

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.451.13:615.456.1:661.122

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВІТЧИЗНЯНИХ ІН'ЕКЦІЙНИХ РОЗЧИНІВ "ТРИСОЛЬ" І "РЕОПОЛІГЛЮКІН" В УМОВАХ GMP

О.І.Тихонов, А.П.Гудзенко, Н.Ф.Орловецька, І.Ю.Постольник

Національна фармацевтична академія України

Потреба населення в інфузійних розчинах значно випереджає їх виробництво, тому вдосконалення існуючих та розробка нових лікарських препаратів залишається актуальною проблемою. На Луганській фармацевтичній фабриці розроблена нормативно-технічна документація та налагоджене виробництво ін'єкційних розчинів "Трисоль" і "Реополіглюкін". Проведена модернізація виробництва ін'єкційних розчинів в умовах GMP.

Постійна потреба у лікарських препаратах була і залишається однією з причин інтенсивного розвитку фармацевтичної науки і хіміко-фармацевтичної промисловості.

Аналіз даних щодо випуску промисловістю лікарських препаратів і потреби в них протягом останніх років свідчить про те, що ці показники задовольняються не повністю.

Ін'єкційні лікарські форми посідають значне місце в номенклатурі лікарських засобів. У різних фармакопоях більшості країн на долю ін'єкційних препаратів приходиться до 15% власних статей.

Різниця між випуском і потребою в ін'єкційних розчинах в ампулах у 1990 році склала 27%, в той час як у 1995 році ця різниця збільшилася майже в 2 рази. До розчинів, в яких має гостру потребу практична медицина, належать 0,9% розчин натрію хлориду, 5-4% розчини глюкози, 0,25-0,5% розчини новокаїну та ін.

Проведений аналіз плазмозамінних розчинів вітчизняного і закордонного виробництва на фармацевтичному ринку України показав, що як кількість, так і асортимент (близько 20 найменувань) також не задовольняють зростаючі потреби. Вітчизняні підприємства випускають 5% і 10% розчини глюкози, 0,9% розчин натрію хлориду, реополіглюкін, неогемодез, глюконедез, хлосоль, трисоль, розчин Рінгера-Локка. Значно більше препаратів-плазмозамінників поступає в Україну з-за кордону. Крім 5% розчину глюкози і 0,9% розчину натрію хлориду поступають препарати на основі оксиетилкромалю — "Стабізол", "Рефортан" та інші, а також багатокомпонентні плазмозамінні розчини німецької фірми "Tresenius".

Більша частина потреби задовольняється за рахунок їх виробництва у міжлікарняних аптеках (30-40% від їх загальної рецептури), які мають необхідну матеріальну базу і обладнання для приготування і контролю якості готової продукції.

Однак, якщо технологія промислового виробництва інфузійних розчинів у скляних флаконах добре відпрацьована і не має великих ускладнень в освоєнні підприємствами України, виробництво таких розчинів в аптеках пов'язане з труднощами при виконанні допоміжних технологічних процесів, які мають великий вплив на якість інфузійних розчинів. До таких труднощів належать перш за все обробка гумових пробок і скляних флаконів, наявність яких також є великою проблемою.

При відсутності необхідної матеріальної бази забезпечити основні вимоги до ін'єкційних (інфузійних) розчинів (стерильність, стабільність, апірогенність, відсутність механічних включень) в умовах аптек неможливо, що може стати причиною септичних, піретичних і токсичних побічних ефектів при застосуванні неякісних препаратів.

Крім того, слід відзначити специфіку ліків як цільового продукту виробництва, яка полягає в тому, що його якість не може бути оцінена хворим (споживачем). Тому лише стандартність і суворе регламентація умов виробництва є головним і основним фактором забезпечення високої якості і гарантії нешкідливості лікарського препарату.

При цьому під виробництвом мається на увазі увесь комплекс складових частин процесу отримання ліків, починаючи із вхідного контролю сировини, допоміжних і пакувальних матеріалів і закінчуючи упаковкою, етикетуванням і транспортуванням готового продукту.

