

Лекция № 7

**ПРАВИЛА ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

План

1. **Лекарственные препараты, требующие асептических условий изготовления.**
2. **Требования к инъекционным и инфузионным растворам.**
3. **Основные правила изготовления и контроль качества ЛП для инъекций.**
4. **Правила ведения журналов регистрации стерилизации и производственного контроля.**
5. **Основные правила изготовления офтальмологических лекарственных форм и форм для новорожденных и детей первого года жизни.**

Современные требования к препаратам парентерального назначения: чистота, стабильность, стерильность, точность дозирования и др. наиболее полно реализуются в соответствии с правилами GMP. Данное обстоятельство повышает потребность в расширении возможностей изготовления стерильных экстенпоральных лекарственных форм в соответствии с современными требованиями в области качества. В связи с этим актуальным становится рассмотреть изменения в технологии изготовления и контроле качества лекарственных форм, требующих асептических условий изготовления, в соответствии с приказом № 751н от 26.10.2015 г.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Необходимость получения высококачественных стерильных и асептическиготавливаемых лекарственных форм вызвана особым способом их применения. Инъекции вводятся в организм через полую иглу с нарушением целостности кожных и слизистых покровов. Присутствие в растворе микроорганизмов может привести к тяжелым последствиям. Лекарственные формы с антибиотиками требуют асептических условий приготовления, так как в присутствии микроорганизмов многие антибиотические вещества теряют свою активность. Рассматриваемые лекарственные формы независимо от того, подвергаются они дальнейшей стерилизации или нет, должны готовиться в асептических условиях. Санитарные требования при приготовлении лекарств в асептических условиях регламентируются приказом МЗ РФ № 309 от 21.10.1997 г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

- ▶ В асептических условиях в аптеке изготавливаются следующие лекарственные формы: растворы для инъекций и инфузий, офтальмологические лекарственные формы и лекарственные формы, предназначенные для лечения новорожденных детей и детей до 1 года, лекарственные формы с антибиотиками.
- ▶ К изготовлению лекарственных форм в асептических условиях предъявляются требования, направленные на сведение к минимуму риска загрязнения их микроорганизмами и механическими частицами.
- ▶ Качество изготовленных растворов для инъекций и инфузий, офтальмологических лекарственных форм и лекарственных форм, предназначенных для лечения новорожденных детей и детей до 1 года, лекарственных форм с антибиотиками, лекарственных препаратов в виде внутриаптечной заготовки определяется в соответствии с методами контроля качества, установленными фармакопейной статьей, общей фармакопейной статьей, либо в случае ее отсутствия — документа в области контроля качества.
- ▶ В случае отсутствия методов контроля качества лекарственных препаратов, установленных фармакопейной статьей, общей фармакопейной статьей или

документа в области контроля качества, изготовление лекарственных форм, предназначенных для применения у новорожденных детей и детей до 1 года, осуществляется под наблюдением провизора-аналитика или провизора, выполняющего контрольные функции при изготовлении и отпуске лекарственных препаратов.

ТРЕБОВАНИЯ К ИНЪЕКЦИОННЫМ И ИНФУЗИОННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ФОРМ

- ▶ Изготовленные инъекционные и инфузионные растворы должны быть свободными от видимых механических включений, стерильными, стабильными, выдерживать испытание на пирогенность.
- ▶ Дополнительными требованиями для изготовленных инфузионных растворов являются их изотоничность, изогидричность, изоионичность, изовязкость
- ▶ Правила изготовления инъекционных лекарственных форм
- ▶ Инъекционные и инфузионные растворы изготавливаются в асептических условиях массо-объемным методом на воде для инъекций.
- ▶ Запрещается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких инъекционных и инфузионных растворов, содержащих ЛС с различными наименованиями или ЛС одного наименования в разных концентрациях.
- ▶ Запрещается изготавливать инъекционные и инфузионные растворы при отсутствии данных о химической совместимости входящих в них лекарственных средств, технологии и режиме стерилизации, а также при отсутствии методов контроля качества, установленных фармакопейной статьей, общей фармакопейной статьей либо в случае ее отсутствия — документа в области контроля качества.

ФИЛЬТРОВАНИЕ

- ▶ Инъекционные и инфузионные растворы фильтруются с использованием разрешенных к применению фильтровальных материалов и установок. Фильтрация раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стерильные флаконы, которые укупориваются стерильными пробками.

СТЕРИЛИЗАЦИЯ

- ▶ Интервал времени от начала изготовления инъекционного и инфузионного раствора до стерилизации не должен превышать 3-х часов.
- ▶ Инъекционные и инфузионные растворы стерилизуются в соответствии с требованиями к режимам стерилизации, указанными в табл. № 1 приложения № 15 к приказу № 751н.
- ▶ Не допускаются стерилизация растворов объемом более 1 литра и повторная стерилизация инъекционных и инфузионных растворов.

- ▶ Процесс стерилизации должен обеспечивать эффективность стерилизации всего объема загрузки.

Например, приготовить раствор по прописи:

Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 5% — 150,0

Sterilisetur!

Da. Signa. Для инъекций

РАСТВОРЫ НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА ГОТОВЯТСЯ В СООТВЕТСТВИИ С ПРИЛ. № 15 ПРИКАЗА № 751Н.

В стерильную мерную колбу помещают 7,5 натрия гидрокарбоната растворяют в воде для инъекций в 152 мл. Растворение проводят без интенсивного перемешивания, готовый раствор фильтруют через беззольный стерильный фильтр во флакон для отпуска из нейтрального стекла и емкостью 150 мл. Флакон укупоривают стерильной резиновой пробкой, просматривают раствор на отсутствие механических включений, укупоривают металлическим колпачком «под обкатку», проверяют качество укупорки. Раствор стерилизуют при 120°C 8 минут. Применять раствор можно после полного охлаждения не ранее, чем через 2 часа после стерилизации, перевернуть несколько раз для растворения углекислоты, находящейся над раствором.

КОНТРОЛЬ СТЕРИЛИЗАЦИИ

- ▶ Контроль параметров и эффективности термических методов стерилизации осуществляется с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов.
- ▶ Режимы стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных инъекционных и инфузионных растворов, а также вспомогательных материалов и посуды регистрируются в журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов.

В журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов указываются следующие сведения:

- ▶ дата и порядковый номер проведения стерилизации;
- ▶ номер рецепта или требования;
- ▶ наименование материала, подлежащего стерилизации;
- ▶ количество исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов;
- ▶ условия стерилизации (температура, время);

- ▶ термотест;
- ▶ подпись лица, проводившего стерилизацию материалов.

Журнал регистрации режима стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя аптечной организации (индивидуального предпринимателя) и печатью (при наличии печати).

СТЕРИЛИЗАЦИЯ ТЕРМОЛАБИЛЬНЫХ ЛС:

- ▶ Инъекционные и инфузионные растворы лекарственных средств, требующих защиты от воздействия повышенной температуры, стерилизуются фильтрованием в ламинарном потоке воздуха с помощью мембранных фильтров с номинальным размером пор не более 0,22 мкм и глубинных фильтров с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов. Непосредственно перед наполнением флакона рекомендуется повторная фильтрация раствора через дополнительный удерживающий микроорганизмы стерилизующий фильтр.
- ▶ Окончательную стерилизующую фильтрацию раствора следует проводить непосредственно около места наполнения. Следует использовать фильтры с минимальным отделением волокон.

ТРЕБОВАНИЯ К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА СТИЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

- ▶ Изготовление и контроль качества стилильных растворов осуществляются в соответствии с настоящими Правилами, требованиями Государственной фармакопеи XII издания или иного документа в области контроля качества.
- ▶ Микробиологический контроль растворов, за исключением растворов индивидуального изготовления, на стилильность и испытание на пирогенность или бактериальные эндотоксины растворов для инъекций и инфузий проводится в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XII издания или иного документа в области контроля качества.
- ▶ До и после стерилизации стилильных растворов выполняется их контроль на механические включения.
- ▶ Механическими включениями являются посторонние подвижные нерастворимые вещества, кроме пузырьков газа, случайно присутствующие в растворах лекарственных препаратов.
- ▶ Одновременно должны проверяться объем растворов в емкостях и качество их укупорки.
- ▶ В процессе изготовления стилильные растворы должны подвергаться первичному и вторичному контролю на механические включения.

- ▶ Первичный контроль осуществляется после фильтрования и фасовки изготовленного раствора.
- ▶ При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруется, вновь просматривается, укупоривается, маркируется и стерилизуется.
- ▶ Растворы, изготовленные асептически, просматриваются один раз после фасовки или стерилизующего фильтрования.
- ▶ Первичному и вторичному контролю подлежат 100% емкостей с растворами.
- ▶ Контроль растворов на отсутствие механических включений осуществляется провизором — технологом с соблюдением условий и техники контроля.
- ▶ Для просмотра емкостей должно быть специально оборудованное рабочее место, защищенное от попадания прямых солнечных лучей, допускается применение черно-белого экрана и специальных устройств.
- ▶ В зависимости от объема емкости просматриваются одновременно от одной до пяти штук.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ИНЪЕКЦИОННЫХ И ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

В соответствии с приказом № 751н контроль качества инъекционных и инфузионных растворов до стерилизации проводится по:

- ▶ внешнему виду;
- ▶ отсутствию механических включений;
- ▶ значению pH;
- ▶ подлинности и количественному содержанию ЛС;
- ▶ содержанию изотонирующих и стабилизирующих веществ.

После стерилизации контроль качества должен включать:

- ▶ внешний вид;
- ▶ отсутствие механических включений;
- ▶ проверку номинального объема при розливе во флаконы;
- ▶ значение pH;
- ▶ допустимые погрешности при измерении которой приведены в табл. № 9 прил. № 3 к приказу № 751н;
- ▶ подлинность и количественное содержание ЛС;
- ▶ отклонение от номинального объема;
- ▶ фиксированность укупорки;
- ▶ стерильность;
- ▶ пирогенность или содержание бактериальных эндотоксинов.

ПРИ НЕСООТВЕТСТВИИ ОДНОМУ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ТРЕБОВАНИЙ РАСТВОРЫ ЯВЛЯЮТСЯ НЕДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ!!!

В соответствии с приказом № 751г обязательным для аптека становится ведение «Журнала регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления лекарственных препаратов для инъекций и инфузий». Журнал должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя аптечной организации (индивидуального предпринимателя) и печатью (при наличии печати).

Этот журнал:

- ▶ ведется при изготовлении лекарственных препаратов для инъекций и инфузий
- ▶ регистрируются все стадии изготовления
- ▶ указываются следующие сведения:
 - » дата и порядковый номер проведения контроля;
 - » номер рецепта или требования;
 - » наименование и взятое количество исходных средств (в том числе воды);
 - » наименование и объем изготовленного раствора;
 - » подпись лица, изготовившего раствор;
 - » фильтрование и фасовка (розлив) (указывается объем в миллилитрах и количество бутылок (флаконов);
 - » подпись лица, расфасовавшего раствор;
 - » подпись лица, проводившего первичный контроль раствора на механические включения;
 - » стерилизация (указывается температура, время «от» и «до», термотест, подпись лица, проводившего стерилизацию раствора на механические включения);
 - » подпись лица, проводившего вторичный контроль раствора на механические включения;
 - » номера анализов до и после стерилизации (указываются через дробь);
 - » количество емкостей готовой продукции, поступившей для отпуска;
 - » подпись лица, допустившего изготовленные лекарственные препараты к отпуску (допуск изготовленных растворов для инъекций и инфузий к отпуску осуществляет ответственное лицо, назначенное руководителем аптечной организации, или индивидуальный предприниматель, имеющий лицензию на фармацевтическую деятельность).

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Для лечения офтальмологических заболеваний в настоящее время применяют самые различные группы ЛС: антибиотики, антисептики, витамины, кортикостероиды и другие, которые входят в состав таких лекарственных форм, как растворы для орошения, глазные мази, глазные примочки и др. Требования к лекарственным формам для глаз значительно возросли практически не имеют существенных раз-

личий с инъекционными растворами. Растворы для глаз представлены, главным образом, каплями, промываниями, примочками, однако, среди них наибольший интерес представляют глазные капли.

К офтальмологическим лекарственным формам относятся глазные капли. Для изготовления офтальмологических лекарственных форм применяются ЛС и вспомогательные вещества (растворители, мазевые основы, стабилизаторы, буферные растворы, изотонирующие вещества, консерванты, пролонгаторы и иные).

ТРЕБОВАНИЯ К ГЛАЗНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ФОРМАМ

Водные глазные лекарственные формы должны быть стерильными и изотоничными, если нет других указаний в фармакопейных статьях, иметь оптимальное значение pH, соответствующее pH слезной жидкости — 7,4 (допускаются пределы pH от 3,5 до 8,5), стабильными при хранении и соответствовать требованиям фармакопейной статьи, общей фармакопейной статьи или документа в области контроля качества на видимые механические включения.

Правила изготовления глазных лекарственных форм:

- ▶ Глазные капли и растворы изготавливаются в асептических условиях массовым методом на воде очищенной.
- ▶ При изготовлении глазных капель и растворов ЛС растворяются в стерильной емкости в рассчитанном объеме воды очищенной, при необходимости добавляются вспомогательные вещества, фильтруются с использованием разрешенных к применению фильтровальных материалов и установок.
- ▶ При изготовлении малых объемов глазных капель ЛС и вспомогательные вещества растворяются в части воды очищенной, полученный раствор фильтруется через предварительно промытый водой очищенной фильтровальный материал, затем через тот же фильтр профильтровывается оставшееся количество воды очищенной.
- ▶ Глазные капли и растворы стерилизуются в соответствии с требованиями к режимам стерилизации.
- ▶ В глазных каплях и растворах определяется отсутствие механических включений до и после стерилизации.
- ▶ Растворы ЛС, требующих защиты от воздействия повышенной температуры, готовятся в асептических условиях на стерильной воде очищенной без последующей стерилизации или с использованием стерилизации фильтрованием.
- ▶ Глазные капли, содержащие наркотические средства, психотропные, ядовитые, сильнодействующие вещества, обязательно подвергаются полному химическому контролю.

Например, приготовить глазные капли по прописи:

Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1% — 10 ml

Da. Signa. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза

Одним из требований, предъявляемых к глазным каплям, является их изотоничность. Изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрия хлориду равен 0,22, т.е. 0,22 г натрия хлорида создают такое же осмотическое давление, что и 1 г пилокарпина гидрохлорида. Чтобы получить изотонический раствор в объеме 10 мл, следует взять 0,09 г натрия хлорида. Учитывая, изотонический эквивалент пилокарпина, рассчитаем какому количеству натрия хлорида будет эквивалентно 0,1 пилокарпина т.е. $(0,1 \cdot 0,22) = 0,022$ г натрия хлорида, следовательно, натрия хлорида достаточно взять для изотонирования 0,09–0,022 0,068 г.

В асептических условиях в стерильную подставку отмеривают 5–6 мл воды очищенной и растворяют 0,1 г пилокарпина гидрохлорида и 0,07 г натрия хлорида. Раствор фильтруют в стерильный отпусной флакон нейтрального стекла через предварительно промытый стерильный бумажный фильтр (или стерильный стеклянный фильтр № 3) и через тот же фильтр профильтровывают оставшееся количество растворителя (во избежание значительных потерь лекарственного вещества на фильтре). Флакон с раствором укупоривают стерильной резиновой пробкой, просматривают его на отсутствие механических включений. При наличии механических включений раствор перефильтровывают и вновь проверяют на отсутствие загрязнений. Далее флакон обкатывают металлическим колпачком и проводят стерилизацию. Раствор стерилизуют паром под давлением при температуре 121°C в течение 8 минут.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ГЛАЗНЫХ МАЗЕЙ

- ▶ Изготавливаются в асептических условиях на стерильной мазевой основе. Требования к режимам стерилизации глазных мазей указаны в 4 прил. № 15 приказа № 751н.
- ▶ Мазевая основа не должна содержать примесей, должна быть нейтральной, стерильной, равномерно распределяться по слизистой оболочке глаза.
- ▶ Глазные мази изготавливаются методом по массе.
- ▶ При отсутствии в рецепте или требовании указаний о составе мазевой основы используется сплав вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ, и ланолина безводного в соотношении 9:1.
- ▶ ЛС вводятся в основу глазной мази по типу раствора, эмульсии, суспензии.
- ▶ Мазь-раствор изготавливается растворением лекарственных средств в стерильной мазевой основе.
- ▶ Мазь-эмульсия на абсорбционной основе изготавливается растворением водорастворимых лекарственных средств (в том числе, резорцина и цинка сульфата) в минимальном количестве стерильной воды очищенной и смешиванием с мазевой основой.

Например,

Rp: Unguenti Zinci sulfatis 0,5% — 10,0

Da. Signa. Глазная мазь.

В асептических условиях в стерильной ступке растворяют 0,05 г цинка сульфат в нескольких каплях воды для инъекций, добавляют 10 г основы стерильной для глазных мазей, тщательно перемешивают. Мазь переносят в стерильную стеклянную баночку.

В мазь-суспензию лекарственные средства вводятся в виде мельчайших порошков после тщательного диспергирования с небольшим количеством стерильной вспомогательной жидкости (при содержании лекарственных средств до 5%) или части расплавленной основы (при содержании лекарственных средств 5% и более). Глазные мази, содержащие наркотические средства, психотропные, ядовитые, сильнодействующие вещества, обязательно подвергаются полному химическому контролю.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ ДО 1 ГОДА

По данным Всемирной организации здоровья (ВОЗ), лишь треть всех лекарств, используемых для лечения детей, приносит ощутимую пользу. Многие из этих препаратов бесполезны, а некоторые потенциально опасны.

Для детей в возрасте до года практически нет лекарственных форм. Проблемы детского организма отличны от проблем взрослых, и метаболизм организма ребенка также отличен. Медикаменты должны быть приспособлены специально для него. В связи с этим, к лекарственным препаратам для новорожденных и детей до года должны предъявляться особые требования. Прежде всего, лекарственные формы, предназначенные для лечения новорожденных детей и детей до 1 года, готовятся в асептических условиях.

- ▶ Лекарственные формы, предназначенные для лечения новорожденных детей и детей до 1 года, в том числе растворы для внутреннего и наружного применения, в зависимости от природы ЛС, входящих в их состав, и технологического процесса изготовления, делятся на две группы:
 - ▶ растворы, которые стерилизуются в конечной упаковке;
 - ▶ растворы, изготавливаемые в асептических условиях на стерильном растворе без последующей термической стерилизации.

СТЕРИЛИЗАЦИЯ

- ▶ стерилизуются следующие лекарственные формы, предназначенные для применения у новорожденных детей и детей до 1 года:
 - ▶ растворы для внутреннего и наружного применения, изготовленные на воде очищенной;
 - ▶ масла для наружного применения;
 - ▶ термостойкие порошки (ксероформ).

Проблемный вопрос, требующий дополнительного разъяснения:

- ▶ асептически изготовленные лекарственные препараты для новорожденных и детей 1 года имеют место быть. При этом данные лекарственные формы не отвечают требованиям стерильности, а оценка их бактериологического исследования проводится на соответствие нормам ГФ XIII, ОФС «Микробиологическая чистота».

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С АНТИБИОТИКАМИ

- ▶ Все лекарственные формы с антибиотиками изготавливаются в асептических условиях.
- ▶ При изготовлении порошков с антибиотиками учитываются требования, установленные в разделе «Изготовление лекарственных препаратов в форме порошков» главы I Приказа № 751н. Термостойкие ингредиенты предварительно стерилизуются.
- ▶ Мази и суппозитории с антибиотиками изготавливаются по правилам изготовления соответствующих лекарственных форм, установленным настоящими Правилами. Основа для мазей предварительно стерилизуется.