Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов   
медицинский университет»

Кафедра фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

Утверждено на заседании кафедры

фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

протокол № \_\_ от \_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_ г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ОБУЧАЮЩИМСЯ

для лабораторного занятия

по промышленной технологии лекарственных средств

специальности 1 -79 01 08 «Фармация»

4 курс, фармацевтический факультет

дневная форма получения высшего образования

**Тема занятия:** Производство ампулированных растворов. Комплексная механизация и автоматизация ампульного производства. Оценка качества растворов для инъекций в ампулах. (Занятие 1).

**Продолжительность:** 4 часа

Составители:

О.М. Хишова, заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор

Витебск, 2024 г.

**Мотивационная характеристика необходимости изучения темы**

**Цели и задачи занятия:**

**Обучающие цели:**

1. Научить студентов готовить растворы для инъекций в ампулах, очищать растворы от механических примесей, заполнять, запаивать и стерилизовать растворы для инъекций в ампулах.
2. Научить студентов составлять технологическую схему производства ампулированных растворов.

**Развивающие цели:** Формирование у студентов внимательности, наблюдательности при рассмотрении вопросов занятия и при отработке практических навыков.

**Воспитательные цели**: Формирование у студентов ответственности за порученное дело, аккуратности в выполнение практической части занятия, исполнительности, добросовестности, понимания значимости профессии.

В ходе изучения темы учебного занятия обучающийся должен

**изучить:**

основные понятия: определение «чистые» помещения и их классификация на классы чистоты, подготовка помещений, оборудования, персонала, воздуха, подготовка фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, требования к фармацевтическим субстанциям для стерильной продукции, стерилизация, термическая, химическая, механическая, радиационная стерилизация, фильтрование, инъекции, ампулы, технологический процесс, технологические стадии, технологические операции;

вопросы промышленного производства и контроля качества растворов для инъекций в ампулах;

технологическое оборудование, применяемое для производства растворов для инъекций в ампулах.

**научиться:**

проводить стандартизацию полученных растворов для инъекций в ампулах и их оформление к реализации.

**отработать:**

навыки составления технологических схем производства растворов для инъекций в ампулах.

**Практические навыки, формируемые при проведении занятия, в том числе с использованием симуляционных технологий обучения:**

1. Практический навык: составление технологических схем производства растворов для инъекций в ампулах.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на организацию производства растворов для инъекций в ампулах на фармацевтических предприятиях и контроль качества. Особенности фильтрации растворов для инъекций в ампулах. Подготовка ампул к наполнению: резка ампул и укладка в кассеты, мойка и сушка ампул. Изучить способы наполнения ампул растворами и их сравнительная характеристика, запайка ампул и проверка на герметичность.

***Технология растворов для инъекций.***

Технология инъекционных ЛС – сложное многостадийное производство, включающее как основные, так и вспомогательные технологические стадии.

Приготовление водных растворов для инъекций проводят массо-объемным способом, с использованием герметически закрываемых реакторов, снабженных рубашкой и перемешивающим устройством. В тех случаях, когда плотность растворителя значительно отличается от плотности воды, используют весовой метод, при котором и действующее вещество, и растворитель берут по массе.

Стадия приготовления раствора включает следующие операции: растворение, изотонирование, стабилизация, введение консервантов, фильтрование.

