

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Саратовский государственный медицинский  
университет имени В.И. Разумовского»  
(ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России)

Кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии

**КУРСОВАЯ РАБОТА:**  
Постадийный контроль  
качества лекарственных  
форм асептического  
изготовления

Выполнила:  
студентка 5 курса 1 группы  
фармацевтического факультета  
очного отделения  
Петрова М. С.  
преподаватель: Пантюхин А. В.

**Саратов 2015**

*Цель курсовой работы:* рассмотреть  
постадийный контроль качества лекарственных  
форм асептического изготовления.

*Задачи курсовой работы:*

- ознакомиться с понятием «асептика», рассмотреть возможные источники загрязнения лекарственных форм;
- ознакомиться с организацией асептических условий изготовления стерильных лекарственных форм в условиях промышленного производства;
- кратко рассмотреть стадии производства инъекционных лекарственных форм;
- установить, какие операции по контролю качества производятся на стадиях производства инъекционных лекарственных форм.



# ЛФ асептического изготовления

- инъекционные лекарственные формы
- глазные лекарственные формы
- лекарственные формы для новорожденных
- лекарственные формы с антибиотиками
- лекарственные формы для лечения ожогов и открытых ран

● ***Асептика*** применительно к технологии лекарств - это определенные условия работы, позволяющие в максимальной степени предохранить лекарственные средства от попадания в них микроорганизмов.

## **ГОСТ Р 52249-2009 "Правила производства и контроля качества лекарственных средств"**

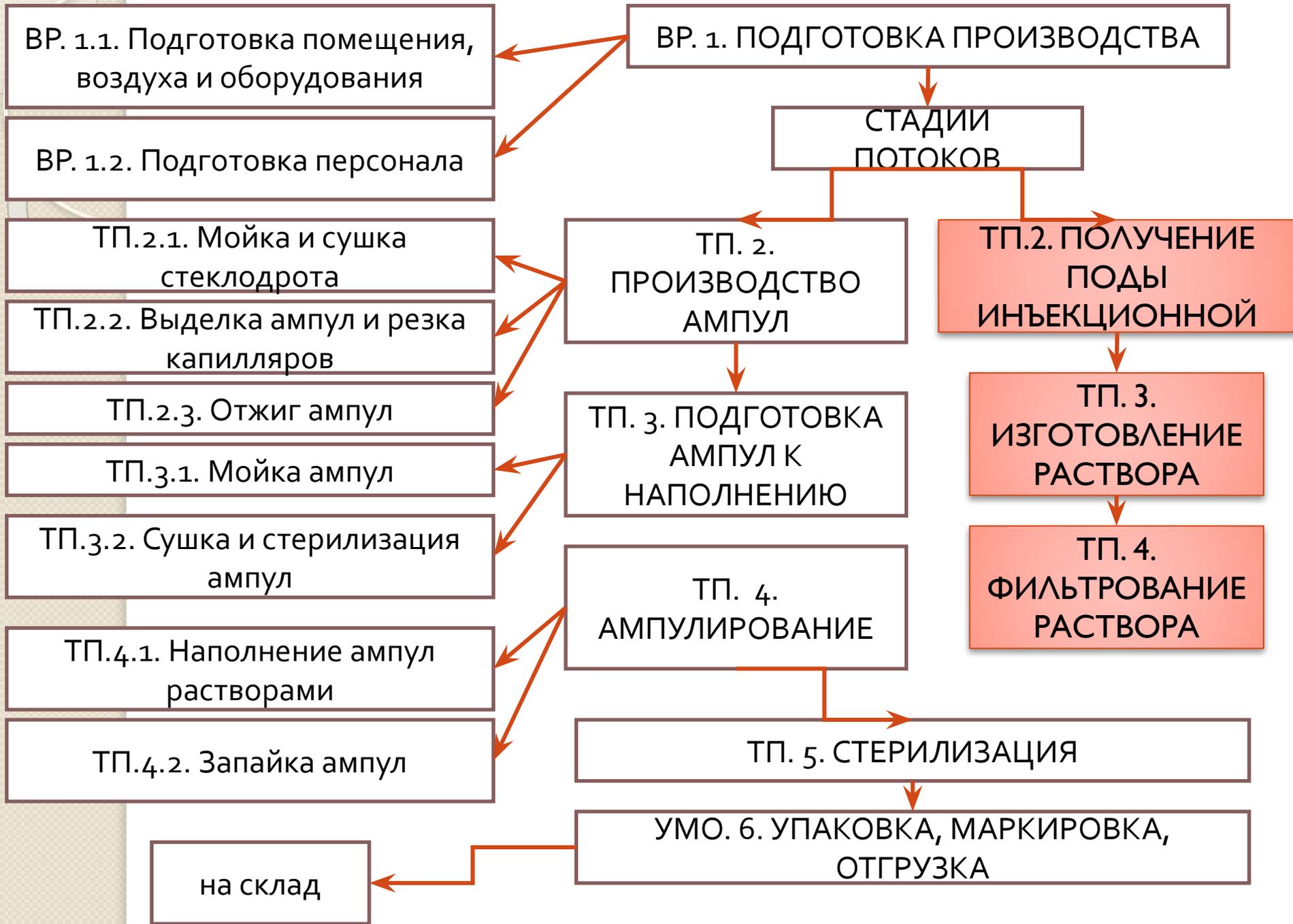
*Надлежащая  
производственная  
практика*



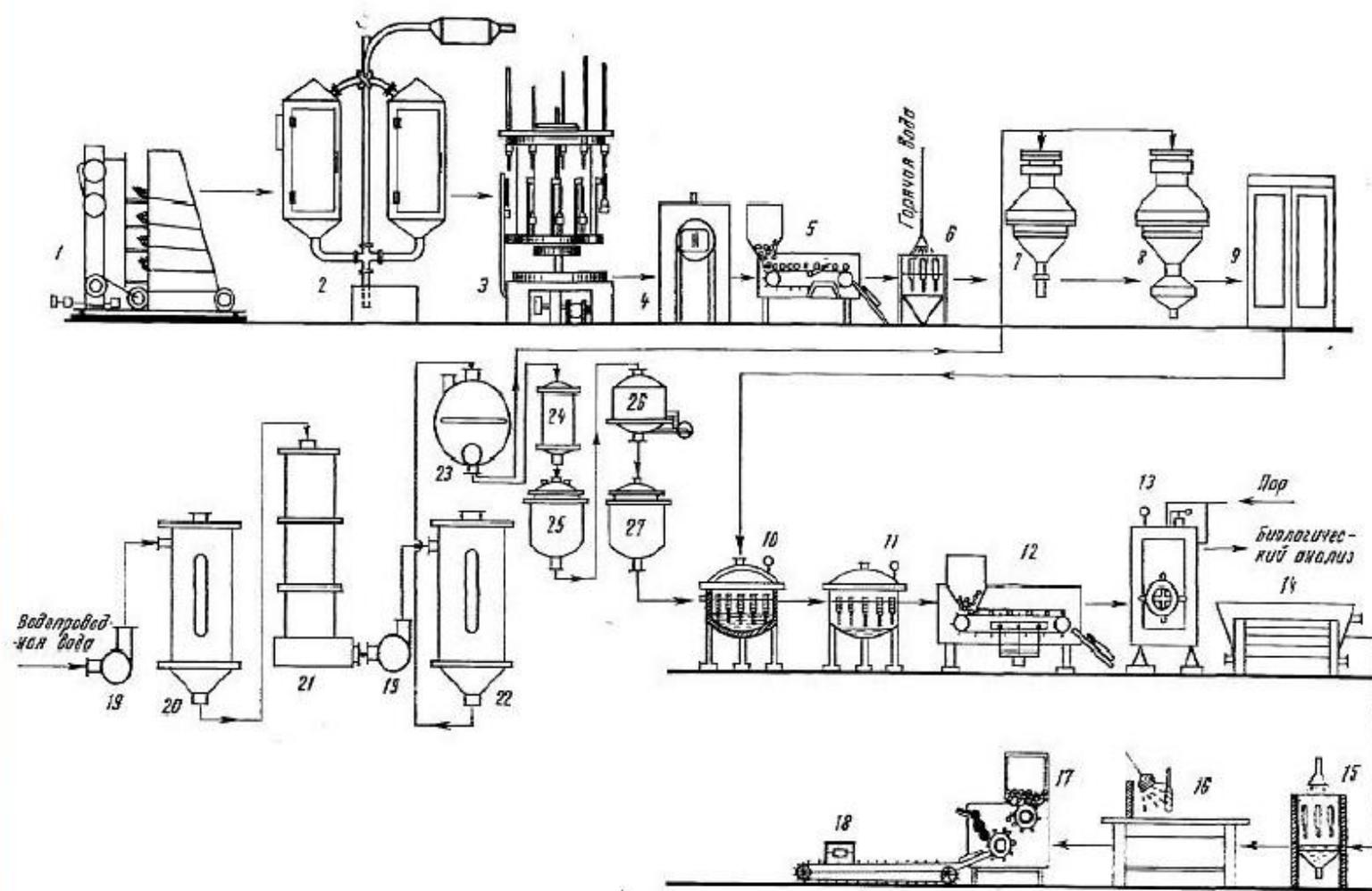
— это часть системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция производится и контролируется по стандартам качества, требуемым торговой лицензией и соответствует ее назначению.

# 4 класса чистоты помещений

- в помещениях *1 класса чистоты* осуществляют технологические операции, требующие минимального риска контаминации (изготовление и смешивание растворов в условиях асептики).
- В помещениях *2 класса чистоты* осуществляют изготовление и фильтрование растворов, мойку ампул и флаконов, их сушку и стерилизацию.
- В помещениях *3 класса чистоты* осуществляют мойку и стерилизацию тары и вспомогательных материалов.
- В помещениях *4 класса чистоты* осуществляют мойку дрота, выделку ампул и т.п



# Технологическая схема ампулирования



Ампулы - стеклянные сосуды различной формы и вместимости, состоящие из расширенной части - корпуса и капилляра

Стекло для ампул используют разных марок:

- *НС-3* - нейтральное стекло для изготовления ампул и флаконов для растворов веществ, подвергающихся гидролизу, окислению и др. реакциям (например, солей алкалоидов);
- *НС-1* - нейтральное стекло для ампулирования растворов более устойчивых лекарственных веществ (например, натрия хлорида);
- *СНС-1* - нейтральное светозащитное стекло для ампулирования растворов светочувствительных веществ;
- *АБ-1* - щелочное стекло для ампул и флаконов для масляных растворов лекарственных веществ (например, раствора камфоры).



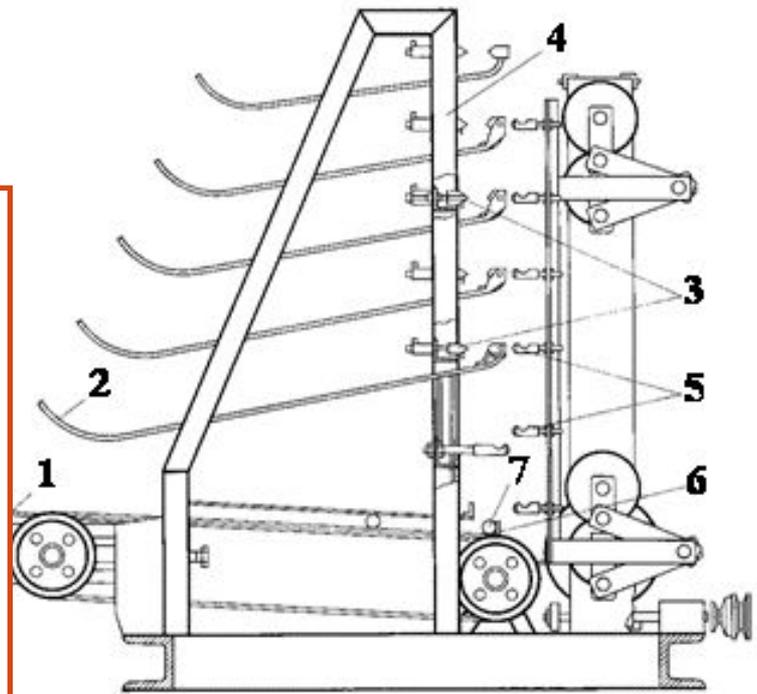
# ИЗГОТОВЛЕНИЕ АМПУЛ

1. изготовление ампульного стеклодрота;
2. калибровка ампульного стеклодрота;
3. мойка и сушка ампульного стеклодрота;
4. изготовление ампул

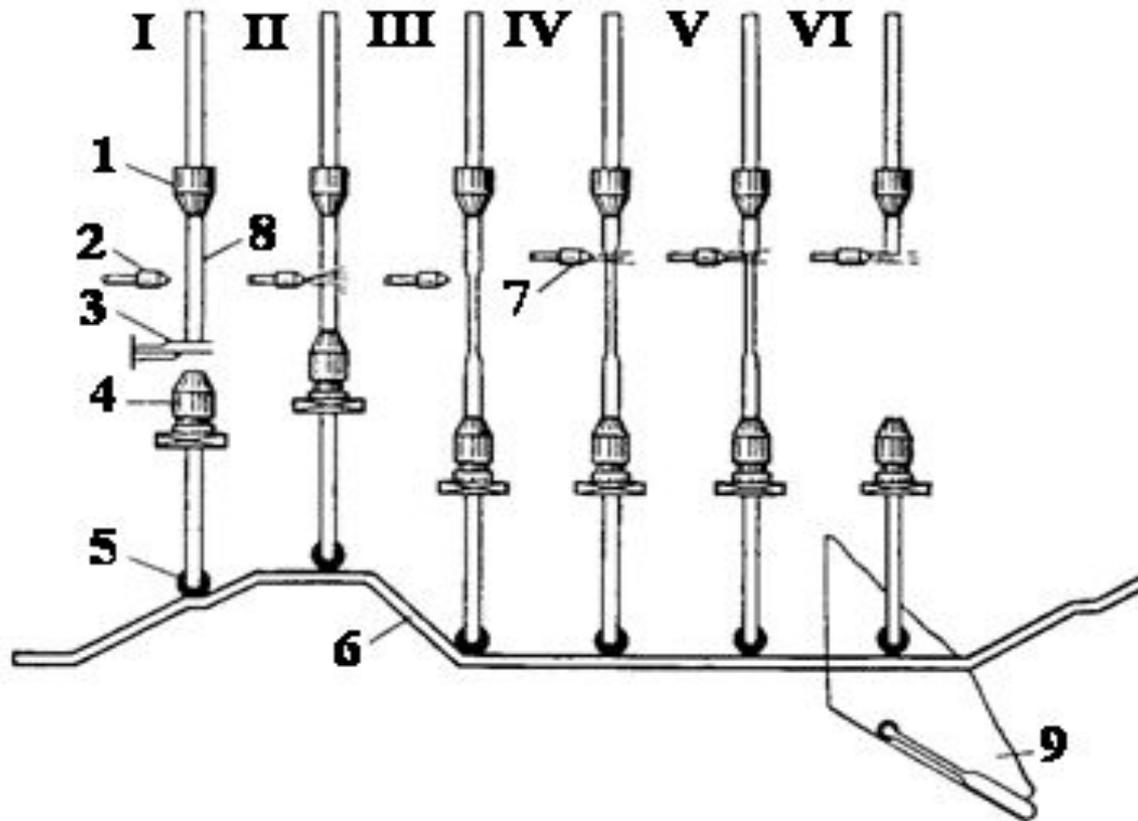
## На стадии мойки дрота

**КАЧЕСТВО** мойки дрота проверяют визуально.

Стеклодрот не должен содержать продавливающихся стальной иглой капилляров и пузырей, размер их допускается не более 0,25 мм



# ИЗГОТОВЛЕНИЕ АМПУЛ



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

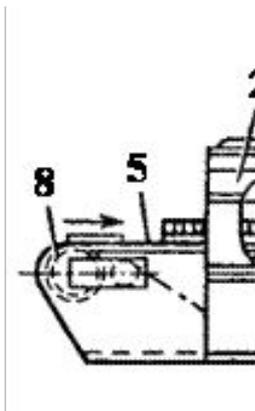
***КОНТРОЛЬ*** на стадии изготовления ампул

На поверхности и в толще стекла ампул не допускаются:

- продавливаемые капилляры;
- непродавливаемые капилляры шириной более 0,15 мм;
- свиль, ощутимая рукой, и свиль, сопровождаемая внутренними напряжениями;
- посечки, сколы;
- инородные включения

# ПОДГОТОВКА АМПУЛ К НАПОЛНЕНИЮ

1. резка капилляров ампул;
2. отжиг;
3. мойка ампул;
4. сушка и стерилизация ампул;
5. оценка качества ампул.



для **контроля** ампул на стадии отжига наличие напряжений в стекле используют прибор – полярископ, на экране которого места, имеющие внутреннее напряжение, окрашены в желто-оранжевый цвет. По интенсивности окраски можно приблизительно судить о величине напряжений, имеющих в стекле

яров

# ПОДГОТОВКА АМПУЛ К НАПОЛНЕНИЮ: мойка ампул

- ❑ НАРУЖНЯЯ
- ❑ ВНУТРЕННЯЯ

Способы внутренней мойки:

- ❖ шприцевой
- ❖ вакуумный
- ❖ Вибрационный
- ❖ термический
- ❖ ультразвуковой
- ❖ параконденсационный

***КОНТРОЛЬ*** качества  
мойки ампул  
проводится  
просмотром ампул,  
наполненных  
профильтрованной  
дистиллированной  
водой

Схема вакуум-аппарата для мойки ампул

# ПОДГОТОВКА АМПУЛ К НАПОЛНЕНИЮ: оценка качества ампул

Оценивают качество ампульного стекла по следующим параметрам:

- водостойкость;
- щелочестойкость;
- термическая стойкость;
- химическая стойкость;
- светозащитные свойства (для марки СНС-1);
- легкоплавкость;
- бесцветность и прозрачность

# КОНТРОЛЬ АМПУЛЬНОГО СТЕКЛА

- Водостойкость стекла  $X$  (мл/г)

вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V_1 - V_2}{m}$$

где  $V_1$  – объем раствора кислоты хлористоводородной, израсходованный на титрование испытуемого раствора, мл;  
 $V_2$  – средний объем раствора кислоты хлористоводородной, израсходованный на титрование каждого из двух контрольных опытов, мл;  $m$  – масса стекла, г.

- Щелочестойкость стекла  $X$  (мг/дм<sup>2</sup>) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{m - m_1}{S}$$

где  $m$  – масса образца до обработки, мг;  $m_1$  – масса образца после воздействия щелочей, мг;  $S$  – площадь поверхности образца, дм<sup>2</sup>

# КОНТРОЛЬ АМПУЛЬНОГО СТЕКЛА

## Термическая стойкость

ампулы заполняют водой очищенной (рН 6,0 +/- 0,2), запаивают и стерилизуют паром под давлением 0,11 МПа и 120 °С 30 минут. Горячие ампулы помещаются в раствор метиленового синего (20 °С). Ампулы вынимают, промывают проточной водой, вытирают досуха. Ампулы считаются термически стойкими, если после испытания 98 % остались целыми. Раствор должен быть бесцветным



# КОНТРОЛЬ АМПУЛЬНОГО СТЕКЛА

## Определение химической стойкости:

- по внешнему виду
- автоклавированием ампул с заполненной дистиллированной водой с последующим измерением рН среды
- фенолфталеиновый метод



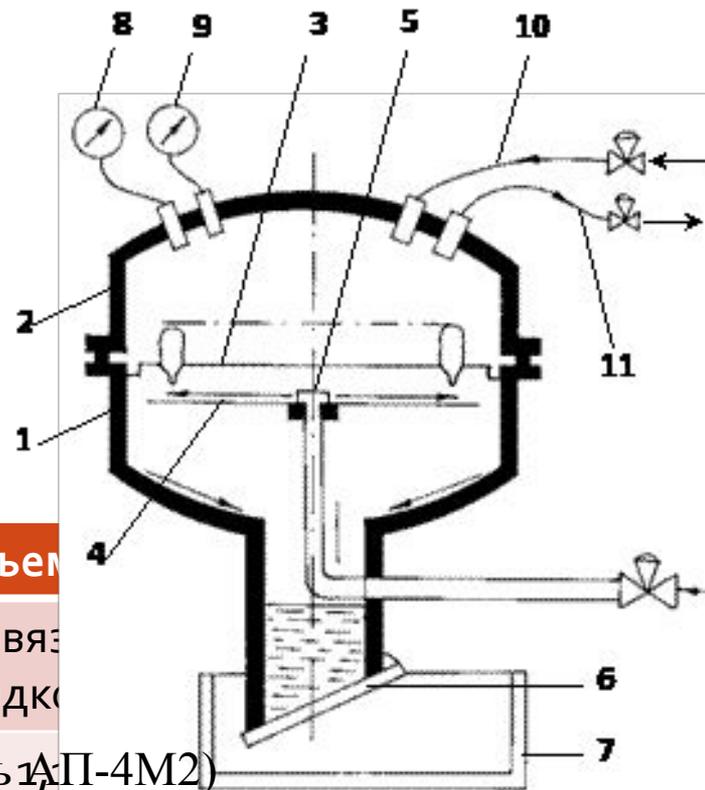
# АМПУЛИРОВАНИЕ

1. наполнение ампул раствором;
2. запайка ампул;
3. стерилизация;
4. контроль качества после стерилизации;
5. маркировка, упаковка готовой продукции;
6. регенерация отбракованных ампул

# АМПУЛИРОВАНИЕ: наполнение ампул раствором

3 способа:

- вакуумный
- шприцевой
- параконденсационный



Объем номинальный, мл	Объем Невязкой жидкости
2,0	2,15
5,0	5,3
10,0	10,7
20,0	20,8
50,0	51,0
	51,5

Схема аппарата для наполнения ампул (модель АП-4М2)

- 1 – корпус; 2 – крышка; 3 – кассета с ампулами; 4 – ложное дно; 5 – патрубок подачи раствора;
- 6 – клапан нижнего спуска; 7 – емкость для слива раствора из аппарата;
- 8 – контактный вакуумманометр (наполнение аппарата);
- 9 – контактный вакуумманометр (дозирование раствора при наполнении ампул);
- 10 – трубопровод подачи раствора; 11 – вакуумпровод

# АМПУЛИРОВАНИЕ: запайка ампул

Основные способы запайки:

- ❑ оплавление кончиков капилляров
- ❑ оттяжка капилляров

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА** запайки или укупорки сосудов и проходят 100%

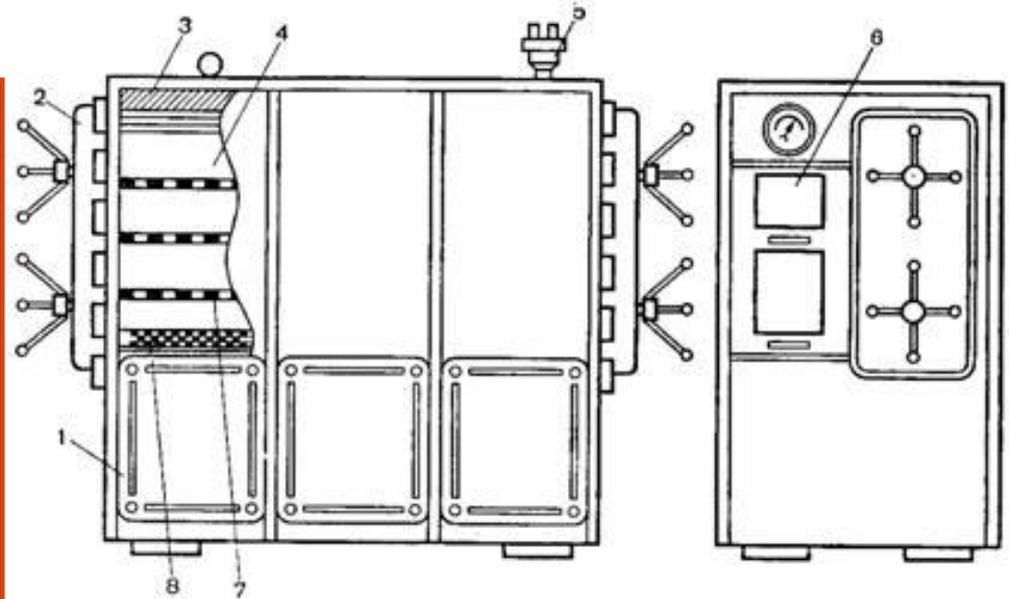
для определения герметичности используют 3 метода:

- вакуумирование;
- с помощью растворов индикаторов (для водных растворов) и воды или мыльного раствора (для масляных растворов);
- по свечению газовой среды внутри сосуда под действием высокочастотного электрического поля.

# АМПУЛИРОВАНИЕ: стерилизация

## **КОНТРОЛЬ:**

- определение стерильности растворов проводится путем посева и инкубации на специальных тест-средах образцов каждой серии продукции
- Метод мембранного фильтрования
- Определение пирогенности растворов



**Паровой стерилизатор типа АП-7**

1 – корпус; 2- крышка; 3 – теплоизоляция; 4 – стерилизационная камера; 5 - клапан предохранительный; 6 – пульт управления; 7 – полка; 8 – подача острого пара.

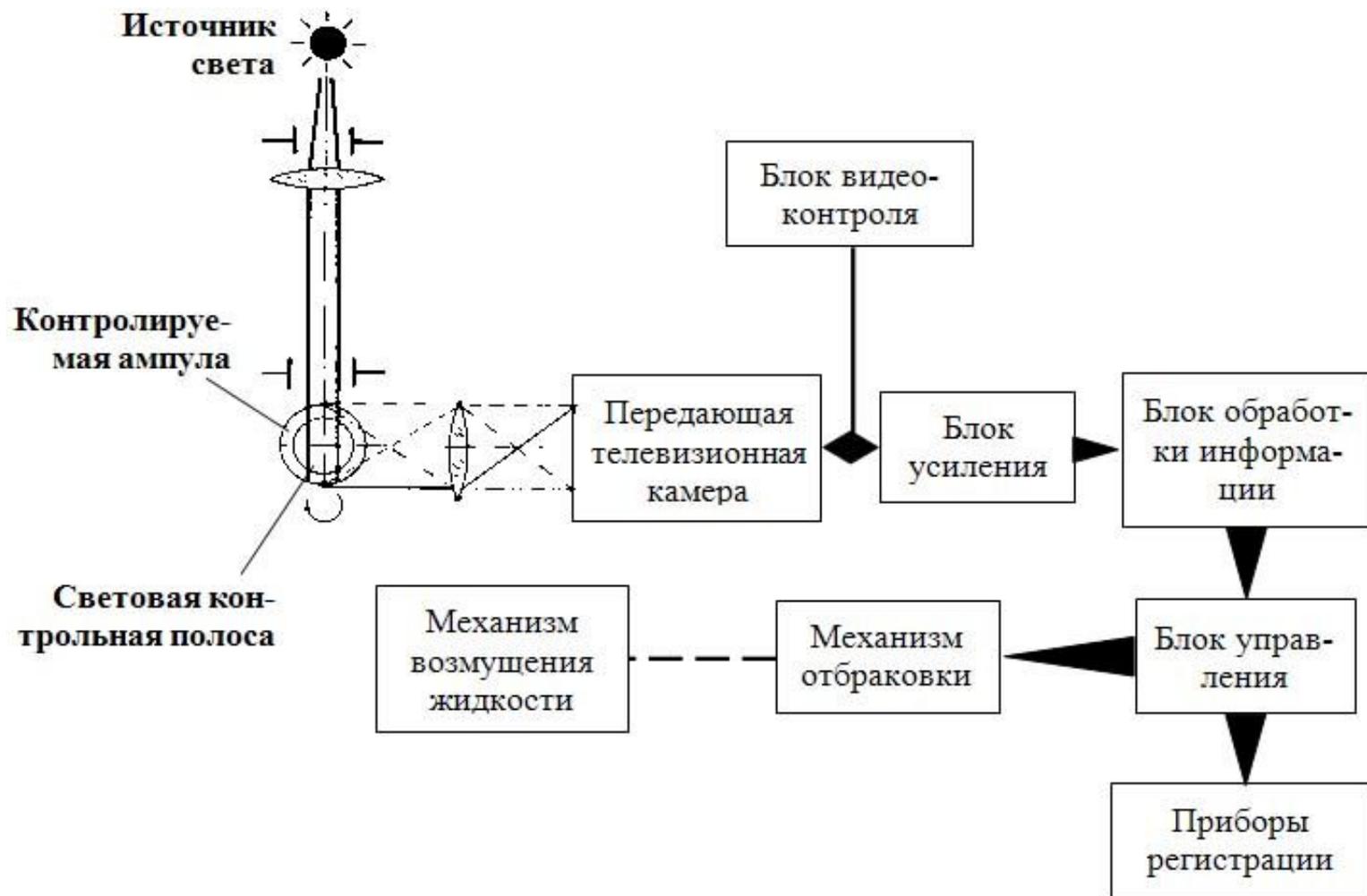
# Стадия контроля качества растворов (параллельный поток производства)

Контроль качества на механические включения.

МЕТОДЫ:

- визуально-оптические, основанные на использовании проекторов, увеличительных линз, поляризованного света и т.д.;
- оптические, с автоматической регистрацией фотоэлементами поглощения или рассеивания проходящего света;
- мембрано-микроскопические;
- проточные методы

Количественное определение содержания лекарственных веществ



Устройство установки для объективного контроля чистоты раствора в ампулах (схема)

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость асептического изготовления лекарственных форм связана со следующими обстоятельствами:

- способом введения инъекционных лекарственных форм: нарушение защитных барьеров организма (кожа, слизистые оболочки), нанесение асептических лекарственных форм на поверхности или в полости организма, не содержащие микроорганизмов, или на слизистую оболочку глаза, характеризуемую повышенной чувствительностью к микроорганизмам;
- низкой сопротивляемостью организма детей до 1 года к инфицированию;
- разрушением действующих веществ (антибиотики) ферментами микроорганизмов, попавших в лекарственные формы, и, следовательно, потерей эффективности лекарственных препаратов.

Эти обстоятельства устанавливают достаточно жесткие формы контроля на стадиях производства данных лекарственных форм.

Кроме того, специфическая упаковка для инъекционных лекарственных форм (ампулы) по составу представляет собой ампульное стекло, на которое может различным образом влиять на содержимое ампулы. В связи с этим необходимо устанавливать на стадии изготовления ампул такую важную характеристику как химическая стойкость.

Стадии стерилизации инъекционных лекарственных форм и собственно изготовление ампул подразумевают проверку таких характеристик как: термическая стойкость, легкоплавкость и др.