

ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЗАПОЛНИТЕЛЕЙ В АПТЕЧНЫХ УСЛОВИЯХ

Сатимбоева Халима Каримовна

Андижанский техникум общественного здравоохранения имени Абу Али Ибн Сины,
Преподаватель

Процесс разработки фармацевтических препаратов в форме растворов для инъекций включает несколько стадий, по окончании каждой из которых проводится промежуточный контроль качества.

В том числе, осуществляется определение pH, плотности, количественного и качественного состава лекарственной субстанции после растворения различных компонентов, изотонизации полученного раствора, его стабилизации и т.п., если эти и иные операции предусмотрены технологическим процессом.

Анализ инъекционных растворов осуществляется с помощью специального лабораторного оборудования – бюреток, pH-метров, спектрометров различного типа, хроматографов и др., а также мультифункциональных комплексов и систем, от эксплуатационных характеристик которых зависит точность получаемых результатов.

В процессе промышленного производства соответствие количественного содержания лекарственных и вспомогательных вещества в растворе для инъекций требованиям фармакопейных статей и других действующих нормативов контролируется в каждой серии выпускаемого препарата.

После приготовления раствора он разливается в сосуды с помощью специальных аппаратов. Растворы для инъекций наливают во флаконы, ампулы и другие емкости с небольшим запасом (согласно нормам, установленным

XI изданием ГФ) – это необходимо для обеспечения набора нужной дозы при наполнении шприца или заполнении капельной системы.

В условиях отработки методики очень важно использовать пилотное лабораторное оборудование для дозирования жидкостей во флаконы, пузырьки, гибкие контейнеры или ампульные машины, обеспечивающие возможность последующего переноса технологии на промышленные мощности без необходимости ее кардинального изменения. Одна из распространенных проблем при использовании для этих целей пилотных дозаторов-заполнителей предыдущего поколения – невозможность точного и аккуратного бескапельного наполнения.

Применение специальных конструктивных решений позволило немецким производителям пилотного технологического оборудования для фармацевтической отрасли решить эту проблему: среди главных преимуществ дозатора жидкости LF-150 – максимальная точность дозировки и полное отсутствие потерь продукта.

Еще один важнейший момент при разливе фармпрепарата – соблюдение стерильности. Для этих целей оборудование для дозирования устанавливают в «чистых помещениях» либо эксплуатируют в условиях изолятора.

Отработка технологии разлива происходит с контролем нормы налива при температуре $20\pm2^{\circ}\text{C}$ различными способами:

- определение объема жидкости в сосуде емкостью до 50 мл осуществляется с помощью калиброванного шприца;
- определение объема жидкости в сосуде емкостью 50 мл и более происходит с помощью калиброванного цилиндра.

Готовую продукцию проверяют на стерильность, пирогенность, наличие механических включений, герметичность.

Проверка на стерильность проводится путем посева контрольных проб в специальные тестирующие среды с последующей инкубацией. Если хотя бы в одной из пробирок с посевом наблюдается рост колонии микроорганизмов, тест повторяют, отбирая пробы из аналогичного числа флаконов или пробирок. Отсутствие роста при повторном тестировании позволяет считать всю серию препарата стерильной.

В некоторых случаях для определения стерильности также применяют методику мембранныго фильтрования. Данный метод рекомендован в случае проверки инъекционных препаратов с выраженным противобактериальным действием, а также в тогда, когда стерильный препарат разливается в сосуды объемом более 100 мл.

Отобранные для контроля флаконы или ампулы делят на три части. Две трети из них испытываются на стерильность, одна треть – на полноту отмывания мембранныго фильтра от фармацевтической субстанции.

Фильтрование проводится с помощью специальной установки, оснащенной стерильным мембранным фильтром с регламентированным диаметром и пористостью. Отмывание мембраны от осевших частиц раствора лекарственного препарата осуществляется 3-5 раз с помощью одинаковых порций растворителя.

Обработанную таким образом мембрану разрезают надвое и помещают в стерильные колбы с различными питательными средами, которые инкубируются в течение недели с ежедневной визуальной оценкой теста. Если

в обоих испытуемых образцах не выявляется роста бактерий, партия препарата считается стерильной.

Проверка герметичности укупорки флакона в вакуум-эксикаторе тестера герметичности PT-LT

Проверка герметичности укупорки флакона в вакуум-эксикаторе тестера герметичности PT-LT

Для контроля качества укупорки флаконов может быть использовано современное универсальное оборудование для определения герметичности, в основе работы которого лежит принцип вакуумирования.

Контроль качества герметичности также может осуществляться с помощью мыльного раствора (для фармацевтических субстанций с масляными растворителями) или специальных индикаторов (при исследовании герметичности укупорки ампул и флаконов с водными растворами).

Еще один способ оценки целостности упаковки – анализ свечения газовой среды внутри исследуемой ампулы или флакона, возникающего под действием высокочастотного электрополя.

Проверка на наличие механических загрязнений (пыли, частиц фильтров, нерастворившихся частиц порошка и т.д.)

БИК-спектрометр PT-IM100 – анализатор, не разрушающий образцы

БИК-спектрометр PT-IM100 – анализатор, не разрушающий образцы

При отсутствии специального оборудования разработчики пользуются методом визуального контроля, оценивая прозрачность препарата на белом и черном фоне при свете искусственной лампочки мощностью 60 Ватт. Результаты такого анализа субъективны, ошибка метода может достигать 30%.

Для более точного контроля применяют современные методы и специальное оборудование – поляризационный свет, проекторы, увеличительные линзы, фотоэлементы с различной спектральной чувствительностью и др. Для определения наличия механических включений также могут применяться проточные методы и мембранный-микроскопический анализ.

Краб *Limulus polyphemus* – донор экзопирогенов для фармацевтической индустрии

Краб *Limulus polyphemus* – донор экзопирогенов для фармацевтической индустрии

Наличие в инъекционном растворе эндогенных или экзогенных пирогенов определяется согласно требованиям Государственной Фармакопеи XI издания биологическим методом.

В мировой практике широко распространен тест, основанный на взаимодействии пирогенов бактериальной природы (экзопирогенов) с веществом, выделенным из клеток крови краба вида *Limulus polyphemus*, в честь которых исследование получило название лимулус-теста. Результатом такого взаимодействия становится образование геля.

Аналогом этого метода можно считать применяемый в РФ метод, основанный на взаимодействии 3% р-ра KOH с грамотрицательными бактериями, положительным результатом которого также становится образование геля.

Литература:

1. ГОСТ Р 57688-2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Изучение стабильности биотехнологических/биологических лекарственных препаратов // М.: Стандартинформ, 2019. (электронный текст документа на сайте АО «Кодекс»).
2. ГОСТ Р 52682-2006. Средства лекарственные для ветеринарного применения. Термины и определения // М.: Стандартинформ, 2007. (электронный текст документа на сайте АО «Кодекс»).
3. Лекарства // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефона : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). — СПб., 1890—1907.