

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра заводської технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ОТРИМАННЯ ШПРИЦІВ ПОПЕРЕДНЬОГО НАПОВНЕННЯ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи

Фм20(3,10д)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Іван ТУЛУБ

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор
Лариса БОБРИЦЬКА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технології фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,
доцент Антоніна СІЧКАР

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу сучасних технологій отримання шприців попереднього наповнення зі скла та полімерів.

Робота викладена на 52 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 1 таблицею та 47 рисунками. Список використаних джерел містить 30 найменування.

Ключові слова: шприц попереднього наповнення, скло, полімер, технологія

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the analysis of modern technologies for obtaining pre-filled syringes from glass and polymers.

The work is presented on 52 pages of printed text, consists of an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions, a list of used sources and appendices. The work is illustrated with 1 table and 47 figures. The list of used sources contains 30 names.

Key words: pre-filled syringe, glass, polymer, technology

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1.....	6
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1 Історія винаходу шприца	6
1.2 Класифікація та характеристика шприців.....	8
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	15
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	16
2.1 Об'єкт досліджень	16
2.2 Випробовування шприців попереднього наповнення	17
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	30
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ОТРИМАННЯ ШПРИЦІВ ПОПЕРЕДНЬОГО НАПОВНЕННЯ.....	31
3.1 Характеристика шприців попереднього наповнення зі скла.	31
3.2 Характеристика шприців попереднього наповнення з полімерів.....	37
3.3 Методи наповнення шприців.....	41
3.4 Показники, які впливають на якість шприців попереднього наповнення	44
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	51
ВИСНОВКИ	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	53

ВСТУП

Актуальність теми. Швидке та якісне надання екстреної допомоги хворим та постраждалим є актуальним питанням сучасної медицини та фармації. Головна проблема як при виробництві, так і при виготовленні ін'єкційних розчинів є якість первинних пакувань для стерильної продукції, субстанцій та допоміжних матеріалів. На сьогодні в усьому світі і в Україні спостерігається тенденція до заміни ампул на більш прості у використанні та ергономічні пристрої, шприци з попередньо набраними в них препаратами, які полегшують пацієнтам та медичним працівникам процедуру введення лікарських препаратів. Швидкість введення лікарських засобів, надійність, безпека і простота у використанні є інноваційними стимулами при розробці нових пристроїв для введення лікарських засобів у невідкладних ситуаціях. Їх використовують переважно для вакцин, біотехнологічних продуктів, лікарських засобів для надання термінової медичної допомоги, а також у косметології. При цьому область їх застосування постійно поширюється. Саме попереднє наповнення шприців на виробництві дозволяє досягти більш точного дозування, що є дуже важливим при введенні дорогих препаратів.

Мета дослідження. Аналіз сучасних технологій виробництва шприців попереднього наповнення.

Завдання дослідження. Для реалізації даної мети потрібно вирішити наступні завдання:

1. Провести аналіз та узагальнити наявні дані щодо шприців попереднього наповнення та їх застосування у медичній практиці.
2. Розглянути асортимент, переваги та недоліки шприців попереднього наповнення.
3. Проаналізувати допоміжні матеріали для виготовлення шприців попереднього наповнення.

4. Розглянути матеріали та параметри, що впливають на якість шприців попереднього наповнення.

5. Розглянути способи наповнення шприців розчинами.

Об'єкт дослідження. Шприци попереднього наповнення зі скла та полімерів.

Предмет дослідження. Технологія виготовлення шприців попереднього наповнення зі скла та полімерів.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених завдань у роботі були використані фармакотехнологічні, механічні, фізико-хімічні, мікробіологічні (стерильність).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 52 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 1 таблицею та 47 рисунками. Список використаних джерел містить 30 найменувань.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Історія винаходу шприца

Історія появи шприца налічує тисячі років, адже першим прототипом був винахід Гіппократа. Перший шприц був у вигляді трубки, до кінця якої був прикріплений сечовий міхур свині.

За конструкцією прилад швидше нагадував спринцівку.

На шкірі хворого робили надріз, куди швидко вставляли трубку та впорскували речовину.

Перші шприци були виготовлені у вигляді циліндра із каучука. У середину циліндра поміщався добре підігнаний поршень зі шкіри та азбесту з металевим штирем. З протилежного боку циліндра закріплюлася порожниста голка. Циліндр був непрозорим. Насічки для дозування ліків робилися на металевому штирі поршня.

Шприц у тому вигляді, в якому ми його зараз розуміємо, був винайдений лише у 1853 році.

Практично одночасно сконструювали пристрій для ін'єкцій (шприц) одразу дві людини, які працювали незалежно одна від одної: шотландець Олександр Вуд та француз Шарль Габріель Праваз.[1-3]

А назва винаходу Вуда та Праваза походить від німецького слова "spritzen".

Це означає «впорскувати, бризкати», її вигадали німці.

Близький до сучасного універсальний шприц Праваза застосовувався у медичній практиці майже до середини ХХ століття.

Це був шприц з циліндром зі скла та іншими частинами з хромованого металу.

Історичним досягненням було застосування для місцевої анестезії функціонального дентального шприца Блейхштайнера і Фішера (рис.1.1).



Рисунок 1.1 Зуболікарські шприци для місцевої анестезії: а) шприц Блейхштайнера; б) шприц Фішера

Найбільшого поширення в цій сфері медицини мали шприци типу «Рекорд».

Це циліндр з термостійкого скла, а інші деталі металеві (рис. 1.2, а, б). Голки на шприц не нагвинчуються.

Вони утримуються за рахунок фракційності і конусності з'єднання.

В кінці 50-х років XIX століття Люер (Luer) в Парижі описав гвинтове з'єднання голки зі шприцом. Потім замінив його конусоподібною канюлею на кінці шприца.[5-7]

Саме це з'єднання між шприцом і голкою використовується в наші дні. Він також ліквідував гвинтовий хід поршня і додав градування на корпусі. Шприц Люера складається цілком зі скла (рис. 1.2, в).

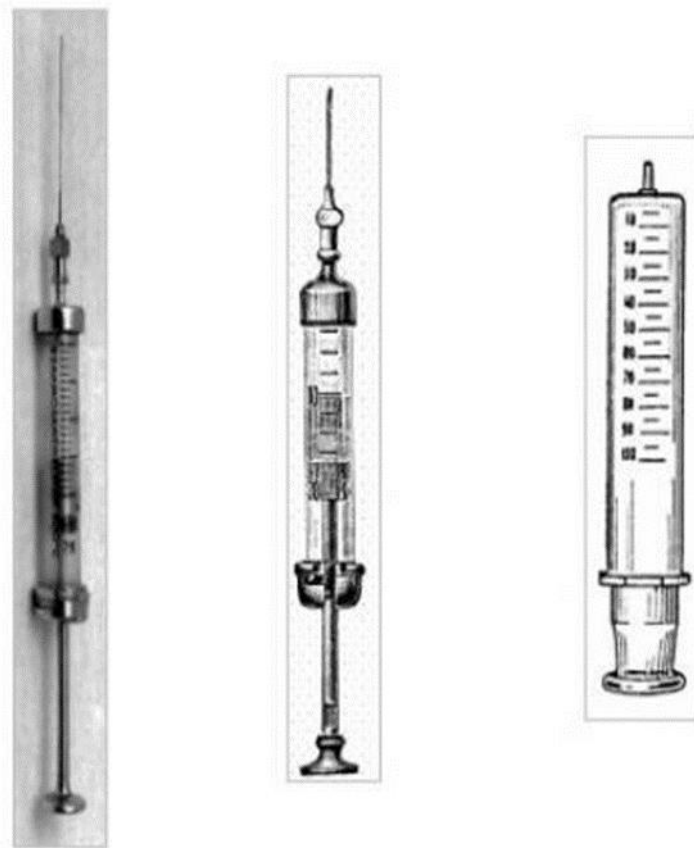


Рисунок 1.2 Медичні шприци: а - «Рекорд» (R. Neumann, 1929); б - «Рекорд» (С.А. Рабинович, 2000); в - «Люер»

Головним недоліком шприців зі скла є те, що вони швидко б'ються. Тому стали випускати шприци з термостійкої пластмаси. Перші спроби виробляти полімерні шприци одноразового використання у промислових умовах були зроблені в США у 40-і роки.[8-10]

У 1949-1950 Артур Сміт отримав патенти США на одноразові шприци.

1.2 Класифікація та характеристика шприців

Шприц - це ручний поршневий насос, що складається з циліндра з нанесеною на нього шкалою для визначення дози лікарських засобів, що використовуються, поршня і наконечника.[20-24]

Шприц складається з циліндра та шток-поршня. Циліндр має наконечник-конус типу «Люер», упор для пальців (а) та градуйовану шкалу

(б). Вузол шток-поршень складається зі штока (в) з упором (г), поршня (д) з ущільнювачем (е) та лінією відліку (ж)

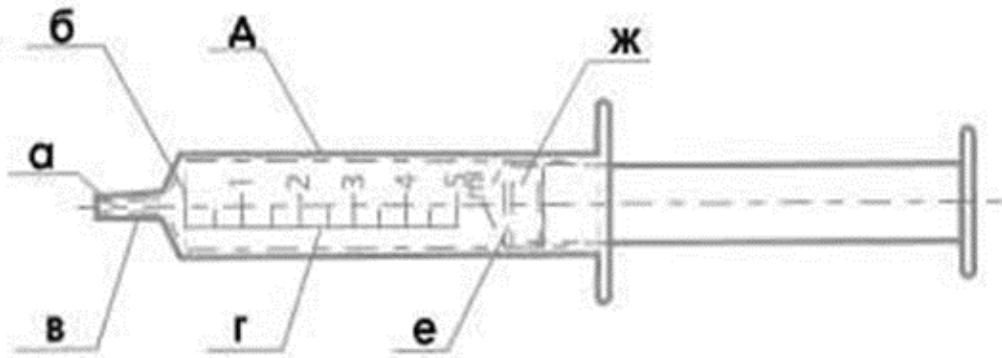


Рисунок 1.3 Будова одноразового шприца

Класифікація одноразових шприців

1. По об'єму циліндра

- малого обсягу (0,3, 0,5 та 1 мл)
- стандартного обсягу (від 2 мл до 22 мл)
- великого обсягу (30, 50, 60 та 100 мл)

2. За положенням наконечника-конуса

- концентричне (рис. 1.4 а).
- ексцентричне (рис. 1.4 б).

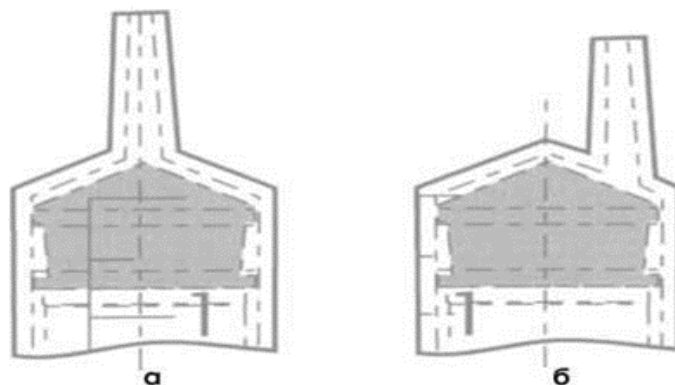


Рисунок 1.4 Положення наконечника-конуса, а - концентричне (коаксіальний), б – ексцентричне

3. За типом кріплення голки
- роз'єм типу «Люер / Luer» - голка «одягається» на частину циліндра, що виступає. Це найпоширеніший тип кріплення голки (рис. 1.5 а).
 - роз'єм типу "Люер-Лок" - голка вкручується в шприц. З'єднання Люер-Лок застосовується у пристроях для краплинних інфузій. (рис. 1.5 б).
 - інтегрована (незнімна) голка. Комплектуються шприци малого обсягу – до 1 мл (рис. 1.5 в).



Рисунок 1.5 Кріплення голки за типом «Люер / Luer» (а), типу «Люер-Лок» (б) та інтегрована (незнімна) голка (в).

Асортимент шприців одноразового та багаторазового використання

Шприц інсуліновий (ШІ) призначений для підшкірного введення. ШІ поділяють на шприци одноразового (рис. 1.6) та багаторазового застосування.



Рисунок 1.6 Будова ШІ одноразового застосування

Корпус ШІ більш довгий і тонкий, містить дві мірні шкали. Одна з них розмічена в мілілітрах, а інша – в одиницях (ОД) та/або unit (U). Такий шприц є придатним для використання при вакцинації (рис. 1.7).



Рисунок 1.7 Позначки мірної шкали інсулінового шприца



Рисунок 1.8 Шприц зі знімною голкою (1), шприц з інтегрованою голкою (2)

В даний час є три види ШІ:

- шприци зі знімною голкою;
- шприци з інтегрованою голкою;

- шприц-ручки.

включаючи робочий об'єм та спектр розподілу (рис. 1.8).

У багаторазових шприц-ручок передбачено заміну картриджа інсуліну (рис. 1.9). В одноразовій ручці не можна замінити картридж.



Рисунок 1.9 Будова інсулінового картриджа

Самоблокуючий шприц - це різновид одноразового шприца для ін'єкцій, діагностичних пункцій (рис. 1.10)



Рисунок 1.10 Схема роботи самоблокуючого одноразового шприца

Шприц-тюбик застосовують для одноразового підшкірного введення ліків. Зручний при наданні першої допомоги.

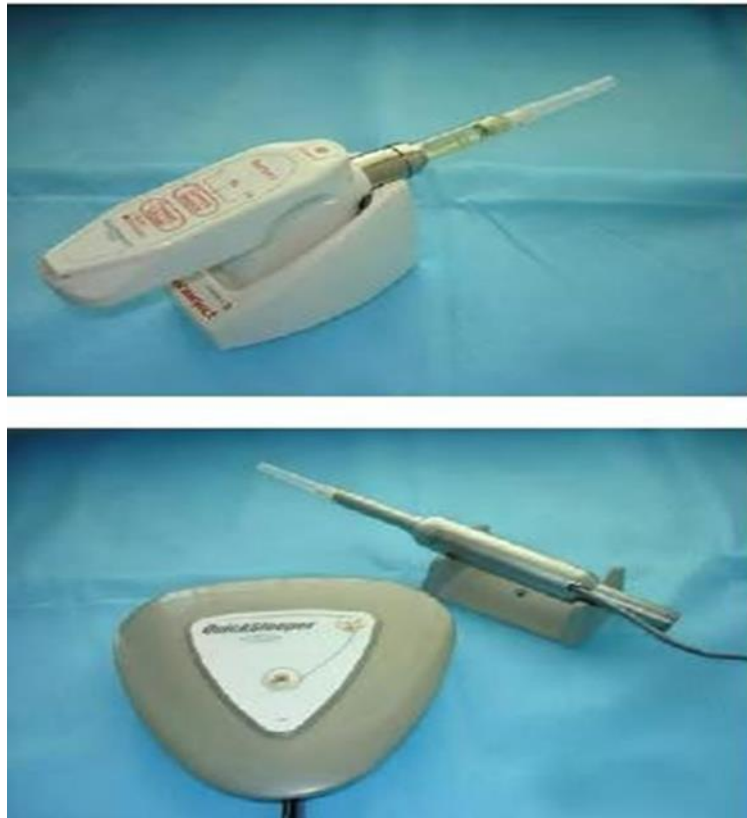
Безігольний шприц (ін'єктор) - складається з основного корпусу, спускового механізму та двох запобіжних клапанів.

Карпульний шприц – це ін'єктор, найбільш пристосований до застосування сучасних карпул (рис. 1.11).[14-16]



Рисунок 1.11 Карпульний шприц

<p>Рисунок 1.12 Приклади ін'єкцій, зроблені інсуліновим шприцем та безголковим ін'єктором</p>	<p>Рисунок 1.13 Порівняння діаметра отвору інсулінового шприца та безігольного ін'єктора</p>



simpla simpla simpla simpla simpla simpla simpla simpla simpla



Рисунок 1.14 Карпульні шприци з комп'ютерним управлінням

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

Представлено та узагальнено дані літератури щодо історії створення та застосування шприців у медичній практиці. Наведена класифікація та характеристика шприців. При виробництві шприців різного призначення застосовуються інноваційні технології з комп'ютерним управлінням.

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкт досліджень

Сегмент попередньо наповнених шприців займає 25% всього ринку систем для ін'єкційного введення ліків і при цьому демонструє найвищі темпи зростання. Попередньо наповнені шприци все частіше використовуються як основний контейнер для більшості високоякісних ін'єкційних препаратів завдяки їхнім перевагам перед традиційними способами пакування. Ці шприци поставляються в комплекті з голкою, яка прикріплена до ємності шприца або розташована на наконечнику Люера (рис. 2.1).

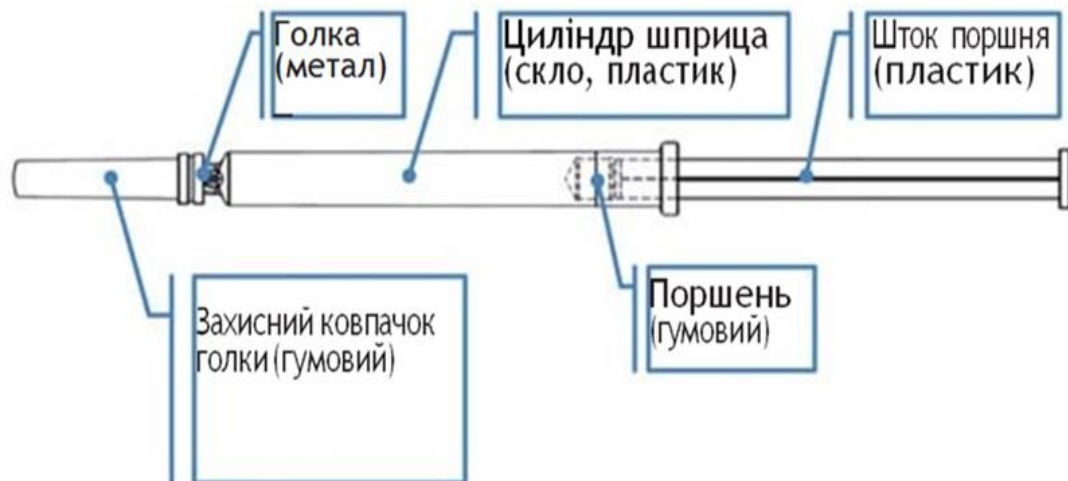


Рисунок 2.1 Компоненти стандартного попередньо наповненого шприца.

Антикоагулянти, противірусні, протианафілактичні засоби, ліки, що використовуються при порушенні функції кровотворення, моноклональні антитіла, а також вакцини відносяться до препаратів тих терапевтичних класів, які найчастіше використовуються у попередньо наповнених шприцах.

2.2 Випробовування шприців попереднього наповнення

Попередньо наповнені шприці системи повинні відповідати різним вимогам і мають бути функціональними та забезпечувати надійну герметичність контейнера, терmostійкість, ударну міцність, легке та плавне ковзання поршня, утилізацію відходів тощо. Попередньо наповнені шприци виготовляються з різноманітних компонентів і матеріалів, таких як скло, полімери та еластомери, і їх слід вибирати залежно від вимог застосування. Тому шприцеву систему необхідно протестувати за допомогою серії стандартних тестів, щоб переконатися в її цілісності та функціональності, а в кінцевому підсумку — правильному введенні препарату та максимальному комфорту для пацієнта.

Попередньо наповнені шприци існують зі скла та пластику, з голкою або без голки:

- Попередньо наповнені шприци зі скла: шприци цього типу користуються найбільшою популярністю, оскільки вони, як і раніше, становлять основну частину попередньо наповнених шприців.

- Попередньо наповнені шприци із пластику (полімер): використання полімерних шприців зростає в міру появи сучасних полімерних матеріалів, біосумісних з іншими компонентами шприца.

- Попередньо наповнені шприци без голки: зазвичай використовуються для вакцин і включають замок Люера для голки, якийсь елемент для захисту від маніпуляцій і еластомірну пробку на наконечнику шприца.

- Попередньо наповнені шприци із вклеєною голкою: використовуються, як правило, для біологічних та фармацевтичних лікарських засобів. При цьому варіанті голка вже закріплена на шприці.

Випробування шприців за ISO 11040 включає тестування цілісності і функціональності шприців:

ISO 11040-4: скляні циліндри шприців для ін'єкційних препаратів та стерилізовані та попередньо змонтовані шприци для заповнення (ISO 11040-4:2015)[25]

ISO 11040-6: пластмасові циліндри шприців для ін'єкційних препаратів та стерилізовані шприци, попередньо підготовлені для заповнення

ISO 11040-8: вимоги та методики випробувань попередньо наповнених шприців

ISO 11040-4 механічні випробування скляних циліндрів шприців

Проводяться дослідження за допомогою універсальної машини для випробувань на розтягування, стиснення та кручення, відповідних датчиків сили для забезпечення таких факторів як:

- Ефективність
- Збіжність
- Надійні результати випробувань



Рисунок 2.2 Випробування шприців попереднього наповнення.

Стандарт ISO 11040-4 містить опис наступних 10 випробувань попередньо наповнених скляних шприців (рис. 2.2)



Рисунок 2.3 Компоненти випробувань шприців попереднього наповнення.

Захист голки

G6: зусилля знімання ковпачка шприца або захисту канюлі

G2: випробування оклюдерної системи на витік рідини

Ущільнювач поршня

E: зусилля ковзання для оцінки силіконізації шприців

Фланець

C1: міцність фланця під час руйнування

Голка

F: визначення зусилля проколювання канюлі

G1: зусилля витягування голки

Конус Люера

C2: міцність конуса Люера під час руйнування

Адаптер

G3: зусилля виривання адаптера замку Люера

G4: опір адаптера замку Люера крутному моменту

Ковпачок шприца

G5: момент відкручування твердого ковпачка замку Люера

Методика С1, міцність упору для пальців при руйнуванні

Під час активації в автоін'єкторі створюється різке високе початкове зусилля, яке може зламати фланець на корпусі шприца, запобігаючи коректній доставці медикаменту.

Випробування на міцність фланця при руйнуванні визначає зусилля, у якому цей фланець руйнується (рис. 2.4).



Рисунок 2.4 Механізм для випробування міцності опору при руйнуванні.

1. Універсальний утримувач шприців
2. Швидкозатискний механізм
3. Допоміжний механізм, що вирівнює (пластикова шайба)
4. Нижня опорна площина

Методика С2, міцність конуса Люера при руйнуванні

Конус Люера є слабкою ланкою структурної групи шприца. Бічні зусилля можуть призвести до руйнування конуса, що перешкоджатиме введенню передбаченого медикаменту та зробить шприц непридатним. При випробуванні на міцність конуса Люера при руйнуванні вимірюється максимальне зусилля, у якому конус руйнується (рис. 2.5).

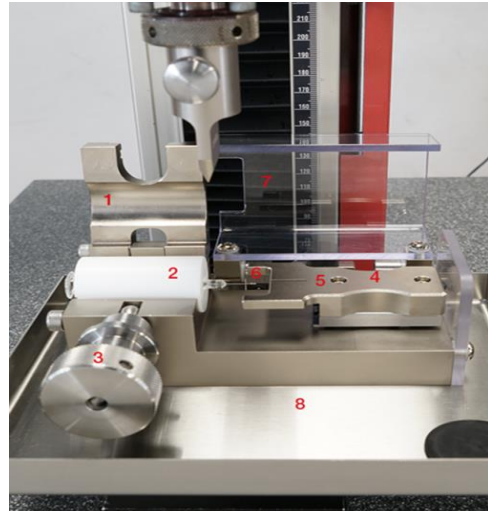


Рисунок 2.5 Механізм для випробовування міцності конуса Люера при руйнуванні.

1. Розкладне захоплення
2. Адаптер шприца
3. Ручний важіль
4. Допоміжний механізм, що вирівнює (металева плита)
5. Місце для голки
6. Паз у допоміжному механізмі, що вирівнює
7. Складна запобіжна кришка
8. Піддон

Методика Е, зусилля ковзання для оцінки силіконізації шприців

Коректне зусилля ковзання поршня шприца є важливим для безперервного введення необхідного препарату. Вирішальним фактором для зусилля ковзання є стан силіконового мастила, нанесеного з внутрішньої сторони на корпус шприца. Якщо циліндр некоректно змащений або силіконове мастило протягом усього терміну служби ін'єктора починає засихати - стан, який можна моделювати для випробувальних цілей - поршень може випробувати початкове зусилля стругування і більше не зможе ковзати з необхідною швидкістю та безперервністю (рис. 2.6)

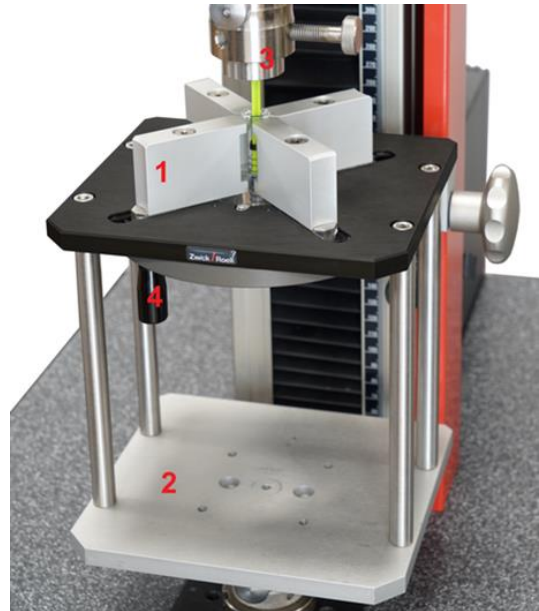


Рисунок 2.6 Механізм випробування зусилля ковзання для оцінки силіконізації шприців.

1. Універсальний тримач шприців.
2. Нижня опорна площина.
3. Увігнутий натискний пуансон.
4. Швидкозатискний механізм.

Методика F, визначення зусилля проколювання канюлі

Скіс наконечника голки досить складний, він повинен відповідати суворим вимогам стандартів і приписів. Вимірювання, виконані за допомогою випробування на проникнення голки, використовують для визначення гостроти наконечника голки, сили тертя вздовж стрижня голки та ефективності геометрії вістря голки. Ці властивості в результаті впливають на комфорт пацієнта і травму в місці ін'єкції - чим вище необхідне для проникнення зусилля, тим більше дискомфорт. За допомогою цього методу визначається зусилля проколювання голки (рис. 2.7)

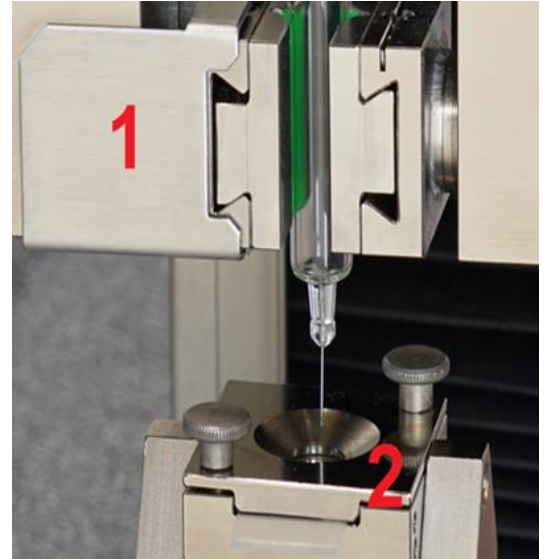


Рисунок 2.7 Механізм для визначення зусилля проколювання канюлі.

1. Пневматичний захоплення
2. Затискний механізм для плівки

Методика G1 зусилля вилучення голки (міцність з'єднання голки)

Голка шприца повинна витримувати зусилля, необхідне її вилучення, щоб голка не злетіла зі шприца. Недостатнє зусилля вилучення голки може бути результатом слабкої посадки голки або поганої адгезії голки. При цьому випробуванні шприц кріпиться у пристосуванні вертикально голкою вгору. Голка фіксується спеціальними губками, щоб запобігти вислизу. Із зусиллям розтягування голка витягується нагору (рис. 2.8)

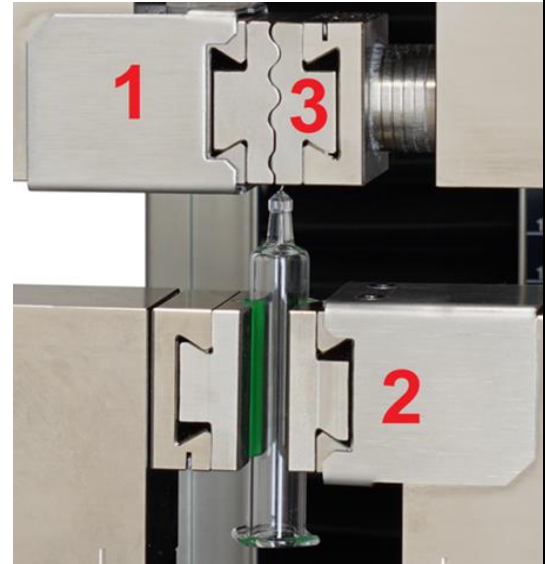


Рисунок 2.8 Механізм для визначення зусилля вилучення голки.

1. Пневматичний захват (верхній)
2. Пневматичний захват (нижній)
3. Хвилясті затискні губки

Методика G2, випробування оклюдерної системи на витік рідини

Попередньо наповнені шприци вимагають наявності нормативної оклюдерної системи для запобігання забрудненню, для зберігання та транспортування. Це випробування повинно гарантувати, що оклюдерна система витримуватиме надлишковий тиск усередині шприца протягом процесу заповнення або транспортування. Випробувальна конструкція та методика ідентичні випробуванню на визначення зусилля ковзання, тільки в даному випадку шприц закривають ковпачком, а результат реєструється як "витримав/не витримав". Випробування вважається витриманим, якщо ковпачок не злітає та якщо на зовнішніх поверхнях оклюдерної системи не видно крапель (рис. 2.9)

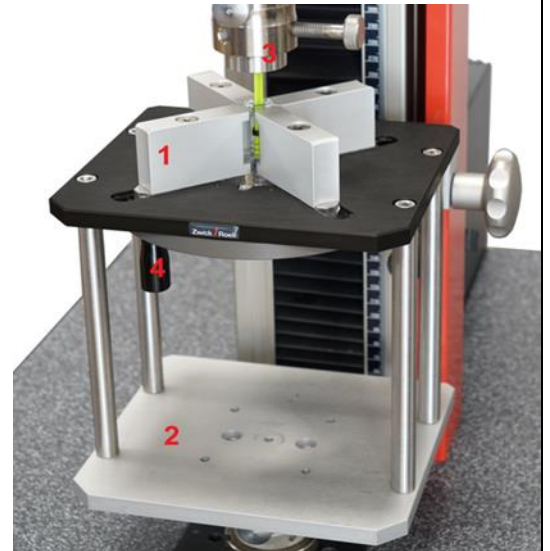


Рисунок 2.9 Механізм для випробування оклюдерної системи на витік рідини.

1. Універсальний тримач шприців
2. Нижня опорна площина
3. Увігнутий натискний пуансон
4. Швидкозатискний механізм

Методика G3, зусилля виривання адаптера замку Люера

Роз'єми Люера розроблені для створення з'єднань без протікання між шприцами та голками або шлангами (наприклад, шланги для крапельниць). Муфта замку Люера відповідає розмірам конуса Люера, він одягається на конус і утримується силою тертя. Випробування для визначення зусилля витягування муфти замку Люера показує, чи замок витримує аксіальне зусилля знімання і чи не відривається від циліндра шприца раніше часу. Передчасний відрив робить шприц непридатним. Для випробування циліндр шприца вертикально кріпиться в пневматичному тримачі наконечником догори. Муфту замку Люера витягують нагору, поки він не відірветься від конуса Люера. Залежно від того, чи витримав шприц необхідне зусилля, визначають, чи витримав зразок випробування чи ні (рис. 2.10)



Рисунок 2.10 Механізм для випробування зусилля виривання адаптера замку Люера

1. Спеціальне підвісне захоплення
2. Пневматичний захват (нижній)

Методика G4, опір адаптера замку Люера крутному моменту

Роз'єми Люера розроблені для створення з'єднань без протікання між шприцами та голками або шлангами (наприклад, шланги для крапельниць). Муфта замку Люера відповідає розмірам конуса Люера, він одягається на конус і утримується силою тертя. Потім на муфту накручують, наприклад, втулку голки, щоб закріпити голку на шприці. Протягом цього процесу закріплення муфта замка Люера має залишатися на своєму місці, щоб створити цілісність ущільнення. Випробування на міцність муфти замка Люера при моменті, що крутить, повинно визначити, чи здатна муфта витримати прикладений при установці голки крутний момент. Під час випробування вимірюється момент, що крутить, при якому муфта на шприці починає обертатися (рис. 2.11).

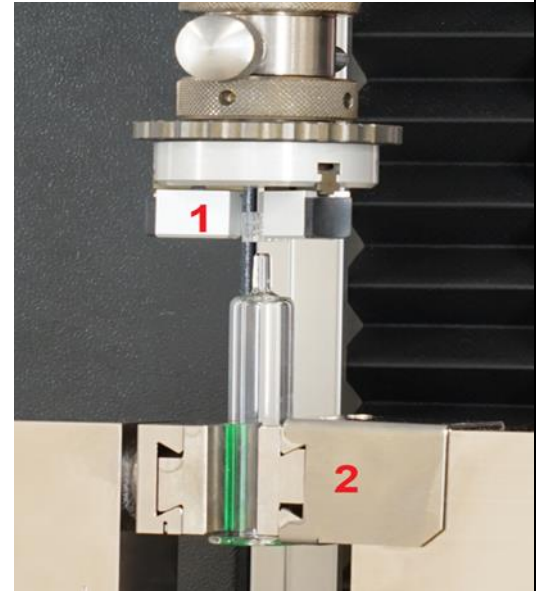


Рисунок 2.11 Механізм для визначення опору адаптера замку Люера крутному моменту.

1. Захоплення з 3-кулачковим патроном (верхній)
2. Пневматичний захват (нижній)

Методика G5, момент відкручування жорсткого ковпачка замку Люера.

Завдання ковпачка полягає у забезпеченні герметичності доти, доки не буде встановлена голка або шланг. Ковпачок накручують на муфту замку Люера і в процесі випробування визначають, чи можна зняти ковпачок зі шприца з відповідним моментом, що крутить (рис. 2.12).

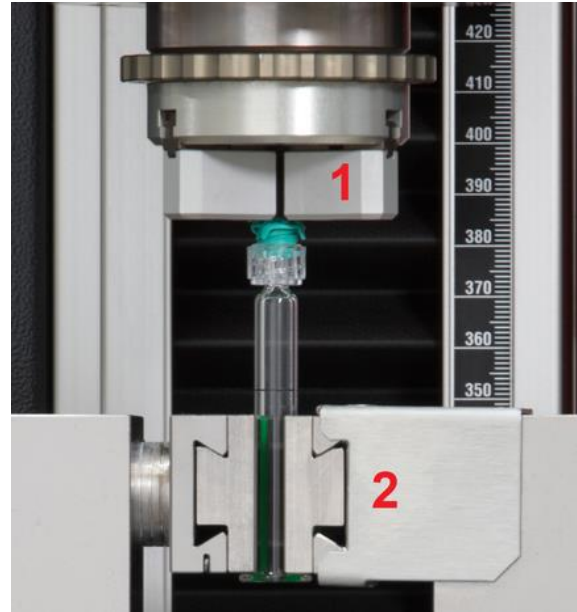


Рисунок 2.12 Механізм для визначення моменту відкручування жорсткого ковпачка замку Люера.

1. Захоплення з 3-кулачковим патроном (верхній)
2. Пневматичний захват (нижній)

Методика G6 зусилля знімання ковпачка шприца або захисту канюлі.

Це випробування проводять на захисті канюлі або ковпачках, які відповідають розмірам конуса Люера, притискаються до конуса і утримуються за рахунок тертя. Дане випробування повинно визначати, чи захист канюлі або ковпачок витримує аксіальне зусилля відриву, не від'єднуючись передчасно від циліндра шприца. Передчасне від'єднання може негативно впливати на цілісність шприца (рис. 2.13).



Рисунок 2.13 Механізм для визначення захоплення з 3-кулачковим патроном (верхній).

1. Захоплення з 3-кулачковим патроном (верхній)
2. Пневматичний захват (нижній)

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. На сьогодні попередньо наповнені шприци займають 25 % усього ринку парентеральних лікарських засобів, використовуються для надання екстреної медичної допомоги та препаратів, які потребують високої стабільності.

2. ISO 11040 – основний стандарт, який включає тестування цілісності і функціональності шприців.

РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ОТРИМАННЯ ШПРИЦІВ ПОПЕРЕДНЬОГО НАПОВНЕННЯ

3.1 Характеристика шприців попереднього наповнення зі скла.

Шприці попереднього наповнення виробляються зі скла або полімерних матеріалів.

У світі на фармацевтичному ринку частка попередньо наповнених шприців зі скла становить близько 95 %.[29-30]

Скло – найкращий матеріал для виготовлення всіх видів шприців. Це інертний, міцний, прозорий та стійкий матеріал. Скло має властивість витримувати високу температуру. Для полегшення руху плунжера внутрішню поверхню шприца покривають силіконом. Це покриття також зменшує процес вилуговування, забезпечуючи стабільність лікарського препарату.[4]

Міжнародний технологічний концерн SCHOTT (Німеччина) понад 125 років працює в галузі спеціалізованих стекол, матеріалів та передових технологій. Багато продуктів SCHOTT визнані найкращими у світі. Успіх цього концерну пов'язаний з впровадженням інновацій, продаж їх виробів досягає більш ніж у 35 країнах світу.



Рисунок 3.1 Скляний попередньо наповнений шприц компанії SCHOTT

Компанія SCHOTT випускає скляні шприци в Європі та США. SCHOTT має достатній набір зразків скляних шприців. Скляні шприци випускаються об'ємом від 0,5 до 3 мл та підходять для наповнення вакцинами, гепарином, біотехнологічними та іншими препаратами.

Міжнародна компанія BD Medical (США) випускає нові скляні шприци BD Neорак для ін'єкційних препаратів. Нова технологія дозволяє зменшити вміст кремнійорганічних сполук у склі. Цей технологічний прийом не впливає на тертя при ковзанні плунжера. Конструкція цього шприца завдяки жорстким допускам на розміри дозволяє уникнути втрати біопрепарату (рис. 3.2).



Рисунок 3.2 Попередньо наповнений шприц компанії BD Medical, модель BD Neорак.

Weigao Pharmaceutical Packaging Products Company є дочірньою компанією WEIGAO GROUP. Вона закупила в Німеччині найсучасніші виробничі лінії та технології для виробництва шприців попереднього

наповнення та стала першою зареєстрованою виробничою компанією в Китаї. Сьогодні WEIGAO GROUP пропонує своїм покупцям усі види шприців для ін'єкцій об'ємом 1 мл, 1,5 мл, 2,25 мл, 3 мл та 5 мл. Усі її виробничі цехи відповідають вимогам GMP та сертифіковані за стандартами CE, ISO 9001, ISO 13485.

WEGO мають у своєму розпорядженні найсучасніші комплексні виробничі лінії. У її цехах встановлені автоматичні системи з камерами візуального контролю та вибракування на всіх етапах, включаючи формування циліндра, монтаж голок, мийку, силіконізацію тощо.



Рисунок 3.3 Виробничі лінії компанії WEGO.

WEGO – надійний партнер, який постачає фармацевтичним компаніям шприци попереднього наповнення найвищої якості, що відповідають вимогам безпеки, за привабливими цінами та з відмінним сервісом.



Рисунок 3.4 Шприці попереднього наповнення зі скла. Компанія WEGO, Китай.



Шприци з голкою

Шприци з Luer lock
адаптерами

Шприци з Luer наконечниками

Рисунок 3.5 Конфігурації голок попередньо наповнених шприців компанії WEGO.

Компоненти шприців попереднього наповнення компанії WEGO

- Скляний циліндр: скло 1-го гідролітичного класу (відповідно до USP, EP, JP)
- Ущільнювач поршня: хлорбутил або бромбутил (відповідно до USP, EP, JP)
- Твердий захисний ковпачок: поліпропілен + поліізопрен (відповідно до USP, EP, JP)
- Гвинтовий ковпачок: хлорбутил (відповідно до USP, EP, JP)
- Шток поршня: поліпропілен, полістирол



Рисунок 3.6 Шток поршня: WEGO пропонує штоки різних кольорів

Упор для пальців використовується для того, щоб збільшити область захоплення, зробити ін'єкцію зручнішим процесом та запобігти вискакуванню штока (рис. 3.7)



Рисунок 3.7 Приклад упорів для пальця компанії WEGO.

Компанії WEGO володіють безпечністю та зручністю у використанні, точністю дозування особливо для дорогих препаратів.

Тож, скляні попередньо наповнені шприці мають як свої переваги, так і недоліки.

Переваги:

- інертність;
- механічна стійкість;
- прозорість;
- термостійкість;
- виробнича та
- економічна доцільність.

Недоліки:

- високий ступінь ризику руйнування;
- велика вага в порівнянні з пластиковими;
- можливість процесів вилуговування частинок силікону.

3.2 Характеристика шприців попереднього наповнення з полімерів

Сегмент попередньо наповнених шприців із пластику знаходиться на етапі зародження. Постійний розвиток виробництва полімерів створює нові альтернативні матеріали у порівнянні зі склом: ударна міцність, чудовий захист від вологи, термостійкість та відмінна прозорість, плавна та контрольована властивість ковзання поршня, а також зводяться до мінімуму ризику агрегації та окислення білків.



Рисунок 3.8 Обладнання для виробництва полімерних шприців попереднього наповнення в компанії Brevetti Angela S.r.l..

Для виготовлення шприців з полімеру виготовляють з таких матеріалів: СОС (циклоолефін сополімер), СОР (циклоолефін полімер), РР (поліпропілен).

Попередньо наповнені шприці виготовлені за сучасною технологією Blow – Fill – Seal (видування, наповнення, запаювання). Операція формування шприца, наповнення, уведення штока поршнем та фінішне закриття проводиться на одному обладнанні (рис. 3.8). Час виготовлення одного шприца займає 15 сек. Для цього обладнання потрібні тільки голки, поршні зі штоками та полімерний матеріал.

Цей полімер видувається при температурі 190 °С. При таких умовах відбувається формування самого шприца. Одночасно вводиться голка в його нижню частину. Потім шприц наповнюється рідиною, встановлюється стерилізований шток з поршнем і відбувається герметизація. Всі ці операції займають 15 сек. і відбуваються в асептичних умовах. Під час формування шприца відбувається введення голки в його нижню частину. Відразу після

цього відбувається наповнення шприца зверху ліками/вакциною/рідкістю. Потім встановлюється заздалегідь стерилізований шток з поршнем і відбувається герметичне запечатування пластикову капсулу. Усі згадані операції займають лише 15–18 секунд і виконуються ексклюзивно на устаткуванні SYFPAC®. Зовнішні частини шприца та комплектуючі (шток з поршнем) з метою забезпечення складання та розливу в асептичних умовах захищені потоком стерильного повітря.

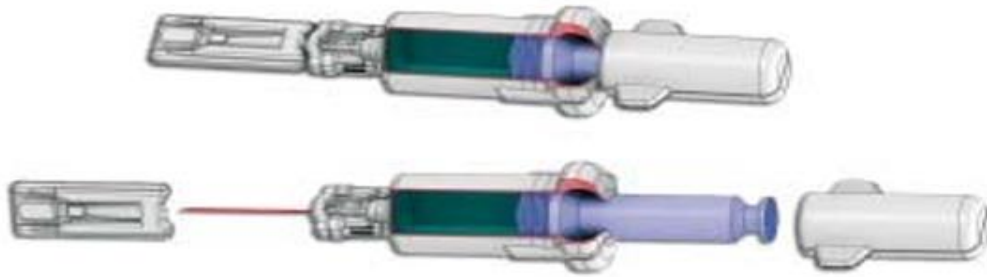


Рисунок 3.9 Структура полімерних шприців попереднього наповнення компанії SECUREJECT®

Описані шприці SECUREJECT® мають переваги перед скляними, а саме пластик не ламається при використанні та транспортуванні, має більшу рівномірність за внутрішнім діаметром ніж скляний. Використання пластикових попередньо наповнених шприців виключає питання пов'язані з вольфрамом. Вольфрам впливає на стабільність лікарських препаратів. Пластикові шприці не вимагають силіконізації корпусів. У пластикових шприцах відсутній процес вилуговування.



Рисунок 3.10 Шприци попереднього наповнення компанії SECUREJECT.

Для усунення ризиків агрегації білка через взаємодію з вольфрамом і клеєм голка вводиться безпосередньо в циліндр шприца за технологією лиття зі вставкою.[11]



Рисунок 3.11 Надропарин-Фармекс - попередньо наповнений шприц з полімеру компанії ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

Переваги та недоліки шприців попереднього наповнення з пластику

Переваги:

- висока технологічність пластикового шприца за формою та розмірами;
- не вимагають силіконізації корпусів;
- висока стабільність розчинів;
- термічна та механічна стійкість;
- застосування технології Blow – Fill – Seal.

Недоліки:

- висока собівартість виробництва;
- складний контроль при виробництві.

3.3 Методи наповнення шприців

Сам процес наповнення досить різноманітний у застосуванні різних систем і залежить насамперед від індивідуальних особливостей лікарського препарату, а також вимог до миття під час переходу з одного продукту до іншого.

Системи розливу бувають наступного типу:

- Час – тиск
- Магнітно-індуктивний спосіб дозування (коріолісовий метод)
- Вагове дозування
- Об'ємне дозування

Принцип час – тиск

Продукт подається в ємність певної геометрії, оснащену впускним і випускним клапанами. Продукт надходить через вхідний клапан, який закривається при досягненні певного тиску, а вихідний клапан, з'єднаний безпосередньо з дозуючою голкою, на деякий час відкривається. При цьому методі дозування велике значення мають температура продукту, його в'язкість, постійний тиск і точність моменту відкриття випускного клапана.

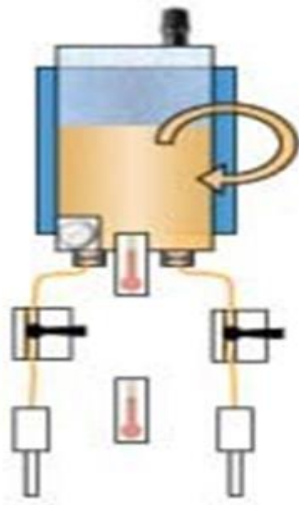


Рисунок 3.12 Особливості застосування принципу наповнення «час – тиск» у виробничих лініях.

Розлив за допомогою магнітно-індуктивних витратомірів

Цей принцип розливу ґрунтується на ефекті сили Коріоліса.



Рисунок 3.13 Наповнення попередньо наповнених шприців за допомогою магнітно – індуктивного методу.

За допомогою витратомірів Коріоліса вимірюють масову витрату потоку в трубопроводі. Ці витратоміри складаються з однієї і більше трубок зігнутої, спіралеподібної форми. Кожна конфігурація витратомірної трубки масового витратоміра Коріоліса має ряд видів власних коливань, які можуть бути простим вигином, крученням або їх поєднанням. Потік текучого середовища надходить у витратомір з розташованого поруч трубопроводу на вході, потім проходить трубкою і виходить із витратоміра через його вихід. Види власних коливань вібруючої системи, заповненої плинним середовищем, визначаються частково сумарною масою витратомірних трубок і плинним середовищем у цих трубках. Кожній витратомірній трубці повідомляють коливання з резонансною частотою, яка відповідає частоті одного з цих видів власних коливань.

Вагове і об'ємне дозування.

Вагове дозування відбувається безпосередньо на вагові осередки, які керують клапаном. Недоліком цього методу є швидкісні обмеження продуктивності. Об'ємне дозування як правило, здійснюється за допомогою ротаційно-поршневих та перистальтичних насосів.

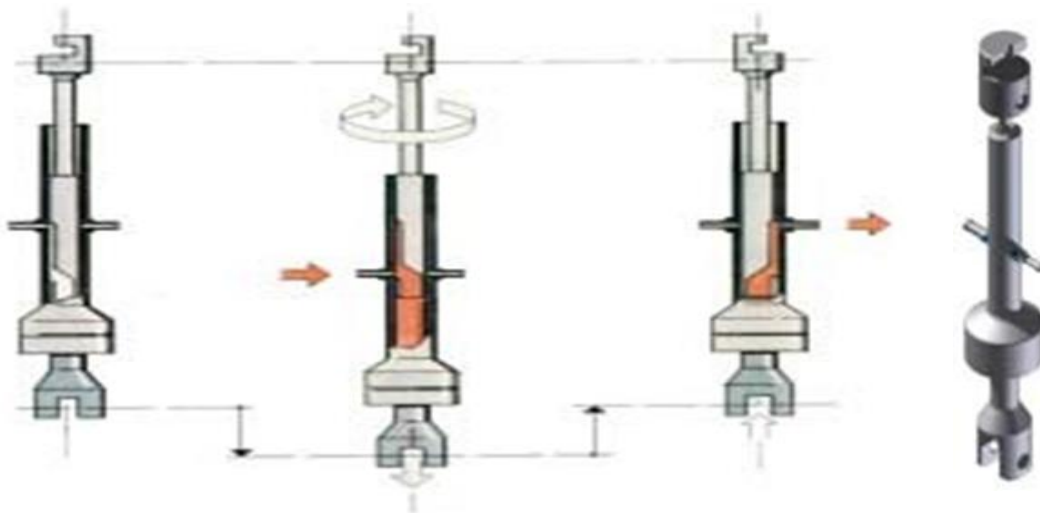


Рисунок 3.14 Схема ротаційно-поршневі насосів.

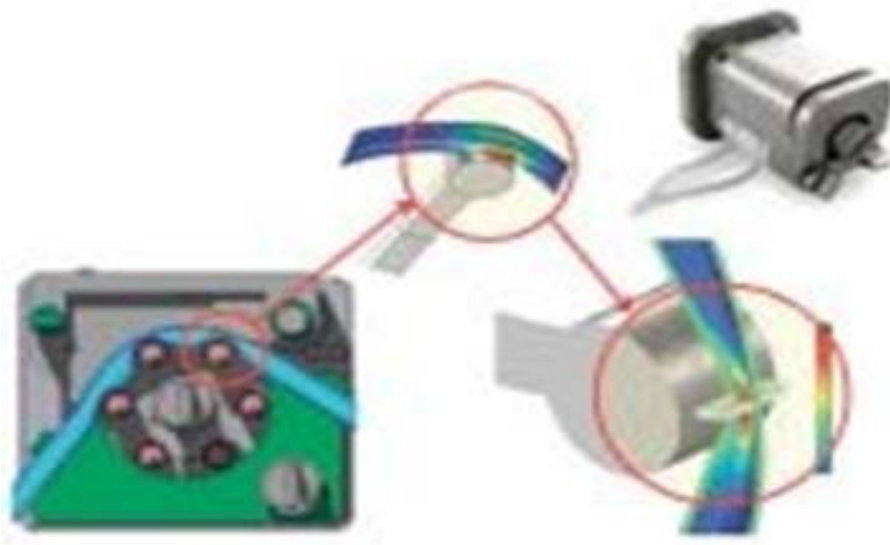


Рисунок 3.15 Схема перистальтичних насосів.

3.4 Показники, які впливають на якість шприців попереднього наповнення

Шприці попереднього наповнення як сучасний та вибагливий вид первинного пакування повинні відповідати жорстким вимогам і бути функціональними. Вони мають забезпечувати надійну герметичність, термостійкість, ударну міцність, легке та плавне ковзання поршня, а також утилізацію відходів.[17-19]

Загалом шприці попереднього наповнення були розроблені для низькомолекулярних препаратів. При наповненні високомолекулярних сполук почали виникати питання з якості. В табл. 3.1 наведені чинники, які доцільно розглядати при виготовленні попередньо наповнених шприців:

- система без силіконової олії
- шприци на полімерній основі
- концепції запобігання окисленню білків.

Важливим питанням є застосування силіконової олії для скляного циліндра шприца, що як показує практика викликає агрегацію білка.

Взагалі силіконова олія використовується для забезпечення плавності ковзання поршня. Наприклад, штифти вольфраму використовуються для процесу формування кінчика скла циліндра шприца. У присутності вольфраму спостерігалася агрегація білка.

Тому виникла потреба у розробці системи шприців попереднього наповнення без силіконової олії на полімерній основі.[12-13]

Застосування технології PLAJEX™ у поєднанні з гладким покриттям i-coating™ на поверхні корки-поршня створює безпечне збереження герметичності (рис. 3.16).

Компанією Terumo розроблено спосіб покриття за допомогою хімічного процесу, а саме полімеризації шару i-coating™.

Фактори, які впливають на якість шприців попереднього наповнення розглянуто в таблиці 3.1

Явище	Причинний фактор	Матеріали
Фізичні	Об'єднання силіконовим маслом	Незалежно від матеріалу
	Об'єднання вольфрамом	Скло
	Взаємодія з клеєм	Залежно від виробництва
	Надмірне струшування	Незалежно від матеріалу
Хімічні	Лужне вимивання	Скло
	Газопроникність	Полімер
	Залишкові радикали	Залежно від стерилізації
Інші	Пошкодження контейнера	Скло
	Розшарування	Скло
	Подряпини на поверхні контейнера	Полімер
	Краплі силіконової олії	Незалежно від матеріалу

Таблиця 3.1 Фактори, які впливають на якість шприців попереднього наповнення

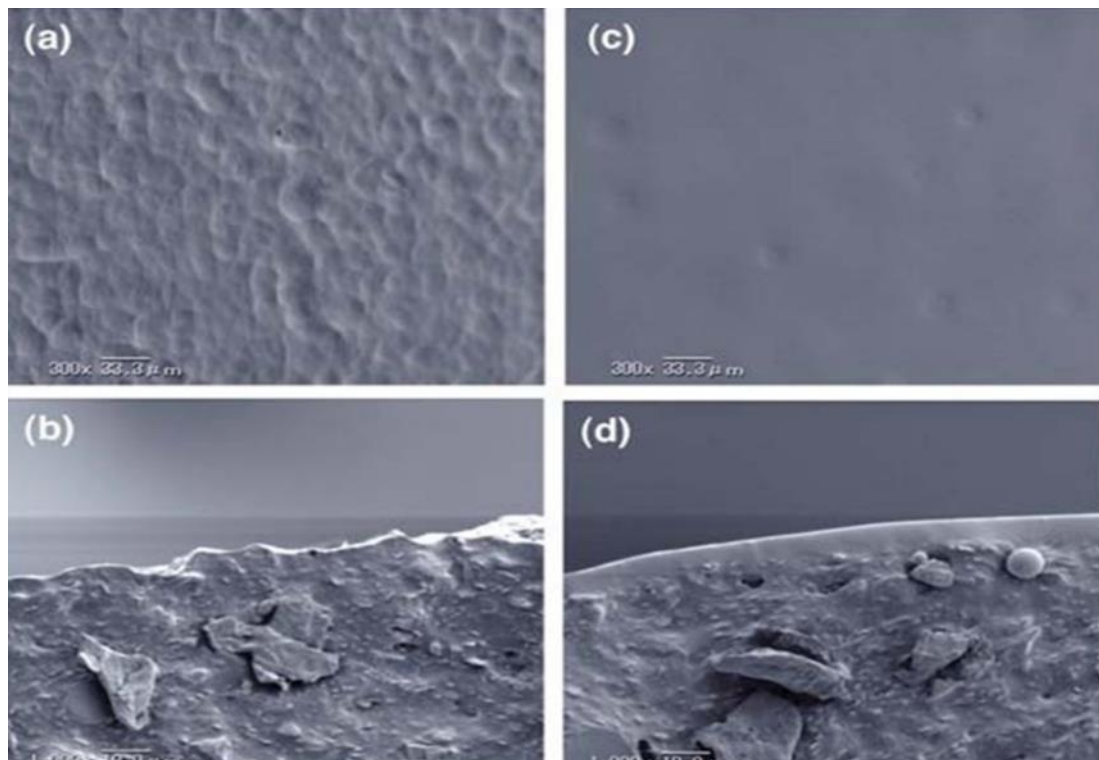


Рисунок 3.16 Мікрофотографії поверхні та поперечного перерізу пробки поршня.

- (a) поверхня без покриття пробки-поршня (x300),
- (b) поперечний переріз без покриття пробки-поршня (X1000);
- (c) поверхня пробки-поршня з покриттям i-coating™ (X300);
- поперечний переріз із покриттям i-coating™ пробки-поршня (X1000).

Зображення електронного мікроскопа довело, що пробки поршня з покриттям i-coating™ (рис. 3.16c і 3.16d) забезпечують рівномірний та гладкий поверхневий шар.

Шприц на полімерній основі PLAЈЕХ™ виконаний із циклоолефінового полімеру (COP). Цей матеріал має такі властивості, як ударна міцність, захист від вологи, термостійкість та відмінна прозорість.

Для усунення ризиків агрегації білка через взаємодію з вольфрамом і клеєм голка вводиться безпосередньо в циліндр шприца за технологією лиття зі вставкою.[26-28]

Такий підхід має наступні переваги: значна прозорість, висока міцність, плавна та контрольована властивість ковзання поршня. Також зводяться до мінімуму ризику агрегації та окислення речовин. Ці властивості описані на рисунку 3.17.



Рисунок 3.17 Компоненти пластикового попередньо наповненого шприца PLAJEX™

Порівняння механічної міцності фланців PLAJEX™ зі скляними шприцами, показало на рисунку 3.18, що фланець PLAJEX™ у дев'ять разів міцніший, ніж у звичайного шприца зі скла.

Це важливий чинник щодо використання його як автоматичного шприца з точки зору функціональності та міцності шприца.

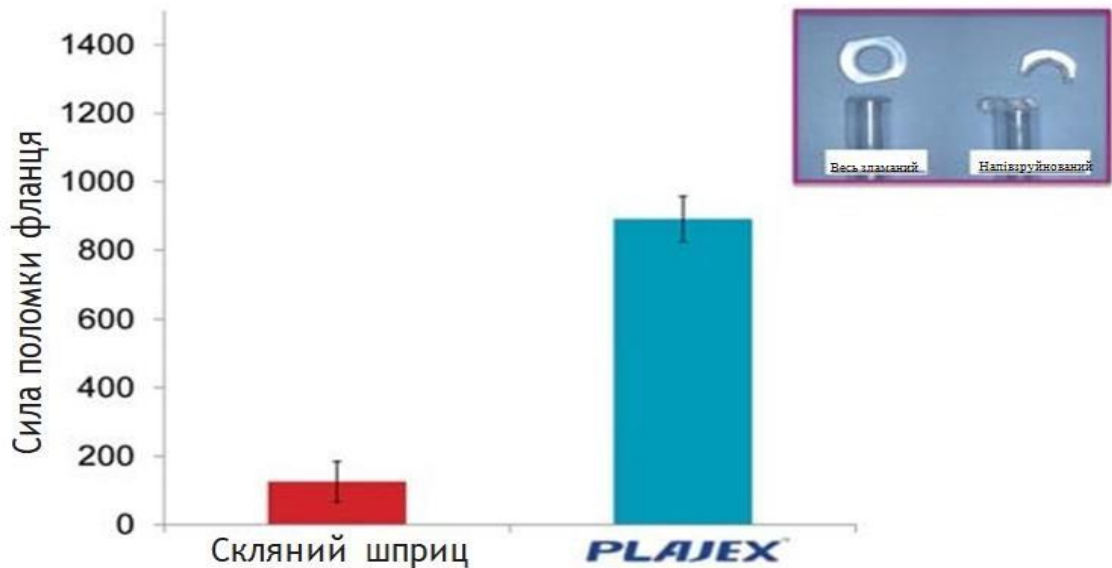


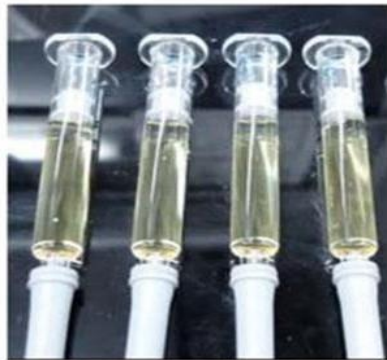
Рисунок 3.18 Порівняльна механічна міцність фланців

PLAJEX™ завдяки плавному ковзанню за рахунок шару I-coating™ на поверхні поршня-пробки демонструє надійну герметизацію. Це підтверджено при тестуванні витоку та мікробної контамінації під високим тиском.

На рис. 3.19 наведено результати оцінки проникнення мікроорганізмів. Культуральне середовище трипсиновий соєвий бульйон (ТСБ) поміщали в шприци PLAЈЕХ в асептичних умовах і потім занурювали в бактеріальний бульйон протягом заданого часу. Після цього зразки інкубували при температурі $31 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 14 днів.

PLAJEX™ не продемонстрував жодних особливих змін при зовнішньому огляді. Культуральне середовище всередині шприця залишалося прозорим (рис. 3.19а). Позитивні контрольні зразки показали значну зміну, тому що середовище стало каламутним (див. рис. 3.19б).

А) Plajex™



Б) Plajex™ Позитивний контроль



Рисунок 3.19 Дослідження проникнення мікроорганізмів

(а) система без силіконової олії, що показує всі чотири досліджувані шприци. Розчин усередині шприца залишався прозорим, без візуальної зміни.

(б) позитивний контроль всіх п'яти досліджених шприців. Розчин усередині шприца став значно каламутним за рахунок впровадження та зростання мікроорганізмів.

Кінцева стерилізація паром застосовується до шприців, які містять низькомолекулярні лікарські препарати. Біопрепарати схильні до теплової денатурації. Тому асептичний розлив у шприци є нормою.

На рис. 3.20 порівнюється якість препарату при гамма-випромінюванні і стерилізації паром.

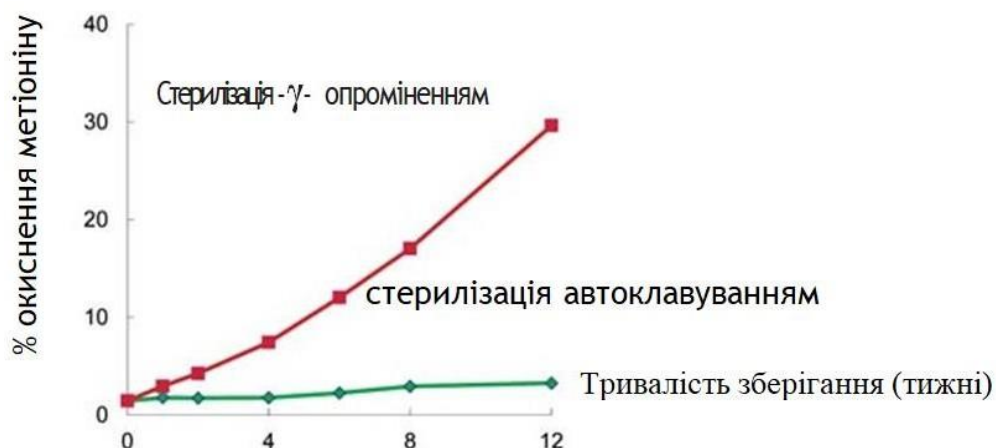


Рисунок 3.20 Профіль % окислення моделі лікарського засобу в період зберігання при 25 °С. Вимір проводили РХВТ (рідинна хроматографія високого тиску)

Шприци, стерилізовані гамма-опроміненням, показали більш високий ступінь окислення препарату. При стерилізації в автоклаві, окислення не було.

Стерилізація парою є більш придатною для попередньо наповнених шприців на полімерній основі, призначених для біопрепаратів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На фармацевтичному ринку шприци попереднього наповнення зі скла складають більшу частку, серед препаратів для парентерального застосування, що пов'язано з їх перевагами - інертність, механічна стійкість, прозорість, термостійкість, виробнича та економічна доцільність.

2. Шприци попереднього наповнення з пластику займають меншу частку на фармацевтичному ринку, оскільки вони мають високу собівартість виробництва. Існує тенденція до застосування сучасної технології Blow – Fill – Seal (видування – наповнення – запаювання).

3. Найбільш ефективний спосіб стерилізації попередньо наповнених шприців – автоклавування.

4. Використання шприців без силіконової олії запобігає агрегації білків та мікробної контамінації розчинів.

ВИСНОВКИ

1. У роботі проведено аналіз досліджень зі складу компонентів шприців попереднього наповнення, їх випробування, а також фактори, які впливають на якість наповнених в них лікарських речовин.

2. Якість та функціональність шприців попереднього наповнення регламентує ISO 11040, який включає 10 випробувань кожного структурного компоненту.

3. На фармацевтичному ринку шприци попереднього наповнення зі скла складають 95%. Скло розглядають як «золотий стандарт» для виробництва шприців попереднього наповнення, перевагами шприців попереднього наповнення зі скла є інертність, механічна стійкість, прозорість, термостійкість, виробнича та економічна доцільність.

4. Шприци попереднього наповнення з полімерів мають високий потенціал розвитку, це пов'язано з їх високою технологічністю пластикового шприца за формою та розмірами, термічна та механічна стійкість та не вимагають силіконізації корпусів, що впливає на високу стабільність розчинів.

5. Найбільш ефективний спосіб стерилізації попередньо наповнених шприців – автоклавування та стерилізація гамма-випромінюванням.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Яценко І. В. Проблеми вибору місцевої анестезії та знеболювального препарату при оперативних втручаннях в порожнини рота у сучасних умовах. *Український стоматологічний альманах*. 2001. № 1(2). С. 27–29.
2. Aberg G. Effects of volume and concentration of a local anesthetic solution on the duration of dental infiltration anesthesia. *J. Oral Surg.* 2008. № 7. P. 141–147.
3. Andren S.S. Ambulatory anesthesia. An injury, study of patient satisfaction and therapeutic quality. *Ugeskr. Laeger.* 2012. Vol. 155, № 36. P. 2803–2806.
4. Тулуб І. В., Бобрицька Л. О. Аналіз сучасних технологій отримання шприців попереднього наповнення. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук.–практ. конф., присвяч. 100–річчю з Дня народж. Д. П. Сала м. Харків, 24 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 468.
5. Oertel R. Clinical pharmacokinetics of articaine. *Clin. Pharmacokinet.* 2007. Vol. 33, № 6. P. 417–425.
6. Екстремальна медицина : навч. посіб. для ВНЗ / А. А. Котвіцька та ін. ; НФаУ. Харків : НФаУ, 2014. 124 с.
7. Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів: українсько- латинсько-російсько-англійський / уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. проф. В. П. Черних. Вінниця : Нова книга, 2014. 824 с.
8. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення засобів : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, м. Харків, 8 квіт. 2016 р. / НфаУ ; редкол. В. П. Черних. Харків : НФаУ, 2016. 528 с.
9. Holyachenko O. History of medicine / transl. by Z. Mykhalishyn. Ternopil, 2004. 125 p.

10. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. by J. Swarbrick, J. C. Boylan. 2nd ed. New York ; Basel : Marcel Dekker, 2002. Vol. 1. P. 1–1032. ; Vol. 2. P. 1033–2044 ; Vol. 3. P. 2045–3032.

11. Злагода В. С. Маркетингові дослідження шприців з попередньо набраними в них препаратами в Україні. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф. м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. 380 с.

12. Functional Evaluation and Characterization of a Newly Developed Silicone Oil-Free Prefillable Syringe System / K. Yoshino et al. *J. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 103(5). P. 1520–1528. DOI: 10.1002/jps.23945 (Date of access: 25.03.2024).

13. Бобрицька Л. О., Кудринський А. В. Удосконалення складу та технології лікарського препарату артикаїну гідрохлориду для одноразового карпульного інектора. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : матеріали I міжнар. наук.–практ. конф., м. Харків, 3–4 берез. 2017 р. Харків, 2017. С. 120–124.

14. Фармацевтична опіка : практич. посіб. / І. А. Зупанець та ін. ; за ред. І. А. Зупанця, В. П. Черниха ; НФаУ. Київ : Фармацевт Практик, 2016. 208 с.

15. Попадюк К. В., Бобрицька Л. О. Застосування карпульного ін'єктора у місцевій анестезії. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р. Харків, 2021. С. 422–424.

16. Яценко І. В. Карпульна технологія в стоматології. Вчора, сьогодні, завтра. *Український стоматологічний альманах*. 2013. № 2. С. 101-106.

17. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтична ефективність / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

18. До питання комбінованих лікарських засобів / А. Б. Зіменковський

та ін. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 3–4. С. 8–15.

19. Технологія ліків промислового виробництва : підр. для студентів ВНЗ / В. І. Чуєшов та ін. ; НФаУ. Вінниця : Нова Книга, 2014. 696 с.

20. Інфекційні хвороби : підручник / О. А. Голубовська та ін. ; за ред. О. А. Голубовської. 4–е вид., переробл. і доповн. Київ : ВСВ «Медицина», 2022. 464 с.

21. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини : підручник. Київ, 2009. Т. 1. 640 с.

22. Drogovoz S. M., Shtrygol S. Y., Shchekina E. G. Pharmacology to help the student pharmacist and doctor: Textbook-directory. Kharkov, 2013. P. 444–452.

23. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg : EDQM, 2013. 1396 p.

24. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В.П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3–тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.

25. ISO 11040-6:2019. Prefilled syringes. Part 6: Plastic barrels for injectables and sterilized subassembled syringes ready for filling. URL: <https://www.iso.org/ru/standard/69487.html> Date of access: 23.03.2024).

26. Analytical procurement of pharmaceutical development of preparation with thioctic acid in the form of injectable solution / E. S. Nazarova et al. *International Journal of Green Pharmacy*. 2017. № 11 (4). P. 774–783.

27. Snehrova D. V. Development of the oral solution «Maglycimet» composition based on the magnesium salts with glycine and methyl cobalamin. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019. Vol. 11, № 2. P. 310–313.

28. Snehrova D. V. Selection of flavoring agents and primary packaging for the combined oral solution named «Maglycimet». *Science Rise*. 2019. № 2(18). P. 4–9.

29. Технологія ліків промислового виробництва : навч. посіб. для

самоств. роботи здобувачів вищ. освіти денної, заочної та дистанційної форм навчання: опрацьоване та допов. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. О. А. Рубан. Харків : НФаУ, 2023. 148 с.

30. Шприци попереднього наповнення як сучасна лікарська форма на фармацевтичному ринку / В. С. Злагода та ін. *Youth Pharmacy Science* : матеріали ІІІ Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю м. Харків, 7–8 груд. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 424.