



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ



**ВИМОГИ ДО ВИГОТОВЛЕННЯ СТЕРИЛЬНИХ ТА АСЕПТИЧНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕК. РОЗЧИНИ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ**



Лектор:
доктор фармацевтичних наук,
професор
Шпичак Олег Сергійович

**ЛЕКЦІЯ ДЛЯ СТУДЕНТІВ
СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФАРМАЦІЯ»**



ПЛАН ЛЕКЦІЇ

1. Характеристика парентеральних лікарських засобів
2. Сучасний стан виробництва парентеральних лікарських засобів
3. Організація роботи в асептичних умовах
4. Розчинники
5. Стерилізація
6. Технологія парентеральних лікарських засобів та контроль їх якості



Характеристика парентеральних лікарських засобів

Лікарські засоби для парентерального застосування - це стерильні лікарські засоби, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій, в організм людини або тварини



ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

КЛАСИФІКАЦІЯ

ВИЗНАЧЕННЯ за ДФУ 2.0, Т. 1

Ін'єкційні лікарські засоби (ін'єкції)

Стерильні розчини, емульсії або суспензії. Їх готують шляхом розчинення, емульгування або суспендування діючих і допоміжних речовин у воді, або у подібному неводному розчиннику, або в суміші цих розчинників

Іфузійні лікарські засоби (інфузії)

Стерильні водні розчини або емульсії з водою як дисперсним середовищем. Вони зазвичай є ізотонічними плазмі крові. Призначені для застосування у значних об'ємах. Не містять антимікробних консервантів.

Концентрати для ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів

Стерильні розчини, призначені для ін'єкцій або інфузій після розведення. Концентрати розводять до зазначеного об'єму подібним розчинником перед застосуванням

Порошки для ін'єкцій або інфузій ЛЗ

Тверді стерильні речовини, які поміщають в контейнер. При струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини утворюють прозорий, вільний від частинок розчин, або однорідну суспензію

Імплантати

Стерильні тверді лікарські засоби, що мають подібні для парентеральної імплантації розміри і форму і вивільнюють діючі речовини, протягом тривалого періоду часу. Упаковані в індивідуальні стерильні контейнери



ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПОТРЕБИ В ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

«Юрія-Фарм» лідер ринку інфузійних препаратів в Україні

Потреба в інфузійних препаратах в Україні забезпечується за рахунок:

- промислового виробництва вітчизняних інфузійних препаратів;
- лікарських засобів закордонного виробництва;
- екстемпорального виробництва в міжлікарняних аптеках **30-40% від загальної кількості парентеральних ЛЗ.**

Провідні підприємства галузі -

- **«Юрія-фарм» м. Черкаси** вперше в Україні і республіках СНД освоїло виробництво лікарських препаратів відповідно до вимог GMP.

Асортимент лікарських засобів вироблених компанією становить **понад 40 найменувань** в різних фармакотерапевтичних групах, які застосовуються в екстремальній медицині і офтальмології



ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПОТРЕБИ В ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

«Юрія-Фарм» лідер ринку інфузійних препаратів в Україні

Інфузійні препарати компанії "Юрія-Фарм":

***Реосорбілакт, Латрен
Сода-буфер, Ксилат, Тівортин,
Тівортин-аспартат, ГІК, Гекодез
Сорбілакт, Амінокапронова к-та***

Інфузійні розчини:

***Натрію хлорид р-н 0,9 %
Глюкози р-н 5 %, Вода для ін'єкцій
Рінгера р-р, Рінгер-лактатний р-н
Натрію гідрокарбонат р-н 4 %
Маніт р-н 15 %, Поліглюкін
Реополіглюкін р-н
Антибіотики: лефлоцин, лефлоцин-750, бігафлон, офлоксацин,
максицин, солюсептол, орнітгіл, ципрофлоксацин***





«Юрія-Фарм» лідер ринку інфузійних препаратів в Україні



ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПОТРЕБИ В ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Фармацевтична фірма "Дарниця" запустила лінію з виробництва інфузійних розчинів в поліпропіленових (ПП) флаконах

