коректують за вмістом гідрокортизону ацетату і піддають стерильному фільтруванню за допомогою скляного фільтру з максимальним розміром пор 0,3 мкм.

Наповнення флаконів проводять шприцевим методом з урахуванням норм наповнення і укупорюють (в умовах заводу продуваючи азотом), після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості суспензії у флаконах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення і герметичності флаконів.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Контрольні питання

1. Використання олій для парентеральних лікарських форм.
2. Вимоги, що пред'являються до рослинних олій.
3. Вимоги, що пред'являються до технологічного процесу і обладнання при виробництві неводних ін'єкційних препаратів.
4. Особливості технології олійних розчинів для ін'єкцій.
5. Контроль якості олійних ін'єкційних розчинів.
6. Способи отримання емульсій і суспензій для парентерального введення.
7. Використання ультразвуку у промисловому виробництві емульсій і суспензій для ін'єкцій.
8. Асортимент неводних ін'єкційних препаратів, що випускається вітчизняною і зарубіжною фармацевтичною промисловістю.
- 9.

Лабораторна робота № 7 Інфузійні лікарські форми

Мета: Вивчити технологічну схему виробництва інфузійних лікарських засобів, особливості їх промислового отримання і володіти технологіями виробництва. Вміти раціонально підбирати обладнання, проводити контроль якості, упаковування і маркування готової продукції.

Інформаційний матеріал

Інфузійні розчини є найскладнішою групою лікарських засобів для парентерального застосування. До них належать так звані фізіологічні розчини, які за складом розчинених речовин здатні підтримувати життєдіяльність клітин і органів, не викликаючи суттєвих зсувів фізіологічної рівноваги у організмі. Розчини, які за властивостями максимально наближені до плазми людської крові, називаються плазмозамінюючими рідинами.

При різних патологічних станах, що супроводжуються втратою крові, шоком, порушенням водно-електролітного і кислотно-лужного стану організму, виникає необхідність введення у кров'яне русло значних об'ємів інфузійних розчинів.

В залежності від функції, які виконуються при введенні у організм, інфузійні розчини поділяють на 6 груп:

1. Гемодинамічні або протишокові препарати. Призначені для лікування шоку різного походження і відновлення порушень гемодинаміки. До даної групи належать – поліглюкін, реополіглюкін, желатиноль, реоглюман і ін.

2. Дезинтоксикаційні розчини. Багато захворювань і патологічні стани супроводжуються інтоксикацією організму (інфекційні захворювання, великі опіки, ниркова і печінкова недостатність, отруєння різними отруйними речовинами і ін.). Для їх лікування необхідні цілеспрямовані дезинтоксикаційні розчини, компоненти яких повинні зв'язуватись з токсинами і швидко виводитись із організму. До них належить полівінілпіролідон, спирт полівініловий, гемодез, полідес і ін.

3. Регулятори водно-сольового балансу і кислотно-лужної рівноваги. Такі розчини здійснюють корекцію складу крові при обезводненні, викликаній діареєю, набряком мозку, токсикозами і т.д. До них належать ін'єкційні розчини 0,9%- і 10%-ві розчини натрій хлориду, розчини Рінгера і Рінгера-Локка, рідина Петрова і ін.

4. Препарати для парентерального живлення. Вони служать для забезпечення енергетичних запасів організму, доставки поживних речовин до органів і тканин, особливо після операційних втручань, при коматозних станах хворого і т.д. До даної групи належать розчин глюкози 40%-вий, гідролізат казеїну, амінопептид, амінокровин, фібриносол, ліпостабіл, лепідин, ліпофундин, інтроліпід, амінофосфатид і ін.

5. Розчини з функцією перенесення кисню. Вони призначені для відновлення дихальної функції крові. До них належать перфторвуглецеві сполуки. Ця група інфузійних препаратів знаходиться в стадії вивчення і розвитку.

6. Розчини комплексної дії або поліфункціональні. Це препарати, що мають широкий діапазон дії, можуть комбінувати декілька вище перелічених функцій.

Окрім загальних вимог, що пред'являються до розчинів для ін'єкцій (апирогенність, стерильність, стабільність, відсутність механічних включень), до плазмозамінюючих препаратів пред'являють і специфічні вимоги.

Багато інфузійних розчинів обов'язково повинні бути ізотонічними, ізоіонічними і ізогідричними. Їх в'язкість повинна відповідати в'язкості плазми крові.