У відповідності зі стратегією ВООЗ, однією зі складових системи забезпечення (гарантування) якості лікарських препаратів є дотримання при їх виробництві обов'язкових принципів, норм і правил належної виробничої практики (НВП або GMP). В першу чергу, правила GMP повинні бути обов'язковими для підприємств, що випускають стерильні ін'єкційні препарати, з метою зведення

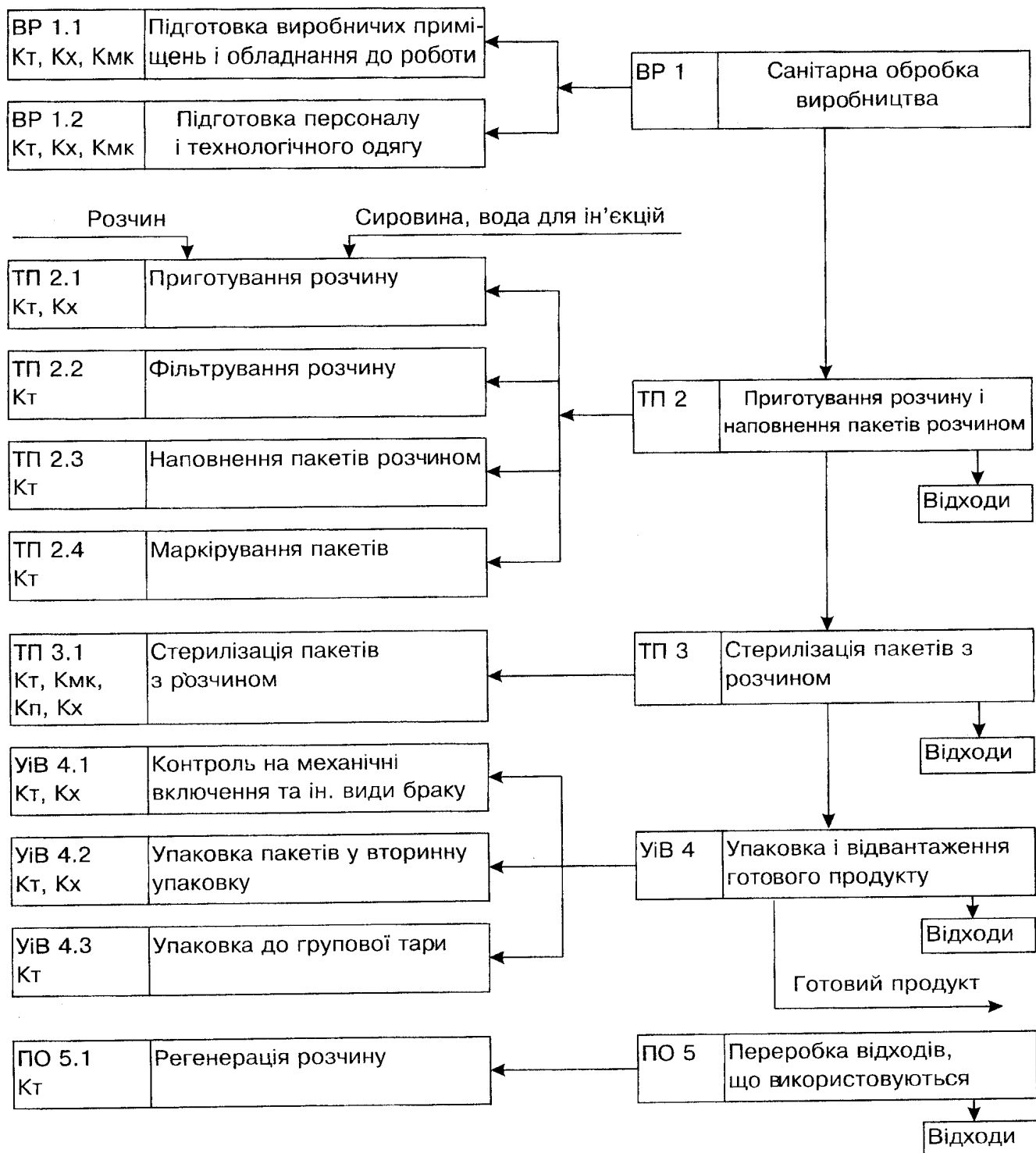


Рис. 1. Технологічна схема виробництва розчинів "Трисоль" і "Реополіглюкін" для ін'єкцій по 250 та 500 мл у пакетах з полівінілхлориду. Контроль відповідно: Кт — технологічний; Кх — хімічний; Кмк — мікробної контамінації; Кп — на пірогенність; Ктокс. — на токсичність.

до мінімуму ризику контамінації мікроорганізмами, частками і пірогенними речовинами.

Експериментальна частина

На Луганській фармацевтичній фабриці обласного виробничого підприємства "Фармація" освоєне виробництво розчину "Трисоль" для ін'єкцій по 500 мл в пакетах за ФС 42У-105-14.3.97 і розчину "Реополіглюкін" (в пакетах) згідно з ре-

естраційним посвідченням за № Р.03.99/00373 від 15.03.99 р.

Технологічний процес виробництва цих препаратів включає наступні стадії:

1. Санітарна обробка виробництва.
2. Приготування розчину і наповнення пакетів розчином, маркірування.
3. Стерилізація пакетів з розчином.

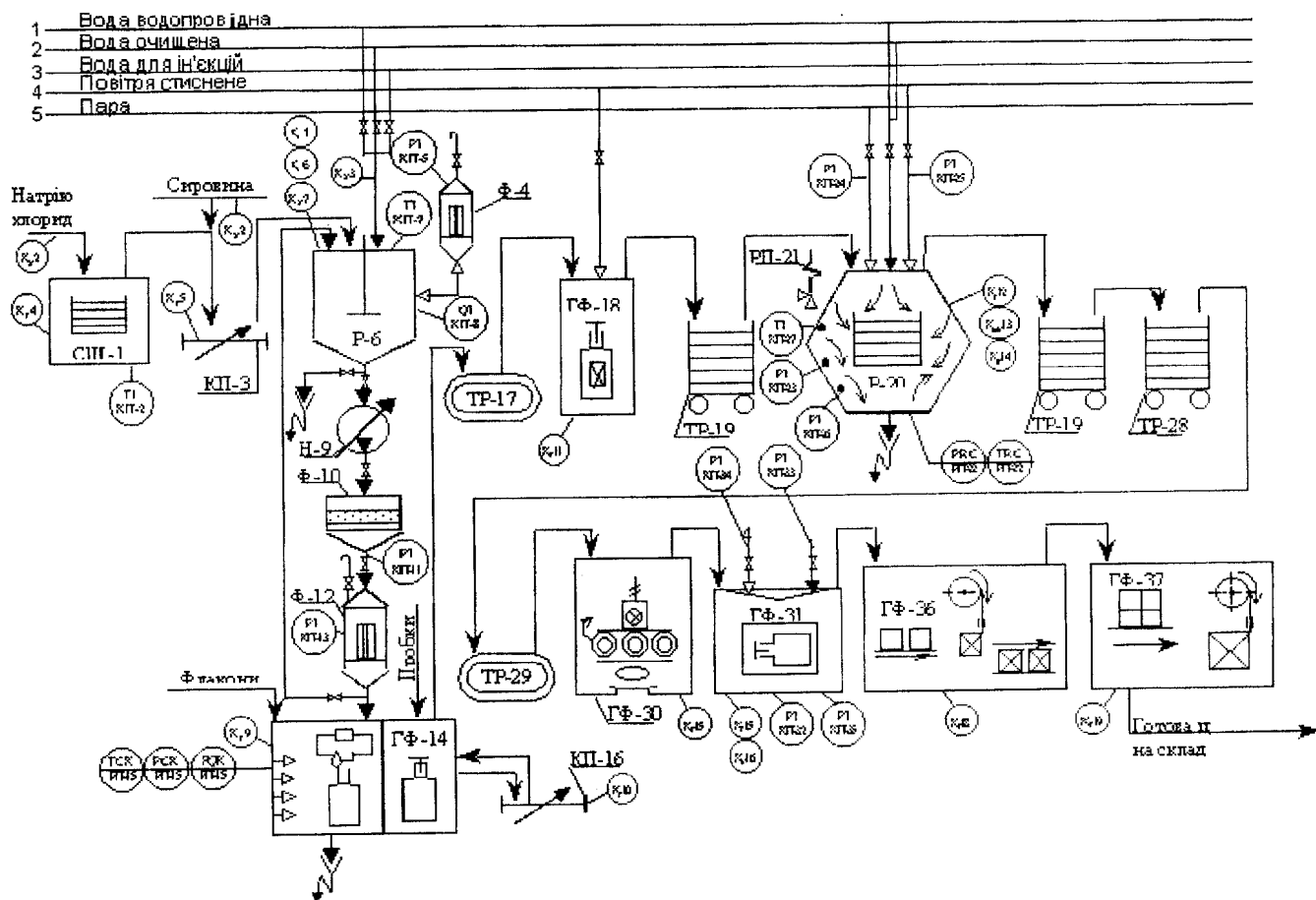


Рис. 2. Апаратурна схема виробництва розчинів "Трисоль" і "Реополіглокін" для ін'єкцій по 250 та 500 мл у пакетах з полівінілхлориду.

4. Упаковка і відвантаження готового продукту.
5. Переробка відходів, що використовуються.

Ці стадії представлені у вигляді технологічної і апаратурної схеми (рис. 1, 2).

Необхідно відзначити, що особлива увага на підприємстві приділяється санітарній підготовці виробництва, як того вимагають правила належної виробничої практики.

Приміщення для виробництва розчинів належать до трьох класів чистоти повітряного середовища за вмістом механічних часток і мікроорганізмів (див. табл.).

Контроль мікробної контамінації повітря здійснюють седиментаційним або аспіраційним методом за допомогою апарату Кротова не менше 2 разів на тиждень під час виробничого процесу і не менше 1 разу на два тижні за 1-1,5 год. до початку роботи.