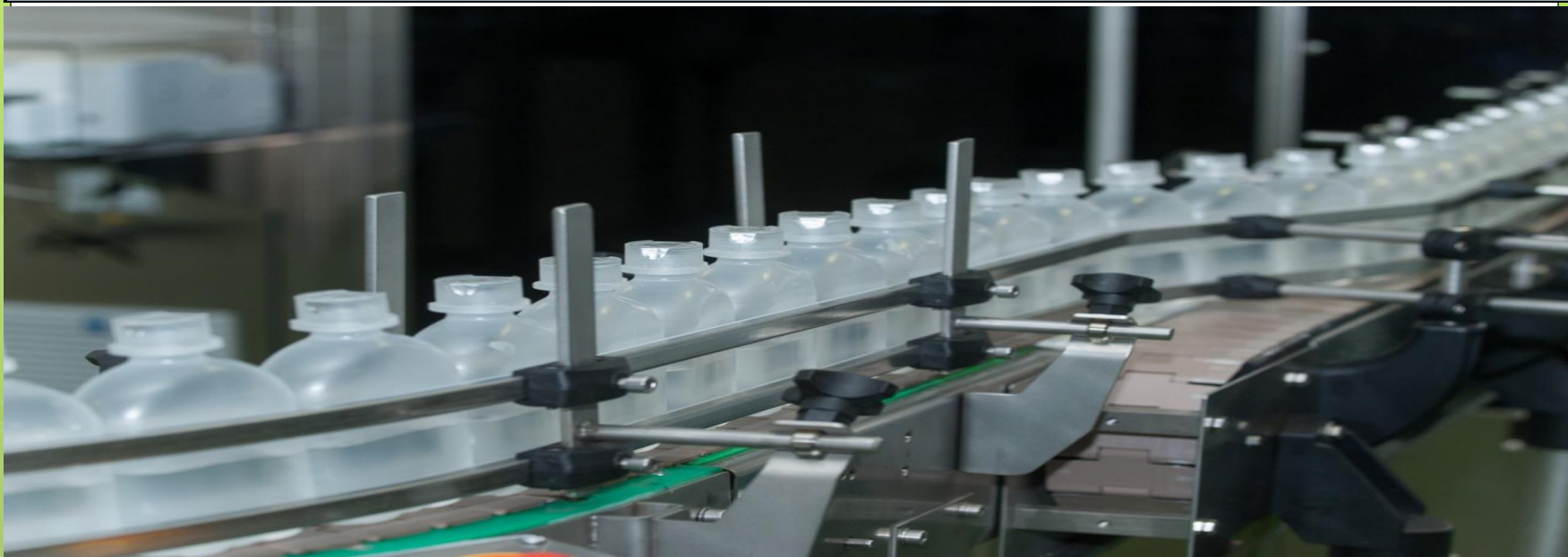


Обсяг інвестицій у нову лінію склав **20 млн євро**. На реалізацію проекту потрібно було 2 роки. "Все обладнання для виробничої лінії виготовлено в Німеччині. Технічні і технологічні рішення, які впровадили при виготовленні інфузійних розчинів – є унікальними і є стандартом у світовій фармацевтичній практиці.



ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПОТРЕБИ В ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

У рік на лінії заплановано випуск **16 млн флаконів**
при загальній потребі вітчизняного ринку в **100 млн флаконів**



Інфузійні розчини компанії "Дарниця" в новій упаковці (глюкоза, амінокапронова кислота, Лефлок, метронідазол, хлорид натрію, тівомакс і флуконазол) вже доступні по всій Україні. Виробничі потужності компанії дозволяють випускати щорічно більше 320 млн ампул, 21 млн стерильних антибіотиків у флаконах і 16 млн флаконів інфузійних розчинів



ХАРАКТЕРИСТИКА ІН'ЄКЦІЙНОГО СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ ЛІКІВ

- *Введення ліків проводиться за допомогою шприца і голки, з порушенням цілісності шкірних покривів.*
- *Вперше підшкірне вприскування ліків було здійснене у 1851 році Лазаревим.*
- *Сучасний шприц був запропонований в 1852 році Правацем.*

ВИДИ ІН'ЄКЦІЙ:

внутрішньошкірні – *injectiones intracutaneae*
підшкірні – *injectiones subcutaneae*
внутрішньом'язові – *injectiones intramusculares*
внутрішньовенні – *injectiones intravenosae*
внутрішньоартеріальні – *injectiones intraarteriales*
внутрішньочерепні – *injectiones subarachnoidales*
спинномозкові – *injectiones cerebrospinales* та ін.



ПЕРЕВАГИ
ін'єкційного способу введення ліків:

- Повнота всмоктування і швидкість дії ліків, що вводяться;
- Ліки вводяться, минаючи шлунково-кишковий тракт і печінку, де під впливом ферментів вони можуть змінюватися або руйнуватися;
- Повністю виключаються незручності, пов'язані з неприємним запахом і смаком ліків;
- Можливість точно дозувати ліки;
- Можливість локалізації дії лікарських речовин;
- Можливість введення ліків хворому, що знаходиться в несвідомому стані;
- Можливість поповнення крові необхідним об'ємом рідини після значних її втрат.



НЕДОЛІКИ ІН'ЄКЦІЙНОГО СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ ЛІКІВ:

- Виникає серйозна небезпека занесення інфекцій в організм;
- Виникає небезпека емболії (при емболії судин, що живлять мозок можливий смертельний результат);
- Наноситься травма хворому як фізично, так і морально;
- Необхідність залучення медичного персоналу;
- Введення значних кількостей ліків внутрішньовенно або внутрішньоартеріально може викликати порушення тиску, рН середовища та ін.;

В даний час застосовується МЕТОД СТРУЙНОГО ВПРИСКУВАННЯ БЕЗ ГОЛКИ: розчин за допомогою спеціального ін'єктора, вводиться під тиском в підшкірну клітчатку без порушення цілісності шкіряного покриву.