Ізотонічними називаються розчини з осмотичним тиском, що дорівнює осмотичному тиску рідин організму: слізної рідини, лімфи, спинномозкової рідини і т.д. Розчини з меншим осмотичним тиском називаються гіпотонічними, з більшим – гіпертонічними.

Ізотонічні концентрації лікарських речовин у розчинах можна розрахувати наступним способом:

1. метод, заснований на законі Вант-Гоффа;
2. кріоскопічний метод, заснований на законі Рауля;
3. за ізотонічними еквівалентами натрій хлориду;
4. графічні методи за номограмами.

Ізоіонічність – це властивість інфузійних розчинів містити певні іони у відношеннях і кількостях, типових для сироватки крові. До складу інфузійних розчинів входять іони K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} і ін.

Ізогідричність – це здатність зберігати постійність концентрації водневих іонів, тобто рН інфузійного розчину повинен бути рівним рН плазми крові. Ізогідричність фізіологічних розчинів досягається введенням буферів.

При використанні інфузійних розчинів часто виникає необхідність в їх тривалій циркуляції при введенні у кров'яне русло. Для цього додають речовини, що підвищують в'язкість розчинів, приближуючи її до в'язкості плазми людини: продукти білкового походження і ВМС. Із числа синтетичних ВМС найбільш часто використовують декстран, до групи натуральних відносять желатин.

Нормою вважають значення рН крові 7,36 – 7,47,

в'язкість 0,0015–0,0016 Н·с/м²,

осмотичний тиск плазми крові тримається на рівні $72,52 \cdot 10^4$ Н/м² (Па) або 7,4 атм, температура депресії сироватки крові – 0,52°С.

Завдання до лабораторної роботи

Завдання № 1. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 5 мл розчину натрій хлориду 0,9% для ін'єкцій (Solutio Natrii chloridi isotonica 0,9% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ДФ Х, ст. 427)

Натрій хлорид гатунку "для ін'єкцій" 9,0 г

Вода для ін'єкцій до 1 л

Опис. Безбарвна прозора рідина солонуватого смаку. Вміст натрій хлориду у 1 мл препарату повинен бути від 0,0087 до 0,0093 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200°С.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість натрій хлориду (гатунку "для ін'єкцій") і розчиняють у мірній колбі місткістю 50 мл у половинній кількості (25 мл) води для ін'єкцій при перемішуванні. Після розчинення натрій хлориду розчин доводять до мітки водою для ін'єкцій і знову перемішують. Отриманий розчин коректують за вмістом натрій хлориду, після чого фільтрують

через скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів і стерилізують парюю під тиском при 119 – 121°C (0,1МПа) протягом 15 хвилин або текучою парюю при 100°C протягом 30 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 2. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 5 мл розчину натрій хлориду 10% для ін'єкцій (Solutio Natrii chloridi 10% pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад:

Натрій хлорид гатунку "для ін'єкцій"	100,0 г
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Безбарвна прозора рідина солонуватого смаку. Вміст натрію хлориду у 1 мл препарату повинен бути 0,097 – 0,103 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200°C.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість натрій хлориду (гатунку "для ін'єкцій") і розчиняють у мірній колбі місткістю 50 мл у половинній кількості (25 мл) води для ін'єкцій при перемішуванні. Після розчинення натрій хлориду розчин доводять до мітки водою для ін'єкцій і знову перемішують. Отриманий розчин коректують за вмістом натрій хлориду, після чого фільтрують через скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів і стерилізують парюю под тиском при 119–121°C (0,1 МПа) протягом 15 хвилин або текучою парюю при 100°C протягом 30 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 3. Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 5 мл розчину глюкози 40% для ін'єкцій (Solutio Glucosi 40% pro injectionibus).

Виконання завдання**Склад: (ДФ Х, ст. 312)**

Глюкоза безводна	400,0 г
Розчин хлороводневої кислоти 0,1	до рН 3,0 – 4,0
Натрій хлорид	0,26 г
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Безбарвна або злегка жовтувата прозора рідина солодкого смаку без запаху, рН 3,0 – 4,0. Забарвлення розчину не повинно бути інтенсивнішим за еталон № 5 а. Вміст глюкози у 1 мл препарату повинен бути від 0,388 до 0,412 г.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180–200°C.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість глюкози (з урахуванням її вологості) гатунку "для ін'єкцій" і розчиняють у мірній колбі місткістю 50 мл у половинній кількості (25 мл) води для ін'єкцій при перемішуванні. До розчину додають розраховану кількість стерильного розчину стабілізатора Вейбеля. Після розчинення глюкози розчин доводять до мітки водою для ін'єкцій і знову перемішують. Отриманий розчин коректують за вмістом глюкози і рН, після чого фільтрують через скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів і стерилізують парою под тиском при 119 – 121°C (0,1МПа) протягом 8 хвилин або текучою парою при 100°C протягом 30 хвилин.