***Технологическая схема производства растворов в ампулах.***

**Водоподготовка** Кт, Кх, Кмк

|  |  |
| --- | --- |
| **ВР 1: Подготовка помещений, оборудования, персонала, воздуха**  Кт, Кх, Кмк  **ВР. 2. Подготовка фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, фильтров**  Кт, Кх, Кмк | ВР 1.1: Подготовка помещений.  ВР 1.2: Подготовка оборудования  ВР 1.3: Подготовка персонала  ВР 1.4: Подготовка воздуха  ВР. 2.1. Отвешивание фармацевтических субстанций  и вспомогательных веществ (стабилизаторы, консерванты) |
| **ТП 1. Приготовление и фильтрация раствора**  Кт, Кх  **потери** | ТП 1.1. Растворение действующих веществ (изотонирование, стабилизация, введение вспомогательных веществ).  ТП 1.2. Фильтрование раствора |
| **ТП 2. Ампулирование раствора**  Кт, Кх  **потери** | ТП 2.1. Резка ампул  ТП 2.2. Укладка ампул в кассеты  ТП. 2.3. Мойка, сушка, наполнение  и запайка ампул |
| **ТП 3. Стерилизация и проверка на герметичность** Кт, Кх , Кмк  **Потери** | ТП 3.1. Стерилизация.  ТП 3.2. Проверка герметичности. |
| **ТП 4. Просмотр ампул**  Кт,  **потери** |  |
|  |  |
| **УМО.1. Маркирование и упаковывание ампул**  Кт, Кх , Кмк УМО.1.1. Маркирование ампул  УМО. 1.2. Упаковывание ампул  **на склад** | |

**Таблица 1 - Нормы наполнения ампул и флаконов.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Номинальный объем, мл | Объем заполнения, мл | | Количество сосудов для контроля |
| Раствор | |
| невязкие | Вязкие |
| 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 |
| Более 50,0 | Не более 2 % номинального объема | Не более номинального объема |  |

**Таблица 2 – Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты**

|  |  |
| --- | --- |
| **Класс** | Примеры операций для продукции, подвергаемой конечной стерилизации (см. пункты 28–0 настоящего приложения) |
| **А** | Фасование продукции, которая не должна подвергаться риску контаминации |
| **С** | Приготовление растворов, которые не должны подвергаться контаминации. Фасование продукции |
| **D** | Приготовление растворов и подготовка первичной упаковки, материалов для последующего фасования |
|  |  |
| **Класс** | Примеры операций для приготовления в асептических условиях (см. пункты 31–5 настоящего приложения) |
| **А** | Приготовление и фасование в асептических условиях |
| **С** | Приготовление растворов, подлежащих фильтрации |
| **D** | Операции с первичной упаковки и материалами после мойки |

При выполнении операций в асептических условиях необходимо проводить микробиологический мониторинг с использованием таких методов, как седиментация на чашки, отбор проб из объема воздуха и с поверхностей (например, с помощью смывов и контактных пластин). Необходимо, чтобы методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не наносили вреда защите зоны. Результаты мониторинга должны учитываться при проведении обзора протоколов серии для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После выполнения критических операций необходимо проводить контроль поверхностей и персонала. Следует также дополнительно осуществлять микробиологический контроль, когда не проводятся технологические операции, например, после валидации систем, очистки и дезинфекции.

**Технологический процесс**

На всех стадиях производства, в том числе на стадиях, предшествующих стерилизации, необходимо принимать меры, сводящие к минимуму контаминацию.

Не допускается приготовление ЛС микробиологического происхождения или наполнение ими в зонах, используемых для производства других ЛС.

При валидации асептического процесса следует проводить его имитацию с использованием питательной среды (наполнение средами). Питательную среду следует выбирать с учетом лекарственной формы, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности этой питательной среды для стерилизации.

Имитация процесса должна как можно более полно отражать текущий процесс асептического производства и включать в себя все критические стадии технологического процесса. Также следует учитывать различные воздействия на данный технологический процесс, которые возникают во время обычного производства, а также ситуации "наихудшего случая".

При первичной валидации имитация процесса должна включать три последовательных удовлетворительных имитирующих испытаний для каждой смены операторов. В дальнейшем их следует повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в системе вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC), в оборудовании, процессе или количестве смен. Как правило, моделирующие процесс испытания следует повторять дважды в год для каждой смены операторов и каждого процесса.

Число первичных упаковок, предназначенных для фасования питательных сред должно быть достаточным для получения достоверной оценки. Для небольших серий число первичных упаковок для наполнения питательными средами должно, как минимум, соответствовать размеру серии продукции. Испытания проводятся с целью проверки отсутствия роста микроорганизмов во всех упаковках, однако можно применять следующие нормы:

если наполняли менее 5000 единиц, не должно быть ни одной контаминированной единицы;

если наполняли от 5000 до 10000 единиц:

а) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования с рассмотрением повторного фасования питательных сред;

b) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования;

если наполняли более 10000 единиц:

а) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования причин;

b) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования.