ПЕРЕВАГИ струйного введення ліків:

- **Безболісність ін'єкцій;**
- **Швидкий фармакологічний ефект;**
- **Зменшення необхідної дози;**
- **Неможливість передачі «шприцевих інфекцій»;**
- **Стерилізація ін'єктора проводиться набагато рідше;**
- **Збільшення кількості ін'єкцій, які здійснюються за одиницю часу (до 1000 в годину).**



ВИМОГИ, ЩО ВИСУВАЮТЬСЯ ДФУ 2.0, Т. 1 ДО ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Стерильність
ДФУ 2.0 (2.6.1)

Стабільність

Бактеріальні ендотоксини
ДФУ 2.0 (2.6.14)
Апірогенність
ДФУ 2.0 (2.6.8)

До окремих розчинів:
вимоги ДФУ,
СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015

Відсутність механічних
включень

Осмолярність
(осмоляльність)

Ізотонічність

Ізоіонічність

Ізогідричність



ВИМОГИ, ЩО ВИСУВАЮТЬСЯ ДФУ ДО ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- Розчини для ін'єкцій повинні бути прозорими;
- Емульсії для ін'єкцій не повинні виявляти ознак розшарування;
- Суспензії для ін'єкцій повинні швидко диспергувати при збовтуванні;

Рідкі парентеральні лікарські засоби контролюються за наступними показниками ДФУ 2.0, Т.1 (5.1.1), СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015

- кольоровість, рН, супутні домішки, об'єм що вилучається, стерильність, пірогени або антибактеріальні ендотоксини, аномальна токсичність, механічні домішки, кількісне визначення

Виготовлення парентеральних лікарських засобів

В асептичних умовах, з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських препаратів та розвиток в них мікроорганізмів

ДФУ 2.0, Т.1 (5.1.1), СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015



Виготовлення парентеральних лікарських засобів

Асептика це певні умови праці, комплекс організаційних заходів, що дозволяють в максимальній мірі оберегти ліки від попадання в них мікроорганізмів ДФУ 2.0, Т.1 (5.1.1), СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015

Асептичні умови виготовлення парентеральних лікарських засобів відповідно до вимог ДФУ, наказів МОЗУ № 275, № 812, стандарту СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015 передбачають:

- Вимоги до приміщення;
- Вимоги до лікарських і допоміжних речовин;
- Вимоги до виробничого устаткування, персоналу;
- Вимоги до розчинників;
- Вимоги до закупорювальних засобів;
- Вимоги до організації і проведення технологічних процесів (розчинення, стабілізація, фільтрація, стерилізація, пакування, маркування).



Організація роботи в асептичних умовах

Регламентується:

- Наказом МОЗ України за № 275 от 15.05.2006 р. «Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів»;
- Наказом МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки»
- Стандартом СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек;
- Наказом МОЗ України від 01.07.2015 № 398 "Про затвердження документів з питань виготовлення лікарських засобів в умовах аптек»
- «Методи виробництва стерильних лікарських засобів» ДФУ 2.0 (5.1.3.)

Вимоги до приміщень:

Виробництво ліків в асептичних умовах здійснюється в «чистих» приміщеннях, в яких нормується чистота повітря за вмістом мікробних і механічних частинок

Асептичний блок повинен мати не менш трьох кімнат:

Передасептична (шлюз) – для підготовки персоналу до праці.

Асептична – для виготовлення лікарських форм.

Апаратна – для стерилізації, отримання води для ін'єкцій



ПРЕДАСЕПТИЧНА (ШЛЮЗ)



ВИМОГИ ДО ЛІКАРСЬКИХ І ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН:

Лікарські засоби для парентерального застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, що забезпечують стерильність і запобігають забрудненню лікарських засобів і росту в них мікроорганізмів

«Методи виробництва стерильних лікарських засобів» ДФУ 2.0, Т.1 (5.1.1)

Стандарту СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек

Лікарські речовини використовують кваліфікації «х. ч.», «ч. д. а.» або «придатний для ін'єкцій» і що відповідають вимогам ДФУ 2.0 , Т.1 (5.1.1),

Допоміжні речовини (стабілізатори, консерванти та ін.) використовують дозволені до медичного застосування і такі, що відповідають вимогам ДФУ 2.0 , Т.1 (5.1.3), Стандарту СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015

Допоміжний матеріал (вата, марля, пергаментний папір, фільтри і т.п.) використовують стерильними. Він може зберігатися в закритому вигляді в біксах або банках з притертими пробками не більше 3 діб. Розкриті матеріали повинні використовуватися протягом 24 годин.