За відсутності глюкози гатунку "для ін'єкцій" розчин готують трохи більш високої концентрації (на 0,5 – 1%) і проводять очищення розчину від пірогенних і фарбуючих речовин шляхом додавання вугілля активованого.

Розраховану кількість глюкози (з урахуванням її вологості) поміщають у стерильний мірний циліндр, розчиняють у 50 мл води для ін'єкцій. Отриманий розчин переливають у стерильну конічну колбу, нагрівають до кипіння і кипятять 15 хвилин, охолоджують до 60°C, додають 0,4% активованого вугілля і періодично перемішують протягом 30 хвилин. Потім вугілля відфільтровують через стерильний складчатий фільтр, збираючи фільтрат у стерильну колбу. До фільтрату додають розраховану кількість стерильного розчину стабілізатора.

Кількісне визначення глюкози проводять рефрактометрично і доводять розчин до стандартної концентрації глюкози і рН. Після цього розчин фільтрують і піддають операціям, описаним вище.

Контроль якості розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень, визначення рН і прозорості розчину.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 4. Скласти робочий пропис і приготувати флакони по 50, 100 або 250 мл розчину "Гемодез" для ін'єкцій (Solutio "Haemodesum" pro injectionibus).

Виконання завдання

Склад: (ФС 42-1205-78)

Полівінілпіролідон	60,0 г
Натрій хлорид	5,5 г
Калій хлорид	0,42 г
Кальцій хлорид	0,50 г
Магній сульфат	0,005 г
Натрій гідрокарбонат	0,23 г
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Прозора рідина жовтого кольору, рН розчину 5,2–7,0, відносна в'язкість 1,5–2,1', середнє значення молекулярної маси повинно бути 12600 ± 2700 . 1 мл препарату повинен містити 0,0000085–0,00011 г кальцію, 0,055–0,065 г ПВП, 0,00016–0,00020 г калію, 0,3–0,39% хлорид-іонів.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння і стерилізації флаконів нейтрального скла. Зовнішнє миття проводять водою знесолоною методом душу перевернутих донизу шийкою флаконів. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного миття. Сушіння і стерилізацію флаконів проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200°C не менше 20 хвилин.

Пробки гумові замочують у теплій (30 – 50°C) воді з миючим засобом на 30–60 хвилин. Потім ретельно ополіскують водою очищеною і стерилізують паром під тиском. Якість миття перевіряють згідно МУ 64-3-97-83.

Ковпачки металеві миють 1%-вим розчином соди, ополіскують водою очищеною і стерилізують у автоклаві при температурі 120°C протягом 1 години.

Підготовлені пробки гумові і ковпачки металеві у закритих ємностях передають на стадію укупорювання флаконів.

В асептичних умовах згідно робочого пропису зважують необхідну кількість ПВП, розчиняють у стерильній мірній колбі місткістю 100 мл у невеликій кількості води для ін'єкцій з температурою 40 – 60°C. В колбу вносять і розчиняють солі у послідовності, вказаній у складі. Об'єм розчину доводять до мітки водою для ін'єкцій і перемішують. При необхідності розчин підлогувають 10%-вим розчином натрій гідроксиду.

Отриманий розчин коректують за вмістом ПВП, іонів кальцію, калію, хлору, рН, після чого фільтрують через скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм.

Розливання розчину "Гемодез" у флакони здійснюють на універсальній розливальній машині з урахуванням норм наповнення.

Флакони укупорюють попередньо підготовленими пробками гумовими і ковпачками металевими, які фіксують на горловині флакону за допомогою лабораторної закатної машини.

Розчин "Гемодез" після укупорювання флаконів піддають стерилізації паром під тиском при температурі 110°C протягом 45 хвилин, після чого піддають контролю якості.

Контроль якості розчину у флаконах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення флаконів, визначення герметичності флаконів, контроль на наявність механічних включень, рН розчину.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Контрольні питання

1. Загальна характеристика інфузійних розчинів.
2. Класифікація інфузійних лікарських препаратів.
3. Вимоги, що пред'являються до інфузійних розчинів.
4. Ізотонування ін'єкційних розчинів. Методи розрахунку ізотонічності розчинів.
5. Ізогідричність ін'єкційних розчинів. Способи досягнення ізогідричності розчинів.
6. Ізоіонічність ін'єкційних розчинів.
7. Значення в'язкості інфузійних розчинів.
8. Асортимент інфузійних лікарських форм, що випускаються вітчизняною фармацевтичною промисловістю.

Лабораторна робота № 8 Очні лікарські форми

Мета: вивчити промислове виробництво очних лікарських форм і знати технологію виробництва очних крапель, плівок і мазей. Вміти раціонально підбирати обладнання, проводити контроль якості, упакування і маркування готової продукції.

Інформаційний матеріал

На даний час при лікуванні очних захворювань використовують різноманітні лікарські форми. Очні лікарські форми представляють собою стерильні рідкі, м'які або тверді компоненти, призначені для нанесення на очне яблуко і/або кон'юнктиву або кон'юнктивальний мішок.

Очні лікарські форми класифікують наступним чином: очні краплі, очні примочки, очні спреї, очні мазі, очні плівки, очні тритуратійні таблетки.

Очні лікарські форми готують з різноманітними лікарськими речовинами і використовують для профілактичних, терапевтичних і діагностичних цілей.

Лікарські препарати для очей повинні містити точне дозування лікарської речовини, бути стабільними, стерильними, не мати видимих неозброєним оком механічних включень, а деякі з них повинні бути ізотонічними і мати пролонговану дію.

Необхідність виготовлення їх у асептичних умовах обумовлена тим, що вони наносяться на кон'юктиву хворого ока. В нормі слізної рідини міститься лізоцим, що має здатність лізувати мікроорганізми, що попали на кон'юктиву. Однак при очних захворюваннях вміст лізоциму у слізній рідині знижується і око виявляється недостатньо захищеним від дії мікроорганізмів. У зв'язку з цим умови проведення технологічного процесу виробництва ГЛФ і всі підготовчі операції повинні бути такими ж, як і при виробництві інших стерильних лікарських форм.

Очні краплі (*Guttae ophthalmicae*) – лікарська форма у вигляді водних, масляних розчинів або найтонших суспензій лікарських речовин.

Як розчинники для очних крапель використовують воду для ін'єкцій, стерильні жирні олії (персикова, міндальна і ін.).

Розчини для очей повинні бути стабільними, тому що крупносерійне виробництво вимагає, щоб терміни придатності очних крапель були достатньо тривалими. Для стабілізації очних крапель використовують консерванти, речовини, регулюючі рН, буферні системи, антиоксиданти.

Деякі нестійкі препарати можуть випускатись у вигляді сухої речовини або тритуратійних таблеток у флаконах, які розчиняються у воді або іншому стерильному розчиннику перед уживанням.

Ізотонічність – необхідна умова приготування очних крапель. Гіпертонічні і гіпотонічні водні розчини при інстиляції у око викликають дискомфорт і погано переносяться хворими, тому очні краплі потребують ізотонування.

Для розрахунку ізотонічних концентрацій застосовують універсальний метод, що ґрунтується на використанні ізотонічних еквівалентів за натрій хлоридом.

Окрім ізотонічності має значення рН розчинів, яке повинно бути у межах 4,5–9,0. Виготовлення очних крапель на основі буферних розчинників здійснюється шляхом вибору такого буферного розчину, склад і рН якого максимальною мірою забезпечує стабільність лікарської речовини у лікарській формі. Правильно вибрані розчини дозволяють не тільки регулювати рН, але і значною мірою впливати на стабільність розчину.

Біологічна доступність ГЛЗ значною мірою залежить від часу контакту лікарської речовини з тканинами у передрогівковій області очей. Збільшення тривалості дії (продовження) лікарських речовин дозволяє зменшити дозу і частоту прийому лікарського препарату, нерідко уникнути побічної дії. Для

продовження дії лікарських речовин у очних краплях застосовують натуральні олії і синтетичні полімери. Перспективними розчинниками для приготування очних крапель пролонгованої дії, що збільшують біологічну доступність препаратів є метилцелюлоза, 25%-вий розчин ПЕГ-400, 0,1–0,3%-ві розчини мікробного полісахариду – аубазидану.

Після розчинення і стабілізації лікарської речовини проводиться фільтрування розчину через стерильний фільтр.

Вибір способу стерилізації очних крапель визначається ступенем стійкості лікарських речовин у розчинах. Найчастіше стерилізацію проводять парою під тиском, для розчинів термолабільних речовин застосовують метод тиндалізації або стерильного фільтрування.

Очні мазі (Unguentae ophthalmica) призначають для змазування шкіри і країв повік або для закладення під нижнє повіко у кон'юнктивальний мішок.

ДФ як основу рекомендує суміш вазеліну гатунку "для очних мазей" (90 частин) і безводного ланоліну (10 частин). Ця суміш має переваги у застосуванні, тому що чистий вазелін погано змочується слізною рідиною і внаслідок цього нерівномірно розподіляється по кон'юнктиві.

Технологія очних мазей здійснюється за стадіями і операціями, характерними для виробництва звичайних мазей. Однак існують свої особливості.

Лікарські речовини, нерозчинні у мазевій основі, подрібнюють і просівають через сито з діаметром отворів 0,1 мм.

Мазева основа не повинна мати сторонніх включень і домішок, повинна бути стерильною, нейтральною і легко розподілятися по слизистій оболонці ока.

Показник рН мазі повинен відповідати рН слізної рідини, оскільки у протилежному випадку виникає сльозотеча і швидке вимивання лікарської речовини.

Очні мазі повинні бути приготовлені при найсуворішому дотриманні правил асептики.

Для упаковки очних мазей застосовують металічні туби з лакованою внутрішньою поверхнею з метою запобігання контакту металу з лікарською речовиною. Все більше поширення знаходять полімерні матеріали для упаковки одноразової дози мазі.

Очні плівки (Membranulae ophthalmicae) представляють собою механічні міцні і тверді пластинки овальної форми з рівними краями і плоскими поверхнями довжиною 6 – 9 мм, шириною 3 – 4,5 мм, товщиною 0,35 мм, середньою масою 0,015г, виготовлені із біорозчинних нетоксичних полімерів з лікарськими речовинами для введення у кон'юнктивальну порожнину ока.

Біорозчинність – це властивість матеріалу протягом тривалого періоду часу розпадатись на складові частини або виділяти з структури в результаті дії на нього середовища ока.

В офтальмології очні лікарські плівки (ГЛП) використовують з метою заміни частих інстиляцій водних очних крапель і пролонгування дії лікарських речовин за рахунок збільшення часу контакту.

Розчинність очних плівок з різними лікарськими речовинами визначається складом основи і може складати 35 – 90 хвилин. Як плівкоутворювачі використовують водні розчини похідних МЦ, ПВС, поліакриламід. При виробництві ГЛП контролюють наступні фізико-хімічні властивості: блиск, суцільність, шорсткість поверхні, еластичність, міцність і адгезію.

ГЛП фасують у пластмасові пенали або контурну чарункову упаковку із ПВХ плівки і алюмінієвої фольги. Упаковки складають у картонні коробки по 20 – 100 штук і стерилізують гамма-променями інтегральною дозою опромінення 20 кГр або оксидом етилену.

Завдання для виконання

Завдання № 1. Скласти робочий пропис і приготувати 5 флаконов по 5 або 10 мл розчину сульфацил-натрію 30% (Solutio Sulfacili natrii 30%).

Виконання завдання

Склад: (ФС 42-1205-78)

Сульфацил-натрій	300,0 г
Натрій метабісульфіт	5,0 г
Розчин натрій гідроксиду 1М	до рН 7,7 – 8,0
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Безбарвна або з трохи жовтуватим відтінком прозора рідина. Забарвлення препарату не повинно бути інтенсивніше еталону № 5а, рН розчину 7,7.

Вміст сульфацил-натрію повинен бути від 29,0 до 30,9%.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння і стерилізації 5 флаконів нейтрального скла. Зовнішнє миття проводять водою демінералізованою методом душу перевернутих донизу шийкою флаконів. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного миття. Сушіння і стерилізацію флаконів проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200°C не менше 20 хвилин.

Пробки гумові кип'ятять при 100°C протягом 1 години, промивають знесолоною водою і ополіскують свіжоперегнаною водою очищеною, а потім у закритій місткості передають на укупування флаконів. Металічні ковпачки також попередньо миють і сушать.

У асептичних умовах згідно робочого пропису зважують необхідну кількість натрій метабісульфіту, розчиняють його у стерильній мірній колбі місткістю 50 мл в 25–30 мл води для ін'єкцій, додають 1 н розчин натрій гідроксиду до рН 7,7–8,0. Потім зважену кількість сульфацил-натрію поміщають у колбу і розчиняють

при постійному перемішуванні. Об'єм розчину доводять до мітки водою для ін'єкцій і знову перемішують.

Отриманий розчин коректують за вмістом сульфацил-натрію і рН, після чого фільтрують через скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм.

Розливання розчину сульфацил-натрію у флакони здійснюють на універсальній розливній машині з урахуванням норм наповнення.

Флакони укупорюють попередньо підготовленими пробками гумовими і ковпачками металічними, які фіксують на горловині флакона за допомогою лабораторної закатної машини.

Флакони піддають стерилізації при температурі 100°C протягом 30 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину у флаконах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення флаконів, визначення герметичності флаконів, контроль на наявність механічних включень, рН розчину.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 2. Скласти робочий пропис і приготувати 5 флаконів по 5 або 10 мл розчину цинку сульфату 0,25%- або 0,5%-ві і кислоти борної (Solutio Zinci sulfatis 0,25 aut 0,5% et Acidi borici 2%).

Виконання завдання

Склад: (ФС 42-124-72)

Цинку сульфат	2,5 або 5,0 г
Кислота борна	20,0 г
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Безбарвна прозора рідина, рН розчину 4,5–5,5. Вміст цинку сульфату повинен бути від 0,237 до 0,262% або від 0,475 до 0,525%, кислоти борної 1,9–2,1%.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння і стерилізації 5 флаконів нейтрального скла. Зовнішнє миття проводять водою демінералізованою методом душі перевернутих донизу шийкою флаконів. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного миття. Сушіння і стерилізацію флаконів проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200 °С не менше 20 хвилин.

Пробки гумові кип'ятять при 100°C протягом 1 години, промивають знесоленою водою і ополіскують свіжоперегнаною водою очищеною, а потім у закритій ємності передають на укупорювання флаконів. Металічні ковпачки також попередньо миють і сушать.

У асептичних умовах згідно робочого пропису зважують необхідну кількість кислоти борної, розчиняють її у стерильній мірній колбі місткістю 50 мл в 25 – 30 мл води для ін'єкцій. Потім зважену кількість цинку сульфату поміщають у колбу

і розчиняють при постійному перемішуванні. Об'єм розчину доводять до мітки водою для ін'єкцій і знову перемішують.

Отриманий розчин коректують за вмістом діючих речовин і рН, після чого фільтрують через скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм.

Розливання розчину у флакони здійснюють на універсальній розливній машині з урахуванням норм наповнення.

Флакони укупорюють попередньо підготовленими пробками гумовими і ковпачками металічними, які фіксують на горловині флакону за допомогою лабораторної закатної машини.

Флакони піддають стерилізації при температурі 100°C протягом 30 хвилин або при 120°C протягом 8 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину у флаконах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення флаконів, визначення герметичності флаконів, контроль на наявність механічних включень, рН розчину.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 3. Скласти робочий пропис і приготувати 5 флаконів по 5 або 10 мл розчину пілокарпіну гідрохлориду 1%-вого з метилцелюлозою (Solutio *Pilocarpini hydrochloridi* 1% cum *Methylcelluloso*).

Виконання завдання

Склад: (ФС 42-686-77)

Пілокарпіну гідрохлорид	10,0 г
Метилцелюлоза водорозчинна	5,0 г
Ніпагін	1,0 г
Вода для ін'єкцій	до 1 л

Опис. Безбарвна прозора або злегка опалесціюча рідина, мутність препарату не повинна перевищувати еталон № 3а, рН розчину 3,5 – 5,5. Відносна в'язкість 5 – 20 спз. Вміст пілокарпіну гідрохлориду повинен бути від 0,9 до 1,1%.

Приготування. Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння і стерилізації 5 флаконів нейтрального скла. Зовнішнє миття проводять водою демінералізованою методом душу перевернутих донизу шийкою флаконів. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного миття. Сушіння і стерилізацію флаконів проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200°C не менше 20 хвилин.

Пробки гумові кип'ятять при 100°C протягом 1 години, промивають знесоленою водою і ополіскують свіжоперегнаною водою очищеною, а потім у закритій ємності передають на укупорювання флаконів. Металічні ковпачки також попередньо миють і сушать.

В асептичних умовах проводять приготування 0,5%-вого розчину метилцелюлози: розраховану кількість метилцелюлози зважують, заливають невеликою кількістю води для ін'єкцій, нагрітої до 75 – 80°C, і залишають для

набухання на 1–1,5 години. По закінченні часу набухання чашку з метилцелюлозою переносять у холодильник на 2 – 3 години. Розчинену метилцелюлозу, частково розбавляючи водою для ін'єкцій, кількісно переносять у стерильну колбу місткістю 50 мл, попередньо профільтрувавши.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість ніпагіну і розчиняють у 0,5%-вому розчині метилцелюлози. Туди вводять пілокарпіну гідрохлорид. Об'єм розчину доводять до мітки водою для ін'єкцій. Розчин перемішують і визначають кількісний вміст пілокарпіну гідрохлориду і рН розчину.

Розчин фільтрують через скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм, причому перші порції фільтрату повертають на фільтр.

Розчин розливають у флакони на універсальній розливній машині, герметично укупорюють і стерилізують парою под тиском при 120°C протягом 8 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

Контроль якості розчину у флаконах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення флаконів, визначення герметичності флаконів, контроль на наявність механічних включень, рН розчину.

Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

Завдання № 4. Скласти робочий пропис і приготувати 10 очних плівок з пілокарпіну гідрохлоридом (*Solutio Membranullae ophthalmicae cum Pilocarpini hydrochlorido*).

Виконання завдання

Склад: (ВФС 42-441-75) на одну плівку

Пілокарпіну гідрохлорид	0,0027 г
Полімера біорозчинного	0,0165 г ±10%
Брильянтового зеленого	0,000003 г

Опис. Однорідні тонкі полімерні пластини овальної формі, зеленого кольору без запаху. Розчин 5 плівок у 10 мл води має рН 4,0 – 5,0.

Вміст пілокарпіну гідрохлориду у плівці повинен бути 0,00265 – 0,00275 г.

Приготування. Технологічний процес починають з миття, сушіння і стерилізації флаконів нейтрального скла. Зовнішнє миття проводять водою демінералізованою методом душі перевернутих донизу шийкою флаконів.

Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторної установки вакуумного миття. Сушку і стерилізацію флаконів проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200°C не менше 20 хвилин.

Пробки гумові кип'ятять при 100°C протягом 1 години, промивають знесоленою водою і обполіскують свіжоперегнаною водою, а потім в закритій посудині передають на закупорювання флаконів. Металеві ковпачки також попередньо миють і сушать.

У асептичних умовах згідно робочого пропису зважують необхідну кількість полімеру біорозчинного, поміщають у фарфорову чашку і змочують

96%-вим етанолом. Додають воду для ін'єкцій і залишають на 10 – 15 хвилин для розчинення. Відважують пілокарпіну гідрохлорид, брильянтовий зелений і розчиняють у 2 – 5 мл води для ін'єкцій.

До розчину біорозчинного полімеру додають водний розчин пілокарпіну гідрохлориду і брильянтового зеленого. Розчин перемішують і розливають в чашки Петрі тонким шаром, висушують при комнатній температурі протягом 1,5 – 2 годин. Потім розрізають тонким скальпелем на плівки довжиною $9 \pm 0,5$ мм, шириною $4,5 \pm 0,3$ мм, товщиною $0,35 \pm 0,02$ мм, після чого їх піддають контролю якості.

Стерилізацію на виробництві проводять гамма-випроміненням.

Контроль якості здійснюють за наступними технологічними параметрами: зовнішній вигляд, середня маса і відхилення від неї ($\pm 10\%$), розчинність, прозорість і кольоровість, рН водного розчину, втрата за масою при висушуванні.

ГЛП повинні бути однорідними, овальної форми з притупленими краями, без запаху, злегка забарвлені у зелений колір.

Розчинність визначають у пробірці, куди поміщують 2 плівки і додають 1 мл води, періодично струшують. Плівки повинні повністю розчинитись протягом 2 годин при кімнатній температурі.

Визначення рН проводять потенціометричним способом.

Втрата за масою при висушуванні: 4 плівки (точна наважка) сушать при температурі $100 - 105^\circ\text{C}$ до постійної маси. Втрата за масою не повинна перевищувати 7%.

Контроль стерильності здійснюють мікробіологічним посівом по одній плівці на поживне середовище у баклабораторії.

Після отримання задовільних результатів аналізу проводять маркування і упакування готової продукції у стерильні флакони.

Контрольні питання

1. Сучасна класифікація очних лікарських форм.
2. Вимоги, що пред'являються до очних лікарських форм.
3. Допоміжні речовини в технології очних крапель.
4. Спосіб стерилізації очних крапель.
5. Види упаковок очних крапель, їх переваги і недоліки.
6. Основи для виробництва очних мазей, вимоги до них.
7. Особливості виробництва очних мазей.
8. Загальна характеристика очних лікарських плівок.
9. Допоміжні речовини, що використовуються у виробництві ГЛП.
10. Очні лікарські форми пролонгованої дії.

Список використаної літератури

1. Государственная фармакопея СССР. XI издание. – М.: Медицина, 1987, вып. 1. – 334с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. – М.: Медицина, 1990, вып. 2. – 398с.
3. В.И.Чуешов, Н.Е.Чернов, Л.Н.Хохлова и др. Промышленная технология лекарств. Учебник в 2-х томах / Под ред. В.И. Чуешова. – Харьков: Основа; изд. УкрФА, 1999.– Т.2. – С.445-566.
4. Г.П. Грядунова, Л.М. Козлова, Т.П. Литвинова и др. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств. – М.: Медицина, 1986.– С.105-124.
5. Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др. Технология лекарственных форм. Учебник в 2-х томах. – М.: Медицина, 1991.–Т. 2.– С.271-346.
6. Муравьев И.А. Технология лекарств. – М. Медицина, 1980.– Т.2.,– С.305-390.
7. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научн. Трудов ГНЦЛС / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева. – Харьков: ООО “Ригер”, 1996.– С.784с.
8. Перцев И.М., Христенко Л.А., Рачев Д. и др. Изучение физико-механических свойств глазных лекарственных пленок / Фармация. – 1983. – № 6. – С.38-41.
9. Е.В.Гладух, О.А.Ляпунова, И.В.Сайко и др. Учебное пособие по курсу ТОФТ для студентов / Под ред. В.И.Чуешова.– Харьков: УкрФА, 1998.– С.72-124.
- 10.Вакушин Б.И., Еремин В.А., Доля В.Г. и др. Современный уровень технического оснащения при изготовлении инъекционных растворов / Хим.-фармац. журн. – 1990 – Т.24, №1. – С.70-72.
- 11.Сайко И.В., Ляпунова О.А., Гладух Е.В. и др. Промышленное руководство стерильных лекарственных средств. Практическое руководство / Под ред. В.И.Чуешова.– Харьков: НФаУ, 2005.– 115с.
- 12.Галузевий нормативний документ 01.001.98 GMP. Належна виробнича практика GMP. – К.: Держкоммедбіопром.– 1998.– 61с.
- 13.Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, Георгиевского В.П., Безуглой Е.П. – К.: МОРИОН, 1999.– 896с.

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	3
ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	4
Загальні вимоги до виробництва стерильної продукції	5
Вимоги до виробничих приміщень	7
Вимоги до чистоти повітряного середовища. Забезпечення виробничих приміщень чистим повітрям	9
Вимоги, що пред'являються до персоналу і спецодягу	10
Вимоги, що пред'являються до технологічного процесу	11
Вимоги, що пред'являються до технологічного обладнання	12
Вимоги до контролю якості	13
Визначення герметичності ампул	14
Контроль на механічні вклучення	15
Визначення об'єму наповнення посудин	15
Визначення стерильності продукції	16
Визначення пірогенності і аномальної токсичності продукції	16
Визначення кількісного вмісту лікарських речовин	17
Визначення стійкості, однорідності вмісту і розмірів частинок суспензії.	17
Лабораторна робота № 1. Визначення хімічної і термічної стійкості ампульного скла. Підготовка ампул до наповнення	18
Лабораторна робота № 2. Виробництво ін'єкційних розчинів	30
Лабораторна робота № 3. Виробництво ін'єкційних розчинів із речовин, що потребують додаткового очищення	39
Лабораторна робота № 4. Виробництво розчинів для ін'єкцій, що потребують стабілізації.	45
Лабораторна робота № 5. Асептично приготовлювані розчини для ін'єкцій. Ліофілізовані засоби для парентерального застосування.	50
Лабораторна робота № 6. Виробництво неводних розчинів для ін'єкцій. Суспензії і емульсії для ін'єкцій	56
Лабораторна робота № 7. Інфузійні лікарські форми	62
Лабораторна робота № 8. Очні лікарські форми	68
Список використаної літератури	76