При любом количестве первичных упаковок с питательной средой периодические случаи микробной контаминации могут указывать на контаминацию с низким уровнем загрязнения, что должно быть расследовано. При обнаружении значительной микробной контаминации расследование должно включать изучение потенциального влияния на стерильность серий, произведенных после проведения последнего успешного испытания с наполнением питательными средами.

Проведение любой валидации не должно создавать риска для технологических процессов.

Источники водоснабжения, оборудование для подготовки воды и полученная вода подлежат регулярному контролю на наличие химических и биологических загрязнений и, в необходимых случаях, на эндотоксины. Должна быть организована система документирования результатов контроля и любых предпринимаемых действий.

В чистых зонах, особенно в ходе технологического процесса в асептических условиях, деятельность персонала должна быть минимальной, а его передвижение методическим и контролируемым во избежание избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного повышенной двигательной активностью персонала. Учитывая специфику применяемой технологической одежды, следует обеспечить персоналу комфортные условия по температуре и влажности.

Микробная контаминация исходного сырья и материалов должна быть минимальной. Спецификации на них должны содержать требования в отношении микробиологической чистоты, если необходимость этого была установлена в процессе мониторинга.

В чистых зонах использование контейнеров (упаковок) и материалов, от которых возможно отделение волокон, должно быть минимальным.

Следует принимать меры по предотвращению загрязнения готовой продукции частицами.

По окончании процесса очистки компонентов первичных упаковок, контейнеров (емкостей) и оборудования с ними необходимо обеспечить условия, исключающие их повторную контаминацию.

Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов первичных упаковок, контейнеров (емкостей) и оборудования, а также между их стерилизацией и последующим использованием должны быть минимальными и иметь ограничения по времени в соответствии с условиями хранения.

Время между началом приготовления растворов и их стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть минимальным. Необходимо установить максимально допустимое время для каждого вида продукции с учетом ее состава и установленного порядка хранения.

Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной нагрузки. Должны быть установлены допустимые пределы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной нагрузки следует количественно определять для каждой серии как продукции, наполнение которой проводилось в асептических условиях, так и продукции, подвергаемой конечной стерилизации. Если для лекарственных средств, подвергаемых конечной стерилизации, установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной нагрузки можно контролировать только через соответствующие интервалы времени, предусмотренные в графике. В случае систем выпуска по параметрам количественное определение уровня микробной нагрузки следует проводить для каждой серии и рассматривать как испытание в процессе производства. При необходимости следует контролировать уровень эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, необходимо подвергать стерилизующей фильтрации, по возможности, непосредственно перед фасованием.

Компоненты первичной упаковки, контейнеры (емкости), оборудование и любые другие предметы, используемые в чистой зоне, особенно при работе в асептических условиях должны стерилизоваться и передаваться через вмонтированный в стену проходной стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию. Негорючие газы должны проходить через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

Эффективность любого нового процесса должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с планом, учитывая эксплуатационные характеристики оборудования, а также при любых значительных изменениях в процессе или оборудовании.

**Стерилизация**

Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание следует уделять, если выбранный способ стерилизации не описан в Государственной Фармакопее Республики Беларусь или другой соответствующей фармакопее или, если он используется для продукции, которая не является простым водным или масляным раствором. При возможности, термическая стерилизация должна быть способом выбора. Во всех случаях процесс стерилизации должен соответствовать регистрационному досье.

Перед выбором любого процесса стерилизации необходимо продемонстрировать с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения необходимых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через установленные планом промежутки, но не реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Необходимо хранить протоколы с результатами испытаний.

Процесс стерилизации должен обеспечивать эффективность стерилизации всего объема загрузки.

Для всех процессов стерилизации необходимо разработать способы (схемы) загрузки и провести их валидацию.

Применение биологических индикаторов следует рассматривать только как дополнительный метод контроля стерилизации. Биологические индикаторы должны храниться и использоваться согласно инструкциям изготовителя, а их качество должно контролироваться с помощью методов позитивного контроля. При использовании биологических индикаторов следует предусмотреть меры, исключающие микробную контаминацию от самих биологических индикаторов.

Должны быть четкие способы разделения непростерилизованной продукции и продукции, прошедшей стерилизацию. Каждая корзина, лоток или другая тара для продукции или компонентов (первичных упаковок) должны иметь четкую маркировку, содержащую следующие сведения: название материала, номер его серии, данные о прохождении стерилизации. Индикаторы, такие как автоклавная лента, при необходимости, могут быть использованы для информирования, что серия (или часть серии) подверглась процессу стерилизации, однако они не дают достоверного подтверждения действительно ли серия (или часть серии) стерильна.

Для каждого цикла стерилизации необходимо оформлять протоколы. Они должны быть утверждены как часть документации при выдаче разрешения на выпуск серии.

**Термическая стерилизация**

Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан в виде диаграммы в координатах время-температура в достаточно большом масштабе или быть зарегистрирован с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую правильность и точность. Место расположения температурных датчиков, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено вовремя валидации и в случае необходимости также проверено с помощью другого независимого температурного датчика, расположенного в том же месте.

Допускается использовать химические или биологические индикаторы, но они не должны заменять физические измерения.

До начала отсчета времени продолжительности стерилизации должно быть предусмотрено достаточное время, обеспечивающее достижение требуемой температуры во всем объеме загрузки. Это время должно определяться для каждого вида загрузки отдельно.

После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, должны быть простерилизованы, за исключением тех случаев, когда возможность использования негерметичных упаковок исключена и приведены соответствующие доказательства.

**Стерилизация паром**

При стерилизации паром следует контролировать температуру и давление. Как правило, средства управления должны быть независимы от средств контроля и записывающих устройств. При использовании для этих целей автоматизированных систем управления и контроля они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать соблюдение требований к критическому процессу. Нарушения в цикле стерилизации должны регистрироваться системой контроля и находиться под надзором оператора. В ходе процесса стерилизации показания независимого датчика температуры следует постоянно сверять с показаниями диаграммы записывающего устройства. Для стерилизаторов, оборудованных стоком на дне камеры, также может возникнуть необходимость регистрировать температуру в этой точке в течение всего периода стерилизации. Если цикл стерилизации включает фазу вакуумирования, необходимо регулярно проводить проверку камеры на герметичность.

Стерилизуемые предметы, не находящиеся в герметичных упаковках, должны быть завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторную контаминацию этих предметов после стерилизации. Необходимо обеспечить контакт всех частей загрузки со стерилизующим агентом при заданных температуре и времени.

Для стерилизации должен использоваться пар соответствующего качества, не содержащий примесей в таком количестве, при котором может произойти контаминация продукции или оборудования.

**Сухожаровая стерилизация**

При сухожаровой стерилизации должны быть предусмотрены циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения попадания внутрь нее нестерильного воздуха.

Весь подаваемый воздух должен быть пропущен через фильтры высокой эффективности (типа НЕРА).

Если этот процесс предназначен также для устранения пирогенов, то при валидации, должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

**Радиационная стерилизация**

Радиационная стерилизация используется, главным образом, для стерилизации чувствительных к нагреванию материалов и продукции. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к ионизирующему излучению. В связи с этим, этот метод допускается только при экспериментальном подтверждении отсутствия его вредного влияния на продукцию. Облучение ультрафиолетовым излучением, как правило, не является приемлемым методом стерилизации.

Во время процесса стерилизации должна измеряться поглощенная доза ионизирующего излучения. Для этого следует использовать дозиметры, показания которых не зависят от используемой интенсивности излучения, но которые обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенную стерилизуемой продукцией. Дозиметры должны быть размещены среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком расстоянии друг от друга, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах, подвергаемых облучению. Показания дозиметров необходимо снимать на протяжении короткого отрезка времени по окончании облучения.

Для дополнительного контроля могут быть использованы биологические индикаторы.

Процедуры валидации должны гарантировать, что учтено влияние разной плотности укладки стерилизуемой продукции.

Процедуры обращения с материалами должны предотвращать перепутывание между облученными и необлученными материалами. На каждой упаковке также должен быть чувствительный к излучению цветовой индикатор для того, чтобы отличить облученные упаковки от необлученных.

Суммарная поглощенная доза излучения должна быть набрана в течение определенного промежутка времени, отведенного на процесс стерилизации.

**Стерилизация оксидом этилена**

Этот метод может быть использован только тогда, когда невозможно использование другого способа. Вовремя валидации процесса должно быть доказано, что отсутствует повреждающее влияние на продукцию, а предусмотренные для дегазации условия и время таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в установленных пределах, приемлемых для данного типа продукции или материала.

Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микроорганизмами; необходимо принять меры предосторожности, которые устраняют возможность проникновения микроорганизмов в материал (например, в кристаллы или лиофилизированный белок). Вид и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

Температура и влажность материалов перед обработкой газом следует привести в соответствие с требованиями процесса. Необходимое для этого время перед стерилизацией должно быть минимальным.

Каждый цикл стерилизации следует контролировать с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке.

Полученная при этом информация должна быть включена в протокол на серию готовой продукции.

Для каждого цикла стерилизации должны быть составлены протоколы с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации и общего количества использованного газа. Давление и температуру следует регистрировать на протяжении всего цикла на диаграмме. Этот (эти) протокол(ы) должен(ны) включаться в протокол на серию готовой продукции как его составная часть.

После окончания стерилизации продукцию следует хранить под контролем в условиях вентиляции в целях обеспечения снижения содержания остаточного газа и продуктов реакции до установленного предела. Этот процесс должен пройти валидацию.

**Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в первичной упаковке**

Проведение стерилизующей фильтрации не является достаточным условием стерилизации, если возможна стерилизация продукции в первичной упаковке. Метод стерилизации паром является предпочтительным. Если стерилизация продукта в первичной упаковке невозможна, то перед наполнением растворов или жидкостей в предварительно стерилизованную первичную упаковку их следует пропускать через стерильные фильтры с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через фильтры с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов. Такие фильтры могут задерживать большую часть бактерий или плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. По возможности процесс фильтрации следует дополнять термической обработкой определенной степени.

В связи с тем, что при стерилизующей фильтрации существует потенциальный дополнительный риск контаминации продукции по сравнению с другими способами стерилизации непосредственно перед наполнением целесообразно проводить повторную фильтрацию через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту наполнения (фасования).

Следует использовать фильтры с минимальным отделением волокон.

Целостность стерилизующего фильтра должна быть проверена перед применением и подтверждена сразу же после использования соответствующим методом, таким как «точка пузырька», методом диффузионного потока или испытанием под давлением. При валидации следует установить время, необходимое для фильтрации известного объема нерасфасованного раствора, и разницу в давлении по разные стороны фильтра. Любые существенные отклонения от этих параметров во время производства следует записывать и исследовать. Результаты таких проверок должны быть внесены в протокол на серию продукции. Сразу после использования следует подтверждать целостность критических газовых и воздушных фильтров. Целостность других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие промежутки времени.

Не допускается использовать один и тот же фильтр в течение более одного рабочего дня, за исключением случаев, когда более длительное его использование подтверждено валидацией.

Фильтр не должен оказывать влияния на продукцию, задерживая ее ингредиенты или выделяя в нее какие-либо вещества.

**Окончание процесса производства стерильной продукции**

Частично укупоренные флаконы после завершения лиофильного высушивания должны находиться в зоне класса A до их полного укупоривания пробкой.