Стандарт СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек



ВИМОГИ ДО ВИРОБНИЧОГО ОБЛАДНАННЯ

№ п/п	ПЕРЕЛІК ОБЛАДНАННЯ
7.	Пристрій для перекачування ін'єкційних розчинів УПР-3
8.	Пристрій для контролю ін'єкційних розчинів УК-2
9.	Пристосування для обтиску ковпачків на флаконах ПОК або пристрій для обкатки флаконів
10.	Стерилізатори парові медичні і ін.
11.	Терези, рН-метр, іономери та ін.

При виготовленні парентеральних лікарських препаратів в аптеках може бути використано вітчизняне і імпортоване технологічне обладнання, яке забезпечує відповідну якість розчинів.





МІЖЛІКАРНЯНА АПТЕКА
КАУНАСЬКОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ

**АПАРАТ ДЛЯ ОТРИМАННЯ
ВОДИ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ**
(Продуктивність:
350 літрів/годину)





*Шафа для
стерилізації посуду*



*ЛАМІНАРНА ЗОНА
Підготовка посуду до розливу*





Установки для виготовлення розчинів



Розлив ін'єкційних розчинів в ламінарній зоні в стерильному повітряному потоці

АПАРАТ ДЛЯ ФІЛЬТРУВАННЯ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ





**Подача розчину для ін'єкцій
на стерилізацію в
стерилізатор**



Стерилізація розчину для ін'єкцій





**Пристрій для контролю
ін'єкційних розчинів на
відсутність механічних
включень**



РОЗЧИННИКИ

- При виготовленні парентеральних лікарських препаратів використовують *воду для ін'єкцій, жирні масла, етилолеат*, а також *комплексні розчинники*.
- *Вода для ін'єкцій* повинна відповідати вимогам, що висуваються ДФУ 2.0 до "Вода для ін'єкцій".
- *Вода для ін'єкцій* може бути отримана перегонкою питної води в асептичних умовах

Типи очищення води:

- *Дистиляція;*
- *Зворотній осмос;*
- *Сорбція активованим вугіллям*
- *Ультрафільтрація;*
- *Деіонізація;*



ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ВОДИ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

МЕТОДИ

ОБЛАДНАННЯ

Методом
зворотнього
осмосу

Трьохстадійна установка
«Osmocarb» (Англія) з автомати-
чним регулюванням роботи.
Проводить тонке очищення води

Методом
іонного обміну

Демінералізатор «ELGAMAT DUO
RAPIDS» (Англія). Проводить
знесолювання води

Методом
ультрафі-
льтрації

Ультрафіолетові модулі «Asahi
Chemical» (Японія), «Hoffman La-
roche» (Швейцарія), «Elga» (Вели-
кобританія) і ін. Проводить тонке
очищення води.

Методом
дистиляції

Апарати АА-1, АЕВС-4А, АЕВС-25,
ЕД-1 (Росія), «Вапонікс» (США) і
ін. Проводять знесолювання,
перегонку та стерилізацію води.



ПЕРЕВІРКА ЯКОСТІ ВОДИ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ ЗГІДНО ДФУ

Хімічний контроль

Щодня з кожного балона на відсутність хлоридів, сульфатів, солей кальцію, відновні речовин, аміаку, вугільного ангідриду

Щокварталу повний хімічний аналіз: рН, кислотність або лужність, наявність сухого залишку, нітратів, нітриту, важких металів

Бактеріологічний контроль

Не рідше 1 разу на квартал

Контроль на пірогенність

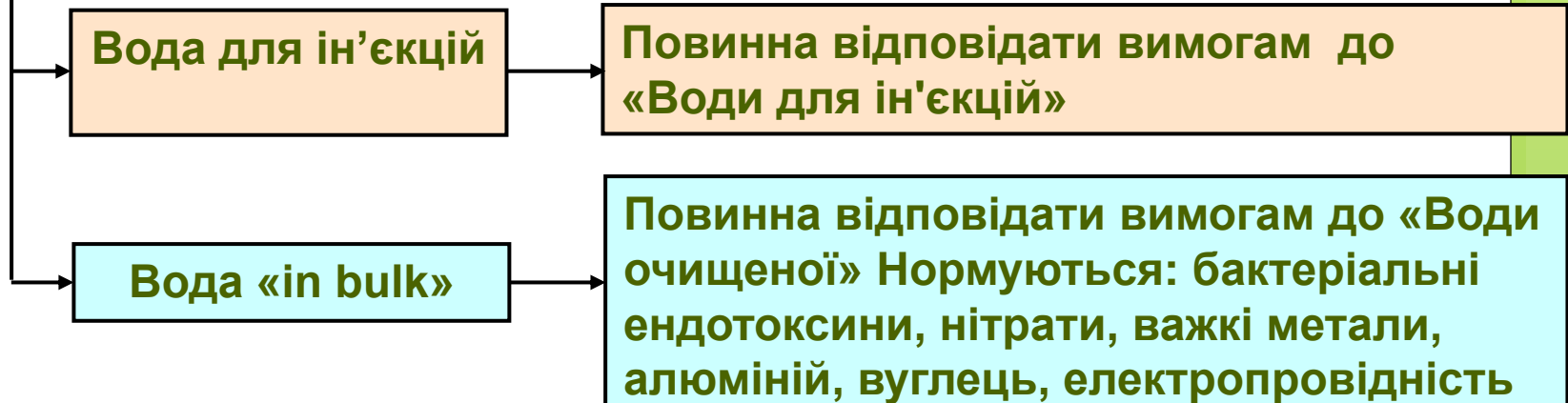
Щокварталу, оскільки дослідження на відновні речовини з калію перманганатом не може вказувати на відсутність пірогенних речовин

