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:** Характеристика лекарственных средств для парентерального применения и организация их промышленного производства. Производство и подготовка ампул к наполнению.

**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. Закрепить теоретические знания по характеристике лекарственных средств для парентерального применения.
2. Закрепить знания по организации промышленного производства стерильной продукции.
3. Изучить требования Государственной фармакопеи Республики Беларусь, предъявляемые к контейнерам и укупорочным средствам для инъекционных лекарственных форм.
4. Научить студентов определять химическую и термическую стойкость ампул.
5. Изучить машины и оборудование, применяемые для изготовления ампул.

**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 надлежащая производственная практика, стерильная продукция, «чистые» помещения (зоны), лекарственные средства для парентерального применения, классификация лекарственных средств для парентерального применения, инъекции, инфузии, порошки для приготовления инъекций и инфузий, концентраты для приготовления инъекций и инфузий, имплантаты, стерильные салфетки, гели для инъекций, стеклянные контейнеры, ампулы, однодозовый контейнер, многодозовый контейнер, запаянный контейнер, воздухонепроницаемый контейнер, плотно укупоренный контейнер, гидролитическая стабильность стеклянных флаконов, бесцветное стекло, цветное стекло, нейтральное стекло, натрий-кальциевое силикатное стекло;

систему водоподготовки на фармацевтических предприятиях, способы получения воды для инъекций, требования, предъявляемые к воде для инъекций;

технологическое оборудование, применяемое для получения воды для инъекций, оборудование для выделки ампул, их калибровки, мойки и сушки.

**научиться:**

определять класс стекла стеклянных контейнеров (ампул).

**отработать:**

навыки мойки (наружной и внутренней), запайки ампул, определения качества запайки ампул.

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

1. Практический навык: мойка (наружная и внутренняя), сушка, наполнение и запайка ампул.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на характеристику и классификацию лекарственных средств для парентерального применения, определение инъекции, инфузии, порошки для приготовления инъекций и инфузий, концентраты для приготовления инъекций и инфузий, имплантаты, стерильные салфетки, гели для инъекций, испытания для лекарственных средств для парентерального применения в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь (ГФ РБ). Изучить организацию производства и контроля качества лекарственных средств для парентерального применения на фармацевтических предприятиях Республики Беларусь в соответствии с надлежащей производственной практикой.

Особое внимание обратить на выделку ампул, их мойку (наружную, внутреннюю), сушку, наполнение и запайка ампул, контроль запайки ампул, а, также на особенности конструкции применяемого для этих целей оборудования.

***Производство стерильных лекарственных средств***

К производству стерильных ЛС предъявляют особые требования, которые вызваны необходимостью свести до минимума загрязнения микроорганизмами, частицами и пирогенами.

Производство стерильных ЛС должно выполняться в чистых зонах.

Производствкенные операции делятся на две категории:

* предусмастривающие финишную стерилизацию, т.е. стерилизацию в первичной упаковке;
* выполняемые в асептических условиях на одном или всех этапах.

Чистые зоны для производства стерильных продуктов классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками окружающей среды. Каждая производственная операция в эксплуатируемом состоянии требует определенного уровня чистоты окружающей среды для сведения к минимуму риска загрязнения продукта или используемых материалов частицами или микроорганизмами.

Для того, чтобы соответствовать требуемым условиям в эксплуатируемом состоянии, эти зоны должны проектироваться так, чтобы обеспечить заданный класс чистоты воздуха в оснащенном состоянии.

**Оснащенное состояние** – это состояние чистого помещения, в котором технологическое оборудование установлено и функционирует в отсутствии персонала.

**Эксплуатируемое состояние** – это состояние чистого помещения, в котором технологическое оборудование работает в установленном режиме в присутствии заданного числа работающего персонала.

Для производства стерильных ЛС используется четыре типа чистых зон.

**Тип А.** Локальная зона для проведения операций с высоким риском для качества продукции, например, зона наполнения, укупорки, вскрытия ампул и флаконов, соединения частей оборудования в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются рабочей зоной однонаправленного (ламинарного) потока воздуха. Системы однонаправленного (ламинарного) потока воздуха в эксплуатируемом состоянии должны обеспечивать однородную скорость воздуха в диапазоне 0,36-0,54 м/с (рекомендуемая величина). Поддержание однонаправленности (ламинарности) воздушного потока должно быть продемонстрировано и аттестовано (валидировано). В закрытых изолирующих устройствах и перчаточных боксах может использоваться однонаправленный поток воздуха с более низкой скоростью.

**Тип В.** Зона, непосредственно примыкающая к зоне А, предназначена для асептического приготовления и наполнения.

**Типы С** и **Д**. Чистые зоны для выполнения менее ответственных стадий производства стерильной продукции.

В зонах типов В, С и Д кратность воздухообмена должна определяться с учетом размера помещения, находящихся в нем оборудования и персонала. Для зон типов А, В и С, система подготовки воздуха должна иметь соответствующие фильтры, такие как НЕРА фильтры. Для обеспечения микробиологической чистоты зон различных типов в эксплуатируемом состоянии следует проводить соответствующий контроль этих зон.

Рекомендуемые пределы допустимого микробиологического загрязнения чистых зон в эксплуатируемом состоянии представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Максимально допустимое количество частиц в 1м3 воздуха при размере частиц равном или больше указанного**

|  |  |
| --- | --- |
| **Класс** | **Максимально допустимое количество частиц в 1м3 воздуха****при размере частиц равном или больше указанного** |
| **Оснащенное состояние** | **Эксплуатируемое состояние** |
| **0,5 мкм** | **5,0 мкм** | **0,5 мкм** | **5,0 мкм** |
| **A** | 3 520 | 20 | 3 520 | 20 |
| **B**  | 3 520 | 29 | 352 000 | 2 900 |
| **C**  | 352 000 | 2 900 | 3 520 000 | 29 000 |
| **D** | 3 520 000 | 29 000 | не нормируется | не нормируется |

### **Таблица 2 - Рекомендуемые пределы допустимого микробиологического загрязнения чистых зон в эксплуатируемом состоянии.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип зоны** | **Рекомендуемые пределы микробиологического загрязнения** |
| **В воздухе, КОЕ /м3** | **Седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч.** | **Контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина** | **Отпечаток 5 пальцев в перчатке, КОЕ/перчатка** |
| А | <1 | <1 | <1 | <1 |
| В | 10 | 5 | 5 | 5 |
| С | 100 | 50 | 25 | - |
| Д | 200 | 100 | 50 | - |

**Изолирующая технология.**

Применение изолирующей технологии сводит до минимума влияние человека на производственные зоны и в асептическом производстве, позволяет значительно снизить риск микробиологического загрязнения продуктов из окружающей среды.

***Лекарственные средства (ЛС) для парентерального применения.***

ЛС для парентерального применения – это стерильные ЛС, предназначенные для введения путем инъекций, инфузий или имплантаций в организм человека.

Для приготовления ЛС для парентерального применения используют вспомогательные вещества, обеспечивающие изотоничность относительно крови, регулирующие рН, улучшающие растворимость действующих веществ, предотвращающие соответствующие антимикробные свойства.

Эти вещества не должны отрицательно влиять на основное действие ЛС, не должны вызывать токсичность или нежелательное местное раздражающее действие.

Выделяют несколько категорий ЛС для парентерального применения:

* инъекции;
* инфузии;
* концентраты для приготовления инъекций и инфузий;
* порошки для приготовления инъекций и инфузий;
* инплантанты.

Вода, используемая при производстве ЛС для парентерального применения, должна соответствовать требованиям, указанным в статье «Вода для инъекций».

***Инъекционные лекарственные средства*** – стерильные растворы, эмульсии или суспензии. Их готовят путем растворения, эмульгирования или суспендирования действующего вещества или вещества и вспомогательных веществ в воде для инъекций или в подходящей стерильной неводной жидкости, или в смеси этих растворителей.

Растворы для инъекций в соответствующих условиях наблюдения должны быть прозрачными и практически свободными от частиц.

Эмульсии для инъекций не должны обнаруживать признаков расслоения.

В суспензиях для инъекций может наблюдаться осадок, который должен быстро диспергироваться при взбалтывании, образуя суспензию, достаточно стабильную, чтобы обеспечить необходимую дозу при введении.

***Многодозовые лекарственные средства.***

Многодозовые водные инъекционные ЛС содержат соответствующий антимикробный консервант в необходимой концентрации, за исключением ЛС, обладающих соответствующими противомикробными свойствами.

При выпуске ЛС для парентерального применения в многодозовом контейнере необходимо указывать меры предосторожности по его введению и, особенно, по хранению между отбором проб.

***Инфузии.***

Инфузии – стерильные водные растворы или эмульсии с водой для инъекций в качестве дисперсионной среды, обычно изотоничны с кровью. Они преимущественно предназначаются для применения в большом объеме.

Инфузии не содержат никакого антимикробного консерванта.

Растворы для инфузий оценивают в соответствующих условиях наблюдения, при этом они должны быть прозрачными и практически свободными от частиц. Эмульсии для инфузий не должны обнаруживать признаков расслоения.

**Контейнер для фармацевтического использования** представляет собой изделие, которое содержит продукцию или предназначен для ее хранения находится или может находиться в непосредственном контакте с ней. Укупорочное средство является частью контейнера.

**Однодозовый контейнер** – контейнер, который содержит количество лекарственного средства, соответствующее полностью или по частям дозе для одноразового применения.

**Мультидозовый контейнер**, который содержит количество лекарственного средства, соответствующее двум или более дозам.

**Плотно укупоренный контейнер** – контейнер, который защищает содержимое от загрязнения извне твердыми веществами и жидкостями, а также от потери компонентов в обычных условиях, при применении, хранении и транспортировке.

**Воздухонепроницаемый контейнер** – контейнер, который непроницаем для твердых веществ, жидкостей, газов в обычных условиях при применении, хранении, транспортировке.

**Запаянный контейнер** (или герметично укупоренный контейнер) – контейнер, укупоренный с помощью расплавления материала контейнера.

**Контейнер с контролем первого вскрытия** – укупоренный контейнер, обеспеченный приспособлением для контроля его первого вскрытия.

**Стеклянные контейнеры**. Для фармацевтического использования – изделия из стекла, которые непосредственно контактируют с лекарственными средствами.

**Бесцветное стекло** имеет высокою светопроницаемость видимой части спектра.

**Цветное стекло** получают добавлением небольших количеств оксидов металлов, выбранных согласно желаемым спектральным характеристикам.

**Нейтральное стекло** представляет собой боросиликатное стекло, содержащее значительные количества бора оксида, алюминия оксида и оксидов щелочных и / или щелочноземельных металлов. Благодаря своему составу нейтральное стекло характеризуется высокой термической и гидролитической устойчивостью.

**Натрий – кальциевое силикатное стекло** – стекло на основе кремния оксида, содержащее оксиды щелочных металлов, главным образом оксид натрия, и оксиды щелочноземельных металлов, главным образом оксид кальция. Благодаря своему составу силикатное стекло характеризуется только средней гидролитической устойчивостью.

**Гидролитическая стабильность** стеклянных контейнеров для фармацевтического использования выражается устойчивостью к выделению растворимых минеральных веществ в воду в предписанных условиях при контакте внутренней поверхности контейнера или порошкообразного стекла с водой. Гидролитическая устойчивость оценивается титрованием выделившейся щелочи.

В зависимости от гидролитической устойчивости стеклянные контейнеры классифицируют следующим образом:

**- контейнеры из стекла класса I.**

Изготовлены из нейтрального стекла, имеют высокую гидролитическую устойчивость благодаря химическому составу самого стекла;

**- контейнеры из стекла класс II**.

Изготовлены обычно из натрий – кальциевого силикатного стекла, имеют высокую гидролитическую устойчивость благодаря специальной обработки поверхности;

**- контейнеры из стекла класс III.**

Изготовлены обычно из натрий кальциевого силикатного стекла и имеют среднюю гидролитическую устойчивость.

***Контейнеры из стекла класса I*** пригодны для хранения большинства ЛС, предназначенных для парентерального и непарентерального применения.

***Контейнеры из стекла класса II*** пригодны для хранения в основном кислых и нейтральных водных растворов для парентерального и непарентерального применения.

***Контейнеры из стекла класса III*** пригодны для хранения неводных растворов и порошков (за исключением лиофилизированных) для парентерального применения, а также для ЛС для непарентерального применения.

Рекомендуется, чтобы все стеклянные контейнеры для жидких ЛС и порошков для приготовления растворов для парентерального применения позволяли проводить визуальный контроль их содержимого.

Стеклянные контейнеры для фармацевтического использования должны выдерживать испытания на гидролитическую устойчивость.

Основные требования, предъявляемые к стеклодроту для изготовления ампул:

* отсутствие различных включений (изъянов);
* чистота наружной и внутренней поверхностей;
* стандартность по размеру;
* трубки должны быть цилиндрическими и прямолинейными.

Изъяны стеклянных трубок определяются качеством стекломассы.

Стекло, изготовляемое в промышленных печах, всегда имеет те или иные включения, которые классифицируют на три вида:

* газовые;
* стекловидные;
* кристаллические.

Газовые включения характеризуются наличием в стекле различных газов – в виде пузырьков (видимые включения) и растворенные в стекломассе (невидимые включения).

Мельчайшие пузырьки называются «мошкой». В пузырьках могут содержаться различные газы или их смеси: О2, СО, СО2 и др. В стекле иногда образуются сильно вытянутые пузырьки, называемые полыми капиллярами.

Такие компоненты стекломассы, как карбонаты, сульфаты, нитраты вызывают обменные и другие реакции с выделением газов, которые остаются внутри стекломассы.

*Меры предупреждения возникновения пузырьков газа:*

* правильный подбор материалов;
* использование оптимального количества стеклобоя;
* соблюдение технологического режима варки стекломассы.

Стеклодрот не должен содержать продавливающихся стальной иглой капилляров и пузырей, размер их допускается не более 0,25 мм.

*Кристаллические включения* (камни) – главный изъян стекломассы, понижающий механическую прочность и термическую устойчивость изделия из стекла, ухудшающие его внешний вид.

По внешнему виду эти включения представляют собой одиночные камни или пучкообразные нити в толще стекломассы. Нити придают стеклу слоистость, образуя свили. Основной причиной образования свилей считают попадание в стекломассу инородных веществ и недостаточную гомогенизацию стекломассы.

*Калибровка дрота.*

Для получения ампул одной серии необходимо применять трубки одного диаметра и с одинаковой толщиной стенок. Ампулы одной серии должны иметь заданную вместимость.

Точность калибровки определяет стандартность ампулы.

Дрот калибруют по наружному диаметру на машине Н.А. Филипина.

Стеклянные трубки, попадая в машину по направляющим, скатываются до упора. Откуда при помощи захватов подаются на калибры (укреплены на вертикальной раме машины). Всего пять калибров.

Если диаметр трубки больше отверстия калибра, трубка поднимается выше захватами вверх на следующие калибры с большим диаметром.

Трубки, диаметр которых соответствует размеру калибра, по наклонным направляющим скатываются в накопитель, откуда поступают на мойку.

***Изготовление ампул на полуавтоматах.***

Производство ампул осуществляется из стеклянных трубок (дрота медицинского) и включает следующие основные стадии:

1. Изготовление стеклодрота.
2. Мойка и сушка стеклодрота.
3. Выделка ампул.

***Обработка ампул с помощью ультразвука.***

Ультразвук позволяет отделить стеклянную пыль от стенок ампул.

При высоких частотах 40 кГц – удаляются слабо связываемые частицы.

При низких частотах 20 кГц – удаляются прочно связываемые частицы.

Кроме того, ультразвук обладает бактерицидным действием.

При использовании ультразвука нельзя повышать температуру.

Оптимальной считается температура от 30 до 600С.

Недостаток – плохо отмываются дно и капилляр (именно здесь находятся прочно связываемые частицы).

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. ЛС для парентерального применения, их классификация. Инъекции, инфузии, порошки для приготовления инъекций и инфузий, концентраты для приготовления инъекций и инфузий, стерильные салфетки.
2. Инъекционные лекарственные формы промышленного производства. Требования ГФ РБ к ЛС для парентерального применения.
3. Требования к помещениям, оборудованию для производства стерильной продукции. Классы чистоты помещений. Обеспечение требуемого класса чистоты. Создание локальных «чистых» зон. Требования к персоналу, спецодежде, применяемому оборудованию.
4. Растворители для инъекционных растворов. Вода для инъекций. Способы получения: ионный обмен, электродиализ, обратный осмос, многократная дистилляция.
5. Получение воды для инъекций в промышленных условиях. Деминерализованная вода. Вода очищенная. Вода высокоочищенная. Аппаратура. Колонные, термокомпрессионные дистилляторы.
6. Неводные растворители и сорастворители. Жирные масла, спирты, эфиры, амиды. Требования, предъявляемые к маслам. Подготовка растительных масел.
7. Подготовка фармацевтических субстанций: депирогенизация, перекристаллизация, стерилизация. Дополнительная очистка в процессе получения растворов.
8. Очистка растворов от механических примесей. Фильтрующие материалы. Металлические, керамические, стеклянные, мембранные фильтры. Фильтры-грибки, фильтрующие установки ХНИХФИ.
9. Характеристика ампул. Типы ампул.
10. Состав, технические требования, классы стекла. Исследование гидролитической стабильности стекла.
11. Производство ампул. Подготовка стеклодрота: калибровка, мойка. Выделка ампул на полуавтоматах, отжиг ампул.
12. Подготовка ампул к наполнению. Вскрытие ампул. Наружная мойка ампул.
13. Внутренняя мойка ампул: вакуумная, пароконденсационная и шприцевая.
14. Использование ультразвука для мойки стеклодрота и ампул. Сушка и стерилизация стеклодрота и ампул.
15. Виды механических загрязнений и причины их наличия в ампулах. Новообразования в ампулах.
16. Упаковка ампул. Автоматы для упаковки ампул.

Практическая часть

1. Студенты знакомятся с Техническим кодексом установившейся практики ТКП 030 2017 (33050) «Надлежащая производственная практика». Изучают производство стерильной продукции: требования к помещениям, оборудованию, персоналу, производственному процессу.
2. Просмотр учебного фильма «Производство стерильной продукции в соответствии с «Надлежащей производственной практикой».
3. Подготовка ампул к наполнению: отрезка капилляров, мойка ампул (наружная и внутренняя), сушка и стерилизация ампул.
4. Определение химической и термической устойчивости ампул.
5. Описание в дневнике результатов работы и выводы.

Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и/или поступление оборудования и материалов должны осуществляться через воздушные шлюзы. Чистые зоны (помещения) следует обслуживать таким образом, чтобы они отвечали стандарту чистоты; в них необходимо поставлять воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и наполнению следует осуществлять в отдельных зонах (помещениях) внутри чистой зоны (помещения).

В чистых зонах должно находиться минимальное количество необходимого персонала, что особенно важно для асептического производства. Проверки и контрольные операции, по возможности, следует осуществлять, находясь за пределами чистых зон.

Весь персонал (включая персонал, занимающийся очисткой и техническим обслуживанием), который работает в таких зонах, должен регулярно проходить обучение по дисциплинам, связанным с надлежащим производством стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии.

К одежде, предназначенной для зон каждого класса чистоты, предъявляются следующие требования.

**Класс D:** волосы и борода (при наличии) должны быть закрыты. Следует носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Должны быть приняты соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне.

**Класс С:** волосы, а также борода и усы (при их наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно прилегающий на запястьях и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От них практически не должны отделяться волокна или частицы.

**Класс А/В:** головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии); он должен быть заправлен под воротник костюма; необходимо на лице носить маску для предотвращения распространения капелек. Следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованные или продезинфицированные бахилы. Нижние края штанин должны быть заправлены в бахилы, а рукава одежды в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокна или частицы и должна задерживать частицы, которые отделяются от тела.

Конструкция, установка и расположение оборудования, мест соединения и зоны обслуживания должны предусматривать возможность проводить работы с оборудованием, его техническое обслуживание и ремонт снаружи чистой зоны. Если необходима стерилизация, то она должна быть проведена после максимально полного монтажа оборудования.

Если при проведении технического обслуживания оборудования внутри чистой зоны был нарушен необходимый уровень чистоты (стерильности) во время этой работы, то до возобновления процесса производства, необходимо провести очистку, дезинфекцию и/или стерилизацию этого оборудования (зоны) (в зависимости от того, что подходит).

Получение воды требуемого качества должно гарантироваться проектом, конструкцией, монтажом и техническим обслуживанием систем подготовки и распределения воды. Не допускается эксплуатация оборудования подготовки воды сверх проектной мощности. Приготовление, хранение и распределение воды для инъекций следует выполнять так, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, за счет постоянной циркуляции воды при температуре выше плюс 800С.

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

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

Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание следует уделять, если выбранный способ стерилизации не описан в ГФ РБ 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.

***Гидролитическая устойчивость***

Испытания на гидролитическую устойчивость проводится для определения класса стекла и для контроля его гидролитической устойчивости.

Кроме этого, для контейнеров для водных лекарственных средств для парентерального применения проводят испытания на мышьяк, а для цветных стеклянных контейнеров – на спектральное пропускание.

**Таблица 1 - Типы стеклянных контейнеров**

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип контейнера** | **Проводимые испытания** |
| Контейнеры из стекла I класса и класса II (для отличия от контейнеров из стекала III) | Испытание А (поверхностная гидролитическая устойчивость) |
| Контейнеры из стекла класса I (для отличия от контейнеров из стекала II и класса III) | Испытание В (гидролитическая устойчивость измельченного в порошок стекла) или испытание С (проверка наличия специальной обработки поверхности) |
| Контейнеры из стекла I класса и класса II в случае определения, чем вызвана высокая гидролитическая устойчивость: химическим составом стекла или специальной обработкой поверхности | Испытания А и В или испытания А и С |

Испытания проводят путем титрования растворов, полученных как указано в испытаниях А, В и С.

**А. Испытание на поверхностную гидролитическую устойчивость**

Определение проводится на контейнерах, не используемых ранее. Количество испытуемых контейнеров и необходимый объем жидкости для конечного испытания указаны в таблице 2.

**Таблица 2 -** Объем испытуемой жидкости и количество титрований.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Объем наполнения, мл | Количество титрований | Объем испытуемой жидкости для одного титрования, мл |
| ДоЗ | 1 | 25,0 |
| От 3 до 30 | 2 | 50,0 |
| Свыше 30 до 100 | 2 | 100,0 |
| Свыше 100 | 3 | 100,0 |

***Очистка.*** Очищают контейнеры от посторонних частиц и осколков. Незадолго до проведения испытания контейнеры ополаскивают не менее двух раз *водой Р* и оставляют. Непосредственно перед проведением испытания контейнеры опустошают, ополаскивают один раз *водой Р*, затем один раз *водой Р1* и оставляют до высыхания. Полная процедура очистки от первого ополаскивания не должна длиться меньше 20 мин и больше 25 мин.

Укупоренные ампулы нагревают на водяной бане или сушильном шкафу при температуре около 500С в течение 2 мин; дополнительное ополаскивание перед испытанием не допускается.

***Наполнение и нагревание.***Контейнеры заполняют *водой Р1* до достижения объема наполнения. Контейнеры в форме картриджей или предварительно заполненных шприцев укупоривают подходящим способом с помощью материала, не оказывающего влияние на проведение испытания. Все контейнеры, включая ампулы должны быть неплотно прикрыты инертным материалом, таким как, например, чашка из нейтрального стекла или алюминиевая фольга, предварительно промытые *водой Р.* Контейнеры помещают на поддон автоклава и затем в автоклав, содержащий такое количество *воды Р,* чтобы поддон с ней не соприкасался. Закрывают автоклав и выполняют последовательно следующие операции:

- нагревают автоклав до температуры 100СС и выпускают пар через вентиль в течение 10 мин

- повышают температуру от 100°С до 121°С в течение 20 мин;

- поддерживают температуру на уровне (121±1)°С в течение 60 мин;

- снижают температуру от 121 °С до 100°С в течение 40 мин, не допуская образования вакуума;

- автоклав не открывают до тех пор, пока температура не снизится до 950С;

- вынимают контейнеры из автоклава, соблюдая обычные меры предосторожности, помещают их в водяную баню при температуре 800С и пропускают через нее холодную проточную воду, обращая внимание на то, чтобы вода не контактировала с неплотно прикрывающим колпачком и не загрязняла экстракционный раствор в контейнерах;

- время охлаждения не должно превышать 30 мин.

*Объем наполнения - это объем воды, которой наполняют контейнер для проведения испытания. Для пузырьков и флаконов объем наполнения составляет 90 % от объема наполнения до краев контейнера. Для ампул это объем до высоты плеча.*

Экстракционный раствор титруют в соответствии с методикой, описанной ниже.

Титрование выполняют в течение 1 ч после извлечения контейнеров из автоклава. Объединяют жидкости из контейнеров и перемешивают. В коническую колбу помещают необходимый объем жидкости (таблица 2). В другую идентичную колбу помещают такой же объем *воды Р1* (контрольный раствор). Добавляют в каждую колбу по 0,05 мл раствора *метилового: красного Р* на каждые 25 мл жидкости. Титруют контрольный раствор *0,01* *М раствором кислоты хлористоводородной.* Испытуемую жидкость также титруют *0,01* *М раствором кислоты хлористоводородной* до тех пор, пока цвет раствора не станет аналогичен цвету, полученному в контрольном опыте. Находят разность объемов титранта, израсходованных на титрование испытуемой жидкости, и контрольного раствора и выражают ее в миллилитрах *0,01 М раствора кислоты хлористоводородной* на 100 мл.

Значение объема, затраченного на титрование, в количестве менее 1 мл выражают с точностью до сотых, а в количестве 1,0 мл и более – до десятых.

***Пределы.***Результаты не должны превышать значений, приведенных в таблице 3.

**Таблица 3 -** Допустимые пределы при определении поверхностной гидролитической устойчивости.

|  |  |
| --- | --- |
| Объем наполнения,мл | Объем 0,01 М раствора HCI в миллилитрах на 100 мл испытуемой жидкости |
| Контейнеры из стекла |
| класса I и II  | класса III  |
| До1 | 2,0 | 20,0 |
| От 1 до 2 | 1,8 | 17,6 |
| От 2 до 5 | 1,3 | 13,2 |
| От 5 до 1 0 | 1,0 | 10,2 |
| От 10 до 20 | 0,80 | 8,1 |
| От 20 до 50 | 0,60 | 6,1 |
| От 50 до 100 | 0,50 | 4,8 |
| От 100 до 200 | 0,40 | 3,8 |
| От 200 до 500 | 0,30 | 2,9 |
| Выше 500 | 0,20 | 2,2 |

**В. Испытание на гидролитическую устойчивость измельченного в порошок стекла**

*Методика.* Испытуемые контейнеры промывают *водой Р* и высушивают в сушильном шкафу. Около 100 г стекла не менее чем от трех контейнеров измельчают молотком так, чтобы размер частиц не превышал 25 мм. Часть образца переносят в ступку. Вводят пестик и сильно ударяют один раз молотком. Содержимое ступки переносят на сито (а) с наибольшим диаметром пор из комплекта. Повторяют операцию необходимое количество раз для полного переноса образца на сито. Быстро просеивают. Остаток, не прошедший через поры сит (а) и (b), удаляют. Затем фракционируют, повторяя операцию до тех пор, пока на сите (а) не останется около 20 г стекла. Порцию образца, оставшуюся на сите (а), и порцию, прошедшую через поры сита (с), удаляют. Встряхивают комплект сит вручную или механически в течение 5 мин. Сохраняют порцию образца, прошедшую через сито (b), но оставшуюся на сите (с). Удаляют из этой порции какие-либо металлические частички, проводя над ней магнитом. Около 22 г порции переносят в коническую колбу и промывают 60 мл *ацетона Р.* Встряхивают до образования суспензии и отделяют надосадочную жидкость. Повторяют операцию 5 раз. Частички стекла переносят в выпарительную чашку. Выпаривают ацетон, высушивают в сушильном шкафу при температуре 110°С в течение 20 мин и охлаждают.

10,00 г высушенных частиц стекла помещают в две конические колбы. Прибавляют 50 мл *воды Р1*. В третью идентичную колбу помешают 50 мл *воды Р1* (контрольный раствор) и взвешивают. Закрывают колбы чашками из нейтрального стекла или алюминиевой фольгой, промытыми предварительно *водой Р.* Контролируют, чтобы частички стекла равномерно распределились по дну колбы. Помещают колбы в автоклав и выдерживают при температуре 121°С в течение 30 мин, выполняя операции, аналогичные выполняемым при проведении испытания А на поверхностную гидролитическую устойчивость. После охлаждения удаляют пробки, аккуратно протирают колбы и доводят *водой Р* до исходной массы.

*Титрование.* 50,0 мл надосадочной жидкости (что соответствует 10,0 г стеклянных частиц) помещают в коническую колбу. Готовят контрольный раствор в идентичной колбе, используя 50 мл *воды Р.* В каждую колбу прибавляют по 0,05 мл *раствора метилового красного Р* и титруют *0.02* *М раствором кислоты хлористоводородной.* Титруют испытуемую жидкость тем же титрантом до окрашивания аналогичного полученному в контрольном опыте. Находят разность между объемами титранта, израсходованными на титрования испытуемой жидкости и контрольного раствора.

***Пределы.***Для контейнеров из стекла класса I на титрование должно израсходоваться не более 0,1 мл *0.02* *М раствором кислоты хлористоводородной на грамм стекла*, для контейнеров из стекла класса II или класса III - не более 0,85 мл 0,02 *М раствора кислоты хлористоводородной* на грамм стекла.

Оборудование и реактивы

- ступка, пестик (см. рисунок 1) и молоток из умеренно магнитной стали;

- компонент из трех сит с квадратными отверстиями из нержавеющей стали, закрепленных на рамах из того же материала в следующем порядке:

а) сито №710;

b) сито № 425;

c) сито № 250.

- постоянный магнит;

- колбы и пробки из нейтрального стекла, подверженные «старению», т.е. колбы и пробки, уже используемые для испытаний или колбы, предварительно заполненные *водой Р* и выдержанные в автоклаве при температуре 121°С в течение не менее 1 ч;

- фольга из инертного материала (например, алюминия);

- автоклав, способный поддерживать температуру (121±1)°С, оснащенный термометром, клапаном давления, вентиляционным краном и поддоном, а также имеющей достаточную емкость для размещения над уровнем воды такого количества контейнеров, которое необходимо для проведения испытания;

-сушильный шкаф, способный поддерживать температуру (110±5)°С:

- весы для взвешивания до 500 г с точностью до 0,005 г;

- ультразвуковая баня;

- *вода, свободная от углекислого газа* Р;

- *раствор метилового красного;*

*-0,02 М раствор кислоты хлористоводородной;*



**Рисунок 1 - Аппарат для измельчения стекла в порошок. (Размеры указаны в миллиметрах)**

*- ацетон Р;*

*-* смесь, содержащая 1 объем *кислоты фтористоводородной Р* и 9 объемов *кислоты хлористоводородной Р.*

Если необходимо определить, была ли поверхность контейнера специально обработана и/или отличить контейнеры из стекла класса I и класса II, в дополнение к испытанию А проводят испытание С. Испытание С проводят на неиспользованных образцах или на образцах, использованных в испытании А.

**С. Испытание на гидролитическую устойчивость контейнеров с обработанной поверхностью**

Количество контейнеров для испытания и объем испытуемой жидкости указаны в таблице 3.

*Методика.* Контейнеры промывают дважды *водой Р,* наполняют смесью *кислоты фтористоводородной Р* и *кислоты хлористоводородной Р* и оставляют на 10 мин. Затем контейнеры освобождают от содержимого и тщательно промывают 5 раз *водой Р.* Непосредственно перед испытанием контейнеры еще раз промывают *водой Р.* Подготовленные таким образом контейнеры выдерживают в автоклаве и титруют аналогично тому, как описано для испытания А на поверхностную гидролитическую устойчивость.

***Пределы.*** Если результаты испытания значительно выше, чем результаты, полученные с необработанной поверхностью (примерно в 5-10 раз), делают заключение, что поверхность стекла была подвергнута специальной обработке.

**Различие между контейнерами из стекла класса I и класса II**

Результаты, полученные при проведении испытания С, сравнивают с результатами, полученными при испытании А. Значения указаны в таблице 4.

**Таблица 4 -** Различие между контейнерами из стекла класса I и класса II.

|  |  |
| --- | --- |
| Класс I | Класс II |
| Значения близки к значениям, полученным при проведении испытания на поверхностную гидролитическую устойчивость контейнеров из стекла класса I. | Значения значительно превышают значения, полученные при проведении испытания на поверхностную гидролитическую устойчивость и близки к значениям, полученным для контейнеров из стекла класса III, но не выше их. |

***Определение химической стойкости стекла (метод 1)***

*Приготовление кислого раствора метилового красного.*

Приготовление раствора метилового красного (щелочного): 0,04 г метилового красного (щелочного) растворяют в 50 мл *спирта 90 % Р*. К полученному раствору добавляют 1,5 мл 0,05 М раствора едкого натра и разбавляют *водой Р* до 100 мл. Затем приготавливают кислый раствор метилового красного. Для этой цели берут: раствора метилового красного (щелочного) 20 мл, хлористоводородной кислоты 0,02 М – 8,3 мл; *воды Р* – до 1 л.

Десять испытуемых ампул наполняют кислым раствором метилового красного в соответствии с номинальным объемом и запаивают. При этом необходимо следить за тем, чтобы кислые газы пламени не попадали внутрь ампул. Запаянные ампулы стерилизуют в автоклаве при 1200С в течение 30 мин. После охлаждения окраска жидкости не должна переходить в желтую. Ампулы считаются годными, если все из них без исключения выдержали испытание. При просмотре ампул необходимо обратить внимание на появление в жидкости новообразований (блеска, мути и т.д.).

***Определение химической стойкости (метод 2).***

Промытые ампулы вместимостью 1 мл дважды споласкивают *водой Р*, наполняют свежеполученной *водой Р*, рН которой при потенциометрическом определении должен быть в пределах 5,0-6,8; запаивают и стерилизуют в автоклаве при 1200С в течение 30 мин. После охлаждения снова определяют рН *воды Р* потенциометрически с точностью до 0,1 единицы рН.

Сдвиг рН *воды Р* не должен превышать для стекла марки класса II – 0,9; класса III – 1,3

**Задания и вопросы для контроля усвоения темы**

1. Дать определение лекарственные средства для парентерального применения.
2. Дать определение инъекции, инфузии, порошки для приготовления инъекций и инфузий, имплантаты, стерильные салфетки, гели для инъекций.
3. Стеклянные контейнеры и их классификация в соответствии с ГФ РБ.
4. Стекло бесцветное, цветное, нейтральное, натрий-кальциевое силикатное.
5. Определение гидролитической стабильности стеклянных контейнеров в соответствии с ГФ РБ.
6. Представить процесс выделки ампул на автоматах «Амбег».
7. Наружная мойка ампул, применяемое оборудование.
8. Внутренняя мойка ампул, применяемое оборудование.
9. Запайка ампул и применяемое оборудование.

**Литература**

**Основная:**

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.

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.

Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств / В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 567с.

ТКП 030 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 216с.

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.

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.

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.

Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

**Дополнительная:**

ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.

ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.

11.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