Контроль механічних часток в повітрі здійснюють за допомогою аерозольного лічильника часток (АЗ-аналізатор запыленості) не менше 2 разів на тиждень перед початком роботи.

Чистоту повітря у приміщеннях асептичної ділянки "чистих" приміщень забезпечують за допомогою системи стерильної приточно-витяжної вентиляції, установок очищувачів повітря і збільшення кратності обміну повітря шляхом спеціальної

підготовки приміщень і персоналу, а також застосування бактерицидних ламп.

Для очищення повітря у стерильних приміщеннях на приточних повітроводах вентиляційних систем встановлені аерозольні фільтри ЛАІК, призначені для очищення повітря від твердих дисперсних домішок, а також від бактеріальних аерозолів. На витяжних повітроводах у приміщенні для приготування розчинів і наповнення пакетів встановлені фільтри ЛАІК з показником очищення 99,9%. Продуктивність фільтра — 2250 м³/г.

Як дезінфікуючі розчини для санітарної обробки виробництва застосовуються розчини перекису водню з миючими засобами (згідно з МУ 42-51-7-93, ДОСТ 147-88, ДОСТ 5848-73), спирт етиловий 76%, розчин хлораміну 1% і 2% (за ТУ 6-01-4689387-16-89), розчин хлорного вапна 5% (ДОСТ 1692-85).

Під підготовкою виробничих приміщень до роботи вважається комплекс заходів, що складається із вологого прибирання, дезінфекції, спрямований на досягнення відповідного класу чистоти приміщення. Щоденна обробка приміщень 2 (3) класу чистоти проводиться після кожної зміни 3% (1%) розчином перекису водню з 0,5% миючого засобу (відповідно) щозмінно. Після

Таблиця

Класи чистоти виробничих приміщень при підготовці інфузійних розчинів у пакетах

Клас чистоти приміщення	Назва приміщень і технологічних операцій	Максимально допустима кількість в 1 м ³ повітря		
		часток розміром		життєздатних мікроорганізмів
		>0,5 мкм	>5 мкм	
2	Приміщення для приготування, фільтрації розчину, наповнення пакетів розчином і укупорка їх пробками та ковпачками, упаковки і зберігання технологічного одягу, підготовки персоналу	350000	2000	50
3	Приміщення для маркіровки пакетів, стерилізації пакетів з розчином, перегляду пакетів на механічні вклучення, упаковки пакетів у вторинну упаковку, підготовки технологічного одягу, фільтрації дезрозчинів	350000	2000	50
4	Приміщення для групової упаковки, приготування дезінфікуючих розчинів, побутові приміщення	згідно з ДОСТ 12.1.005-88		

ля закінчення обробки приміщення звільняють від персоналу і включають бактерицидні лампи на 2 год. Не менш ніж за 30 хв. до початку роботи включають приточну, а потім витяжну вентиляцію.

Генеральне прибирання приміщень 2 (3) класу чистоти проводиться 1 раз на 5 днів (день профілактики обладнання) або негайно на вимогу бактеріолога у випадку бактеріальної забрудненості приміщень розчином перекису водню 6% (3%) з миючим засобом.

Персонал, який працює в приміщеннях виробництва лікарських препаратів, є одним із джерел забруднення готового продукту механічними частками і мікроорганізмами. Найбільша кількість мікроорганізмів виділяється з верхніх дихальних шляхів, волосся і шкіри.

Персонал, що працює у приміщеннях 2-3 класів чистоти повинен бути одягнутий у технологічний одяг із безворсової тканини (арт. 82138), яка готується і переться у приміщеннях 3 класу чистоти. При кожному захворюванні, пошкодженні шкіри, застуді негайно оповіщають майстра і лікаря.

До роботи в приміщеннях 2-3 класів чистоти виробництва ін'єкційних препаратів не допускаються носії патогенної мікрофлори, а також особи, що страждають на алергічні та шкірні захворювання.

Періодично, не рідше 1 разу на рік, персонал проходить перепідготовку знань, умінь та навичок і здає екзамени.

Підготовку технологічного обладнання та інвентарю проводять до або після технологічного процесу. Для попередження появи стійких форм мікроорганізмів дезінфікуючі розчини чергуються. Все обладнання, що стикається з лікарськими речовинами, промивають після закінчення операції. Стерилізацію внутрішніх частин обладнання проводять щоденно перед початком роботи гарячою парою при температурі (120±1°C) протягом 30 хв. Зовнішні поверхні обладнання, що знахо-

диться у приміщеннях 2 класу чистоти, обробляються як виробничі приміщення.

Приготування розчинів включає наступні операції: приготування розчинів та їх фільтрація.

Сировина, що поступає у виробництво, повинна супроводжуватися аналітичними паспортами, на упаковках повинні бути етикетки із вказівкою найменування сировини, НТД, кваліфікації, строку придатності, дати виготовлення. Перед приготуванням розчину для усунення мікробної забрудненості проводять попередню обробку натрію хлориду шляхом прокалювання його у сушильній шафі при температурі 180°C протягом 2 годин.

Розчини препаратів готують масо-об'ємним способом. На програматорі обирають реактор для приготування розчинів, встановлюють рівень об'єму за допомогою датчика. Відчиняють автоматичний і ручний клапани подачі води для ін'єкцій. Автоматичний датчик фіксує необхідний об'єм. При працюючій мішалці у реактор вручну завантажують розраховані кількості інгредієнтів і перемішують протягом 15 хвилин до повного розчинення. Для приготування трисолу в окремій ємкості розчиняють натрію гідрокарбонат у воді для ін'єкцій, переносять у реактор і перемішують циркуляцією протягом 5 хвилин. Доводять об'єм розчинів до заданого за допомогою датчика. Після закінчення перемішування проводять якісний і кількісний аналіз. Фільтрацію розчинів здійснюють спочатку на пластинчастому фільтрі (фільтруючі мембрани з діаметром пор 5 мкм і 1,2 мкм), а потім завершують тонкою фільтрацією на патронному фільтрі "Сартобран" (фільтруючий матеріал — поліпропілен і ацетат целюлози з діаметром пор 0,22 мкм). Розчини розливають по 250 мл або 500 мл в пакети із ПВХ, укупорюють пробками і ковпачками виробництва фірми "Medikal Grade System" (Італія). Наповнені пакети поступають на маркіровку. Машина наносить на зворотному боці пакету назву препарату, номер серії і термін придатності, а потім вони передаються на стадію

стерилізації. Стерилізацію пакетів здійснюють в автоклаві при температурі 120°C і додаванні 2,0 бору протягом 17 хв. (40 хв. для розчину "Реополіглюкін"). Після повторного контролю розчини поміщають у вторинну вакуумну упаковку із двошарової поліетиленполіамідної плівки марки Zaize 301 90 m/500 m та 321 110 m/500 m виробництва фірми "Medikal Grade System". При відповідності готової продукції діючій НТД вона передається на склад готової продукції і далі відвантажуються споживачу.

Відходи, що використовуються і знешкоджуються, на окремих стадіях виробництва розчинів відсутні.

Технологічні і вентиляційні викиди, які знешкоджуються у виробництві, а також відходи, які передаються для переробки або знешкодження на централізованих установках, також відсутні.

Таким чином, на основі науково обґрунтованих підходів на підприємстві проведена велика робота щодо реконструкції і модернізації цеху з

виробництва ін'єкційних лікарських препаратів згідно з вимогами GMP. На даний час розроблені проект ТФС і технологічний регламент на виробництво препарату "Інтезол-МІ" (розчин метронідазолу 0,5% для ін'єкцій) для впровадження на фармацевтичній фабриці Луганського обласного підприємства "Фармація", що є ще одним кроком на шляху розширення асортименту конкурентоспроможних лікарських препаратів вітчизняного виробництва.

ВИСНОВКИ

1. У результаті фізико-хімічних досліджень ін'єкційних розчинів "Трисоль" і "Реополіглюкін" у полімерній упаковці співробітниками Луганської фармацевтичної фабрики розроблена нормативно-технічна документація на ці препарати.

2. Розроблена технологія інфузійних розчинів "Трисоль" і "Реополіглюкін" впроваджена у виробництво.

3. Проведена модернізація виробництва інфузійних препаратів в умовах GMP.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондар В.С. // Вісник фармації. — 1994. — №1-2. — С. 51-54.
2. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества. — Госкоммедбиопрот Украины. — К., 1997. — С. 129-164.
3. Мусянович В.М., Гудзь Н.І., Зdirко А.В. Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. — Х.: Вид-во УкрФА, 1999. — С. 102-103.
4. Guy R.N., Kalia Y.N., Lim C.S. et al. // Chem. Brit. — 1996. — Vol. 32, №7. — P. 42-45.
5. The United States Pharmacopoeia. XX. — 1980. — P. 861-862.

УДК 615.451.13:615.456.1:661.122

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ "ТРИСОЛЬ" И "РЕОПОЛИГЛЮКИН" В УСЛОВИЯХ GMP

О.И.Тихонов, А.П.Гудзенко, Н.Ф.Орловская, И.Ю.Постольник
Потребность населения в инфузионных растворах опережает их производство. Поэтому совершенствование имеющихся и разработка новых лекарственных препаратов является актуальной проблемой. На Луганской фармацевтической фабрике разработана нормативно-техническая документация и налажено производство инъекционных растворов "Трисоль" и "Реополіглюкін". Проведена модернізація производства инъекционных растворов в условиях GMP.

UDC 615.451.13:615.456.1:661.122

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF HOME INJECTION SOLUTIONS "TRISOL" AND "REOPOLYGLUCINE" UNDER GMP CONDITIONS

O.I.Tikhonov, A.P.Gudzenko, N.F.Orlovetskaya, I.Yu.Postolnik
The population's need of infusion solutions outstrips their production. Therefore, the development of novel and perfection of those already available turn out to be a pressing problem. At Lugansk pharmaceutical factory the normative and technical documentation has been elaborated and of injection solutions "Trisol" and "Reopolyglucine" has been put to practice. Modernization of the injection solutions production under GMP conditions has been carried out.