Контейнеры (первичные упаковки) должны быть укупорены соответствующими способами, которые прошли валидацию. При использовании метода запайки, например, стеклянных ампул или ампул из полимерных материалов, вся продукция подлежат 100 % контролю на целостность. Проверка целостности других первичных упаковок должна осуществляться согласно соответствующим методикам и процедурам.

Система укупорки флаконов, наполненных в асептических условиях, не является целостной до тех пор, пока алюминиевая крышка (колпачок) не будет обжата (обкатана) на укупоренном пробкой флаконе. То есть, обжим крышки необходимо осуществлять сразу, насколько это возможно, после укупорки пробкой.

Поскольку оборудование, используемое для обжима крышек (колпачков) на флаконах, может быть источником большого количества механических частиц, его необходимо размещать отдельно и обеспечить системой вытяжной вентиляции воздуха.

Обжим крышек (колпачков) на флаконах может осуществляться в асептических условиях с применением простерилизованных крышек (колпачков) или в условиях чистого помещения вне асептической зоны. В данном случае, флаконы должны находиться в зоне класса А, и в дальнейшем закупоренные пробками флаконы должны быть защищены путем подачи чистого воздуха класса А, пока на них не будут обжаты крышки (колпачки).

Флаконы без пробок, или со смещенной пробкой, следует удалить до обжима крышек (колпачков). Если при обжиме крышек (колпачков) требуется вмешательство работника, следует предпринять меры для исключения непосредственного контакта с флаконами и минимизации микробной контаминации.

Для обеспечения необходимых условий и сведения к минимуму непосредственного вмешательства человека в операцию обжима крышек может быть целесообразным использование ограничивающих доступ барьеров и изоляторов.

Контейнеры (первичные упаковки), укупоренные под вакуумом, должны проверяться на сохранение вакуума после с установленной периодичностью по времени.

Первичные упаковки с продукцией для парентерального введения необходимо поштучно контролировать на отсутствие посторонних включений или других несоответствий. Визуальный контроль следует проводить при установленных и контролируемых уровнях освещенности и фоне рабочего поля.

Персонал, осуществляющий визуальный контроль, должен регулярно проходить проверку зрения (если работники используют очки, то проверка зрения проводится в очках). При выполнении такого вида контроля следует организовывать частые перерывы в работе персонала. Если используются другие методы контроля, то процесс должен пройти валидацию, а состояние оборудования необходимо периодически проверять. Результаты визуального контроля необходимо протоколировать.

**Контроль качества**

Испытание готовой продукции на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в последовательности мер, гарантирующих ее стерильность. Необходимо обеспечить валидацию испытание на стерильность для каждого вида продукции.

В случаях, когда выдача разрешения на выпуск осуществляется по параметрам производственного процесса, особое внимание должно быть уделено его валидации и контролю всего технологического процесса.

Образцы, отобранные для проведения испытания на стерильность, должны быть репрезентативными для всей серии, в особенности необходимо отбирать образцы из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, например,

а) для продукции, фасование которой осуществлялось в асептических условиях, образцы должны включать контейнеры (первичные упаковки), наполнение которых происходило в начале и в конце производства серии, а также после любого значительного вмешательства в технологический процесс производства;

b) для продукции, подвергнутой термической стерилизации в первичной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально самых холодных частей загрузки стерилизатора.

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Технологическая схема производства растворов для инъекций в ампулах в промышленных условиях.
2. Наполнение ампул. Вакуумный (в том числе пароконденсационный) и шприцевой способы. Их особенности и недостатки. Аппараты для наполнения.
3. Запайка ампул. Автоматы для запайки. Контроль качества запайки.
4. Способы стерилизации инъекционных растворов в ампулах, флаконах, шприц-тюбиках. Термические методы стерилизации. Химические методы стерилизации. Стерилизация фильтрованием. Радиационные методы стерилизации.
5. Контроль чистоты инъекционных растворов. Возможность объективного автоматического контроля чистоты инъекционных растворов в ампулах.

Практическая часть

1. Приготовить 10 ампул по 2 мл 0,25 % раствора новокаина для инъекций.

2. Приготовить 10 ампул по 5 мл 20 % раствора магния сульфата для инъекций.

3. Провести контроль качества наполненных ампул.

4. Начертить технологическую схему производства растворов для инъекций в ампулах.

5. Обобщить результаты работы и выводы записать в протокол.

***Приготовление растворов для инъекций.***

*Раствор новокаина 0,25 %, 0,5 %, 1 %, 2 % для инъекций.*

*Solutio Novocaini 0,25 %, 0,5 %, 1 %, 2 % pro injectionibus.*

Состав:

Новокаина (прокаина гидрохлорида)

(ГФ РБ II, Т.2, с. 836) 2,5 г, 5 г, 10 г или 20 г.

Раствора хлористоводородной кислоты 0,1М до рН 3,8-4,5

(Ф РБ II, Т.2, с. 836).

Воды для инъекций (ГФ РБ II, Т.2, с.305) до 1 л.

Характеристика готового продукта:

Прозрачная бесцветная жидкость, рН 3,8-4,5. В 1 мл лекарственного средства должно быть 0,00248-0,00258 г (0,25% раствор);0,00485-0,00515 (0,5% раствор); 0,0097-0,0103 (1% раствор); 0,0194-0,0206 (2% раствор) новокаина.

Упаковка:

Выпускается в ампулах по 1, 2, 5, 10 мл, по 5 или 10 штук в пачках или в контурных ячейковых упаковках. По 1 или 2 контурных ячейковых упаковки в пачке.

Хранение: В защищенном от света месте, при температуре не выше 250С.

Фармакотерапевтическая группа. Местные анестетики

Применение: для местной анестезии.

**Характеристика исходного сырья**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| НПА | Техническое или торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, Т.2, с. 836 | Прокаина гидрохлорид | Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 2-диэтиламиноэтил-4-аминобензоата гидрохлорида в пересчете на сухое вещество | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, Т.2, с. 1072 | Хлористоводородная кислота разведенная | Содержит не менее 9,5% (м/м) и не более 10,5% 9м/м) HCl (М.м. 36,46) | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, Т.2, с.305 | Вода для инъекций | Прозрачная, бесцветная жидкость, рН 5,0-7,0 апирогенная | по ГФ РБ |

Описание технологического процесса.

Рассчитанное количество новокаина вносят в стерильную мерную колбу вместимостью 25 или 50 мл, растворяют в двойном объеме воды для инъекций, прибавляют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты до рН 3,8-4,5 и доводят водой для инъекций до требуемого объема. Раствор тщательно перемешивают и фильтруют через фильтр-грибок с помощью вакуум-насоса или через мембранный фильтр. Чистота профильтрованного раствора проверяется визуально. После стандартизации профильтрованный раствор помещают в ампулы, вместимостью 2 мл шприцевым способом.

Ампулы запаивают методом оплавления или оттяжки капилляра. Стерилизуют в автоклаве при 120 °С в течение 8 мин. Проверяют качество запайки ампул после стерилизации с помощью раствора метиленового синего.

Производят контроль наполненных простерилизованных ампул.

Анализ готового продукта: В соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь.

Количественное определение: нитритометрический метод. В 1 мл лекарственного средства должно быть 0,00248-0,00258 г новокаина, что соответствует 0,25 % раствору.

В целях ускорения работы в условиях лабораторного практикума количественное содержание новокаина определяют по показателю преломления.

*Раствор магния сульфата 20 % для инъекций в ампулах.*

*Solutio Magnesii sulfatis 20 % pro injectionibus*

Состав:

Магния сульфата (ГФ РБ II, Т.2, с.631) 200 г

Воды для инъекций (ГФ РБ II, Т.2, с.305) до 1 л.

Характеристика готового продукта: прозрачная бесцветная жидкость, рН 6,2-8,0. В 1 мл лекарственного средства должно быть 0,194-0,206 г магния сульфата.

Упаковка: выпускается в ампулах по 5, 10, 20 и 30 мл в картонных или полимерных коробках.

Фармакотерапевтическая группа.Плазмозамещающие и перфузионные растворы. Добавки к растворам для внутривенного введения. Электролиты.

Хранение: При температуре не выше 25 0С. Хранить в недоступном для детей месте.

Применение: При парентеральном введении оказывает седативное, снотворное, общеанестезирующее, противосудорожное, антиаритмическое, гипотензивное, спазмолитическое действие.

**Характеристика исходного сырья**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| НПА | Техническое или торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, Т.2, с.631 | Магния сульфат гептагидрат MgSO4·7H2O | Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% MgSO4 в пересчете на сухое вещество. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, Т.2, с.305 | Вода для инъекций | Прозрачная, бесцветная жидкость, рН 5,0-7,0 апирогенная. | по ГФ РБ |

Лекарственное средство, применяемое для инъекций, не должно содержать марганца.

Описание технологического процесса.

Рассчитанное количество магния сульфата гептагидрата вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в двойном объеме воды для инъекций, доводят водой для инъекций до нужного объема. Раствор тщательно перемешивают и фильтруют. После стандартизации раствором наполняют ампулы.

Наполнение ампул, запайка ампул, стерилизация - см. технологию производства раствора новокаина

Анализ готового продукта:

Подлинность: лекарственное средство дает характерные реакции на магний и на сульфаты.

Количественное определение: трилонометрический метод.

5 мл препарата помещают в мерную колбу емкостью 250 мл и доливают водой до метки. 50 мл этого раствора переносят в коническую емкостью 250 мл, прибавляют 20 мл воды, 5 мл аммиачного буферного раствора 6-8 капель раствора кислотного хром черного. Титруют при энергичном помешивании 0,05 молярным раствором натрия эдетата (трилона Б) до синего окрашивания.

1 мл 0,05 мол раствора натрия эдетата (трилона Б) соответсвует 0,01232 г сульфата магния, которого в 1 мл препарата должно быть 0,194-0,206 г или 0,243-0,258 г.



где *С* – процентное содержание вещества (%);

*Т* – титр раствора определяемого вещества (г);

*Vт.р –* объем титрованного раствора, затраченного на определение (мл);

*W* – объем разведенного исследуемого раствора (мл);

*a1* – объем, взятый для анализа (мл);

*a2* – количество разбавленного раствора, взятого на титрование (мл).

**Задания и вопросы для контроля усвоения темы**

1. Дать определение «чистые» помещения (зоны).
2. Классификация «чистых» помещений (зон) на классы чистоты.
3. Перечислить основные технологические стадии производства растворов для инъекций в ампулах с указанием видов контроля на каждой технологической стадии.
4. Подготовка фармацевтических субстанций для получения растворов для инъекций в ампулах.
5. Перечислить особенности конструкции установок для фильтрации растворов.
6. Перечислить способы внутренней мойки ампул, их сравнительная характеристика.
7. Перечислить способы наполнения ампул растворами, их сравнительная характеристика.
8. Способы стерилизации растворов для инъекций в ампулах – паром под давлением и фильтрующая стерилизация.
9. Указать режимы стерилизации паром под давлением растворов для инъекций в ампулах.
10. Дать характеристику мембранным фильтрам.

**Литература**

**Основная:**

* + - 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. –1220с.
      2. Государственная фармакопея Республики Беларусь в 2 т. Т.2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368с.
      3. Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств / В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 567с.
      4. ТКП 030 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 216с.
      5. Хишова, О.М. Руководство для выполнения курсовых работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск: ВГМУ, 2016. – 128с.
      6. Хишова, О. М. Руководство для выполнения лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск, ВГМУ, 2020. – 314с.
      7. Хишова, О. М. Практическое руководство по выполнению лабораторных работ по фармацевтической технологии промышленного производства лекарственных средств для студентов 5 курса заочного отделения / О. М. Хишова – Витебск, 2012. – 182с.
      8. Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

**Дополнительная:**

* + - 1. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
      2. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
      3. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472с.

Зав. кафедрой фармацевтических технологий

с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова