

СТЕРИЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Требования к условиям производства

Продолжение

РАБОЧИЙ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

СТБ 1435-2004

Производство лекарственных средств
**НАДЛЕЖАЩАЯ
ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА (GMP)**

Вытворчасць лекавых сродкаў
**НАЛЕЖНАЯ
ВЫТВОРЧАЯ ПРАКТЫКА (GMP)**

Издание официальное

БН 7283
БЗ 1-2004



Госстандарт
Минск

GMP: Классификация воздуха рабочей зоны при производстве стерильной продукции (GMP РБ)

Класс чистоты	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³		Максимальное число жизнеспособных микроорганизмов, допускаемое в 1 м ³ воздуха рабочей зоны
	0,5 – 5 мкм	более 5 мкм	
A (Рабочее место с ламинарным потоком воздуха)	3 500	нет	менее 1
B	3 500	нет	5
C	350 000	2 000	100
D	3 500 000	20 000	500

GMP:

```
graph LR; A[GMP:] --- B[Производство, предусматривающее финишную (тепловую) стерилизацию]; A --- C[Производство, НЕ предусматривающее финишную (тепловую) стерилизацию. Все исходные материалы д.б. стерильными.];
```

**Производство,
предусматривающее финишную
(тепловую) стерилизацию**

**Производство, НЕ
предусматривающее
финишную (тепловую)
стерилизацию. Все исходные
материалы д.б. стерильными.**

G M P:

Операции, выполняемые в чистых рабочих зонах:

Класс А. Локальные зоны для операций, требующих минимального риска контаминации (фльтрации и наполнения, укупорки, смешивания в асептических условиях). Место с ламинарным потоком стерильного воздуха.

Класс В. Окружающая среда для зоны А в случае приготовления и наполнения в асептических условиях

Классы С и D. Операции, допускающие более высокий риск контаминации: мойка ампул и флаконов, сушка и стерилизация; мойка и стерилизация вспомогательных материалов.

Класс D. Мойка дрота, выделка ампул и др.

**ТРЕБОВАНИЯ К
ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМУ ПРОЦЕССУ И
ОБОРУДОВАНИЮ
ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ
СТЕРИЛЬНОЙ ПРОДУКЦИИ**

**G
M
P
:**

ТРЕБОВАНИЯ К ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМУ ПРОЦЕССУ в ЧРЗ

Асептические условия на всех стадиях, независимо от наличия финишной тепловой стерилизации

Интервалы времени между началом приготовления ЛС и их стерилизацией должны быть минимальны;

Любой газ, контактирующий с ЛС или промежуточной продукцией, должен пройти стерилизующую фильтрацию

Запрещается использование материалов, образующих волокна и их возможное выделение в ОС

Постоянный промежуточный (постадийный) контроль качества

GMP

⋮

Требования к технологическому оборудованию и процессам

ИЗОЛИРУЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ:

Применение
поточно-
автоматических
линий

Исключение
физического труда
человека

Передача сырья в
ЧРЗ через тамбур-
шлюзы,
герметичные
стерилизующие
туннели и т.д.

ФармЛэнд,
Несвижский ЗМП:

продувка-наполнение-
герметизация. В течение
одного технологического
цикла из термопластичного
гранулята формируются
контейнеры, наполняются ЛС и
герметизируются. Д.б. в зоне
класса А

Автоматическая линия 3060-00-00 ПС.



Операции:

- наружная и внутренняя мойка,
- сушка,
- охлаждение ампул,
- заполнение раствором,
- продавливание из капилляров,
- заполнение ампул инертным газом,
- промывка капилляров
- запайка.

Производство растворов для парэнтерального применения



Контейнеры (ГФ РБ) для парэнтеральных ЛС (= первичная упаковка)■

- Ампулы - стекло;
- Флаконы для инфузий - стекло;
- Пакеты - из пластических материалов
(пластифицированных ПВХ, ПЭ,
полиэтиленвинилацетата);
- Шприц-тубики - из пластических
материалов
 - и т.д.

Требования к стеклу для ампул

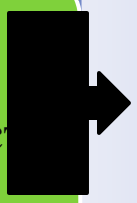
Легкоплавкость – необходима запайка наполненных ампул при невысокой температуре в пламени обычной газовой горелки;

Термическая устойчивость – не должны разрушаться при тепловой стерилизации и резких колебаниях температуры;

Механическая прочность – должны выдерживать нагрузки при механич., сан.-гигиенич. обработке ампул, транспортировке и хранении;

Хрупкость - достаточная для легкого вскрытия капилляра ампул;

Химическая устойчивость



устойчивости, т. е. стекло не должно выделять растворимые минеральные вещества в содержимое ампулы. Определяется титрованием выщелочившейся в ионном процессе.

Модификаторы свойств стекла:

снижающие температуру плавления: натрия и калия оксиды.



повышающие химическую стойкость стекла: оксиды алюминия и бора.



повышающие термическую стойкость - магния оксид



Оксиды металлов повышают щелочность стекла.

Выщелачивание стекла

Происходит особенно быстро при тепловой стерилизации растворов ЛВ. Продолжается при хранении. В раствор переходят компоненты стекла (оксиды щелочных и щелочноземельных металлов), вызывая увеличение рН.

При повышении рН ускоряются процессы:

- окисления;
- гидролиза солей, образованных слабыми основаниями и сильными кислотами

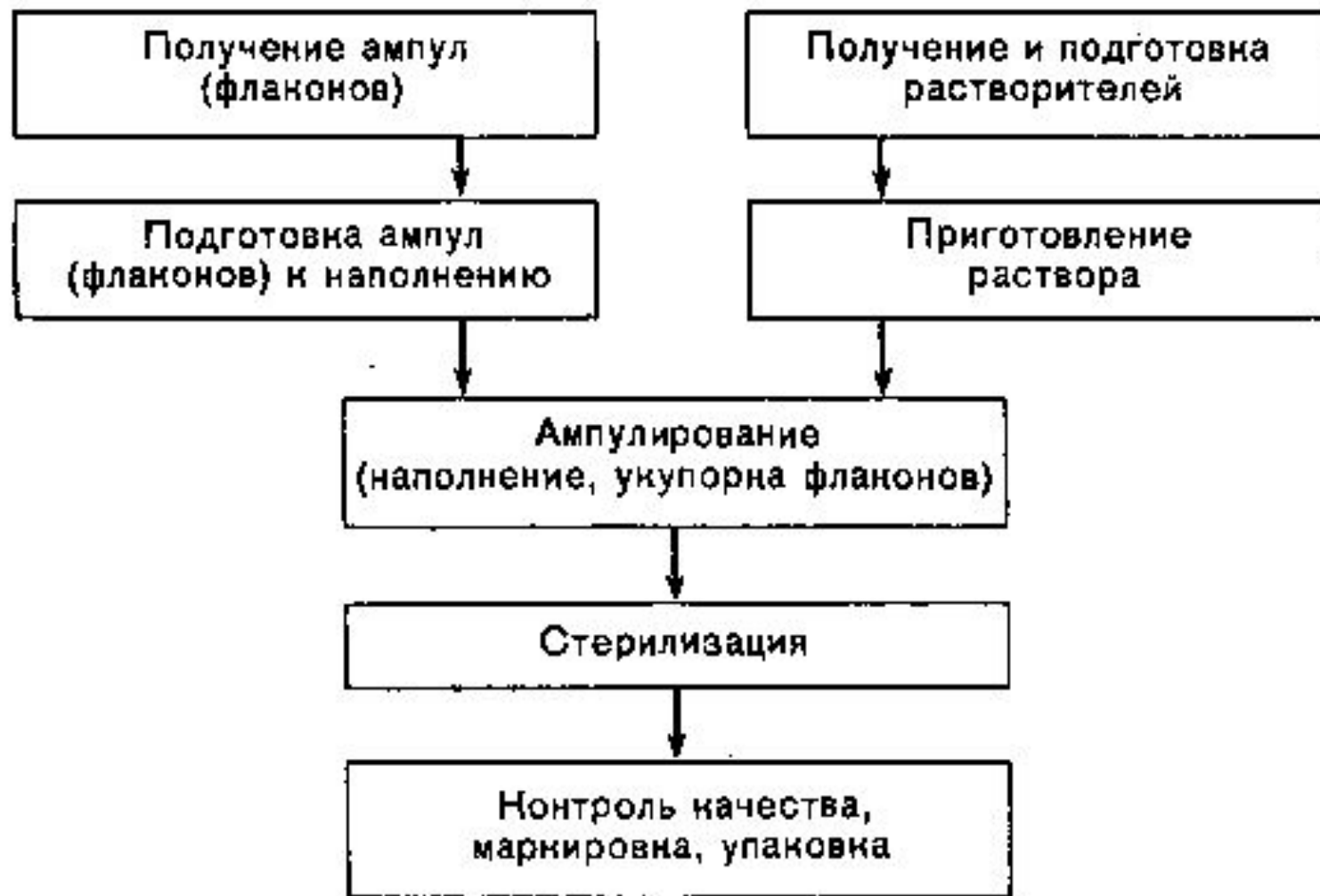
Наибольший сдвиг рН дают растворы ЛВ слабо-кислой реакции: после их стерилизации рН увеличивается на 1,2, а при хранении в течение 1 года на 1,65.

Медицинское стекло. Марки и квалификация

Ампулы и флаконы для п/э растворов изготавливают из стекла определенных марок:

- **НС-3** — нейтральное стекло для растворов веществ, подвергшихся гидролизу и окислению (растворы солей алкалоидов и др.).
- **НС-1** — стекло для ампулирования не чувствительных к щелочам ЛВ (растворы натрия хлорида, магнезии сульфата, кальция хлорида и др.).
- **СНС-1** — светозащитное нейтральное стекло для растворов светочувствительных веществ.
- **АБ-1** — щелочное (ампульное безборное) стекло. Для **масляных** растворов ЛВ, т.к. выпечивание практически не происходит.
- **ХТ-1** — химически и термически стойкое стекло. Для препаратов крови, трансфузионных и инфузионных препаратов.
- **НС-2, НС-2А** — нейтральное, для препаратов крови, трансфузионных и инфузионных препаратов.

Изготовление растворов ЛС для парэнтерального применения. Технологическая схема





Технология ампулированных ЛС



ИЗГОТОВЛЕНИЕ АМПУЛ

Осуществляется из
стеклодрота
медицинского.

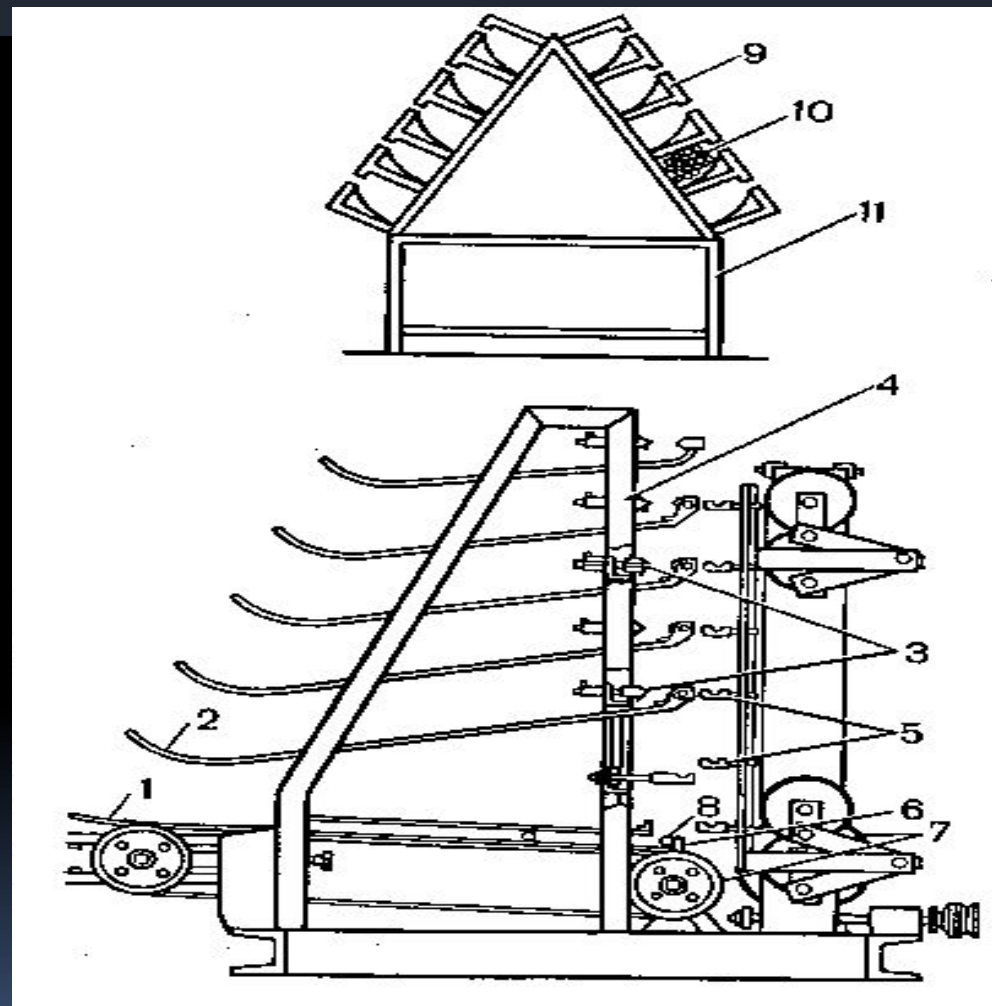
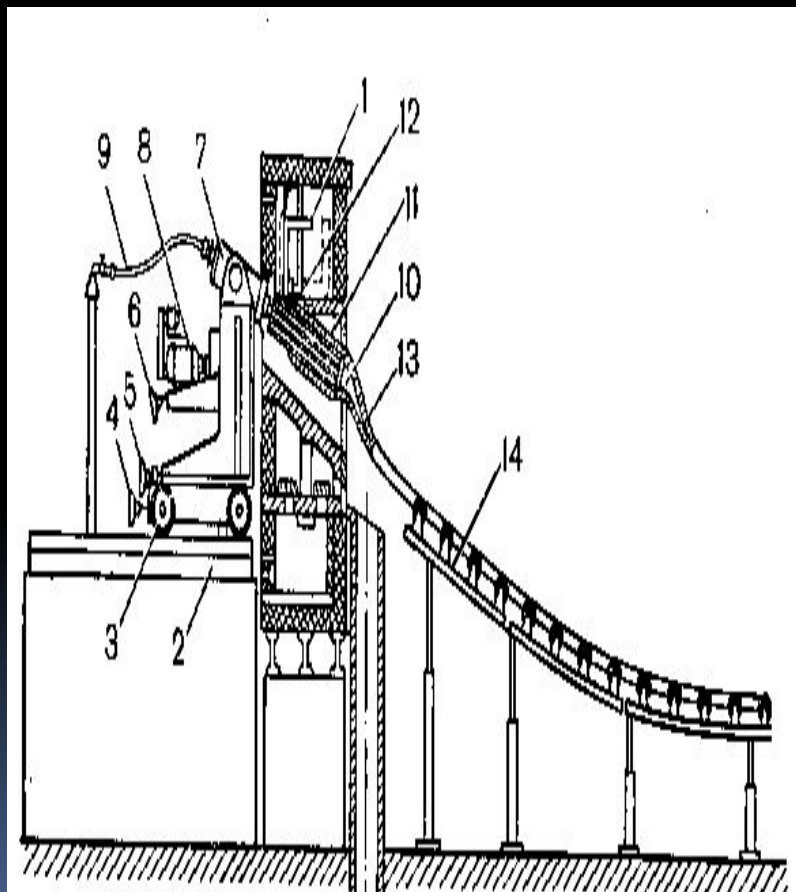
Стадии технологического процесса

- изготовление дрота,
- калибровка дрота,
- мойка и сушка дрота,
- выделка ампул



Изготовление стеклодрота

Вытягивание дрота



Калибровка дрота. Аппарат Филиппина

Мойка и сушка стеклодрота

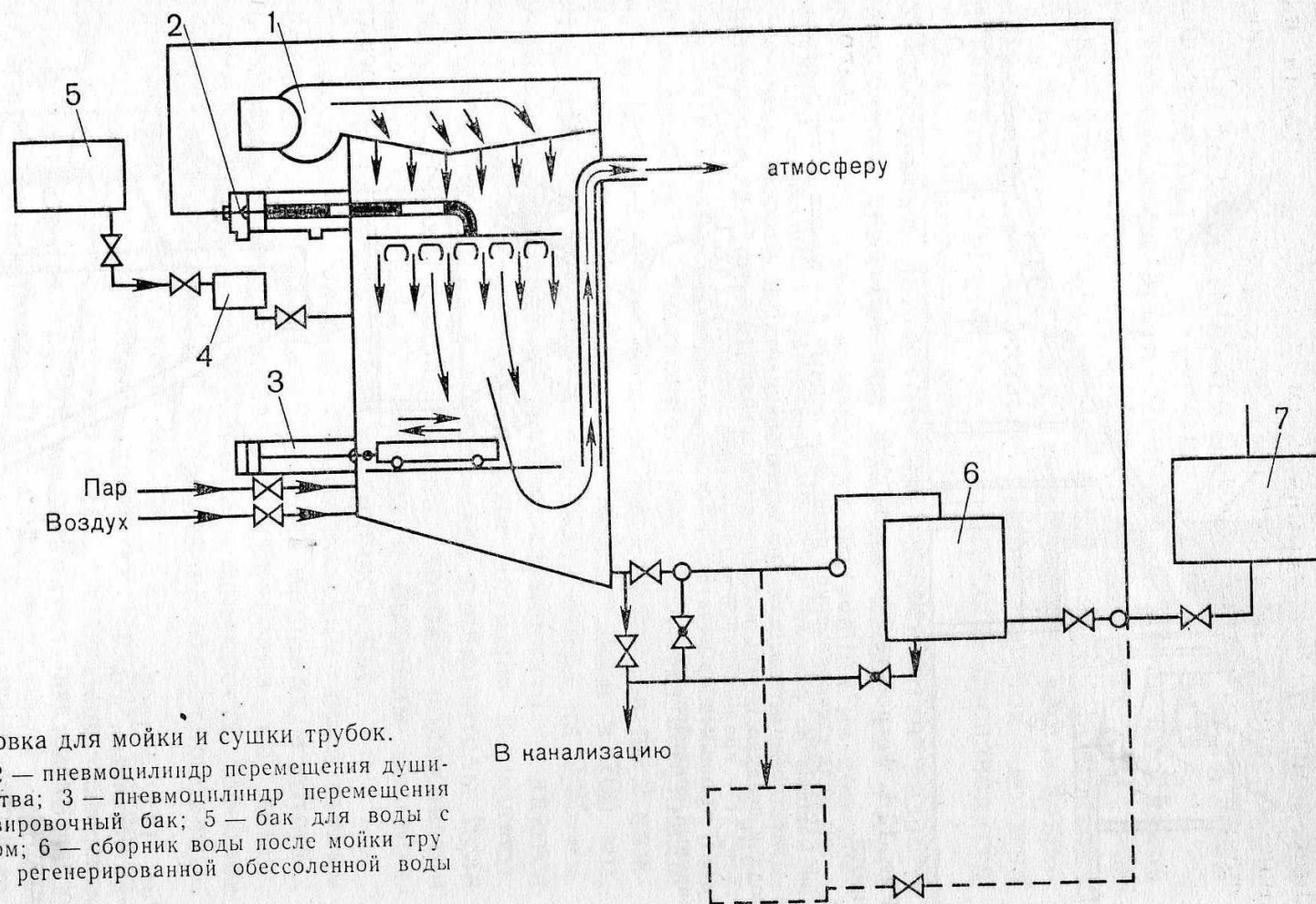
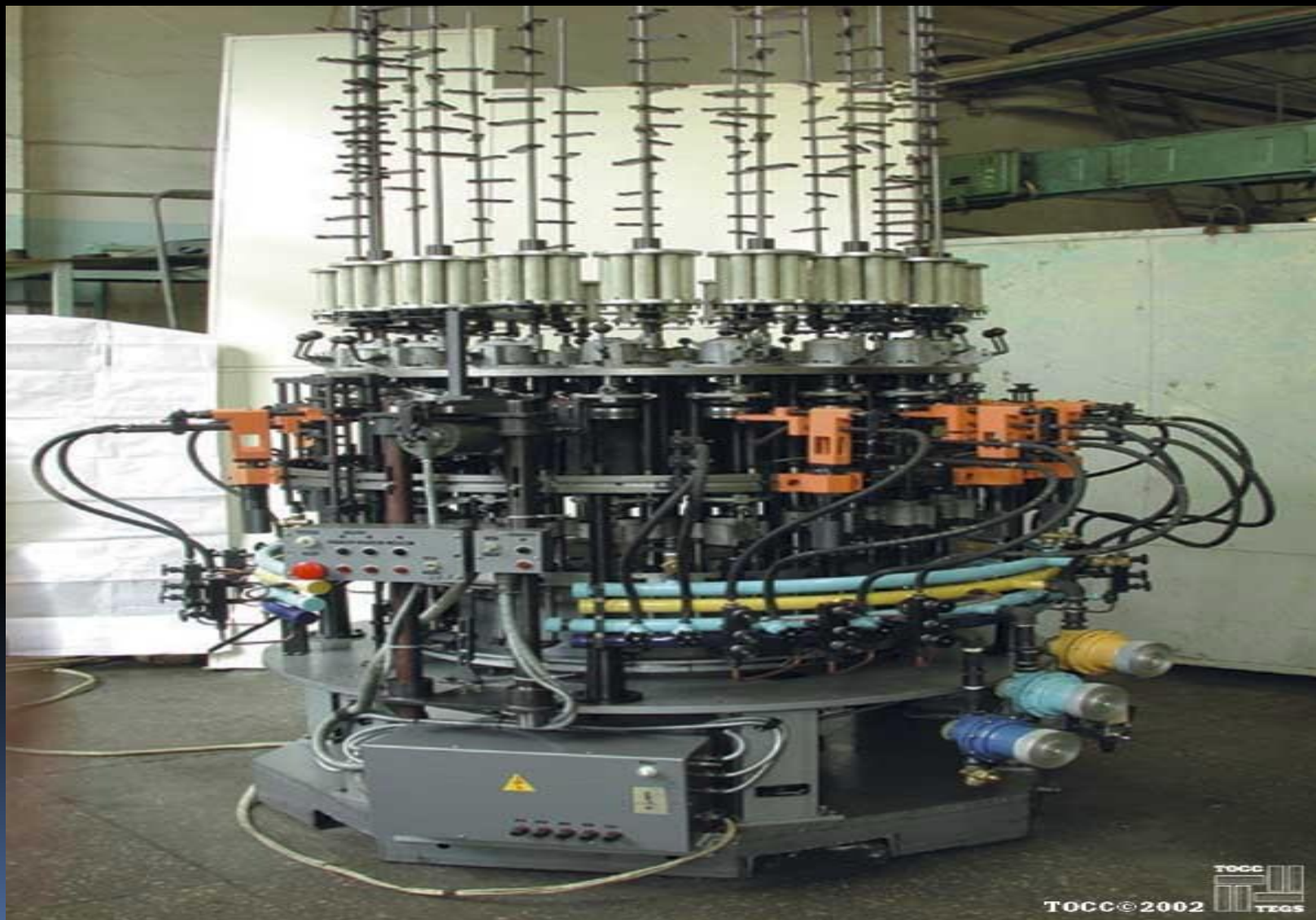


Рис. 13.3. Установка для мойки и сушки трубок.

1 — вентилятор; 2 — пневмоцилиндр перемещения душирующего устройства; 3 — пневмоцилиндр перемещения тележки; 4 — дозировочный бак; 5 — бак для воды с моющим раствором; 6 — сборник воды после мойки трубок; 7 — сборник регенерированной обессоленной воды (схема)

Выделка ампул. *Роторные стеклоформующие автоматы*



Выделка ампул. Роторный стеклоформирующий автомат. *Циклограмма*

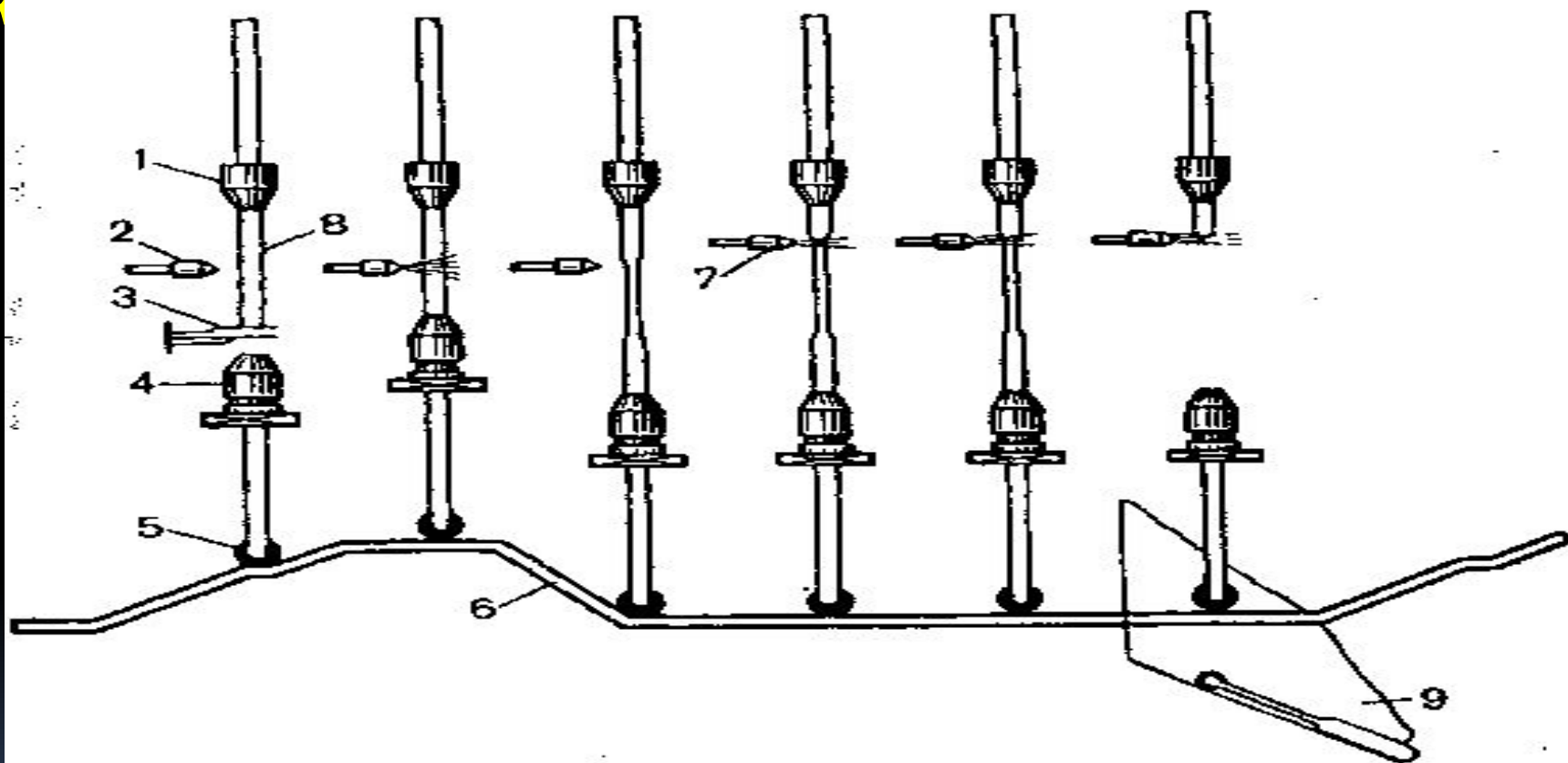


Рис. 13.5. Принцип работы полуавтомата для выделки ампул.

1 — верхний патрон; 2 — горелка; 3 — ограничительный упор; 4 — нижний патрон; 5 — ролик; 6 — копир; 7 — горелка с острым пламенем; 8 — стеклянная трубка; 9 — готовая ампула.

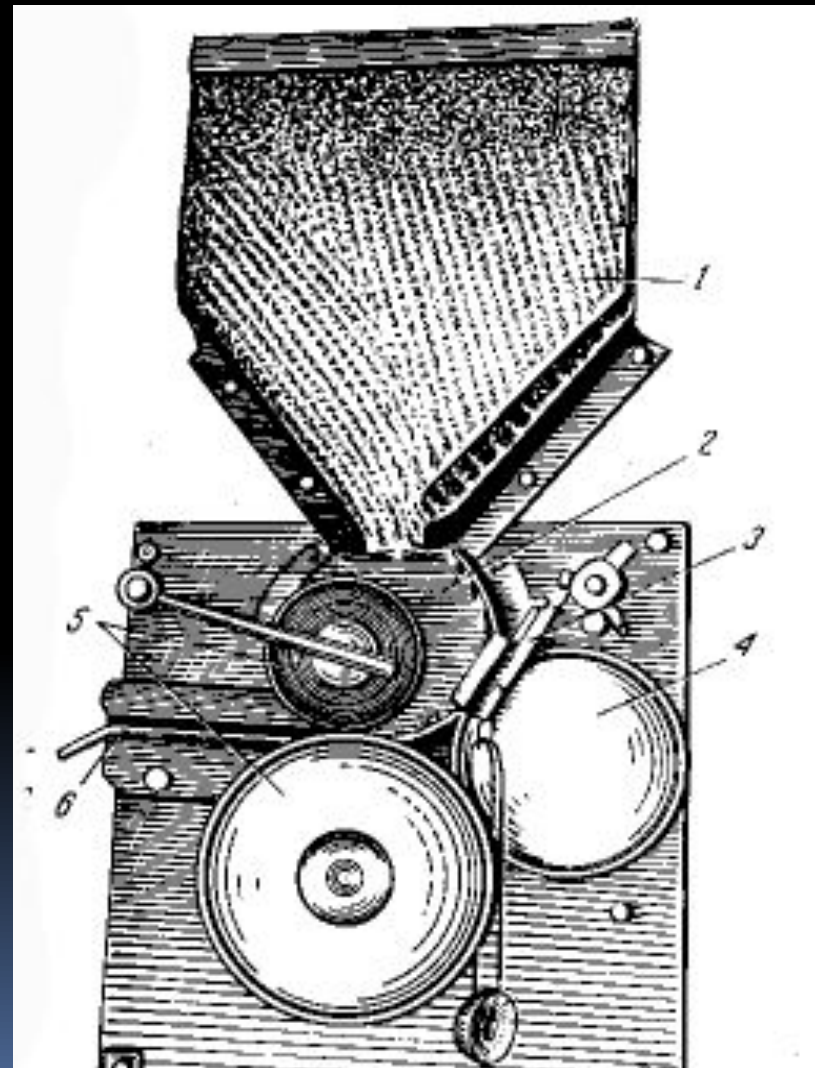
ПОДГОТОВКА АМПУЛ К НАПОЛНЕНИЮ РАСТВОРОМ ЛВ

Стадии:

- вскрытие капилляров,
- отжиг ампул,
- мойка внутренних и наружных поверхностей ампул,
- сушка и стерилизация,
- оценка качества,
- определение глубины разрежения.

Вскрытие капилляров. Полуавтоматы ленточного или роторного типа:

- Кассету с ампулами вставляют в бункер **(1)**. Ампулы из бункера перемещаются в отдельных гнездах транспортера **(2)** к вращающемуся дисковому ножу **(3)**.
- В этот момент вращающийся резиновый диск **(4)** придает ампуле вращательное движение **за счет трения** и нож наносит на капилляр ровный штрих.
- После этого капилляр обламывается **(5)** и вскрытая ампула по лотку **(6)** поступает в приемник.
- Вскрытые ампулы набираются в кассеты
- За **8** ч автомат обрезает до **100 000** мелкочисленных ампул.



Отжиг ампул

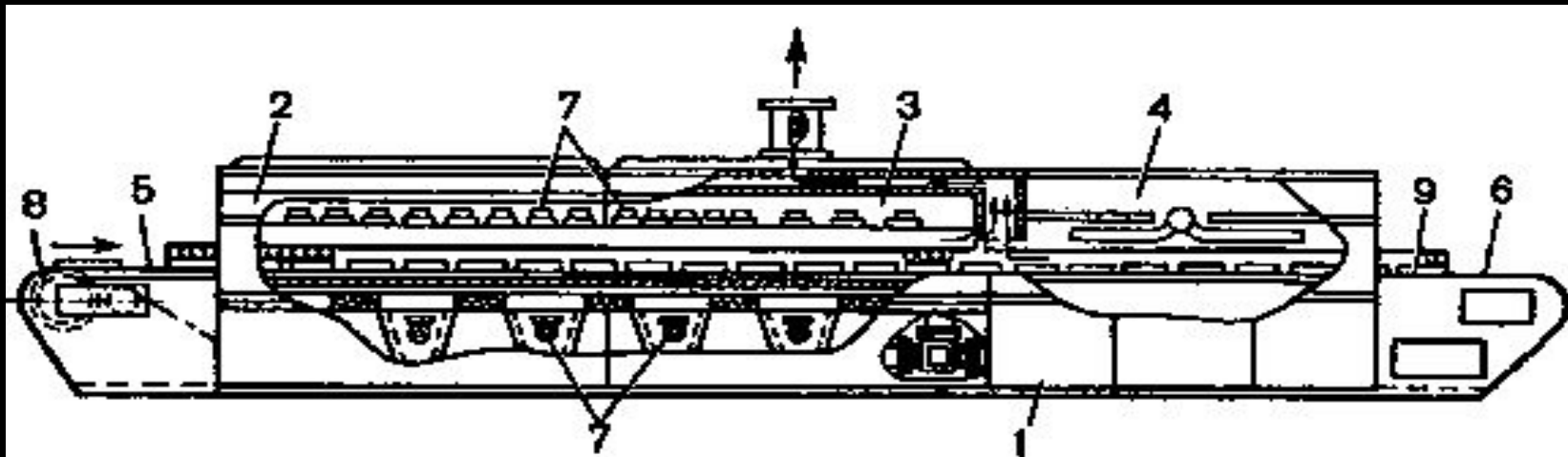


Рис. 13.6. Устройство печи с газовыми горелками для отжига ампул.
1 — корпус; 2 — камера нагрева; 3 — камера выдержки; 4 — камера охлаждения; 5 — стол загрузки; 6 — стол выгрузки; 7 — газовые горелки; 8 — конвейер; 9 — кассета с ампулами.

Цели:

- Сгорание органических загрязнение
- Вплавление стеклянной пыли в стенки ампул
- Снятие остаточных напряжений в стекле (неоднородностей толщины стекла);

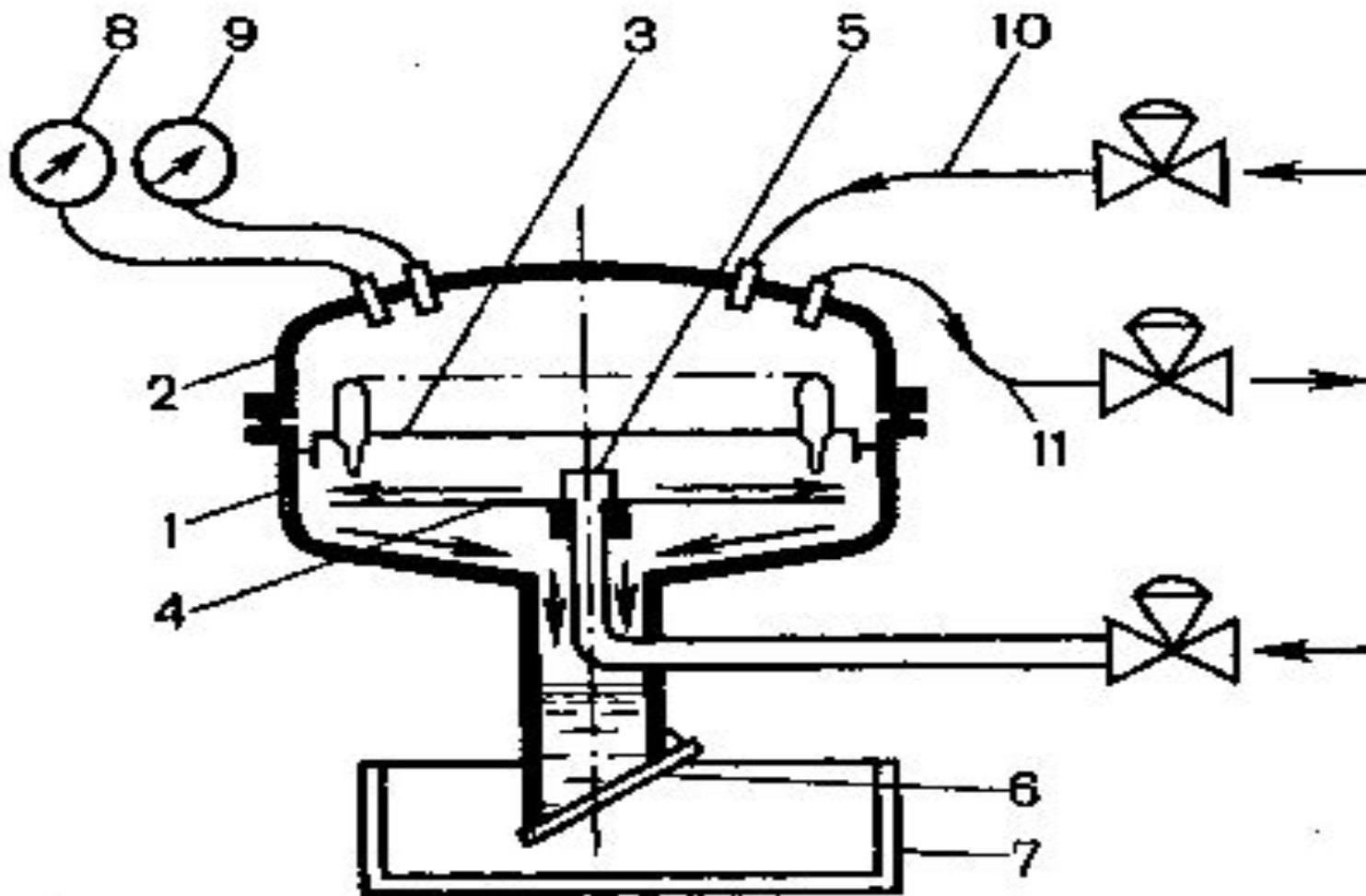
МОЙКА АМПУЛ

Наружная обработка душированием горячей профильтрованной водопроводной или обессоленной водой с температурой **60°C**.

Обработка изнутри:

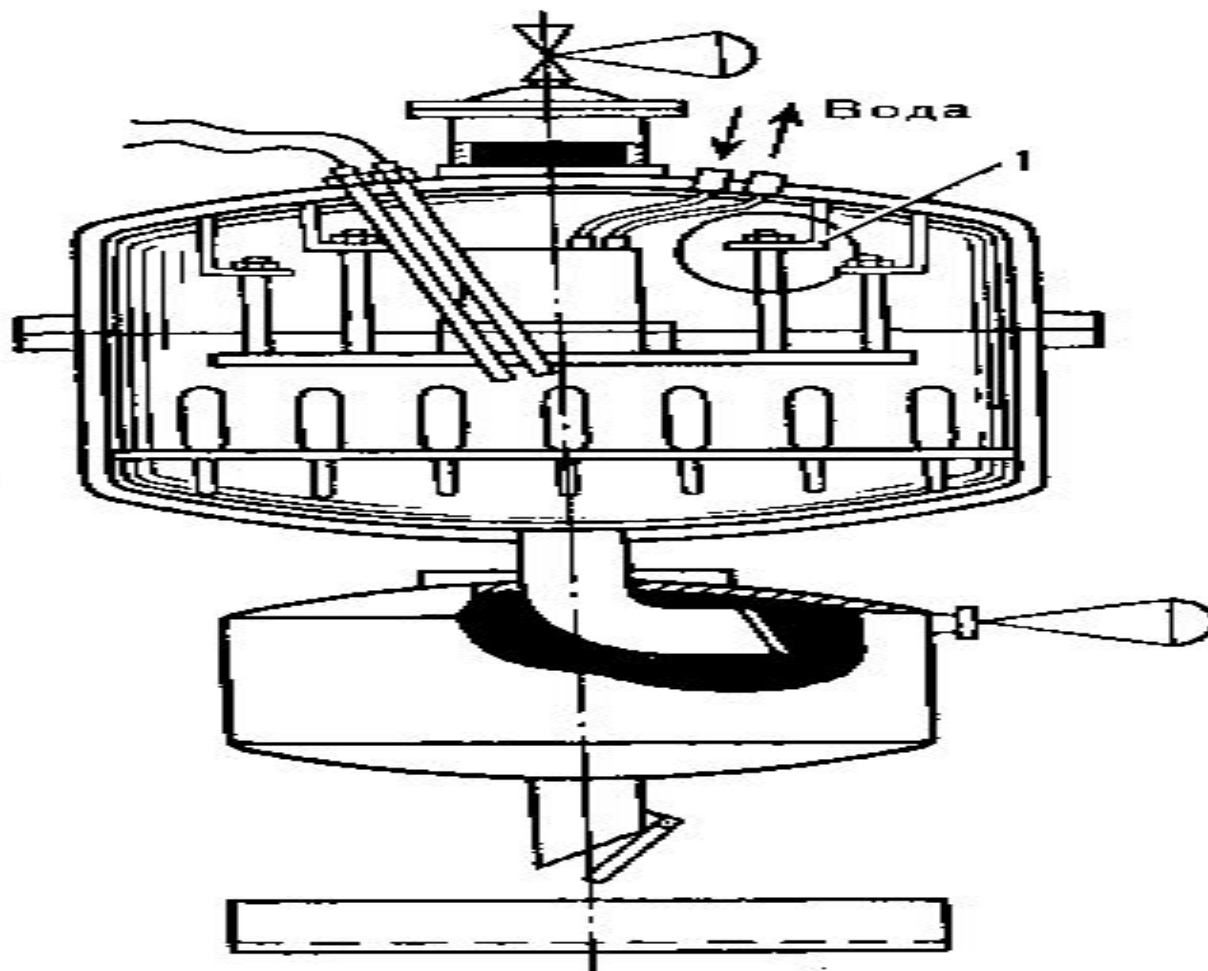
- вакуумный метод,
- пароконденсационный метод,
- УЗ обработка
- и т.д.

Вакуумный метод. Полуавтомат АП-4М2



УЗ метод мойки ампул

1 – узел крепления магнитостриктора



Сушка и стерилизация ампул

- В сушильных шкафах нагретым воздухом при температуре **180°C — 60** мин.
- Суховоздушный стерилизатор устанавливается между двумя отделениями так, чтобы загрузка вымытых ампул проводилась в моечном отделении, а выгрузка высушенных и простерилизованных — в отделении наполнения ампул раствором (в помещении класса чистоты А).
- В новых видах стерилизаторов (сушилок) используют ламинарный поток нагретого стерильного воздуха

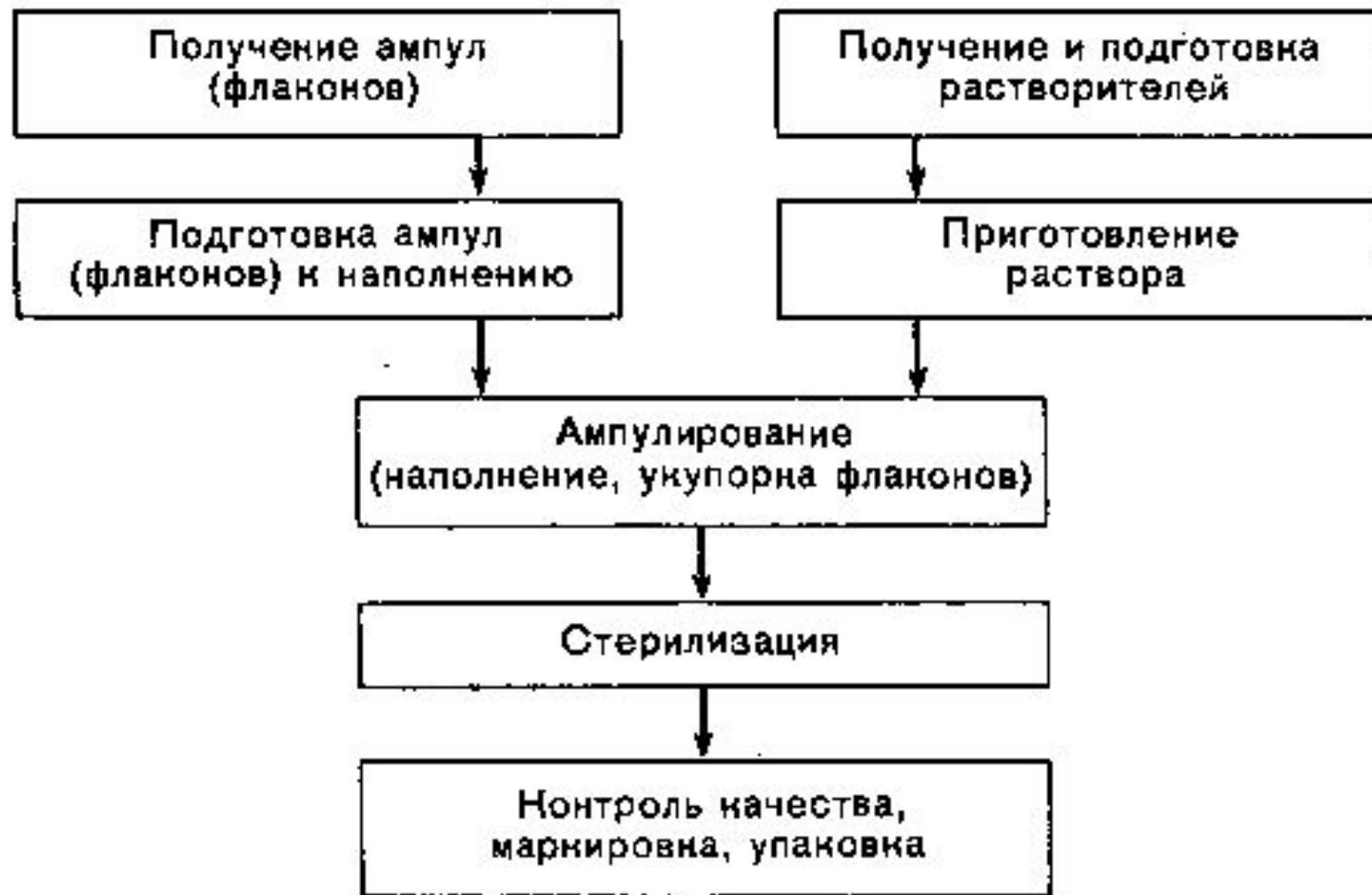


ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ПАРЭНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ



Изготовление растворов ЛС для парэнтерального применения.

Технологическая схема



Растворители для инъекций

Вода для
инъекций

апи
роге
нная

Неводные растворители д/и позволяют:

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

устранить гидролиз ЛВ,

пролонгировать действие,

исключить влияние стекла на раствор

повысить стабильность

Дополнительные требования к неводным растворителям для инъекций:

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

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

Требования ГФ РБ к маслам для инъекций:

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

Неводные растворители для парэнтеральных растворов

Эфиры простые и сложные:

- Заменители масел
 - *Этилолеат*
 - *Бензилбензоат*

Спирты одно- и многоатомные

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

Диметилсульфоксид

- смешивается почти со всеми растворителями