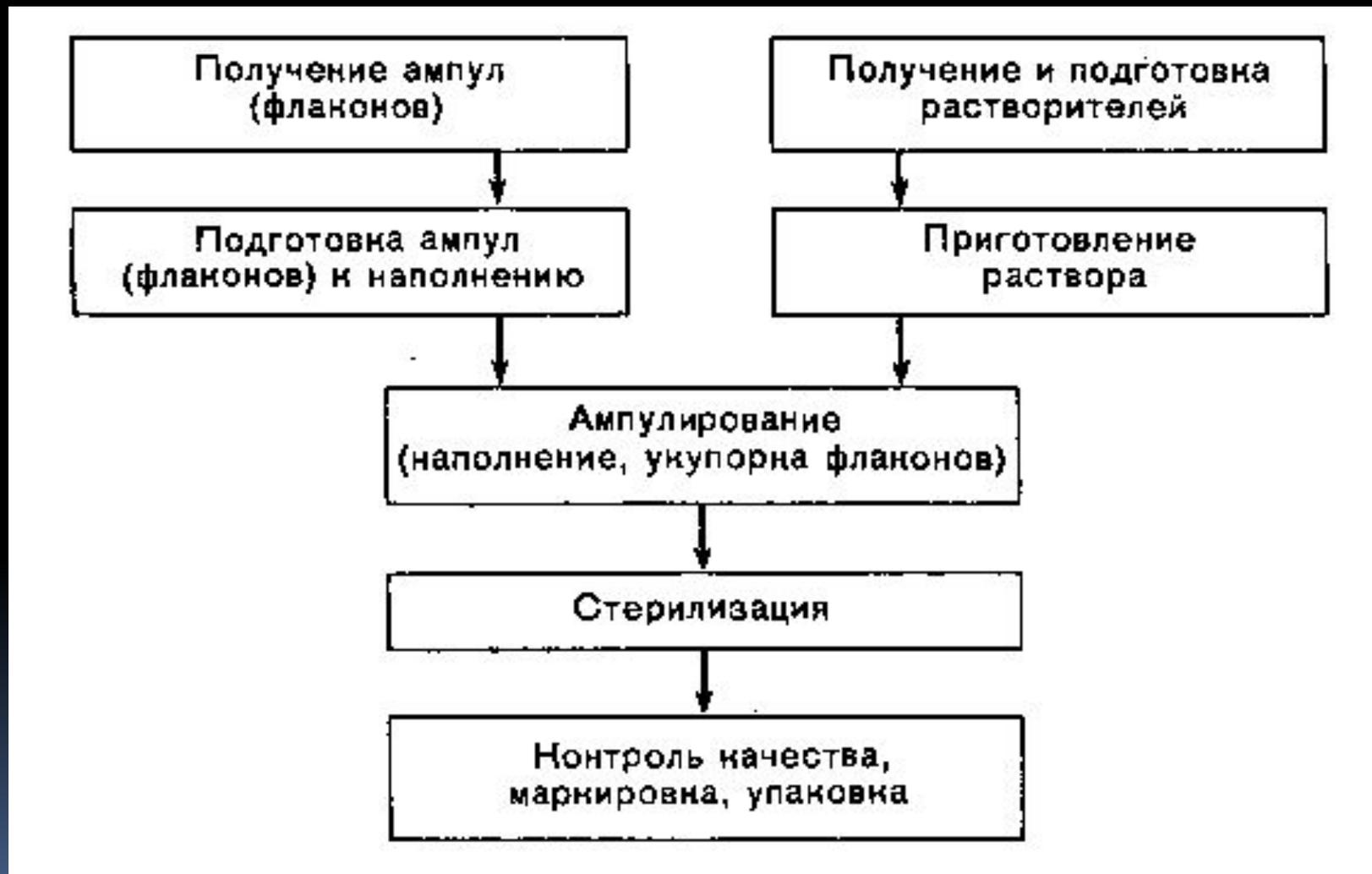




ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ПАРЭНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Изготовление растворов ЛС для парэнтерального применения.

Технологическая схема



Растворители для инъекций

Вода для
инъекций

апи
роге
нная

Неводные растворители д/и позволяют:

получить растворы из веществ, нерастворимых или трудно растворимых в воде,

устранить гидролиз ЛВ,

пролонгировать действие,

исключить влияние стекла на раствор

повысить стабильность

ВОДА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ГФ РБ: предназначена для изготовления ЛС парэнтерального применения (водимых путем инъекций, инфузий и имплантаций)

ВОДА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Показатели качества:

- Химические показатели качества идентичны показателям воды высокоочищенной
- Значения электропроводности идентичны показателям воды высокоочищенной
- Микробиологические показатели идентичны показателям воды высокоочищенной.
- Вода должна быть апирогенна.



Пирогенные вещества и их природа

Пирогенные вещества

● **Эндотоксины** (клеточно-тканевые)

- лейкоциты в определенных условиях образуют и выделяют биологически активные вещества с пирогенными свойствами (лейкопирогены) - некоторые белки крови.

● **Экзогенные**

- бактериальные
- живые микроорганизмы
- продукты жизнедеятельности микроорганизмов
- тела мертвых бактерий (могут находиться в растворах после стерилизации)

● **вещества, мигрирующие при стерилизации инъекционных растворов из материала тарокупулочных средств (ПЭТ-, ПВХ-пакеты для упаковки инфузионных растворов)**

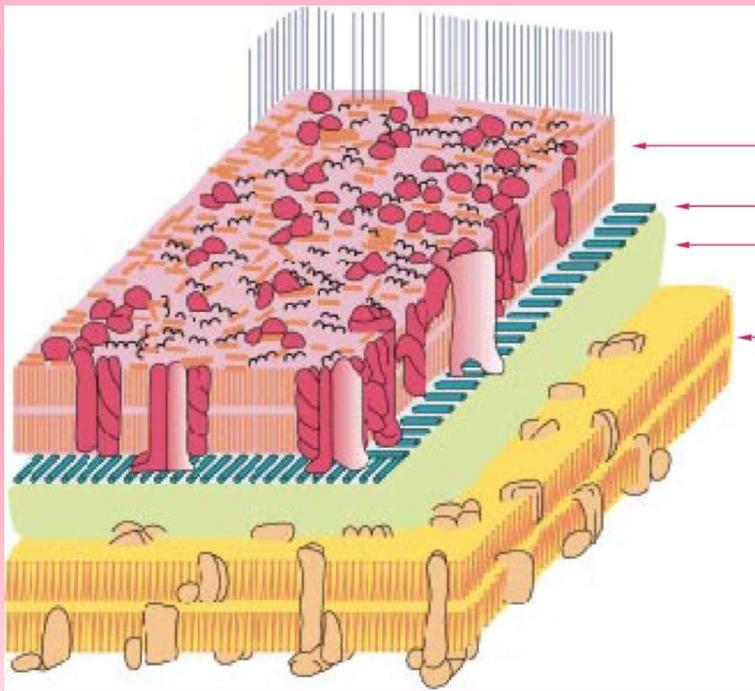
● **В п-э растворах экзогенные представляются в основном фосфолипидополисахаридным комплексом, адсорбированный на белковом носителе.**

- **Пирогенные реакции (лихорадка, рвота, диарея, изменение АД, ЧСС, септический шок и т.д.)** возникают при внутрисосудистых, спинномозговых и внутричерепных инъекциях ЛС, содержащих пирогенные вещества.
- В производстве инъекционных ЛС проблемой является контаминация продукции экзогенными пирогенными веществами бактериального происхождения
- Пирогенные вещества образуют НЕ все микроорганизмы (м/о), а в основном **грамотрицательные бактерии:** *кишечная палочка, синегнойная палочка, многие кокки.*

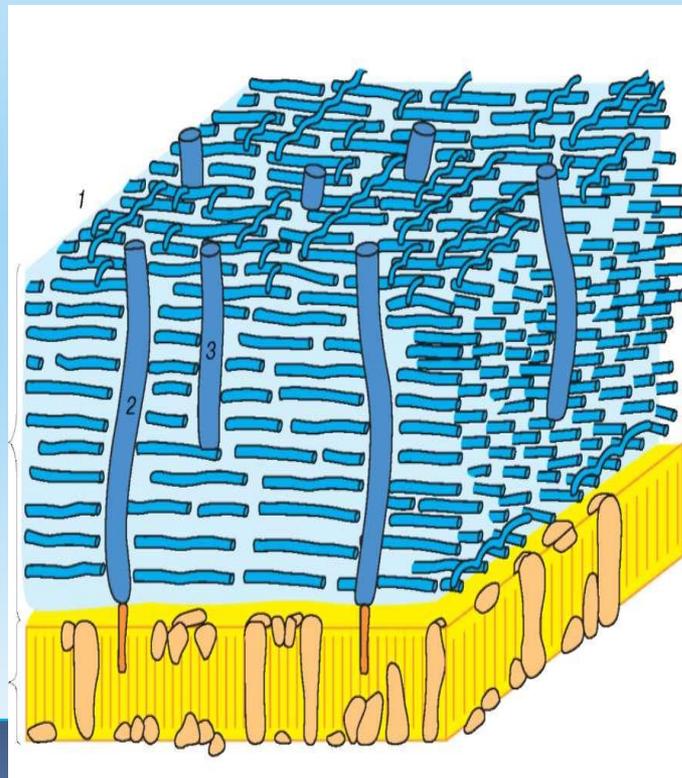
Схема строения клеточной оболочки бактерий Опорный каркас - пептидогликан муреин - цепи чередующихся остатков N-ацетил-глюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, соединенные β -1,4 - гликозидными связями

Муреиновая сеть каркаса - **1 - 2** слоя.

Внешняя липополисахаридная (ЛПС) мембрана



Муреиновая сеть - **40** и более слоев. Внешняя мембрана отсутствует



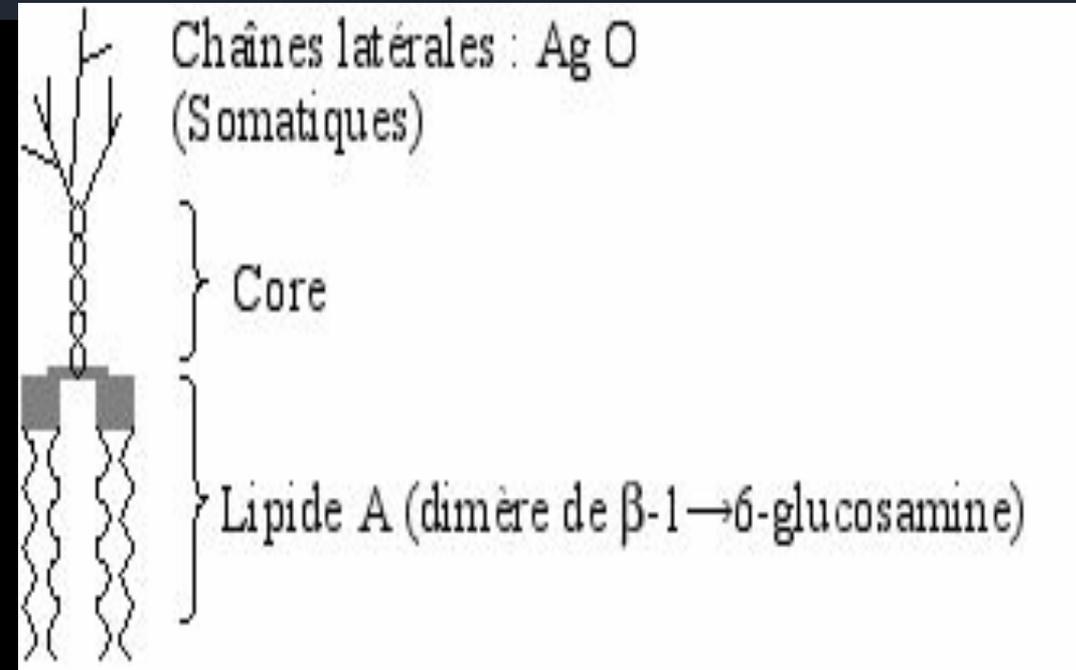
Gr-

Грамотрицательных

Gr+

Грамположительных

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ пирогенные вещества, их происхождение и химическая природа



Липополисахарид **Gr⁻** бактерий (ЛПС) включает **3** ковалентно-связанных компонента:

- липид *A*;
- центральный олигосахарид;
- боковые полисахаридные цепи (*O*-антиген).

Липид *A* — дисахарид, состоящий из остатков **D-глюкозамина**, **этерифицированного жирными кислотами C_{12} , C_{14} и C_{16}** - «заякоривает» молекулу ЛПС в бактериальной мембране.

После разрушения бактериальной клетки (например, при стерилизации) липид *A* высвобождается и, попадая в кровь пациента, может вызывать токсические явления: повышение температуры, вплоть до септического шока. Липид *A* обуславливает токсичность и **пирогенность** липополисахарида.

- При термической стерилизации ЛС м/о погибают, а их клеточные оболочки под воздействием высокой температуры разрушаются с образованием пирогенных веществ.
- Чем больше в исходном растворе содержание м/о, тем большее количество пирогенных веществ образуется в процессе стерилизации.

Физико-химические свойства пирогенных веществ

- растворимы в воде, нерастворимы в спирте и ацетоне;
- термостабильны. Разрушаются при нагревании в суховоздушных стерилизаторах при **250°C в течение 30 минут**, при воздействии пара под давлением при **120°C - в течение 2-5 часов**;
- изменение pH водного раствора практически не влияет на термолабильность пирогенов;
- чувствительны к воздействию окислителей: перекиси водорода и калия перманганата
- нелетучи и **He** перегоняются с водяным паром.

Депирогенизация растворов

ЛВ (удаление пирогенов из растворов ЛВ или разрушение их в растворе)

- Сопряжена с риском деструкции (разрушения) ЛВ;
- Основной способ исключения пирогенов из состава ЛС – *профилактический* – не допустить их образования в растворах (см. стандарты **GMP**).



ПРОИЗВОДСТВО ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Производство воды для инъекций

ГФ РБ (ЕС):

- Сырье – вода питьевая или вода очищенная.
- Методы: дистилляция.

■ ГФ США:

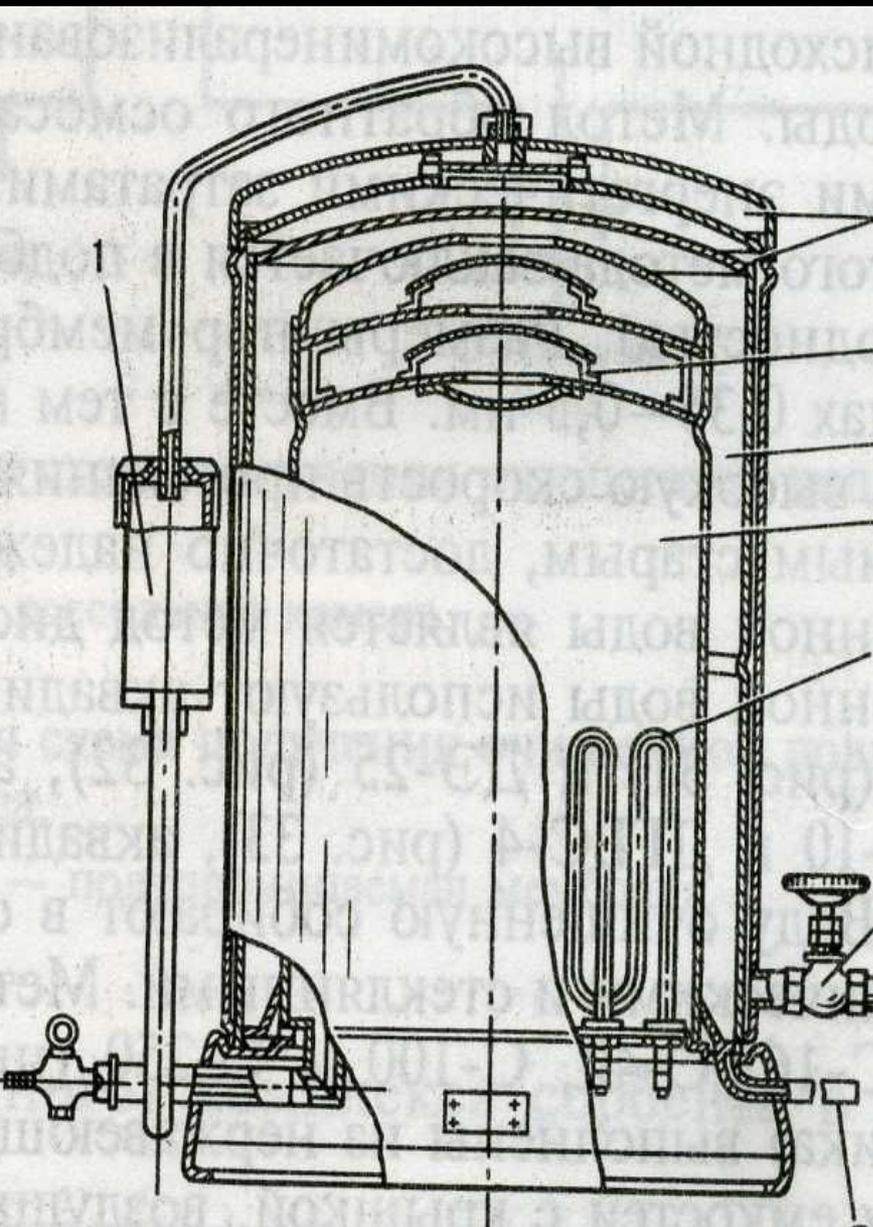
- Методы: дистилляция, обратный осмос

Физико-химические свойства пирогенных веществ

- растворимы в воде, нерастворимы в спирте и ацетоне;
- термостабильны. Разрушаются при нагревании в суховоздушных стерилизаторах при **250°C в течение 30 минут**, при воздействии пара под давлением при **120°C - в течение 2-5 часов**;
- изменение pH водного раствора практически не влияет на термолабильность пирогенов;
- чувствительны к воздействию окислителей: перекиси водорода и калия перманганата
- **нелетучи и не перегоняются с водяным паром.**

- 
- Загрязнение дистиллята пирогенными веществами происходит в результате переброса капель воды или переноса их струей пара в конденсатор – явление брызгоуноса.

Аквадистилляторы апирогенные



▪ Аптечные, лабораторные:
АА-1, А-10, АЭС-А4, АЭС-25.

Технич. решения, направл. на
снижение брызгоуноса:

- перфорированные отражательные экраны – сепараторы пара.
- Удаленное расположение паропровода от поверхности парообразования.
- Регулирование обогрева и обеспечение равномерного кипения воды.
- Предварит. обессоливание (уменьшает пенообразование и, след-но каплеобразование)

Промышл.
АПИРОГЕННЫЙ
термокомпрессионный дистилятор
«Вопаресе», Италия

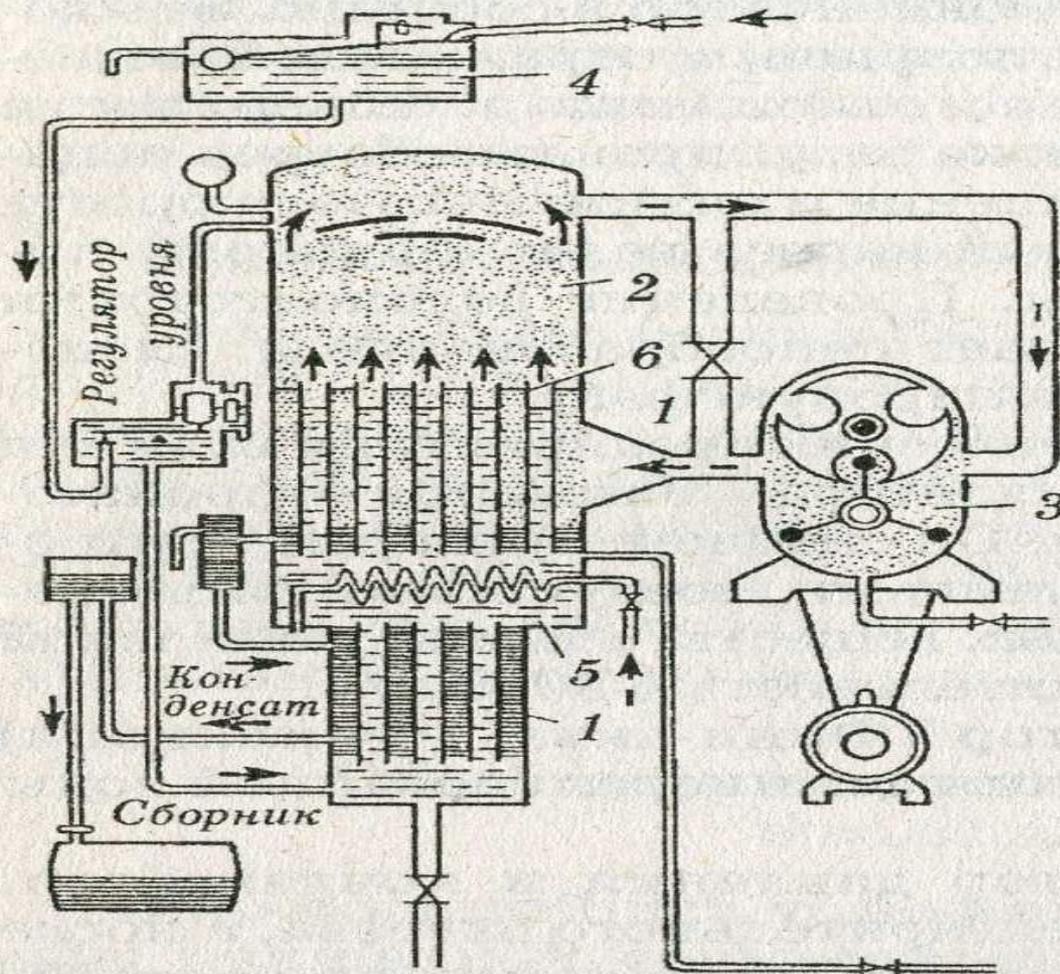


Рис.19.15. Принцип работы термокомпрессионного дистилятора:
1 — конденсатор-холодильник; 2 — паровое пространство; 3 — компрессор; 4 — регулятор давления; 5 — камера предварительного нагрева; 6 — трубки испарителя

Хранение воды для инъекций

GMP:

- В герметичном сосуде из инертного материала (стекло, н/ж сталь)
- При температуре от 5 до 10°C или более 85°C
- Непрерывная циркуляция



НЕВОДНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Дополнительные требования к неводным растворителям для инъекций:

- Температура кипения — более 100°C (необх. для обеспечения возможности проведения тепловой стерилизации),
- Вязкость и текучесть растворителей не должны препятствовать фильтрованию и наполнению ампул, а также инъекированию пациентов (**д. легко проходить через канал иглы шприца**)
- Химическая чистота и стабильность.
- Низкая токсичность. Должны относиться к группе **практически не токсичных** веществ (LD_{50} для крыс при подкожном введении 1501—4500 мг/кг) или **малотоксичных** (LD_{50} соответственно 151 —1500 мг/кг).

ГФ РБ: в технологии инъекционных растворов применяют масла миндальное, персиковое и оливковое квалификации (сорта) **«для инъекций»**

Требования ГФ РБ к маслам для инъекций:

- *Метод получения – холодное прессование*
- *отсутствие влаги*
- *отсутствие белка*
- *кислотное число не более **2,5***
- ***Низкая вязкость.** Для уменьшения вязкости доб. диэтиловый или этилгликолевый эфир*

Неводные растворители для парэнтеральных растворов

Эфиры простые и сложные:

- Заменители масел
 - *Этилолеат*
 - *Бензилбензоат*

Спирты одно- и многоатомные

- **Этанол (2 - 30 %)**- растворитель эризимины, конваллотоксина, строфантина К;
- Глицерин (до **30%**);
- Пропиленгликоль (до **60%**) р-ритель серд. гликозидов, антибиотиков и витаминов А и D
- ПЭГ 100-600

Диметилсульфоксид

- смешивается почти со всеми растворителями



ТРЕБОВАНИЯ К ЛВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫМ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ П/Э РАСТВОРОВ

Требования к ЛВ, предназначенным для изготовления п/э растворов

- ГФ или ИД – ГОСТ, хч, чда, ося.
- Для некоторых веществ ГФ предъявляет повышенные требования к чистоте - *сорт (квалификация) «для инъекций»*:
 - **натрия гидрокарбонат сорта д/и** содержит в 2 раза меньше примесей солей магния и кальция (0,05%), но даже это не позволяет получить растворы высокой концентрации без осадка, лучше использовать ГОСТ чда – сод.0,01% или хч – сод.0.005%,
 - **эуфиллин д/и** характеризуется повышенным содержанием этилендиамина 22% вместо 14%
 - **глюкоза и желатин д/и.** ГФ введено требование апиrogenности, так как они являются хорошей питательной средой для микроорганизмов и т.д. Если ЛВ не отвечает этому требованию, его подвергают очистке
 - И т.д.



ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ.

Общая схема

Растворение
ЛВ

изотонирование

стабилизация

введение
консервантов

Фильтрация

На
ампулирование

Особенности растворения

ЛВ

- В герметич. реакторах с неметаллич. стенками

При растворении:

- эуфиллина, CaCl_2 и др. солей кальция важно удалить CO_2 ;
- легкоокисляющихся ЛВ из р-ля удаляют O_2 ;

Растворитель кипятят **15** мин, охлаждают и насыщают стерильным инертным газом путем барботирования.

- Для соединений, подверженных декарбоксилированию, применяют CO_2 . Однако при этом снижается рН, что нежелательно при ампулировании р-ров ЛВ, гидролизующихся в кислой среде (натрия тиосульфата, кофеина бензоата натрия, эуфиллина, натрия бензоата и т.д.).
- Масляные р-ры ЛВ готовят при нагревании.



ФИЛЬТРАЦИЯ ПАРЭНТЕРАЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

Дополнительные требования к фильтрам для парэнтеральных растворов

- Должны обладать высокой механической прочностью (чтобы препятствовать выделению в фильтрат волокон и механических включений; противодействовать гидравлическим ударам)
- Должны выдерживать тепловую стерилизацию;
- Должны задерживать очень мелкие частицы и микроорганизмы;

Виды фильтрации в зависимости от размера удаляемых частиц:

Тонкая фильтрация
(часто как предфильтрация)

**Микрофиль-
рация**

Ультрафиль-рация

пирогенных
веществ, ВМС
и коллоидных
частиц,
размеры
которых в 10
раз больше
размера
молекул
растворенных
веществ
— от 0,1 до
100 мкм.
Перепре-
давливание
осуществле-
но —
процесс —
1—5 км.
(про-
ме-
мик-
ро-
м,
вир-
5:

Глубинные фильтры

Фильтрующий материал закреплен на внутреннем перфорированном цилиндре

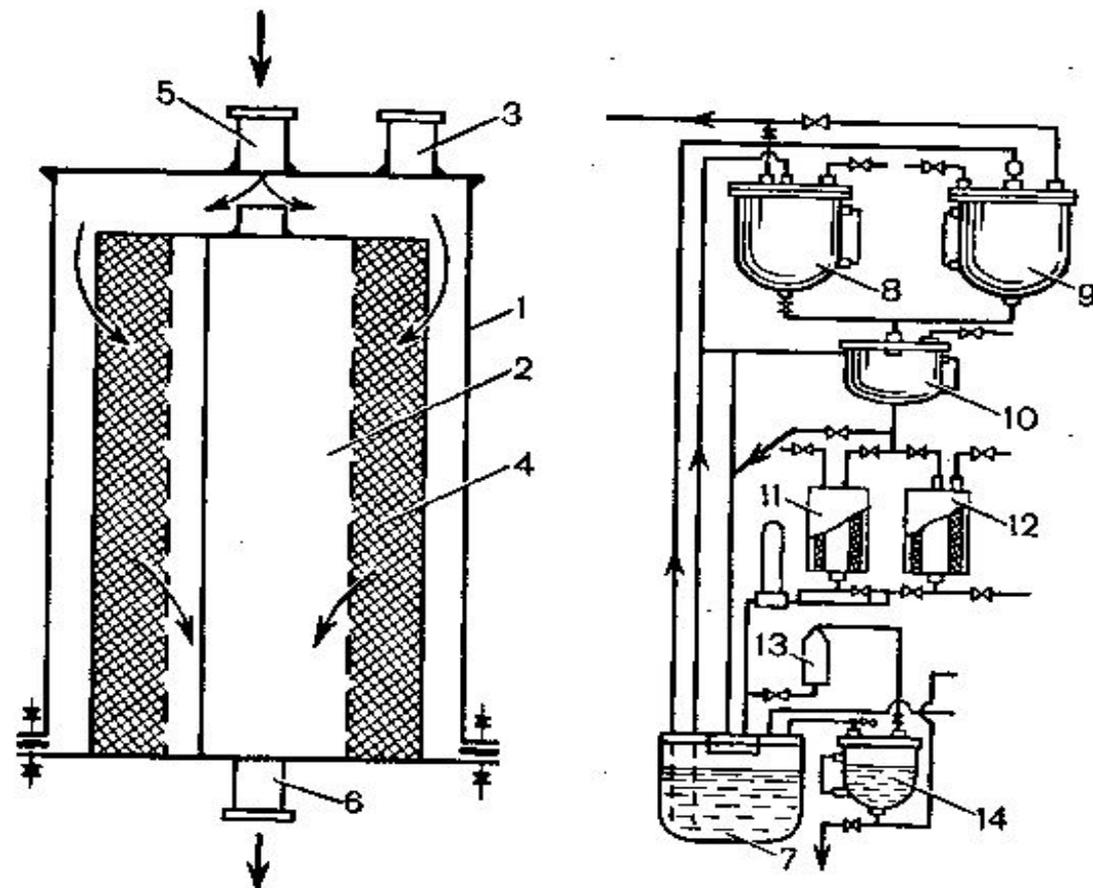


Рис. 13.15. Устройство фильтра ХНИХФИ.
1 — корпус; 2 — перфорированная труба; 3, 5, 6 — патрубки; 4 — фильтрующий материал; 7 — фильтруемый раствор; 8, 9, 10 — баки; 11, 12 — фильтры; 13 — сосуд для просмотра фильтрата; 14 — сборник фильтрата.

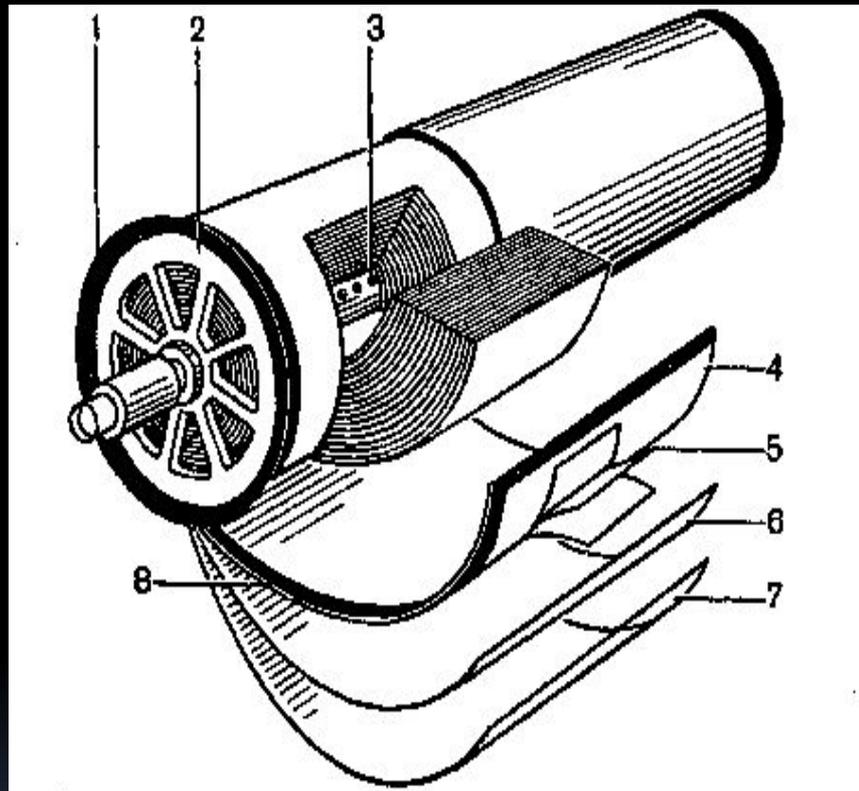
Для грубой предварит. фильтрации и тонкой фильтрации растворов.

Проблемы использования:

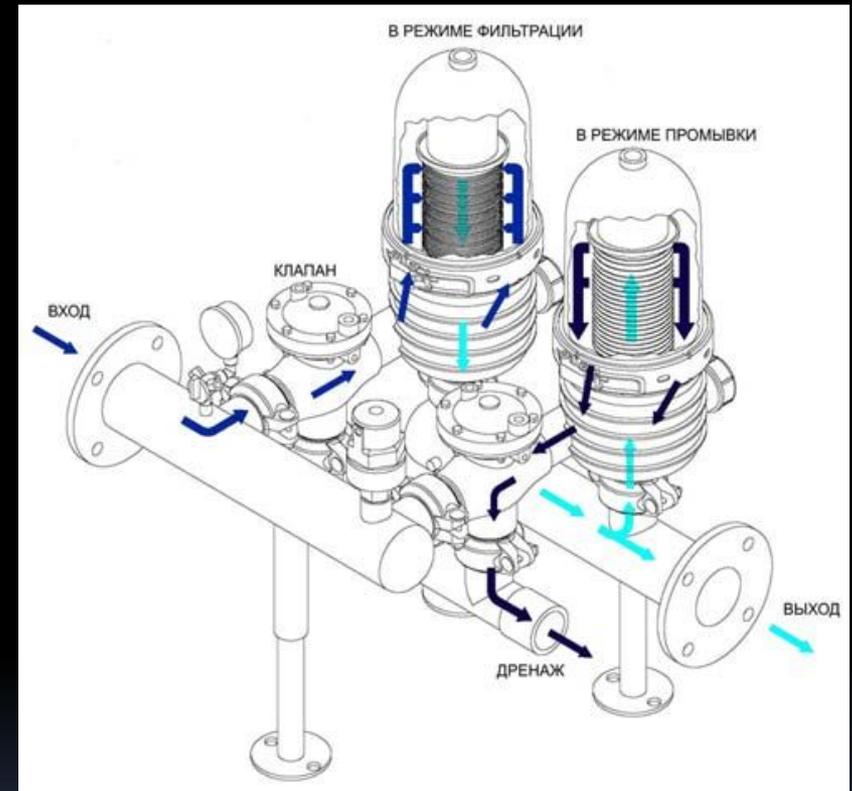
- большая поверхность адсорбции → потери ЛВ на фильтре,
- задержки в порах м/о → размножение.
- Эксплуатация - не более **8 ч.**

Мембранные фильтры

Фильтродержатели патронного типа



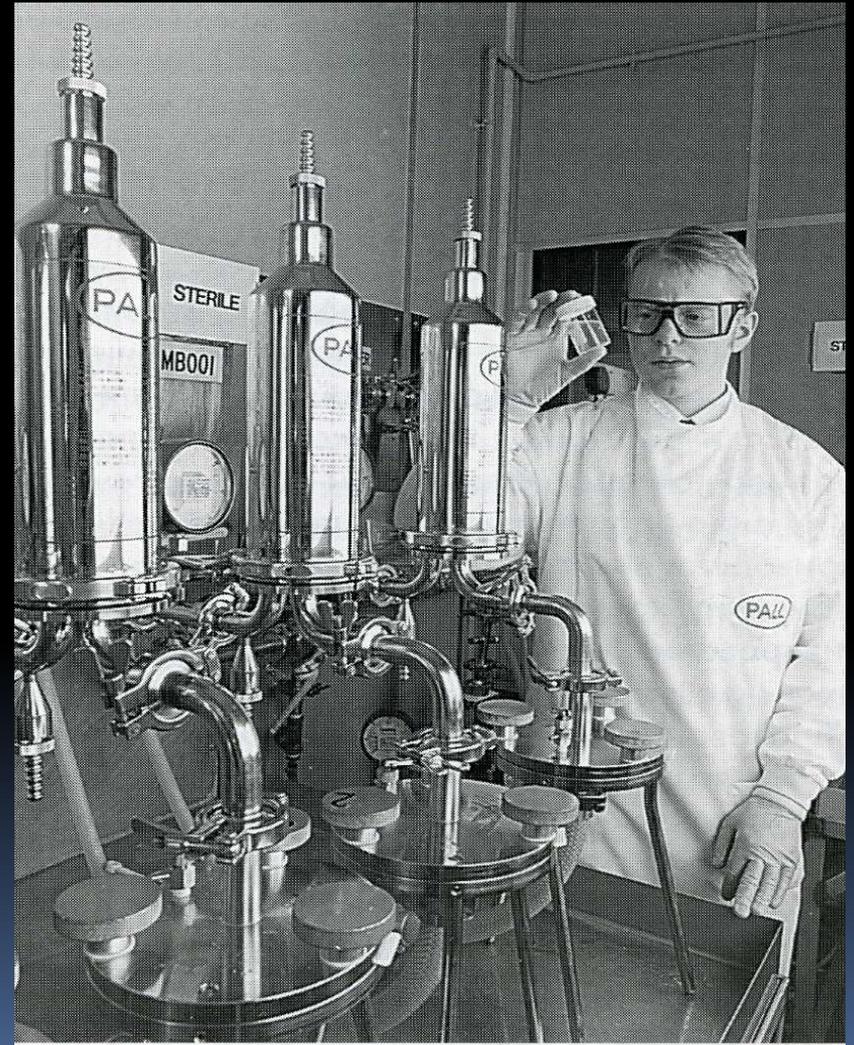
Фильтродержатели дисковые



Диаметр пор от 0,002 до 1 мкм. Фторопластовые устойчивы в растворах кислот, щелочей, и др. агрессивных средах.

Для тонкой и стерилизующей фильтрации растворов

Мембранная стерилизующая фильтрация. Дисковые фильтродержатели.



Мембранный фильтр, задерживающий вирусы



Рис. 1. Вид поверхностей УФ мембраны (слева) и мембраны «Вайросолв»

Контроль целостности мембраны и герметичности сборки фильтровальной установки

- **Тест «первого пузырька».** Проверяют минимальное давление, необх. для возникновения *первого пузырька* с обратной стороны фильтрующей мембраны. Требуемое для этого давление указывается в паспорте мембран. **Выполняют после сборки фильтровальной установки до фильтрации и после фильтрации.**
- **Фильтрация суспензий *Pseudomonas diminuta*** (один из микроорганизмов с наименьшим размером, около 0,27 мкм).

АМПУЛИРОВАНИЕ

после проведения контроля качества
фильтрата

ОПЕРАЦИИ АМПУЛИРОВАНИЯ:

- наполнение ампул раствором,
- запайка и проверка ее качества,
- стерилизация,
- бракераж,
- маркировка и упаковка