Контроль на відсутність механічних включень

Відповідно до ДФУ



ПЕРЕВІРКА ЯКОСТІ ВОДИ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ за вимогами Європейської Фармакопеї



ЗБЕРІГАННЯ ВОДИ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

- Устаткування: збірники типу 3I місткістю 40 і 100 л
- При t 5°-10°с **не більше 24 годин** в асептичних умовах
- При підготовці запасу води для ін'єкцій її необхідно стерилізувати



ХАРАКТЕРИСТИКА ПІРОГЕННИХ РЕЧОВИН

Пірогенні речовини (від грецького слова *pur* – вогонь, латинського *generatio* - народження) – це продукти життєдіяльності і розпаду мікроорганізмів, токсини, мікробні клітини

За хімічним складом: це ВМС з великою молекулярною масою, мають ліпосахаридну або ліпопептидну природу

Властивості: термостабільні; не леткі; не переганяються з водяною парою

Термічна стерилізація не звільняє воду і розчини від пірогенних речовин

При попаданні в організм: викликають алергічні реакції, підвищення температури, озноб, ціаноз, аж до анафілактичного шоку і летального результату

Токсичність пояснюється наявністю в них фосфатних угруповань.



СТЕРИЛІЗАЦІЯ -

це процес повного знищення мікроорганізмів і їх спор в лікарських речовинах, лікарських формах, на посуді, допоміжних матеріалах, інструментах і апаратах



МЕТОДИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ

Відбувається знищення мікроорганізмів:

Хімічні

Консервація лікарських форм

За рахунок бактеріостатичної дії консервантів

Стерилізація газами і розчинами

За рахунок бактерицидної дії антисептиків

Фізичні

Термічна (теплова)

Під впливом високої температури за рахунок коагуляції білків і руйнування ферментів мікроорганізмів

Стерилізація УФ - промінням

Під впливом УФ - променів (довжина хвилі менше 300 нм) за рахунок фотохімічного порушення ферментних систем мікробної клітини

Радіаційна

Під впливом іонізуючого випромінювання в результаті дії на метаболічні процеси в клітині

Стерилізація струмами високої частоти

Під впливом електромагнітного поля за рахунок зміни орієнтації молекул і поглинання енергії відбувається швидкий нагрів речовини і його стерилізація

Механічні

Фільтрування

Мікроорганізми повністю видаляються з розчину

**ТЕРМІЧНА
СТЕРИЛІЗАЦІЯ**

Контроль ефективності здійснюється за допомогою контрольно-вимірювальних приладів, хімічних і біологічних тестів

**СТЕРИЛІЗАЦІЯ
СУХИМ ЖАРОМ**

Здійснюється сухим гарячим повітрям в повітряних стерилізаторах при температурі 180-200°С

**Стерилізація
паром**

Здійснюється насиченою водяною парою під тиском 0,11МПа (1,1 кгс/см²) і температурі 120°С або 0,20Мпа (2 кгс/см²) і температурі 132°С

Здійснюється текучою парою при температурі 100°С в стерилізаторах типу С-60 і ін.

Тиндалізація

Дробова стерилізація. Нагрівання розчину при $t = 60-65^{\circ}\text{C}$ по 1 годині протягом 5 днів або при $t = 70-80^{\circ}\text{C}$ протягом 3 днів

Пастеризація

Одноразове нагрівання розчину при $t = 80^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин



СТЕРИЛІЗАЦІЯ УФ-випромінюванням

Устаткування: бактерицидні увіолеві лампи БУВ-15, БУВ-30, БУВ-60 і ін.

Застосовується для знезараження:

Повітря

Приміщень

Води

Рецептів

Допоміжних матеріалів і аптечного інвентаря

Настінні і стельові бактерицидні опромінювачі. Пересувні бактерицидні опромінювачі великої потужності, що складаються з 6 ламп БУВ-30 і забезпечують велику швидкість стерилізації

Апарати із зануреними і незануреними джерелами УФ - опромінення

Апарат для знезараження

Лампи БУВ-30 , БУВ-60 и др.



**ПРИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ УФ-ВИПРОМІНЮВАННЯМ НЕОБХІДНО
ДОТРИМУВАТИ ПЕВНІ ПРАВИЛА:**

- Категорично забороняється дивитися на включену лампу, так як може бути опік кон'юнктиви очей та шкіри.
- При виготовленні ліків в поле УФ – випромінювання потрібно захищати руки 2% розчином або 2% маззю новокаїну або параамінобензойної кислоти.
- Необхідно провітрювати приміщення для видалення оксидів азоту і озону, що утворюються

РАДІАЦІЙНА СТЕРИЛІЗАЦІЯ

Устаткування: радіаційні установки
різного типу

Ефективність стерилізації залежить від: наявності вологи, кисню,
рН середовища, температури і ін.

Основні переваги

Високий ступінь інактивації
мікроорганізмів

Ефективність при низькій
температурі

Можливість автоматизації
процесу

Стерилізація виробів в
упаковці

Застосовується для
зnezараження:

Вати, перев'язувального матеріалу,
виробів з пластмаси, різних апаратів,
приладів, біологічних і бактерійних
препаратів, антибіотиків



МЕХАНІЧНІ МЕТОДИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ

Стерилізація фільтруванням через дрібнопористі фільтри

Мікроорганізми повністю видаляються з розчину, тим самим забезпечуючи його стерильність і апірогенність

Глибинні фільтри

Мембранні фільтри

- характеризують сорбційним і інерційними механізмами утримання частинок;
- складаються з волокнистих матеріалів

- характеризуються ситовим механізмом затримання та постійним розміром пор;
- тонкі пластини з полімерного матеріалу, розмір пор – 0,3 мкм

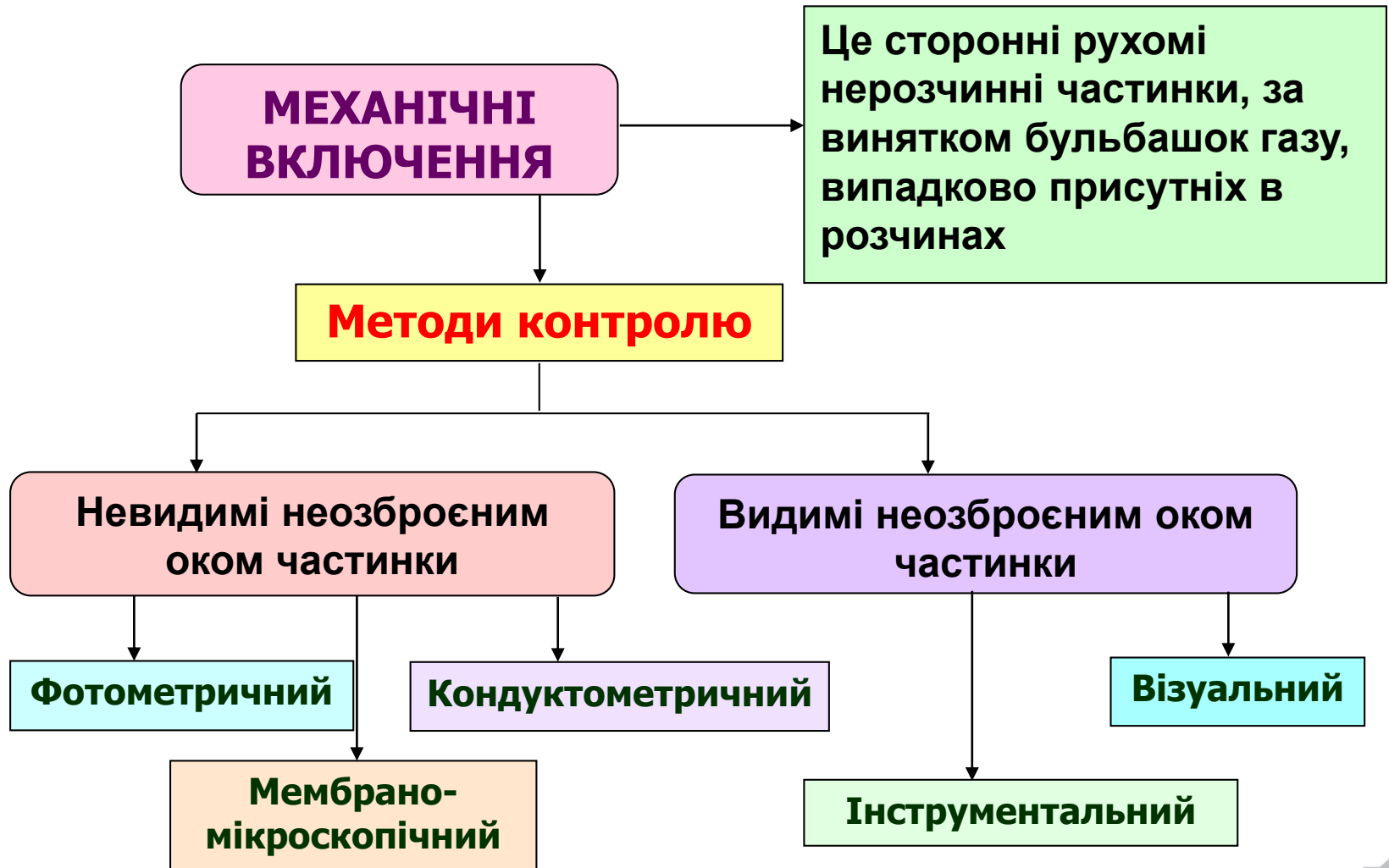
- Мілліпор
- Сарторіус
- Сінпор
- Дюрапор
- Владипор
- МФА-3,
- МФА-4

Недоліки: при тривалому фільтруванні можливе проростання мікроорганізмів і попадання їх у фільтрат

Вказані недоліки відсутні. Використовують у поєднанні з перед фільтрами



КЛАСИФІКАЦІЯ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ МЕХАНІЧНИХ ВКЛЮЧЕНЬ В ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНАХ



КЛАСИФІКАЦІЯ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ МЕХАНІЧНИХ ВКЛЮЧЕНЬ В ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНАХ

- **Візуальний метод** дозволяє встановити вид і форму частинки, розпізнавати бульбашки газу, що неможливе при інструментальному контролю.
- **Недолік методу** - залежить від цілого ряду чинників: розмір частинок; ступінь контрастності частинок до фону; якість світла; тривалість спостереження; тип освітлення; збільшення; особисті характеристики контролера (гострота зору, досвід роботи).
- **Мембранно-мікроскопічний метод** дозволяє визначити максимальний розмір частинок видимих і невидимих, встановити їх походження. Бульбашки газу не впливають на контроль.
- **Недолік методу** - велика ємкість, високі вимоги до кваліфікації контролера, значний час аналізу.

КЛАСИФІКАЦІЯ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ МЕХАНІЧНИХ ВКЛЮЧЕНЬ В ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНАХ

Візуальний

Застосовується з 60-х років. Контроль проводиться на чорному і білому фоні

Прилад складається з екрану і лампи освітлення. Використовують напівавтоматичні системи: "Capsulit" (Італія), "Seidenader", "Visomar" (Німеччина)

Інструментальний

Засновані на різних принципах дії: блокування світла, розсіювання світла, телевізійні технології

Використовують електронні автоматичні системи "Autoscan" (фірма "Lesko", США), "Eisai" (фірма "Eisai", Японія), "Compur" (фірма "Bayer", Німеччина) і ін.

Фотометричний

Заснований на принципі абсорбції частинками світла, крізь яке вони проходять (блокування світла)

Використовують автоматичні лічильники: "Hias/royco", "Climet", "PMS", "Accusizer 780" (США); "Kratel", "Fritsch", "Grimm" (Німеччина); "Аналітприбор" (Грузія)

Кондуктометричний

Заснований на кондуктометричному принципі вимірювання (або на принципі заміщення електроліту)

Використовують автоматичні лічильники "Coulter" (Франція), "Пікоськел" (Угорщина), "Цитометр", "Сg-2" (Німеччина), "Целлоськоп" (Швеція).

Мембрано-мікроскопічний

Заснований на фільтрації розчину через розкреслену на клітці мембрану і підрахунку частинок, які на ній залишилися

Використовують автоматизовані системи "PMS", "Omnicon-a", "Accuscount" (США) і ін.



ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА ВИРОБНИЦТВА

ПОСТАДІЙНИЙ КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Підготовчі роботи (підготовка приміщення, персоналу, устаткування, допоміжних матеріалів; розчинників, лікарських і допоміжних речовин (відважування, відмірювання))

Мікробіологічний контроль

Приготування розчину (розчинення речовин, якщо необхідне додавання стабілізатора, ізотонування, отримання потрібного об'єму)

Опитуваний контроль
Первинний хімічний контроль

Фільтрування і фасування розчину (закупорювання, маркування (шляхом напису або штампування на кришці, використання металевих жетонів або іншими методами))

Контроль на відсутність механічних включень

Стерилізація розчину (здійснюється не пізніше за 3-и години від початку приготування)

Вторинний хімічний контроль
Контроль на відсутність механічних включень
Контроль на стерильність і пірогенні речовини
Якість закупорювання, об'єм наповнення флаконів

Контроль готової продукції

Оформлення

Якість оформлення

Результати контролю реєструються в журналі за встановленою формою

ЗАГАЛЬНІ ПРАВИЛА ВИГОТОВЛЕННЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- Можна проводити тільки в аптеках, що мають на **це дозвіл**, що видається **уповноваженим** на те органом.
- **Персональна відповідальність** за організацію роботи асептичних блоків і приготування розчинів для ін'єкцій покладається на **завідувача аптекою**.
- Не дозволяється готувати розчини для ін'єкцій за відсутності методик їх повного хімічного аналізу, режиму стерилізації
- **Не допускається** одночасне приготування декілька ін'єкційних розчинів, що включають **різні інгредієнти**, або одні і ті ж, але в різних концентраціях.
- Приготування ін'єкційних розчинів проводять **масо-об'ємним** методом, при якому лікарська речовина береться по масі, а розчинник до отримання певного об'єму розчину.
- Розчинення лікарських речовин проводять в стерильних мірних колбах. При відсутності мірного посуду кількість розчинника, необхідна для приготування розчину, визначають розрахунковим способом, користуючись величиною щільності розчину даної концентрації або коефіцієнтом збільшення об'єму.
- В **міжлікарняних і лікарняних** аптеках розчинення лікарських речовин проводять в скляних 20-літрових реакторах, обладнаних електропідігрівачем. Процес перемішування рідини механізований за допомогою мішалок різного вигляду.





ФІЛЬТРУВАННЯ ТА ПАКУВАННЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ



- Основний спосіб фільтрування розчинів – вакуумний, полягає у тому, що в приймальному збірнику створюється розрідження. Під впливом різниці тиску рідина, проходячи через фільтри, заповнює приймальний збірник ;
- Вибір оптимального фільтру є відповідальний момент в технології фільтрації ін'єкційних розчинів;
- Для фільтрування використовують беззольні фільтри з фільтрувального паперу марки ФО (виду М - повільнофільтруючий), що затримує дрібнодисперсні осадки;
- Широко застосовуються скляні фільтри № 3 і № 4;
- Сучасним способом очищення ін'єкційних розчинів є мембранна мікро фільтрація, що дозволяє отримати розчини, вільні від механічних домішок (розміром 0,02 мкм), видимих і невидимих при візуальному контролі, включаючи мікроорганізми
- Фільтрування розчинів поєднують з одночасним їх розливом у підготовлені стерильні флакони.





ПАКУВАННЯ



- ✓ Ампули і флакони з скла, поліетилену або іншого матеріалу, який не змінює властивості лікарських речовин;
- ✓ З аптек прийнято відпускати стерильні розчини в широкогорлих стандартних (можуть бути градуйовані) флаконах різної ємності з каучуковою пробкою закріплюваною обжати́м алюмінієвим ковпачком;
- ✓ Для закупорювання флаконів використовують пробки спеціальних сортів гуми: IP-21 (силіконова), 25п (натуральний каучук), 52-369, 52-369/ I 52-369/ II (бутиловий каучук) IP-119, IP-119A (бутиловий каучук);
- ✓ У зарубіжній літературі є повідомлення про застосування пробок з полівінілхлориду;
- ✓ Для закупорювання (обтискування) алюмінієвих ковпачків, а також їх зняття запропоновані різні пристосування.

ОФОРМЛЕННЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Оформлення парентеральних лікарських засобів

Для амбулаторних хворих

Етикетка синього кольору «Для ін'єкцій» на ній повинні бути вказані:

- номер аптеки, склад,
- спосіб застосування, дата приготування, номер рецепту),
- додаткова етикетка «Стерильно», попереджувальні етикетки «Зберігати в прохолодному і захищеному від світла місці», «Берегти від дітей» і так далі.
- Для розчинів, приготовлених в асептичних умовах без стерилізації - «Приготовлено асептично».

Для лікувально-профілактичних установ

Етикетка синього кольору, на якій повинні бути вказані:

- номер аптеки та номер лікарні, відділення, дата приготування,
- термін придатності,
- приготував, перевірів відпустив № аналізу,
- спосіб застосування,
- склад лікарської форми (вказується латинською мовою).



ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Нормативна документація, що регламентує виготовлення лікарських препаратів для парентерального застосування.
2. Характеристика ін'єкційних розчинів.
3. Сучасний стан виробництва парентеральних лікарських засобів в Україні. Забезпечення потреби в парентеральних лікарських засобах.
4. Характеристика ін'єкційного способу введення ліків.
5. Вимоги, що висуваються Державною фармакопеею України до парентеральних лікарських препаратів.
6. Організація роботи в асептичних умовах.
7. Характеристика розчинників, що використовують при виготовленні лікарських препаратів для парентерального застосування.
8. Характеристика методів стерилізації.
9. Класифікація методів контролю механічних включень в ін'єкційних розчинах.
10. Технологія парентеральних лікарських засобів та контроль їх якості.



ВИСНОВКИ

1. Наведено характеристику парентеральних лікарських засобів.
2. Представлений сучасний стан виробництва парентеральних лікарських засобів в Україні.
3. Висвітлено питання щодо організації роботи в асептичних умовах.
4. Наведено характеристику розчинників, що використовують при виготовленні лікарських препаратів для парентерального застосування.
5. Представлено характеристику методів стерилізації.
6. Наведено технологію парентеральних лікарських засобів та висвітлено питання щодо контролю їх якості у відповідності з нормативною документацією.



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ !

