

## Парентерални лекарствени форми Parenteralia

Проф.Св.Богданова, дфн  
Кат.Технология на лекарствата с биофармация  
уч.2005/2006 година

Знаете ли, че.....

Около 1657 г.- сър Christopher Wren, архитекта на катедралата Сен Пол, Лондон, вкарва във вените на животни лекарства - животински мехур, бодил, опиум, куче

1855 г. - Dr. Alexander Wood, Единбург, описва използване на хиподермна спринцовка

Ch.Chamberland -създава стерилизационните техники с топъл въздух и пара и открива порцеланов филтър, който задържа микроорганизми

St.Limousin - открива стъклената ампула

1920 г. Dr.Fl.Seibert - доказва, че продукти от микробиален растеж причиняват треска след инжектиране

На база Европейска фармакопея 5

**Парентерални ЛФ-и - стерилни ЛФ-и, предназначени за прилагане чрез инжектиране, венозна инфузия или имплантиране в човешко или животинско тяло**

### Инжекционни ЛФ-и

Стерилни разтвори, емулсии или суспензии. Приготвят се чрез разтваряне, емулгиране, суспендиране на ЛВ и ПВа във вода, подходящ неводен носител, (нестерилни ако е оправдано) или смес от тях.

### Инфузионни разтвори

Стерилни водни разтвори или М/В емулсии в големи обеми, обикновено са изотонични. Не съдържат консерванти

### Концентрати за инжекционни/инфузионни р-ри

Стерилни разтвори, които се разреждат до определен обем преди прилагане

### Прахове за.....

Стерилни прахове в съответна крайна опаковка, които след разклащане с предписан обем стерилен носител образуват бързо или бистър без механични онечиствания разтвор или еднородна суспензия. Последните отговарят на изискванията за инжекционни или инфузионни ЛФ-и. Лиофилизираните продукти за парентерално приложение спадат към тази група

### Импланти

Стерилни твърди препарати с подходяща форма и големина за имплантиране. Освобождават ЛВ за продължителен период. Всяка доза е в единична стерилна опаковка

### Гели за инжектиране

Стерилни гели с подходящ вискозитет гарантиращ изменено освобождаване на ЛВ на мястото на инжектиране

### Предимства на инжекционния път на въвеждане:

- ✓ - възможност за директен достъп до васкуларната система
- ✓ - надеждност - бърз, предсказуем и контролируем лекарствен ефект - например, разтворите се смесват с кръвта и създават бързо високи кръвни и тъканни лекарствени нива; постига се предсказуема и много висока бионаличност
- ✓ - избягва се ГИТ т.е. проблемите свързани с неговата анатомия и физиология - променлива и ненадеждна абсорбция, разграждане-/инактивиране на ЛВ, интензивен мукозен или "фърст пас" метаболизъм, дразнене на ГИТ
- ✓ - прави възможно заместване на телесни течности, електролити, поддържа се киселинно-основното равновесие, влива се кръв и кръвни продукти, плазма и плазмозаместители
- ✓ - удобен път за въвеждане на лекарства при тежко болни пациенти и тези в кома
- ✓ - гъвкавост при дозиране - може да се мени ефекта, например да се проявява бързо или след време, а действието му да продължи дори и седмици



## 1 Специфика на парентералните форми - сравнение с разтвори, суспензии, емулсии, прахове за други пътища на приложение

Лекарствените вещества са с оптимално висока степен на чистота

**Разтворителите и носителите** отговарят на специални стандарти за чистота и др. специфични свойства, за да са безопасни след инжектиране

**Помощните вещества** - буфери, стабилизатори и антимикробни консерванти трябва да отговарят на съответните указания за случаите, когато могат или не трябва да бъдат използвани.

## 2 Специфика на парентералните форми

Парентералните продукти трябва да са винаги **стерилни и апиrogenни**

Парентералните разтвори трябва да отговарят на фармакопейните стандарти за **съдържание на механични частици**

Приготвят се в **помещения** с контролирани фактори на околната среда и **асептичност**

## 3 Специфика на парентералните форми

Процесът на приготвяне изисква:

- квалифициран персонал с опит
- адекватни работни помещения
- подходящи производствени мощности, които трябва да се почистват и стерилизират лесно
- адекватни предпазни мерки, за да се минимизира биотовара преди стерилизация
- валидирани техники за всички критични етапи от производството
- наблюдение на околната среда и техники за проверки по време на процесите

## 4 Специфика на парентералните форми

Опаковат се в специални **херметично затворени опаковки с или без запушалка** от високо качествен материал. Прилага се специфичен контрол за херметичност и стерилност.

Всяка опаковка се пълни с **по-голям от обявения, отговарящ на съответната доза за инжектиране, обем**

**Етикетирането** става съгласно специфични указания

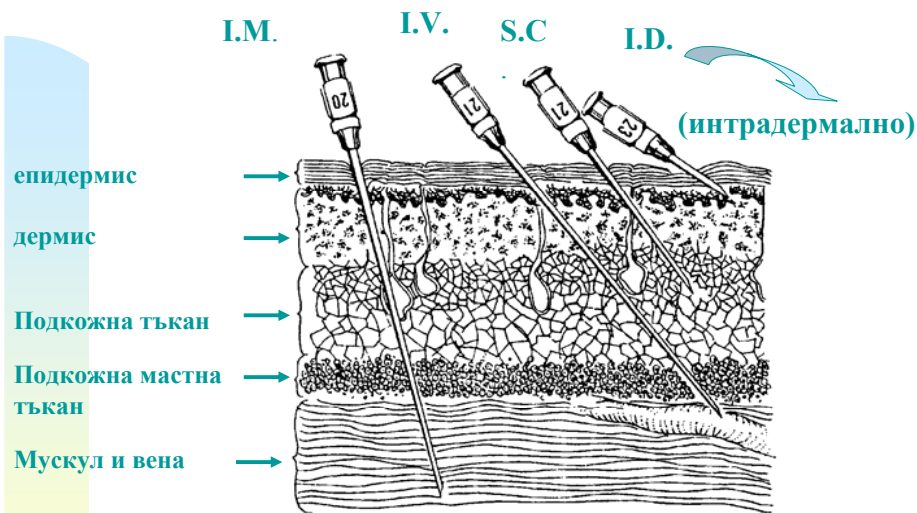
**Стерилните прахове** за разтвори или суспензии най-често се приготвят чрез лиофилизация или сушене чрез замръзване

### Недостатъци:

- създаването, производството, дистрибуцията и прилагането им са много специфични, изискват контрол и особени професионални умения на работещите
- реална или психологическа болезненост и дискомфорт при прилагане
- ятрогени проблеми - инфектиране, пирогенни реакции, флебиты, тъканни грануломи
- скъпо производство
- ограничена безопасност - например, възможност за предаване на болести
- трудности или дори невъзможност за противодействие при неправилно или грешно дозиране - особено след венозно въвеждане

### Засилен интерес към парентералните ЛФ в последните години поради:

- създаване на нови и по-добри техники за прилагане
- нови лекарствени продукти за парентерално хранене - TPN с липиди, аминокиселини, редки метали
- необходимост и разкрита възможност за приготвяне на инжекционни венозни "коктейли" при хоспитализирани пациенти; парентерална терапия в домашни условия
- увеличаване броя на ЛВ-а, които могат да се прилагат само парентерално - биотехнологични продукти, инсулин, някои цефалоспоринови антибиотици, хепарин, протамин и глюкагон, противоракови ЛВ-а, лидокаин хидлохлорид и др.



Парентерални пътища

1

| Път                                | Обем (ml)          | Изисквания   | Примери на ЛВ-а        |
|------------------------------------|--------------------|--|------------------------|
| <b>Основни парентерални пътища</b> |                    |  |                        |
| Субкутанен (подкожен)              | 2.0                | ЛФ може да не е изотонична                                   | Инсулин, ваксини       |
| Мускулен                           | 2.0                | Разтвори, суспензии, емулсии<br>За предпочитане - изотонични | ЛВ-а от различни групи |
| Венозен<br>Инфузия                 | 1 – 100<br>> 100.0 | Разтвори, хранителни емулсии                                 | ЛВ-а от различни групи |

2

## Други парентерални пътища

|                                    |          |                    |  |
|------------------------------------|----------|--------------------|--|
| <b>Интрадермален</b>               | До 10.0  | ЛФ-и са изотонични | Алергени, ваксини  |
| <b>Интраартериален</b>             | 2.0–20.0 | Разтвори           | Радионепрозрачни средства, антинеопластици, антибиотици    |
| <b>Инtrateкален, интраспинален</b> | 1.0 4.0  | ЛФ-и са изотонични | Локаланестетици, аналгетици, невролитици                   |
| <b>Интраепидурален</b>             | 6.0-30.0 | ЛФ-и са изотонични | Локаланестетици, наркотици, $\alpha 2$ -агонисти, стероиди |
| <b>интракардиален</b>              | 0.2-1.0  |                    | кардиотоници   |

## Подкожно инжектиране (S.C.)

1

Определен малък обем доза ( $\leq 2$  ml; комфортно се понасят около 1.3 ml) се въвежда в хлабавите интерстициални тъкани на:



→ външната повърхност на мишницата



→ предната повърхност на бедрото



→ по-ниската част на абдомена

## Подкожно инжектиране (S.C.)

2



→ Появата на действието и скоростта на абсорбция в сравнение с IM и IV прилагане, са забавени, тъй като кръвният ток в подкожната тъкан е забавен;



→ Дава възможност за въвеждане на голям обем разтвор (LVP)- 250 или 1000 ml, с бавна скорост в продължение на няколко дни - **hyperdermoclysis** - напр. продължително доставяне на разтвори на антибиотици на деца



**Опасност от непълна абсорбция !!!**

**Опасност от дразнене на тъканите (ензим хиалуронидаза) ; причина - дразнещи ЛВ-а или вискозни суспензии !!!**

## Мускулно прилагане (IM)

1



→ Мускулно, в обем 1 - 3.0 ml, се инжектират разтвори, суспензии или емулсии в:

**при възрастни** - в горния външен квадрант на глутеус максимум (не по-голям обем от 5 ml),

**при деца** - в делтоидните мускули на мишницата (не по-голям обем от 2 ml;

**Внимание!!! - радиален нерв)**

- в среднолатералните мускули на бедрото

## Мускулно прилагане (IM)

2

- Инжектираната доза образува “депо”, от което ЛВ се освобождава продължително време
- **Факторите**, които повлияват абсорбцията на ЛВ са **свойствата на ЛВ и ЛФ** и **физиологичните фактори**



**Опасност** от увреждане на мускул или нерв !!!

## Венозно въвеждане (IV)

1

- Много важен и често използван път за инжектиране на разтвори директно във вените, - обеми 1.0 - 100.0 ml или LVP до 1000 ml (**venoclysis**)
- във вените на предкубиталната област, разположена пред лакътя - те са големи, повърхностни и лесно достъпни

## Венозно въвеждане (IV)

2

- Предотвратява се дразнене на тъканите
- Настъпва незабавен ефект, тъй като въведената доза постъпва директно в циркулацията
- Възможност за продължителна инфузия, постигат се желани и контролируеми лекарствени нива
- Продължителността на действие зависи от фармакокинетичните свойства на ЛВ

**Опасност** от лекарствен шок !!!

**Опасност** от образуване на тромб и емболия !!!



## Парентерални пътища на въвеждане

1

### → **Интрадермален (I.D.)**

В кожния слой на предната повърхност на предмишницата, обеми около 0.2 ml; въвеждане на алергени, някои ваксини, локаланестетици

### → **Интраартериален**

директно в артерия, малки дози и постепенно въвеждане - ЛВ се разпределя директно и във високи концентрации до главни органи и тъкани.

**Опасност** - риск от екстравазация, поради високо кръвно налягане !!!

### → **Инtrateкален**

директно в цереброспиналната течност

2

## Парентерални пътища

### Интраартикуларен

Инжектира се директно в синувиалната кухина на ставата; получава се местно действие - например, стероиди - противовъзпалителен ефект

### Интракардиален

директно в сърдечната камера - например, 0.5 - 1.0 ml разтвор на адреналин

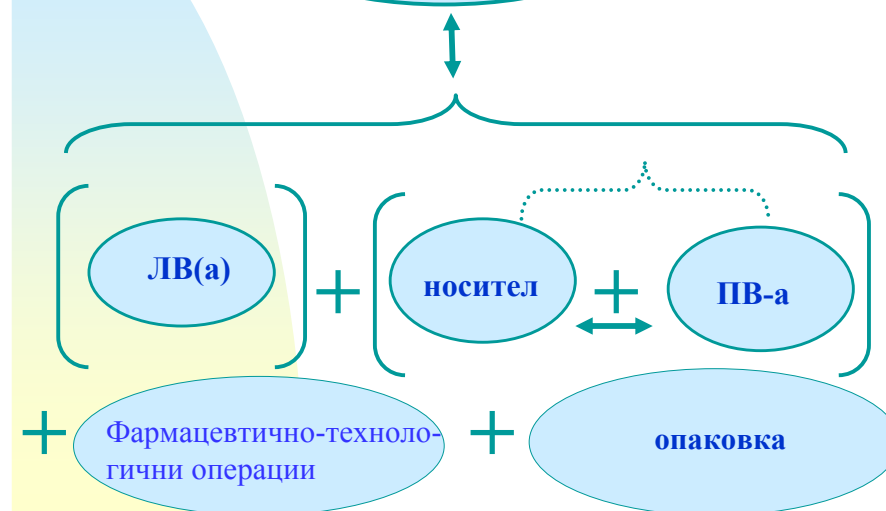
### Интраспинален

Инжектират се разтвори директно в спиналната колона

### Интрасинувиален

Директно в ставната течност

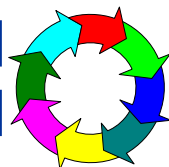
## Парентерални лекарствени форми



## Физични и химични свойства на ЛВ

Характеристики на разтваряне

Разпределително поведение



Стабилност

Молекулна структура и маса

Температура на топене и термичен профил

Размер и форма на твърдите частици; свойства на кристалите - контрол на кристализацията

Полиморфизъм и полиморфни превръщания

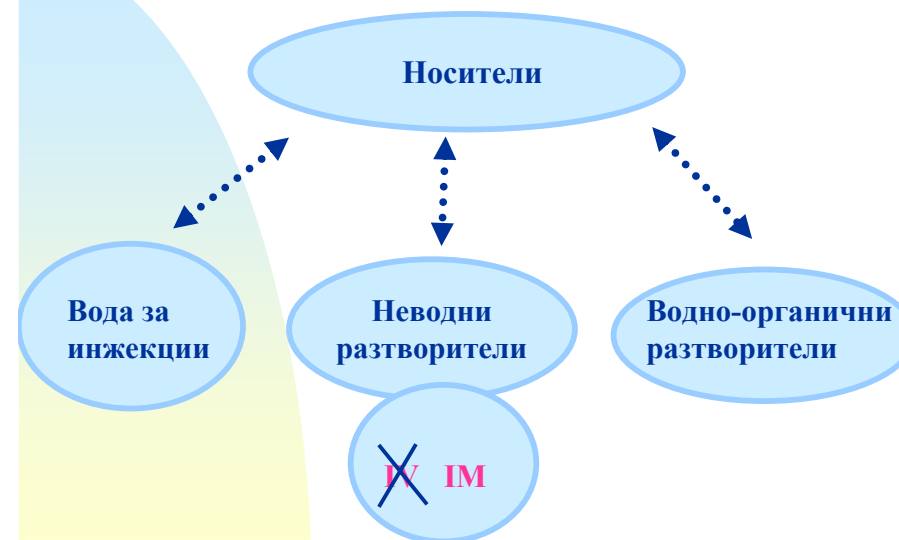
Хигроскопичност и солватация (хидратация)

Химична форма - солеобразуване, естерификация, комплексообразуване

Стабилност при въздействие на светлина. Оптична активност

pH/разтворимост- и pH/стабилност профили

1



**Изборът на подходящ носител** за една парентерална ЛФ зависи от:

- вида на парентералната ЛФ-а и пътя на въвеждане
- желаната терапевтична ефективност
- химичната природа и свойствата на ЛВ респ.неговата стабилност



Изборът се прави и въз основа на **свойствата на носителя**:

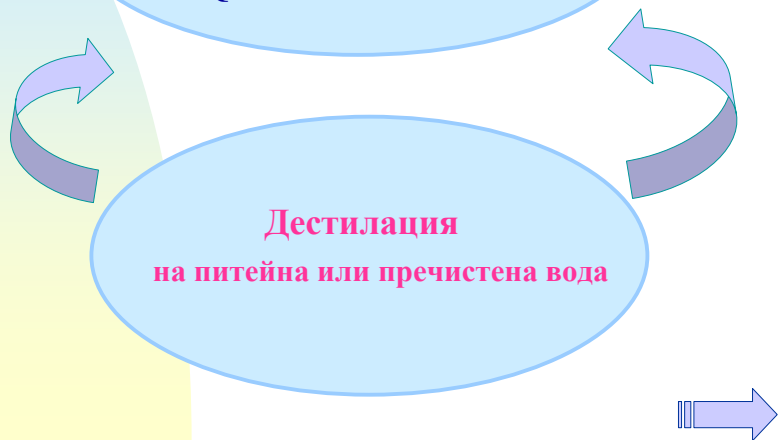
- недразнещ, нетоксичен и несенсибилизиращ,
- отсъствие на собствена фармакологична активност и/или повлияване на активността на ЛВ,
- специфични химични свойства и химична стабилност в зависимост от рН,
- физични свойства и физична стабилност, поведение на течене и вискозитет в широк температурен интервал,
- температура на кипене и ниско налягане на парите му (топлинна стерилизация),
- смесваемост с телесните течности и вода или водни разтвори
- възпроизводима чистота и лесно пречистване стандартизация



2

**ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ  
AQUA AD INIECTABILIA**

**Дестилация  
на питейна или пречистена вода**



### **Вода за инжекции Aqua ad iniectabilia**

Използва се за приготвяне на парентерални ЛФ-и, а след стерилизация и за разтваряне или разреждане на лекарствени вещества или продукти. Получава се в голям обем.

Дестилацията се провежда в апаратура от неутрално стъкло, кварц или подходящ метал, която включва и ефективен капкоуловител. Тя трябва да осигурява получаването на свободна от пирогени вода.

Дестилираната вода се събира и съхранява при условия, които пречат на развитието на микроорганизми и на възникването на друго замърсяване.

**Съхранение - 24 часа!!! (загряване на 80°C!!!)**

Бистра, безцветна, без вкус и мирис течност, която не съдържа пирогенни вещества.



### Стерилизирана вода за инжекции

Вода за инжекции, разфасована в подходящи опаковки със запушалки или ампули, в обем позволяващ да се изтегли съответен номинален обем. Опаковките се стерилизират топлинно при условия, които осигуряват отсъствие на пирогени.

**Особеност!!!** Нормата за твърд остатък е по-висока от тази при “Вода за инжекции” - отделяне от стъклото при топлинната стерилизация

*Стерилна*

*Бактериални ендотоксини - 0.25 I.U./ml*

### Пречистена вода

#### Aqua purificata

Използва се за приготвяне на ЛФ-и, за които не се изисква да са стерилни и апирогенни.

Получава се или чрез дестилация или чрез йонообмен или чрез други методи от питейна вода. Използва се : (i) в голям обем или (ii) разфасова в единични опаковки.

Тотален брой живи аеробни микроорганизми -

100 микроорганизма/100 ml (мембранна филтрация)

Бактериални ендотоксини - по-малко от 0.25 IU/ml.

Годна за приготвяне на разтвори за хемодиализа!!!

### Вода, висока степен на пречистване

#### Aqua valde purificata (Eur.Ph.5)

Получава се от вода разрешена за консумация, чрез например, двойна обратна осмоза в съчетание с др.подходящи техники - ултрафилтрация и дейонизация.

Тотален брой живи аеробни микроорганизми -

10 микроорганизма/100 ml (мембранна филтрация)

Бактериални ендотоксини - по-малко от 0.25 IU/ml=

Годна за приготвяне на разтвори за хемодиализа!!!

### Бактериостатична вода за инжекции (USP)

Стерилна вода за инжекции, която съдържа подходящ антимикробен стабилизатор.

Опакова се в предварително напълнени спринцовки или в банки (многодозни) в обем не по-голям от 30 ml.

Използва се за приготвяне на парентерални форми с обем не по-голям от 5 ml.

**(Внимание!!! Консервант!!! - токсичност, потенциални взаимодействия)**

| Европейска фармакопея 4   | Aqua purificata<br>Пречисте на вода | Aqua purificata<br>единични опаковки | Aqua ad iniectionem | Стерилизирана вода за инжекции          |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|---|
| Брой живи аеробни микроорганизми на ml  | 100                                 | 100                                  | 10                  | -                                       |
| Орган.въглероден остатък (mg/L) или алтернативен тест за окисляващи се вещества | 0.5                                 | -                                    | 0.5                 | 0.5                                     |
| Електропроводност ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )                          | 4.3                                 | 4.3                                  | 1.1                 | <25 (обеми <10 ml)<br><5 (обеми >10 ml) |

|                                   |                            |                            |       |                  |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|------------------|
| Бактериални ендотоксини (I.U./ml) | <0.25(p-ри за хемодиализа) | <0.25(p-ри за хемодиализа) | <0.25 | <0.25            |
| Съдържание на нитрати             | тест                       | тест                       | тест  |                  |
| Тежки метали                      | тест                       | тест                       | тест  |                  |
| Алуминий                          | тест                       | тест                       | тест  |                  |
| Киселинност или алкалност         | -                          | тест                       | -     | Модифициран тест |

|                                   |                   |              |                   |   |
|-----------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|---|
| Окисляващи се вещества            | Алтернативен тест | тест         | Алтернативен тест | Модифициран тест  |
| Хлориди, сулфати, амоняк          | -                 | тест         | -                 | Модифициран тест за хлориди                             |
| Калций и магнезий                 | -                 | тест         | -                 |   |
| Остатък след изпаряване           | -                 | Тест; 0.001% | -                 | 0.004% (номин.обем <10 ml)<br>0.003%(номин.обем >10 ml) |
| Механични онечиствания-тест А и В | -                 | -            | -                 | тест  |
| Стерилност                        | -                 | -            | -                 | тест  |

3

**Неводни разтворители**

~~IM~~

**Растителни масла** - царевично, памучно, фастъчено, сусамово

**Изисквания** - течни и бистри при стайна t°, да не гранясват лесно, да не съдържат минерални масла или парафин, да не помътняват при температура до 10°C - съхранение в хладилник!!!

**Граници** - степен на ненаситеност - йодно число; свободни мастни киселини - осапунително число

**Удължено лекарствено действие** - депо препарати с хормони, например.

### Водно-органични разтворители



#### Предимства

стабилност

по-ниска стойност за  $\epsilon$

подобrena разтворимост и/или

**Пример:** Valium за i.v. - носител:

вода/пропиленгликол/етанол - 50%/40%/10%

#### Ограничения при използването им:

възможни утаявания  
болка  
възпаление  
хемолиза

**Концентрацията на ко-солвента се определя от пътя на въвеждане** - например:

**IV инжекционни разтвори** - PG до 68%; PEG300 - 50%;

PEG400 - 9%; ethanol - 20%; glycerin-15%

**IV инфузия** - Polysorbate 80 - 25%; glycerin - 15%; Cremophor EL- 10%; ethanol - 13%; PG - 6%

**IM** - могат да се толерират до 100% органичен ко-солвент, но ако обемът за инжектиране е до 5 ml

**SC** - ограничено приложение; ethanol - 6%; glycerin - 15%; полиоксиетилирана мастна киселина - 7%; обем за инжектиране - 1 - 2 ml.

#### Предсказване на съвместимост при IV приложение:

**Ин vitro LD50** - концентрация на ко-солвента в %, която предизвиква хемолиза при 50 % здрави червени кръвни клетки

Примери:

|                     |      |
|---------------------|------|
| DMA                 | 37%  |
| PEG400              | 30%  |
| Ethanol             | 21%  |
| EtOH/PG 10/40       | 10%  |
| PG(Propyleneglycol) | 5.7% |
| DMSO                | 5.1% |

#### Solutol HS 15<sup>®</sup>

Polyethyleneglycol 660 12 hydroxystearate

Представява около 70% липофилна част образувана от полигликол моно- и диестери на 12-хидрокси стеариновата киселина и приблизително 30% хидрофилна част съставена от полиетиленгликол.

Водоразтворимо, нейонно ПАВ. Включва се като солубилизатор в перорални и инжекционни форми (IV въвеждане)

#### Pharmasolve<sup>®</sup>

N- methyl-2-pyrrolidone

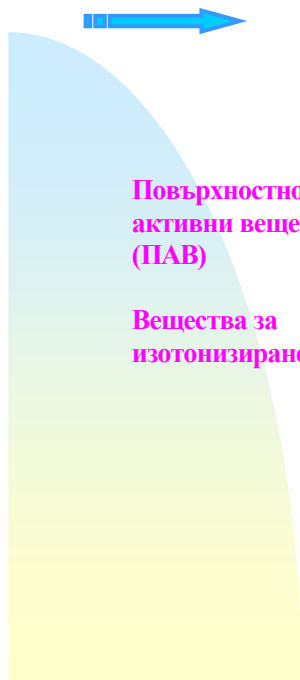
| Разтворител             | % в продукт | % на р-ра за прилагане | Път на прилагане                | Примери   |
|-------------------------|-------------|------------------------|---------------------------------|---|
| Cremonophor EL          | 11-65<br>50 | =10<br>18              | IV инф<br>Интравен-<br>зикално  | Paclitaxel<br>Valrubicin                        |
| Cremonophor RH 60       | 20          | =0.08                  | IV инф.                         | Tacrolimus                                      |
| Dimethylacetamide (DMA) | 6           | =3                     | IV инф.                         | Teniposide                                      |
| Ethanol                 | 5-80        | =6<br>=10<br>=10       | SC<br>IM<br>IV                  | Dihydroergotamine<br>Phenytoin<br>Paclitaxel    |
| Glycerin                | 15-32       | =20<br>=15<br>=2.5     | IV болус<br>IM,SC,IV<br>IV инф. | Paricalcitol<br>Dihydroergotamine<br>Idarubicin |

|                                  |                  |                        |                                |  |
|----------------------------------|------------------|------------------------|--------------------------------|--|
| N-Me-2-pyrrolidone (Pharmasolve) | 100(раз-редител) | 100                    | Субгин-гивално                 | Doxycycline  |
| PEG 300                          | 100<br>=60       | 100<br>=50             | SC<br>IM,IVbolus               | Leuprolide<br>Methocarbamilus                        |
| PEG400                           | 18-67            | =18<br>=9              | IM<br>IVbolus                  | Lorazepam<br>Lorazepam                               |
| Polysorbate 80                   | 0.075-100        | =4<br>12<br>=0.4<br>=2 | IM<br>IM<br>IVbolus<br>IV инф. | Chlordiazepoxide<br>Vit.A<br>Amiodarone<br>Docetaxel |
| Propyleneglycol                  | 10-80            | =80<br>=68<br>=6       | IM<br>IVbolus<br>IVинф.        | Lorazepam<br>Phenobarbital<br>Medroxyprogesterone    |
| Solutol HS 15                    | 50<br>7          | 50<br>7                | IV<br>IV                       | Propanidid<br>Vit.K1<br>Diclofenac                   |

### Помощни вещества за парентерални ЛФ-и

| Функционална група  | Представители           | Използвани концентрации (%) |
|---|-------------------------|-----------------------------|
| <b>Антимикробни консерванти (взаимодействия – тимерозал + протеини; суспензия цинк-инсулин с фенол и др.)</b> | Бензалкониев хлорид     | 0.01                        |
|   | Бензилов алкохол        | 1.0 – 2.0                   |
|   | Хлорбутанол             | 0.25 – 0.5                  |
|   | Метакрезол              | 0.1 – 0.3                   |
|   | Бутил р-хидроксibenзоат | 0.015                       |
|   | Метил-                  | 0.1 – 0.2                   |
|   | Пропил-                 | 0.2                         |
| <b>антиоксиданти</b>  | Фенол                   | 0.25 – 0.5                  |
|   | Тимерозал               | 0.01                        |
|   | Аскорбинова киселина    | 0.01 – 0.05                 |
|   | Цистеин                 | 0.1 – 0.5                   |
|   | Монотиоглицерол         | 0.1 – 1.0                   |
|   | Натриев бисулфит        | 0.1 – 1.0                   |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>Хелатообразователи</b>                            | Соли на ЕДТА, лимонена, винена киселини                         | 0.01 – 0.05  |
| <b>Агенти улесняващи теченето на прахове</b>         | Лактоза<br>Манитол<br>Сорбитол<br>Глицин                        | 1.0 – 8.0<br>1.0 – 10.0<br>1.0 – 10.0<br>1.0 – 2.0 |
| <b>Буфери (носители в разтвори на аминокиселини)</b> | Ацетатен<br>Цитратен<br>Фосфатен                                | 1.0 – 2.0<br>1.0 – 5.0<br>0.8 – 2.0                |
| <b>Протектиращи агенти (лио- и крипротектанти)</b>   | Захароза<br>Лактоза, малтоза<br>Човешки серумен албумин,<br>ПЕГ | 2.0 – 5.0<br>0.5 – 2.0                             |
| <b>Повишаващи разтворимостта</b>                     | Етилов алкохол<br>Глицерол<br>ПЕГ, пропиленгликол               | 1.0 – 50.0<br>1.0 – 50.0<br>1.0 – 50.0             |



### Повърхностно-активни вещества (ПАВ)

|          |             |
|----------|-------------|
| Tween 80 | 0.1 – 0.5   |
| Span 80  | 0.05 – 0.25 |

### Вещества за изотонизиране

|                |           |
|----------------|-----------|
| Декстроза      | 4.0 – 5.0 |
| Натриев хлорид | 0.5 – 0.9 |

Опаковка - стъклена, пластмасова и предварително напълнени спринцовки

Тя трябва да запазва ЛФ стабилна, стерилна, свободна от пирогени, чиста.

### Състкво - хидролитичен клас I, II и III

→ **I хидролитичен клас** - боросиликатно стъкло, резистентно спрямо освобождаване на алкални йони в присъствие на вода. Подходящо за водни разтвори на нестабилни ЛВ-а

→ **II хидролитичен клас** - третирана външна повърхност със серен диоксид - за ЛВ-а нечувствителни към алкално рН

→ **III хидролитичен клас** - стъкло без допълнителна обработка -

## Опаковка

### Пластмасови опаковки

Най-често - от полиетилен, полипропилен, поли(винил хлорид)

#### Полиолефини

Получават се чрез полимеризация на етилен или пропилен или чрез кополимеризация на тези вещества с не повече от 25% по-високи хомолози (C4 - C10), карбоксилни киселини или естери.

Добавки - с цел оптимизация на химични, физични и механични свойства определящи приложението им.

Могат да съдържат не повече от 3 антиоксиданта, един или няколко лубриканта и антиблокиращи агенти и титанов диоксид.

Омекват между 65°C и 165°C. Горят със син пламък. Не се разтварят във вода, етанол, метанол.

Полиетилен (ПЕН) без добавки за опаковки за парентерални и офталмологични ЛФ-и

Получава се чрез полимеризация на етилен при високо налягане в присъствие на кислород или на инициатори, катализатори на образуване на свободни радикали.

Практически неразтворим във вода, етанол, метанол. Омеква при 65°C.

Полиетилен (ПЕН) с добавки за опаковки за парентерални и офталмологични ЛФ-и

Получава се чрез полимеризация на етилен при високо налягане в присъствие на катализатори или чрез кополимеризация на етилен с не повече от 25% от по-високи алкенови хомолози (C3 - C10).

Добавки - с цел оптимизация на химични, физични и механични свойства определящи приложението му. Могат да съдържат не повече от 3 антиоксиданта, един или няколко лубриканта и антиблокиращи агенти и титанов диоксид, за защита от светлина.

### Полипропилен за опаковки за парентерални и офталмологични ЛФ-и

Състои се от хомополимер на пропилен или от кополимер на полимера с не повече от 25% етилен или смес (алой) от полипропилен с не повече от 25% полиетилен. Може да съдържа добавки.

Добавки - с цел оптимизация на химични, физични и механични свойства определящи приложението му. Могат да съдържат не повече от 3 антиоксиданта, един или няколко лубриканта и антиблокиращи агенти и титанов диоксид, за защита от светлина.

### Поли(етилен - винилацетат) за опаковки и тръби за тотално парентерално хранене (TPN)

Получава се чрез корполимеризация на смеси от етилен с винил ацетат. Съдържа определено количество не повече от 25% винил ацетат - материал за опаковки и не повече от 30% - материал за тръби.

Може да съдържа не повече от 3 антиоксиданта, пластификатори, лубриканти.

Температурата на омекване варира със съдържанието на винил ацетат - 100°C при няколко % винил ацетат и - 70°C при 30% винил ацетат.

### Материали на база пластифициран поли(винил хлорид)(ПВХ) за опаковки за водни разтвори за венозна инфузия

Съдържат не по-малко от 55% ПВХ, който се получава при полимеризация на винил хлорид и различни добавки за оптимизиране на физичните, химични и механични свойства на материала - пластификатор, лубрикант, епоксидирано масло, ултрамариново синьо.

Методите на полимеризация трябва да гарантират остатъчен винил хлорид не повече от 1 ppm.

#### Основни проблемни свойства:

- ➔ **Пермеация** - Някои селективно пропускат определени молекули, газове, водни пари
- ➔ Топят се при високи температури, обикновено не могат да се стерилизират в автоклав
- ➔ **“Разтваряне”** - Съдържат добавки, пластификатори, антиоксиданти, антистатици, които в контакт с течни форми могат да започнат да преминават във формата- **несъвместимости!!!**
- ➔ **!!! Сорбция** на лекарствени молекули или йони - **Опасност** от адсорбционни взаимодействия!!!

“Разтваряне”, извличане

| Опаковъчен материал    | Извличащи се в-ва                   | Оценка |
|------------------------|-------------------------------------|--------|
| <b>Стъкло</b>          |                                     |        |
| Боросиликатно          | алкални, алкалоземни, тежки метали  | 1      |
| Алкално                | алкални, алкалоземни, тежки метали  | 5      |
| <b>Пластмаси</b>       |                                     |        |
| ПЕН ниска плътност     | пластификатори, антиоксиданти       | 2      |
| ПЕН висока плътност    | антиоксиданти                       | 1      |
| ПВХ                    | HCl, пластификатори, антиоксиданти  | 4      |
| Полиолефини            | антиоксиданти                       | 2      |
| Полипропилен           | антиоксиданти, смазващи агенти      | 2      |
| <b>Каучук</b>          |                                     |        |
| естествен и синтетичен | тежки метали, лубрикант, редуциращи | 5      |
| Бутилов                | тежки метали, лубрикант, редуциращи | 3      |
| Силиконов              | минимално                           | 2      |

Пермеация/ адсорбция

| Материал               | Потенциални агенти                      | Оценка |
|------------------------|---|--------|
| <b>Стъкло</b>          |   |        |
| Боросиликатно          | N/A                                     | 0/2    |
| Алкално                | N/A                                     | 0/2    |
| <b>Пластмаси</b>       |   |        |
| ПЕН ниска плътност     | газове, водни пари, др.молекули         | 5/2    |
| ПЕН висока плътност    | газове, водни пари, др.молекули         | 3/2    |
| ПВХ                    | газове, особено водни пари, др.молекули | 5/2    |
| Полиолефини            | газове, водни пари, др.молекули         | 2/2    |
| Полипропилен           | газове, водни пари,                     | 4/1    |
| <b>Каучук</b>          |   |        |
| естествен и синтетичен | газове, водни пари                      | 3/3    |
| Бутилов                | газове, водни пари                      | 1/2    |
| Силиконов              | газове, водни пари                      | 5/1    |

**Опаковка - запушалки (каучукови, пластмасови) за стъклени банки или многодозни опаковки**

- Трябва да осигуряват добро запечатване, да предпазват от достъп на микроорганизми и др. замърсители
- Изисква се качество - твърдост и еластичност, което да осигурява проникване на инжекционната игла и запечатване след изваждането ѝ
- **Опасност** от преминаване на съставки от материала на запушалката в разтвора - **потенциални взаимодействия!!!**
- **Опасност** от преминаване на механични частици при пробиване с инжекционната игла

**Каучукови запушалки**

Естествен каучук (латекс) - изграден е от **линейни ненаситени въглеводороди**; бутилов каучук; неопрен

| Ингредиенти                  | Примери                          |
|------------------------------|----------------------------------|
| Вулканизиращ агент           | сяра, прекиси                    |
| Ускорител                    | Zn дибутилтиокарбамат,           |
| Активатор                    | ZnO, стеаринова киселина         |
| Антиоксидант                 | Дилаурил тиодипропионат          |
| Пластификатор/ смазващ агент | течен парафин, силиконово масло  |
| Пълнител                     | въглен, смола, BaSO <sub>4</sub> |
| Пигменти                     | неорганични оксиди               |

**Каучукови запушалки** Приготвят се от материал, който се получава при вулканизация на (омрежване) на макромолекулни органични вещества (елас-томери, **различни от силиконовите еластомери**) със съответни добавки.

Еластомерите се получават от естествени или синтетични вещества чрез полимеризация, полиприсъединяване или поликондензация.

Каучуковите запушалки са **2 типа**:

**1 тип** - отговарят на най-строги изисквания и са за предпочитане

**2 тип** - с подходящи механични свойства (многократно продупчване), но с химичен състав, който не позволява прилагане на най-строги изисквания.

**Не трябва:**

- да адсорбират компоненти от състава
- да не отделят вещества в количества, повлияващи стабилността и токсичността.

Стерилни пластмасови спринцовки за еднократно приложение

Те се доставят стерилни и апиrogenни -

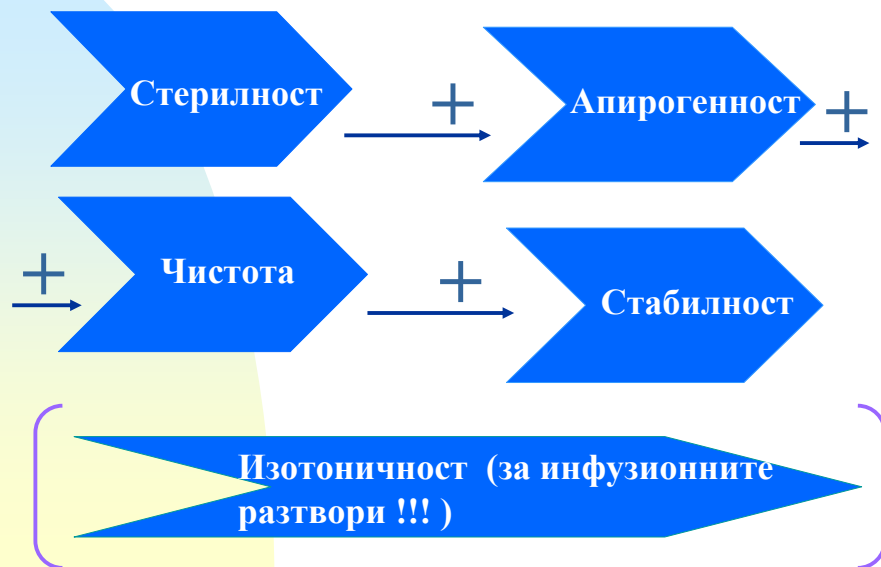
**Не се стерилизират, не се употребяват повторно !!!**

Най-често използвани материали - полипропилен и полиетилен. Те осигуряват прозрачност, не затрудняват дозирането и отстраняването на въздушните мехурчета.

Вътрешната страна на резервоара може да се смазва със силиконово масло.

Мастилото, лепилата и адхезивите използвани за обозначение не мигрират през стените.

### Основни изисквания към парентералните ЛФ-и



### Основни термини и дефиниции

**Деконтаминация** - химичен или физичен процес на обработка на предмети (инструменти, апаратура, помещения и др.), при който се постига унищожаване на патогенни микроорганизми.

**Почистване** - процес на отстраняване на видим прах, мръсотия и т.н. Провежда се със сапун, детергенти или ензимни продукти. Задължителен етап преди дезинфекция и стерилизация.

**Дезинфекция** - Процес на унищожаване на някои патогени, **но не и бактериалните им спори!!!**

**Асептични условия** - контролиран процес или условия, при които нивото на микробно замърсяване се намалява до степен, че по време на производството в лекарствения продукт не попадат микроорганизми. Терминът описва “привидно” стерилно състояние.

*Eur.Pharm., 5.5.1*

“Целта на производствения процес при асептични условия е да се поддържа стерилността на продукт, който е съставен от предварително стерилизирани компоненти. Това се постига при създаване на условия и помещения предназначени за предотвратяване на микробно замърсяване.

За да се поддържа стерилността на компонентите и продукта по време на производството, вниманието трябва да се насочи към:

- околната среда
- персонала
- критичните повърхности
- стерилизация на опаковки/запушалки и процедурите на пренасяне
- допустимия максимално дълъг период преди пълнене на продукта в първичната опаковка...”

**Стерилизация** - процес, при който се унищожават или отстраняват напълно всички всички форми на микробен живот (т.е.унищожават се всички видове микроорганизми и спори - бактерии, вируси, фунгии, протозоа). Стерилизационният цикъл трябва да се осъществява така, че вероятността от преживяемост на нативна микрофлора да не е по-голяма от 1 клетка в 1 милион единици материал за стерилизация ( $10^{-6}$  вероятност за нестерилност).

**Методи за стерилизация**

1



## Суша топлина

Стерилизация на стъклени, метални пособия, опаковки, масла, термоустойчиви твърди вещества

Убиват се спори и вегетативни форми за:  
**160°C- 180°C - 2 часа** или  
**260°C - 45 минути**

### Внимание!

- опасност от разширение на материалите  
 -опасност от нарушаване на стерилността при съхранение

Време за осъществяване на стерилизационния цикъл

Lag-time

“Същинска” стерилизация при определена  $t^{\circ}$

Време на охлаждане

## Влажна топлина

Стерилизация в автоклав под налягане

**121°C - 20 минути**

**132°C - 3 минути**

**Полезни свойства на водната пара и създаването налягане:**

- \* По-голям топлинен капацитет от този на горещия въздух
- \* По-малка плътността от тази на въздуха - ориентира се нагоре в стерилизационната камера
- \* По-стигат се по-високи  $t^{\circ}$ -ри от тази на кипене на водата

Денатурация и коагулация на клетъчни протеини при по-ниска  $t^{\circ}$ .  
 Унищожават се спори и вегетативни форми.

Стерилизират се:  
 стъклария, гумени материали, филтри, пластмасови (PVC) опаковки

Директен контакт с наситена водна пара под налягане - създава се налягане по-високо от атмосферното, това води до повишаване на температурата на парата и съответно до ефективно микробно унищожаване. За определен период от време и при постигната висока температура, парата може да проникне във всяка нишка и да достигне всяка повърхност на предметите за стерилизация.

Значение на подреждането на материала за стерилизация - необходимост от свободно движение на парата и отсъствие на включване на въздух или вода. В контакт със студената повърхност парата кондензира с освобождаване на топлина, а температурата и влажността достигат определени стойности.

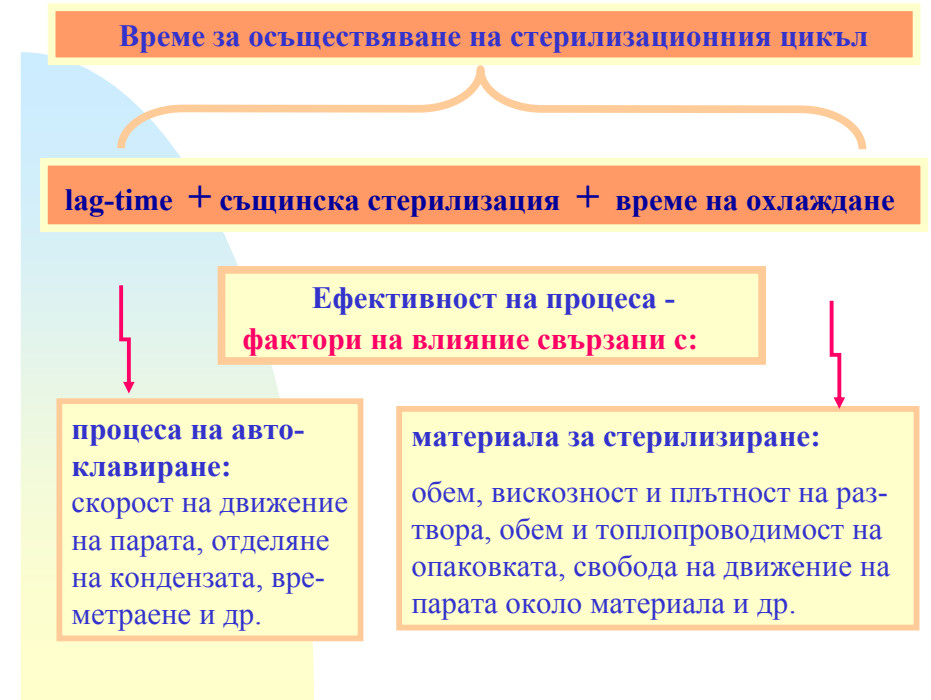
Ефективността на стерилизационния процес се определя от постигнатата температура и времето на въздействие.

След стерилизация обвития материал се оставя да изсъхне за около 15 - 60 минути (Опасност от полепнали водни капки!!!)

## Зависимост между температурата на парата и парното налягане

### Парно налягане в:

| Температура на водната пара в $^{\circ}\text{C}$ | Парно налягане в:                         |   |  |
|--|---|---|--|
|  | Torr (mmHg)<br>(1 Torr=1mmHg = 133.32 Pa) | At<br>(1 at = 9.806.10 <sup>4</sup> Pa) | Atü<br>(изразява се свръхналягане то над атмосферното) |
| <b>100°</b>                                      | <b>760</b>                                | <b>1</b>                                | <b>0</b>   |
| ~ 112°   | <b>1140</b>                               | <b>1.5</b>                              | <b>0.5</b>   |
| ~ <b>121°</b>                                    | <b>1520</b>                               | <b>2</b>                                | <b>1</b>   |
| ~ 128°   | <b>1900</b>                               | <b>2.5</b>                              | <b>1.5</b>   |
| ~ <b>134°</b>                                    | <b>2280</b>                               | <b>3</b>                                | <b>2</b>   |
| ~ 139°   | <b>2660</b>                               | <b>3.5</b>                              | <b>2.5</b>   |
| ~ 144°   | <b>3040</b>                               | <b>4</b>                                | <b>3</b>   |



**Време за унищожаване на спори с топлинно въздействие в (мин.)**

| Микроорганизъм      | Влажна топлина |       |       | Суха топлина |       |       |
|---------------------|----------------|-------|-------|--------------|-------|-------|
|                     | 100°C          | 110°C | 121°C | 120°C        | 140°C | 170°C |
| <b>V.anthraxis</b>  | 5 - 15         | -     | -     | -            | 180   | -     |
| <b>Cl.botulinum</b> | 330            | 90    | 10    | 120          | 60    | 15    |
| <b>Cl.tetani</b>    | 5-15           | -     | -     | -            | 15    | -     |
| <b>Soil bacilli</b> | >1020          | 120   | 6     | -            | -     | 15    |

**Приблизителни условия за унищожаване с влажна топлина**

| Организъм             | вегетативни клетки  | спори                                       |
|-----------------------|---------------------|---|
| Дрожди                | 5 мин., 50°C -60°C  | 5 мин., 70°C -80°C                          |
| Плесени               | 30 мин., 62°C       | 30 мин., 80°C                               |
| Бактерии <sup>a</sup> | 10 мин., 60°C -70°C | 2 - 800 мин., 100°C<br>0.5 - 12 мин., 121°C |
| Вируси                | 30 мин., 60°C       |   |

<sup>a</sup>условия за мезофилни бактерии

## Физични методи за стерилизация

**Пастъоризация** - по-мекото топлинно въздействие

63°C - 66°C за 30 минути

71.6°C за 15 sec ("flash" пастъоризация)

Сравнително ниска температура, **унищожават се само някои патогени**, например, в млякото - причинителите на туберкулоза, бруцелоза, тиф, дифтерия и др.

**Съвременна тенденция** - използват се по-високи температури, но за много кратко време (1 - 2 s), в топлообменници със загряване и охлаждане

**Тиндализация** - фракционна (с прекъсване) стерилизация

- топлинно въздействие при около 100°C (текуща водна пара) за 30 - 60 мин. - загиват живите микробни клетки

- инкубационен период 24 часа - ендоспорите се развиват във вегетативни клетки

- повторно топлинно въздействие и т.н. - последователността на процесите се повтаря три пъти

1

## Бактериална филтрация

Течности, газове - механично задържане, адсорбция; пори <0.22µm; **валидиране, мониторинг!!!**

Мембранни филтри

Пори ≈ 1 мил/см<sup>2</sup>;  
≈ 80% от обема на мембраната

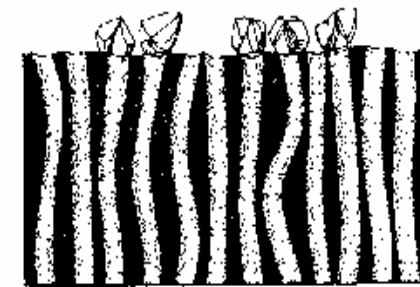
Размери  
0.025-14 µm

Филтърдържатели-  
метални, пластмасови

Ефективност:

размер на пори, заряди, рН, вискозитет, t°, р или вакуум, микробна замърсеност, кол. проба, продължителност

2



## Мембранен филтър

- действа като микропорьозно сито, задържа върху повърхността си частици и микроорганизми с размер по-голям от този на порите

### Eur.Ph. 5.1.1

- Изпитване подходящостта на типа филтър- филтруване на суспензия от *Pseudomonas diminuta*, в концентрация осигуряваща най-малко  $10^7$  CFU върху  $cm^2$  активна филтърна повърхност. Филтратът се инкубира аеробно при 32°C.



- Постановката, опаковките и запушалките и всички ингредиенти, които позволяват това, се стерилизират предварително



- необходимост от проверка на целостта на системата - например, тест "bubble-point, тест за скорост на дифузия, тест за поддържане на налягането



- препоръчва се и пре-филтриране с цел повишаване надеждността на метода



- препоръчва се пълненето на опаковките да следва много бързо след бактериалното филтруване,

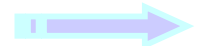


- всички последващи филтруването операции трябва да се извършват при асептични условия

### Мембранни филтри

3

| Тип на филтъра                           | Приложение                                  | Разтворители, които <b>не могат</b> да се филтруват |
|--|---|---|
| <b>Хидрофилен</b>                        |   |   |
| Акрилов кополимер със субстрат от найлон | Водни разтвори, алкохоли и гликоли          | Диметилформаид (ДМФА)                               |
| Целулозен ацетат/нитрат                  | Водни разтвори                              | Бензилов алкохол, етанол, пропиленгликол, ДМФА      |
| Целулоза, регенерирана                   | Водни разтвори и фармацевтични разтворители | Резистентни спрямо разтворители                     |
| Найлон 66(полиамид)                      | Водни разтвори и фармацевтични разтворители | Резистентни спрямо разтворители                     |



### Мембранни филтри

4

| Тип на филтъра          | Приложение                               | Разтворители, които <b>не могат</b> да се филтруват |
|-------------------------|--|---|
| Поликарбонатен          | Водни разтвори                           | Бензилов алкохол, ДМФА                              |
| полисулфон              | Водни разтвори                           | Бензилов алкохол, ДМФА                              |
| Поливинилиден дифлуорид | Водни разтвори + до 35% друг разтворител | Ацетон, ДМФА  |



### Мембранни филтри

5

| Тип на филтъра  | Приложение  | Разтворители, които <b>не могат</b> да се филтруват |
|---|---|---|
| <b>Хидрофобен</b>   |   |   |
| Политетрафлуоретилен със субстрат полиетилен или пропилен | Въздух и неводни разтворители, водни разтвори след промиване с етанол | Резистентни спрямо разтворители                     |
| Поливинилиден дифлуорид                                   | Въздух и неводни разтворители, водни разтвори след промиване с етанол | Ацетон, ДМФА  |

## Други физични методи за стерилизация

## Методи на принципа на електромагнитно облъчване

1. UV лъчи - от 240 до около 280 nm са най-активни. 260 nm е оптималната дължина на вълната, тъй като при нея абсорбира ДНК. Мутагенен и летален ефект, поради образуване на тимин-тимин димери и разрушаване на ДНК.

**UV лъчите не проникват и действат само повърхностно!!!**  
**Използват се за стерилизация на въздух и повърхности!!!**

2. Йонизираща радиация - гама и бета (катодни) лъчи. Гама лъчите се излъчват от радиоактивни изотопи (**кобалт-60**), а бета лъчите при механично ускоряване на електрони (линейни електронни ускорители). Последните произвеждат **високо енергийни електрони, които обаче са с много малка пенетрираща способност.**

**Гама лъчите имат силна проникваща способност.** Предизвикват образуване на много реактивоспособни йони. Те реагират с биологични макромолекули, например, ДНК, като предизвикват грешки и разрушаване на ДНК т.е микробна смърт. Обикновено абсорбираната доза лъчение е 25 kGy.

Стерилизират се опаковки, унгвенти, лекарствени инсърти, импланти

**Опасност** от химическо разграждане на лекарствените вещества, оцветяване и физични промени на опаковките ... !!!

## Химически методи за стерилизация

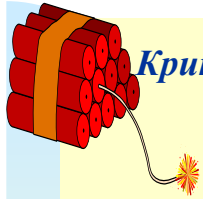
1

### Стерилизация с газ

#### 1. Етиленоксид - цикличен етер

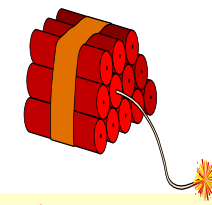
**Механизъм:** алкилиращ нуклеиновите киселини агент

- безцветен при нормална температура, с миризма подобна на тази на етера
- токсичността му при вдишване е подобна на тази на амоняка
- **много лесно запалим**
- **с въздуха образува експлозивни смеси.** Някои недостатъци се редуцират при разреждането му с с въглероден диоксид и флуоровъглероди. В последно време, етиленовият оксид се използва втечен. Превръщането в газ става в камери с вакуум (поне 720 mm Hg).



### Критични фактори за ефективността на стерилизацията

- температура (49°C - 60°C), влажност (40% - 60%), концентрация на газа и достъп до материала за стерилизация,
- време за стерилизация - (3-6 часа; следстерилизационна дегазация на абсорбирания етиленоксид чрез циркуляция на топъл въздух в механичен дегазатор - 8 - 12 ч при около 50°C или 12 - 16 ч при 38°C)



### Опасности за работещите -

странични продукти - етиленгликол и етиленхлорхидрин, както и етиленоксидът са **токсични**

- дразнене на кожа, мембрани, карциногенност, потенциален хазард по отношение на репродуктивността

**Стерилизират се:** прахове, пластмаси, каучук, картон, метални пособия, инструменти

### 2. Бета - пропиолактон -цикличен лактон

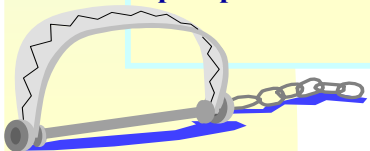
**Свойства:** незапалима при стайна температура  
течност с ниско налягане на парите си

Алкилиращ агент (подобно на етиленоксида),  
бактерицидно действие в ниски концентрации

Лоша проникваща способност на парите

**Условия за стерилизация** - 2 - 4 mg/L атмосфера  
при t° около 24°C и RH 70%, време за въздействие  
- около 2 часа

Удобен за стерилизация на повърхности в големи пространства



### Химични методи за стерилизация

**Химични методи - антимикробни агенти -**

намаляват броя или унищожават микроорганизми



- **Бактерицидни антимикробни вещества** - унищожават или инактивират бактерии, фунги, вируси, спори и др.



- **Бактериолитици** - причиняват клетъчен лизис



- **Бактериостатични антимикробни вещества** - възпрепятстват микробния растеж

(Разликата между 2-те групи много често зависи само от концентрацията)!!!

## Стерилизация с газообразна плазма



Плазмата е четвъртото състояние на материята.

Газообразните плазми са високо йонизирани газове които се състоят от йони, електрони и неутрални атомни частици и видимо са нажежени.

Газообразната плазма за стерилизация се създава от разтвор на водороден пероксид или пероцетна киселина в затворена зона на стерилизатора при условия на много нисък вакуум. Разтворът се превръща в пара и инжектира в камера посредством устройство.



Водородният пероксид в ниски концентрации и при ниски температури унищожава бактерии, спори, вируси и fungi. Свободни радикали от плазмата от водороден пероксид взаимодействат с клетъчните мембрани, ензими, ядра. Температурата се поддържа около 40°C, времетраене - от 45 мин до 5 часа за големи стерилизатори. Не е необходима допълнителна дегазация - отпадните продукти са вода и кислород.

Използване на биологични и химични индикатори за доказване на ефективността на стерилизацията.!!!!



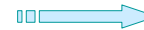
1

## Микробното унищожаване като процес - Особености

### Термини

**Микробен товар или "биотовар" (bioburden) ( $N_0$ )** - популацията или броя живи микроорганизми за 1 дефинирана единица повърхност или система

**Микробно унищожаване (Микробна смърт):** клетката загубва способността си за репликация и образуване на колонии при условия, характерни за нормалното протичане на възпроизводство. Тя продължава да е жива - диша и синтезира протеини, дори понякога може и да се "съживи".

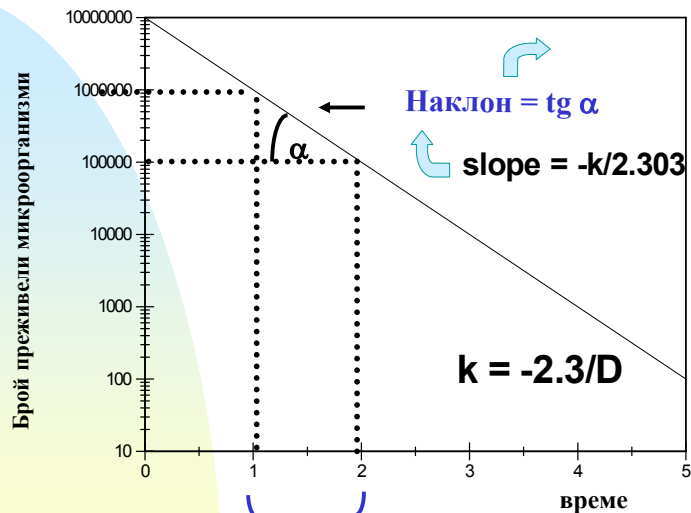


**Кинетика на микробното унищожаване** - тя дава количествен израз на скоростта и степента на микробното унищожаване и отстраняване. Микроорганизмите не се унищожават моментално, а експоненциално.

Процесът на микробно унищожаване протича като реакция от 1-ви порядък - графичната зависимост **log** от преживелите микроби vs. времето е права линия



2



Наклон = - 1 log един. / D  
(разлика във времената)  
- 1 log един. / D = -k/2.303

Кинетика на микробно унищожаване от

1-ви порядък т.е.

$$\ln(N_u/N_0) = -k.t \quad \text{или}$$

$$\ln N_u - \ln N_0 = -k.t \quad \text{или}$$

$$\log(N_u/N_0) = -k.t/2.303 \quad \text{или когато:}$$

$$\lg N_0 - \lg N_u = 1 \text{ log единица, а } t = D$$

$$\text{tg alpha} = 1 \text{ log единица}/D = k/2.303$$

$N_u$  - микробната концентрация

$N_0$  - началната микробна концентрация

$k$  - скоростната константа [ $\text{min}^{-1}$ ]

$t$  - времето в [min]

### По-важни параметри

3

**D**

- [или **D - стойност** или **децимално време на редукция (DRT)**] се дефинира като **времето изразено в минути**, което е необходимо, за да се унищожат 90% от наличните микроорганизми (т.е. намаляване на микробната популация 10 пъти или **спад с 1 log единица**), при съответен стандартен набор от условия за стерилизация

### D - стойност

зависи от:



вида на микроорганизма

температурата

По-големи D - стойности -



по-резистентна микробна популация

Примери за стойности на D-  
зависимост от вида на микроорганизма

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <i>B. megaterium</i>         | $D_{100^{\circ}} = 10 \text{ min}$      |
| <i>C. botulinum</i>          | $D_{100^{\circ}} = 27 \text{ min}$      |
| <i>B. stearothermophilis</i> | $D_{130^{\circ}} = 20 \text{ min}$      |
| <i>B. subtilis</i>           | $D_{135^{\circ}} = 9 \text{ min}$       |
| <i>A. niger</i>              | $D_{100^{\circ}} = 10^{-5} \text{ min}$ |

4

Определяне на D

- графично
- по уравнението:

$$D = \frac{U}{\log N_0 - \log N_u} \quad \text{където:}$$

$N_0$  = начална микробна популация

$N_u$  = микробна популация след стерилизация  
за време U

U = време за стерилизация при опред. усл.

$$U = D (\log N_0 - \log N_u)$$

**Внимание!** При използване на стерилни  
пособия, се препоръчва да останат живи **по-малко**  
**от  $10^{-6}$  микроорганизми !!!**

D - стойности могат да се дефинират точно  
за микроорганизми подложени на топлинна и  
радиационна стерилизация. При стерилизацията  
с етиленоксид това е невъзможно поради  
комплексното влияние и взаимодействие на  
факторите топлина, концентрация на газа и  
влажност.

**Пример 1:**

**D = 1 минута** - означава, че за 1 минута броят на микро-  
организмите става от  $10^6$  на  $10^5$ . Колко микроорганизми  
ще оживеят след 8 минути стерилизация в автоклав?

**Решение:**

$$D = U / (\log N_0 - \log N_u); 1 = 8 / (\log 10^6 - \log x); \log x = -8 + 6;$$
$$x = 10^{-2} \text{ микроорганизми}$$

**Пример 2:**

След 5 мин. стерилизация в автоклав, микробната  
популация от  $2 \times 10^5$  пада до  $6 \times 10^3$ . Намерете  $D_{121^{\circ}}$ .

**Решение:**

$$D_{121^{\circ}} = 5 \text{ мин} / \log(2 \times 10^5) - \log(6 \times 10^3) = 3.28 \text{ минути}$$

Следователно, при стерилизация в автоклав  
( $121^{\circ}\text{C}$ ) микробната популация се намалява с 90% на  
всеки 3.28 минути.

5

Други параметри използвани за определяне скоростта на микробната смърт

**Z**

**Z** - (“resistance value”, стойност на устойчивост, скоростна константа на микробната смърт) -

градуси (°C или F), които са необходими, за да се намали стойността на **D** с 1 log единица.

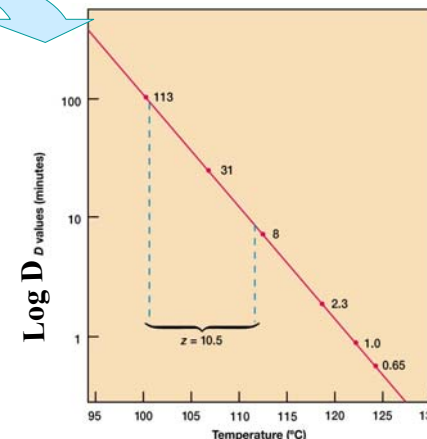
По дефиниция,

**Z = 10°C** означава, че при повишаване на  $t^0$ -та с 10°C, **D**- стойността намалява с 90% или 1 log единица ако стерилизацията е в автоклав при 121°C.

**Z = 20°C** означава, че при повишаване на  $t^0$ -та с 20°C, **D**- стойността намалява с 90% или 1 log единица ако стерилизацията се осъществява със суха топлина при 170°C.

**Z стойност**

- повишение на  $t^0$ -та, което редуцира **D** с 1 log единица или я намалява 10 пъти



Стерилизация в автоклав



Построява се графично зависимостта **log D vs. температурата** (**D** е свързана винаги с определена температура, например,  $D_{121}$ ,  $D_{100}$  и т.н.)

**Z** се пресмята се и по уравнението:

$$Z = \frac{T_2 - T_1}{\log D_2/D_1}$$

Ако  $\log D_2 - \log D_1 = 1$  то  $Z = T_2 - T_1 = 10^\circ\text{C}$  или  $20^\circ\text{C}$



Примери за **Z** стойности

| Микроорганизъм                        | Z (°C) | вид стерилизация |
|---------------------------------------|--------|------------------|
| <i>B.stearothermophilus</i><br>spores | 10     | автоклавиране    |
| <i>B.subtilis</i> var.niger<br>spores | 22     | суха топлина     |
| <i>E.coli</i> endotoxin               | 54     | суха топлина     |

**F**

**F (T,z) или F<sub>z</sub>T** - еквивалентно време на стерилизационния процес - еквивалентно време при температура T, доставено на единица продукт и пресметнато чрез специфична стойност за z.

**F<sub>0</sub>** - еквивалентно време на стерилизационния процес - еквивалентното време при T<sub>b</sub> = 121°C (стерилизация в автоклав) предоставено на единица продукт и пресметнато при Z = 10°C

**F<sub>n</sub>** - еквивалентно време за стерилизация със суха топлина, T<sub>b</sub> = 170°C и пресметнато при Z = 20°C

Използва се широко в практиката при дизайн и валидиране на стерилизационния процес.

F се пресмята по 2 уравнения

**Уравнение 1**

$$F = \Delta t \sum 10^{\left[ \frac{T - 121(170)}{10(20)} \right]}$$

$T$  - температура  
 $\Delta t$  - интервалът от време през който се мери T

$10^{(T - T_b)/z}$  = означава се като скорост на леталитет, с всеки 10° повишение на T, броя на живите микроорганизми се намалява **10 пъти**

Следователно:

$$F = \Delta t \times \sum \text{скоростите на леталитет}$$

**Пример за пресмятане на F<sub>0</sub> - еквивалентно време**

**Пример 1:** Да се определи F<sub>n</sub> ако стерилизацията се осъществява със суха топлина при 175°C в продължение на 3 минути

$$F_n = t \cdot 10^{(T - T_b)/20} = 3 \cdot 10^{(175 - 170)/20} = 5.31 \text{ минути}$$

**Следователно, времето от 3 мин. за стерилизация при 175°C е еквивалентно на 5.31 минути стерилизация при 170°C.**

**Пример 2:** Температурата на стерилизационния процес се следи **30 мин.** през интервал  $\Delta t = 5$  мин. Да се намери еквивалентното за стерилизация при 121°C време F<sub>0</sub>

Измерени температури - 25°C, 110°C, 118°C, 120°C, 121°C и 100°C

$$F_0 = 5 \text{ мин} \times (0 + 0.079 + 0.501 + 0.794 + 5.00 + 0.0079) = 31.91 \text{ минути}$$

**Пресмятане на F<sub>0</sub>****Уравнение 2**

Означава се като биологично уравнение, защото стойността на F<sub>0</sub> се пресмята след определяне на стойността D<sub>121</sub> и биотова в продукта N<sub>0</sub>.

$$F_0 = D_{121} (\log N_0 - \log N_u)$$

**Пример:**

Ако D<sub>121</sub> е равно на 1 минута, N<sub>0</sub> = 10<sup>2</sup>, а N<sub>u</sub> = 10<sup>-6</sup>, пресметнете F<sub>0</sub>

$$F_0 = 1 \text{ мин.} \cdot (\log 10^2 - \log 10^{-6}) = 1 \cdot (2 + 6) = 8 \text{ минути}$$

## Приложения на F стойността

Значението на  $F_0$  стойността при валидирането на процес на стерилизация с водна пара се изразява в:

1. Свързва ефективността на процеса на унищожаване при дадена температура с унищожавания ефект получаващ се при 121°C.
2. Дава единствена количествена стойност, който описва времето на термично въздействие, на което е подложен продукта еквивалентно на 121°C.
3. Включва приносите на загряване и на охлаждане от профила температура- време по време на процеса с цялостния летален ефект на топлината върху микроорганизмите.
4. Когато  $F_0$  се използва за описване на леталния ефект на най-студеното място в автоклава, представлява най-консервативния параметър на степента на разрушаване и най-безопасните условия за определяне на времето на стерилизационния цикъл.

$$N_u$$

**Вероятност за нестерилност ( $N_u$ )** - броят нестерилни единици в 1 партида или теоретичният, екстраполиран брой преживели микроорганизми в една дефинирана единица след еквивалентно време за нагряване  $F_0$  при специфична температура  $T$ .

Пресмята се по уравнението:

$$F_0/D_{121} = \log N_0 - \log N_u$$

$$\log N_u = \log N_0 - F_0/D_{121} \text{ (антилогаритмуване)}$$

$$N_u = \text{antilog}(\log N_0 - F_0/D_{121})$$

### Пример:

Дадени са следните стойности за:  $D_{121} = 2$  мин,  $N_0 = 10^2$ ,  $F_0 = 8$  мин. Да се пресметне вероятността за нестерилност  $N_u$ .

$$N_u = \text{antilog}(\log N_0 - F_0/D_{121})$$

$$N_u = \text{antilog}(\log 10^2 - 8/2)$$

$$N_u = 10^{-2}$$

## Ниво на сигурност на стерилността (Sterility Assurance Level - SAL, Eur.Ph.5.0)

Кинетиката на микробното унищожаване чрез стерилизация - реакция от 1-ви порядък, предполага, че винаги остава една статистическа вероятност за преживяемост на микроорганизъм след края на процеса. За даден процес това се определя от броя, типа и резистентността на микроорганизмите, но и от околната среда, в която те съществуват по време на стерилизация.

**SAL** на стерилизационния процес представлява степента на сигурност за това, че стерилизацията води до получаване на стерилни продукти. **SAL** за даден процес се изразява като вероятност за нестерилна единица в стерилизираните продукти. **SAL =  $10^{-6}$** , например, означава, вероятност за съществуване на не повече от 1 жив микроорганизъм в  $1 \times 10^6$  стерилизирани единици от крайния продукт. **SAL на стерилизационния процес за даден продукт се установява чрез съответно валидиране.**

## Механизми на действие на антимикробните агенти

### ■ Ефекти върху клетъчната стена

- ◆ Увреждат я чрез блокиране на синтеза
- ◆ смилат я
- ◆ разрушават повърхността
  - Penicillin - намесва се в синтеза на клетката
  - Ензими - смилат специфични връзки в клетъчната стена на грам(+) бактерии
  - детергенти/алкохоли разрушават предимно грам(-) бактерии

### ■ Ефекти върху клетъчната мембрана

- Детергенти -ПАВ - понижават повърхностното напрежение на клетъчната мембрана

### ☞ Ефекти върху синтеза на протеини и нуклеинови киселини

Антибиотици - Chloramphenicol  
⌘ свързва се с рибозомите на бактерията и спира образуването на пептидни връзки -  
⌘ възпрепятства транскрипцията и превода  
⌘ причинява мутагенни ефекти  
Формалдехид и етиленоксид - намесват се във функциите на ДНК и РНК

### ☞ Ефекти върху протеинната функция

⌘ Денатуриращи агенти  
⌘ Влажна топлина  
⌘ химикали и органични разтворители  
протеини

## Фактори, които повлияват микробното унищожаване

### ☉ Интензивност или концентрация на убиващия агент

☉ температура -например, повишаване на температурата с 10°C води до повишаване на скоростта на унищожаването около 10 пъти (стерилизация в автоклав)

☉ вид и големина на микробната популация- например, 10<sup>6</sup> клетки се унищожават за около 2 пъти по-продължително време отколкото 10<sup>3</sup> клетки; спорите както и физиологично младите клетки се унищожават по-трудно от вегетативните форми и по-възрастните микроорганизми

☉ околна среда и рН - например, топлината е по-ефективна в присъствие на влага, или при кисело рН на средата

☉ времето на въздействие - по-дълго време, по-силен унищожаваш ефект.

☉ механизъм на действие на агента

☉ интерференция на органична материя и инхибитори

## Системи за наблюдение и контрол на стерилизационния процес

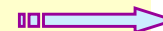
### Механични индикатори

автоматизирани изделия, уреди, с които се наблюдава стерилизационния процес - например, манометри, пишещи устройства и др.

### Химични индикатори

изделия (импрегнирана хартиена ивица, стъклена тръбичка с гранули), с които се следят някои параметри на стерилизационния процес по промяна на характеристичен цвят

### Биологични индикатори



## Биологични индикатори

Стандартизирани препарати от избрани спори на микроорганизми (един или повече вида), които се използват за оценка ефективността на един стерилизационен процес.

Използват се за наблюдение на процеса на стерилизация и за проверка на ефективността на използвания метод на стерилизация. Индикаторът показва, че условията, които са необходими, за да се постигне стерилност са спазени през целия цикъл на стерилизация.

Произвеждат се като бактериалните спори се поставят върху инертен носител, например, ивица филтърна хартия, стъклена плочка или пластмасова епруветка, произвеждат се и суспензии от спори в запоеани ампули с подходяща хранителна среда за инкубиране... (фирмени варианти!!!)

Могат да бъдат инокулирани директно в течния продукт за стерилизация, но трябва да се докаже, че продукта не повлиява спорите.

Биологичният индикатор се означава с: наименование на микроорганизма, номер на щама, **брой живи спори върху използвания носител и D-стойността**. Дава се информация и за средата и условията на инкубация; срок на годност и условия на съхранение

Поставят се на места, за които е доказано, че са най-малко достъпни за стерилизационния агент.

**Изборът на биологичен индикатор сеправи така, че:**

- резистентността на спорите към прилагания метод на стерилизация да е много голяма в сравнение с резистентността на всички патогенни микроорганизми и с тази на биотова на продукта,

- микроорганизмът не е патогенен

- лесно се култивира

**Следователно:**

**няма универсален биологичен индикатор за контрол на какъвто и да е процес на стерилизация!!!**

## Биологични индикатори

Микроорганизъм

Вид стерилизация

**Geobacillus stearothermophilus**

(*Bacillus stearothermophilus*)

( $5 \times 10^5$  живи спори върху носителя;  $D_{121}$  1.5 мин.)

с водна пара

(15 мин. въздействие)

**Bacillus atrophaeus**

(*Bacillus subtilis* var. niger)

<sup>a</sup>( $1 \times 10^5$  живи спори върху носителя;  $D_{160}$  - 1-3 мин.)

<sup>b</sup>( $5 \times 10^5$  живи спори;  $D$  2.5 мин.)

<sup>a</sup>с суха топлина и с <sup>b</sup>етиленоксид

(60 мин. въздействие; 600 mg/l етилен оксид, 54°C, 60% RH)

**Bacillus pumilus**

( $1 \times 10^5$  живи спори върху носителя;  $D$  1.9 kGy)

радиационна

## Пример на валидиране на стерилизационен процес - стерилизация с водна пара под налягане в автоклав

1. Техническа проверка на автоклава
2. Избор на най-подходящ биологически индикатор
3. Експериментално определяне на D и Z
4. Установяване разпределението на топлината в празния , а след това и в натоварен автоклав с цел установяване на най-хладното място
5. Определяне проникващата способност на топлината в продукта на най-хладното и най-трудно за проникване място
6. Оценка на ефекта на параметрите на цикъла - време,  $t^0$ -рата, конфигурация на материала за стерилизация, върху разрушаването на биоиндикатора и стойността на  $F_0$



- продължение -

7. Определяне на изискуемото време на стерилизационния процес, за да се постигне желана стойност за  $F_0$  и/или желаното ниво на вероятност за разрушаване на биоиндикатора
8. Процесът се повтаря до постигане на повтаряемост
9. Установяване на програма за периодически наблюдаване на качеството на стерилизационния цикъл
10. Установяване на стандартни операционни процедури и нива на действие, които биха създавали проблеми и предизвиквали промени в бъдеще.

## Пирогенни вещества, ендотоксини, апиrogenност

**Пирогените** са продукти от метаболизма на микроорганизми - бактерии, плесени, вируси.

Пирогените, които се отделят от грам (-) микроорганизми са много мощни - наричат се **ендотоксини**.

Като структура представляват липополизахариди или липопротеини.

Повишават температурата, предизвикват тръпки, болки, кожин вазоконстрикции, повишаване на кръвното налягане, в тежки случаи - леталитет.

### Изключителна термоустойчивост - 250°C за 30 -40 минути

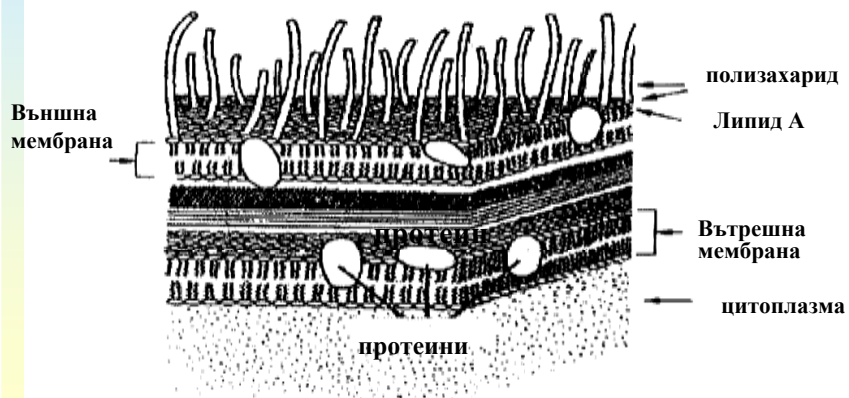
Разушават се след окисление - например, с  $KMnO_4$  в присъствие на  $NaO$  - превръщат се в газове или твърди нелетливи продукти



Понятието “ендотоксин” е дадено от Richard Pfeiffer за семейство липополизахариди, които заедно с протеини и фосфолипиди изграждат външната клетъчна стена на грам (-) бактерии. Те играят съществена роля за организацията, стабилността и бариерната функция на външната мембрана, те защитават клетката от антибиотици, бактериофаги, протеази и др.

Ендотоксините са най-значимият клас **пирогени**. Отделят се от клетъчната стена на грам (-) бактерии.

### Клетъчна стена на грам (-) бактерия



Ендотоксините се изразяват в **международни единици (IU)/ml**.



**Една IU е равна на една E.U.**

Най-малкото количество ендотоксин, което предизвиква пирогенна реакция е **0.1 ng (~ еквивалентни на 1 IU)/kg телесна маса**.

Ендотоксините представляват комплексни агрегати от липо-полизахариди (LPS), но могат да съдържат и протеинов материал.

Те се състоят от вътрешна област, която е изградена от хидрофобни остатъци от мастни киселини, нарича се **липид А** и от централна или външна област, която е съставена от **хидрофилни хетерополизахариди**.

В разтвори с pH над 2.0, LPS носят отрицателен заряд.

### Базична структура на ендотоксин продуциран от грам (-) бактерия

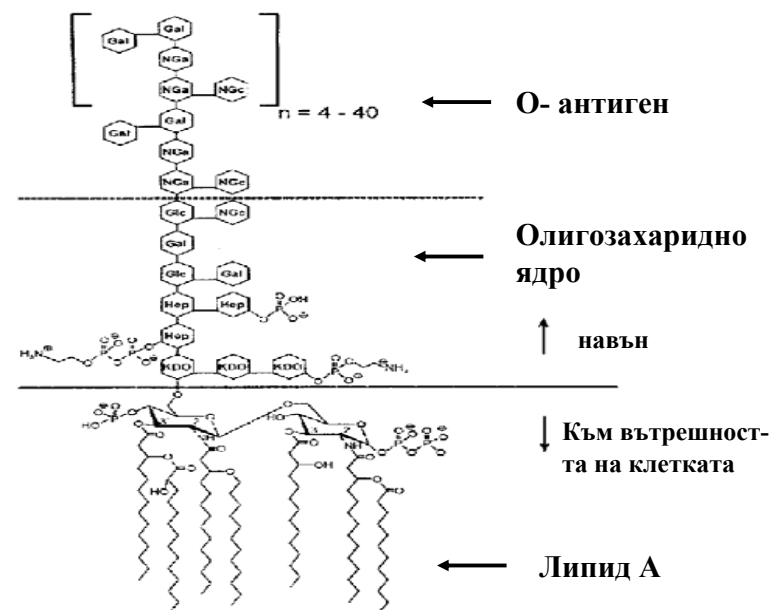
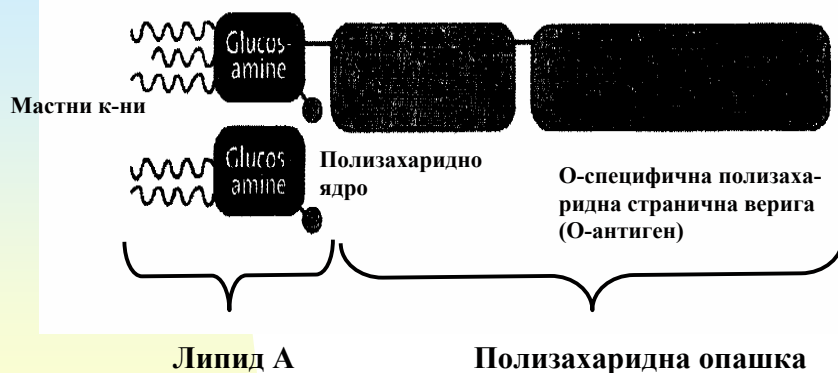


Схема на химичната структура на ендотоксин от *E.coli*

### Легенда:

**Нер** - L-глицеро-D-мано-хептоза

**Gal** - галактоза

**Glc** - глюкоза

**KDO** - 2-кето-3-деоксиоктонова киселина

**HGa** - N- ацетил-галактозамин

**NGc** - N - ацетил-глюкозамин

(Ohno, Morrison (1989))

Ендотоксините се състоят от един полярен хетерополизахарид, който е свързан ковалентно с неполярен липиден компонент, наречен липид А.

### Липид А

“закотвя” ендотоксина във външната мембрана на бактерията.

**Липид А** показва консервативно тясно сродство в различните бактериални видове. Състои се от бета-1,6 глюкозаминдизахарид, който е аминно и естерно свързан с 3-хидрокси-С12 - С16 мастни киселини.

**Хетерополизахаридът** е изграден от:

олигозахаридно ядро

+

О-антиген

отговорен е за серологичната идентичност на бактерията

О-антигенът се състои от повтарящи се олигозахаридни единици, чийто състав е специфичен за всеки щам, при някои може и да липсва.

Олигозахаридното ядро се състои от 2 захарида, които съществуват само в бактериалните липополизахариди, а именно 2-кето-3-дезоксиктонова киселина и L-глицеро-D-мано-хептоза.

Липид А и вътрешното ядро са субституирани с много фосфатни групи. Те са отговорни за (-) товар в кисела среда. Там може да има допълнителна субституция с арабиноза, етаноламин, и фосфат.

В О-антигенната част може да става ацетилиране, силазиране или гликозилиране.

. **Липид А** е отговорен за повечето от ефектите на ендотоксина.

Ендотоксините се отделят непрекъснато от външната мембрана на живи грам (-) бактерии, но се освобождават в много по-голямо количество, когато клетките умират.

**Пример:**

Една *Escherichia coli* съдържа около 2 милиона липополизахаридни молекули в 1 клетка.

\*Например, ако 1 грам (-) бактерия съдържа  $10^{-15}$ g LPS, за да се отделят 0.1ng, трябва да има  $10^5$  бактериални клетки.

\*( 1 бактериална клетка -  $10^{-15}$  g LPS

x -  $10^{-10}$ g LPS или

$x = 10^{-10}/10^{-15} = 10^5$  бактериални клетки)

**Основни специфични свойства:**

**Ендотоксините са:**

- **амфифилни молекули**

- Единичните, несвързани молекули имат **мол.маса** - 10 - 20 -30 kDa, която зависи от големината на O-специфичната полизахаридна странична верига.

- **спонтанно** образуват **агрегати** с маса около 1 мил.далтона (в зависимост от рН, соли, ПАВ и др.),

- с **отрицателен заряд** във воден разтвор с рН над 2,

- имат много силен афинитет към хидрофобни материали - **пластмаси !!!**

- висока стабилност при термична обработка,

**Агрегати и мицеларни структури от ендотоксини** - мол.маса около 1 милион Da.

**Агрегатите** се образуват във воден разтвор **спонтанно** (така както става и в клетъчните мембрани) в резултат на неполярни, хидрофобни взаимодействия между мастнокиселинните вериги на съседните молекули, както и поради образуване на Ca и Mg мостове между фосфатните групи. В присъствие на достатъчна висока концентрация от двувалентни йони се образуват везикули с още по-голяма молекулна маса и среден диаметър около 100 nm. Стабилността на везикулите и мицелите на ендотоксините е много по-висока в сравнение с тази на мицелите на ПАВ. Не е наблюдавана ориентация на границата въздух/вода и не са известни ККМ.

**ПАВ, протеини, хелатообразователи ги дезагрегират !!!**

**Клинично значение на ендотоксините** - *проблемът не е само в повишаването на температурата поради влиянието на липид А върху терморегулаторните центрове в мозъка !!!*

Тъй като носят O-антиген, те играят централна роля в патогенезата на грам - отрицателните инфекции. При контакт с макрофаги, моноцити и др. те освобождават цитокини, които стимулират имунната защита. **При това основното значение за биологичната им активност има липид А.**

Неконтролираното освобождаване на цитокини в големи количества води до грешки в имунната система - имунна слабост, септични симптоми, миолидни отлагания вследствие на смущения в липидните и протеинни депа. Човешкият организъм в сравнение с другите животински видове, е най-чувствителен спрямо ендотоксините.

### Във високи концентрации ендотоксините:

- активират коагулационната система
- променят въглехидратния и липидния метаболизъм
- предизвикват “плателе” агрегация
- предизвикват шок и незабавна смърт

### Други пирогенни вещества:

- пептидогликан от грам (+) - бактерии
- ендотоксини от Streptococcus група А - почервяване на кожата
- вируси - например, простудният вирус
- плесени и дрожди

### Тестове за доказване на пирогенни вещества

1. Върху зайци - инжектиране в ушната вена, мери се ректалната температура (39°C) през 3 часа. Не се допуска по-голямо повишение от 0.6°C.

2. Лимулус амебоцит лизат тест (LAL) - базира се върху въздействието на бактериалните ендотоксини върху лизат от амебоцити на един вид рак- **Limulus polyphemus** (или **Tachypleus tridentatus**).

Много е чувствителен - **под 0.03 IU/ml**. С новите разновидности на теста - кинетична турбидиметрия или хромогенно количествено определяне чувствителността е **под 0.001 IU/ml**.

### Опасност !!!

Химични и физични инхибитори на взаимодействието на лизата с ендотоксините - **ненадеждност на теста !!!**

Лизатът от амебоцити е лиофилизиран продукт, който се получава от амебоцитен лизат от **Limulus polyphemus** (или **Tachypleus tridentatus**).

Освен с ендотоксини този реагент взаимодейства и с някои бета-глюкани. Съществуват търговски продукти с отстранен или инхибиран G фактор, който е отговорен за реакцията с бета-глюкани.

### Предпоставки за надеждност:

- отсъствие на ендотоксини във водата, реагентите; необходимост от проверка на чувствителността на амебоцитния лизат, заявена от съответния производител (**Концентрацията ендотоксини, необходима за предизвикване на съсирване на лизата при стандартни условия се означава като чувствителност на лизата (IU/ml)**)

- доказване отсъствие на интерференция на продукта по време на изпитването

Препоръчват се 3 основни техники на база:

- образуване на гел - съсирек (*Gel-clot method*)!!! - тест за определяне на лимита за ендотоксини.

Концентрацията ендотоксини, необходима за предизвикване на съсирване на лизата при стандартни условия се означава като *чувствителност на лизата (IU/ml)*

- помътняване вследствие на разцепване на ендогенен субстрат - *турбидиметрия*

- разкъсване на подходящ синтетичен хромогенен пептид при реакция на ендотоксини с лизата (появява се оцветяване) - *хромогенна техника*.

## Интравенозна инфузия

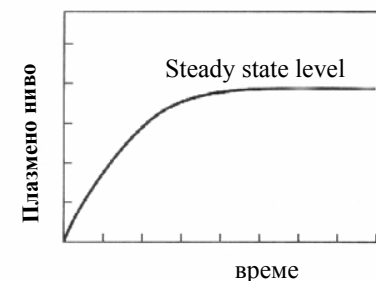
Разтворите се инфузират бавно през съответна вена в плазмата с постоянна скорост (0-ев порядък).

### Основни предимства

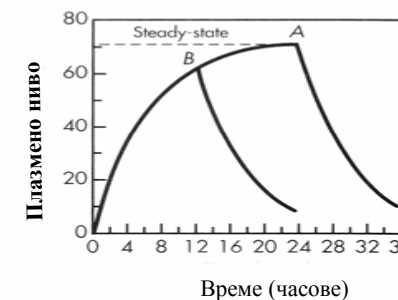
- Позволява осъществяването на прецизен контрол на лекарствените плазмени концентрации, така че те да отговарят на индивидуалните нужди на пациента. Осъществява се чрез контрол на доза, скорост и продължителност на инфузията
- При ЛВ-а с тесен терапевтичен индекс (напр. хепарин) се постига постоянна ефективна  $C_p$ .
- Могат да се приготвят и въвеждат венозни "коктейли" - например, някои антибиотици могат да се включват към електролитни или хранителни инфузионни разтвори

Избягване на поява на странични ефекти, които биха се появили при бързо венозно инжектиране на някои ЛВ-а - например, човешки имуноглобулин (рязко понижение на кръвното налягане, анафилактичен шок), антиаритмични ЛВ-а, лидокаин

Има възможност за въвеждане на натоварваща доза, за достигане бързо на таргетна концентрация (Тя не поддържа "стеди стейт" ниво ако не се избере подходяща скорост и ако не се подава поддържаща доза)



Криви плазмени нива - време при постоянна IV инфузия



Скоростта на инфузия = скоростта на елиминиране

## ЛВ-а с еднокомпартиментен фармакокинетичен модел

Процесът на инфузия директно в системното кръвообращение е процес от 0-ев порядък - постоянна скорост

Процесът на елиминиране от плазмата е процес от 1-ви порядък

Следователно, промяната в количеството ЛВ в организма за дадено време ( $dD_B/dt$ ) по време на IV инфузия е :

$$dD_B/dt = R - kD_B \quad (D_B = C_p V_D) \quad ; \text{ заместване, интегриране}$$

$$C_p = R / V_D \cdot k (1 - e^{-kt}); \quad t = \frac{1}{k} \ln \frac{R}{R - C_p k V_D} = t_0 e^{-kt} = 0$$

$$C_{SS} = R / V_D \cdot k = R / Cl$$

Брой  $t_{1/2}$ , необходими за постигане на фракция  $C_{SS}$  (%)

| Достигната $C_{SS}$ (%) | Брой $t_{1/2}$ |
|-------------------------|----------------|
| 90                      | 3.32           |
| 95                      | 4.32           |
| 99                      | 6.65           |

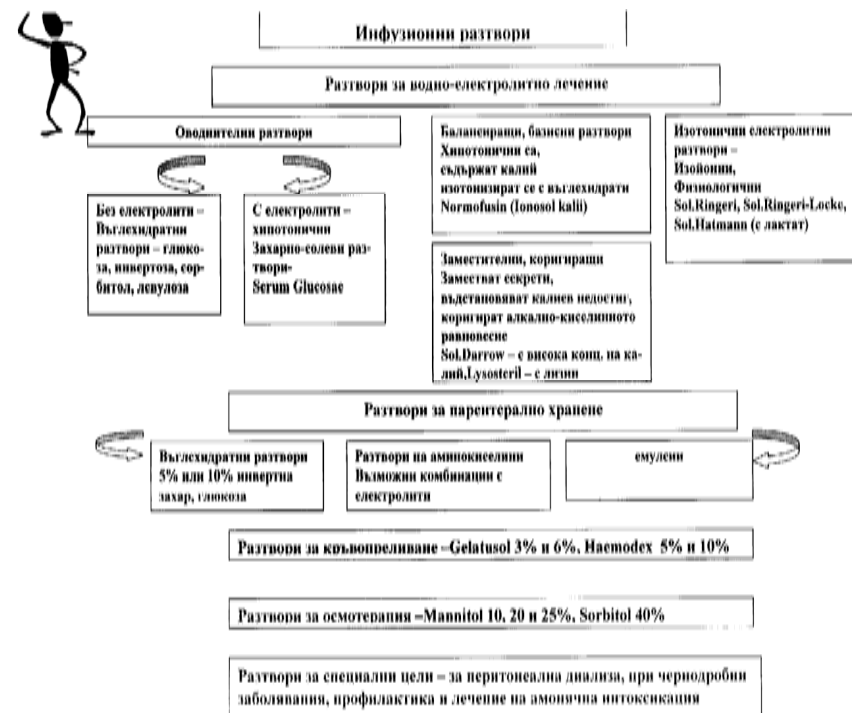
## Пример:

$V_D$  на даден антибиотик е 10 L, а  $k$  е  $0.2 \text{ час}^{-1}$ . Желаната постоянна концентрация е 10 микрограма/ml. Каква трябва да е скоростта на инфузия  $R$ ?

$$R = C_{SS} \cdot V_D \cdot k$$

$$R = (10 \text{ } \mu\text{g/mL}) (10) (1000 \text{ ml}) (0.2 \text{ час}^{-1}) = 20 \text{ mg/час}$$

При пациент с уремия  $k$  е намалена на  $0.1 \text{ час}^{-1}$ . За да се поддържа  $10 \text{ } \mu\text{g/mL}$   $R = 10 \text{ mg/час}$



| Инфузионен разтвор                         | Концентрация (%) | pH   | Терапевтично действие           |
|--|------------------|------|---------------------------------|
| Алкохол с 5% ен воден р-р на глюкоза       | 5                |      | Седативно, аналгетично, калории |
| Алкохол с 5% ен р-р на глюкоза в 0.9% NaCl | 5                | 4.5  |                                 |
| Аминокиселини<br>Aminosyn II (Abbott)      | 3.5;7.0          | 5.25 | Заместители на течности и храна |
| FreAmine III (McGaw)                       | 8.5              | 6.6  |                                 |
| Travasol (Baxter)                          | 3.5;5.5;8.5      | 6.0  |                                 |

| Инфузионен разтвор | Концентрация (%) | pH        | Терапевтично действие               |
|--------------------|------------------|-----------|-------------------------------------|
| Натриев бикарбонат | 5.0              | 8.0       | Метаболитна ацидоза                 |
| Натриев хлорид     | 0.45;0.9;3;5     | 4.5 – 7.0 | Заместител на течност и електролити |
| Натриев лактат     | 1/6 M            | 6.3 – 7.3 | Заместител на течност и електролити |

| Инфузионен разтвор       | Концентрация (%) | pH        | Терапевтично действие                                    |
|--------------------------|------------------|-----------|--|
| Амониев хлорид           | 2.14             | 4.5 – 6.0 | Метаболити на алкалоиди                                  |
| Декстран 40 в: 0.9% NaCl | 10.0             | 5.0       | Увеличаващ плазменния обем<br>Увеличаващ плазменния обем |
| 5%-ен р-р на глюкоза     | 10.0             | 4.0       |  |
| Разтвор на глюкоза       | 2.5 – 5.0        | 3.5 – 6.5 | Заместител на течност и храна                            |

| Инфузионен разтвор                  | Концентрация (%)           | pH        | Терапевтично действие                            |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------|--|
| Глюкоза и NaCl                      | 5.0 – 20.0<br>0.22 – 0.9   | 3.5 – 6.5 | Заместители на течност, храна и електролити      |
| Инвертна захар (фруктоза и глюкоза) | 5.0, 10.0                  | 4.0       | Заместител на течност и храна                    |
| Рингер с лактат (Hartmann)          | 0.6<br>0.03<br>0.02<br>0.3 | 5.0 – 7.0 | Алкализиращ, заместител на течност и електролити |

| Инфузионен разтвор  | Концентрация (%)            | pH               | Терапевтично действие  |
|---|-----------------------------|------------------|--|
| Манитол в:<br>Глюкоза или 0.9%<br>NaCl                                | 5.0<br>10.0<br>15.0<br>20.0 | 5.0 – 7.0        | Осмотична диуреза  |
| Захапно-солеви разтвори<br>Рингер<br>NaCl<br>KCl<br>CaCl <sub>2</sub> | 0.86<br>0.03<br>0.033       | 5.5<br>5.0 – 7.5 | Заместител на течност и електролити<br>Заместител на течност и електролити |

### Някои интересни физиологични данни

Електролитният 0.9%-ен изотоничен разтвор на **натриев хлорид** в сравнение с разтворите на други електролити е най-близо до екстрацелуларните течности

**Калиевите йони** са основен катион на вътрецелуларните телесни тъкани и е есенциален за нормалното функциониране на нервната и мускулна системи и за сърцето

**Магнезиевите йони** са хранителни допълнение предимно в разтворите за тотално парентерално хранене ( TPN)

**Фосфатните йони** участват във важни биохимични реакции

**Глюкозата** е хранително вещество или замества течности. Изотоничният разтвор се прилага в периферната вена, а хипертоничните разтвори - в по-голямата централна вена.

1 g отговаря на 3.4cal.

Организмът я усвоява със скорост 0.5 g/kg /час.

**Разтвори с инвертна захар** - те са хипертоничи и доставят 375 cal/L. Фруктозата улеснява усвояването на глюкозата

**Разтворите с аминокиселини** доставят биологично усвояеми аминокиселини за синтез на протеини. Протеините повлияват развитието на тъканите, заздравяването на рани и резистентността спрямо инфекции.

Протеинната нужда за един организъм е 1g/kg за ден. За децата и при стрес, нормата е по-висока.

**Положителен и отрицателен азотен баланс** (отделяне в урината на разпадните продукти на протеините - креатинин и уреа) в организма!!!

## Инфузионни разтвори

### Свойства

Стабилност  
Апирогенност  
Стерилност  
Изотоничност

**Чистота** (механични частици) - по USP механичните частици са твърди, неразтворими частици, различни от въздушни мехурчета, които попадат случайно в парентералния разтвор.

Eur.Ph.4.(2.9.19.) Механични онечиствания: суб-видими частички



**Метод 1** Броене на частиците на принципа на изчезване, блокиране на светлината - предпочитан за прилагане

**Метод 2** Броене на частиците при микроскопско наблюдение - **винаги** при отрицателен тест<sup>1</sup> и най-често при форми с намалена прозрачност, вискозни, емулсии, колоиди, липозоми

**Изискване** - изготвяне на статистически разумен план за вземане на проби за изпитване, за да е валиден извода за цялата изследвана партида

### Метод 1 и Метод 2 Оценка на резултатите

**\*Тест 1А** - инфузионни или инжекционни разтвори в опаковки с номинален обем > от 100 ml

среден брой частици/ml не повече от 25  $\neq$  > 10  $\mu$ m и

среден брой частици/ml не повече от 3  $\neq$  > 25  $\mu$ m

**\*Тест 1В** - инфузионни или инжекционни разтвори в опаковки с номинален обем  $\leq$  от 100 ml

среден брой частици/опаковка не повече от 6000  $\neq$  > 10  $\mu$ m

среден брой частици/опаковка не повече от 600  $\neq$  > 25  $\mu$ m

Защо са избрани за оценка частици с ефективен линеен размер съответно

$\neq$  > 10  $\mu$ m и  $\neq$  > 25  $\mu$ m ???



● Диаметър на еритроцити около 4.5  $\mu$ m; частици с размер над 5  $\mu$ m могат да са основа за оценка

● Невъоръженото око вижда частици около 50  $\mu$ m

● При наличие на Тиндалов ефект - около 10  $\mu$ m

\*нормите важат и за тест 2

**Eur.Ph.4. ( 2.9.20.) Механични онечиствания:  
видими частички**

“...Използва се проста процедура за визуална оценка на качеството на парентерални разтвори по отношение на видими частици..”

**Eur.Ph.4. ( 2.9.21.) Механични онечиствания:  
микроскопски метод**

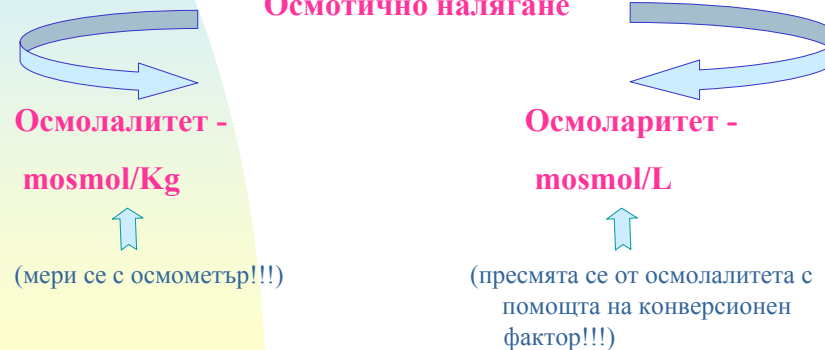
“..количествен метод за идентифициране на частици в разтвор и определяне на характеристиките им. Може да се получи указание за възможния източник на замърсяване...”

**Интерпретация** - където е възможно се идентифицира типа на частиците и характеристиките им. Ако е удачно се отчита и броя на откритите частици

**Осмоларитет**

Концентрация в човешка плазма е  $290 \times 10^{-3} \text{Mol}$  или **290 mosmol/L (285 - 310 mosmol/L)**

**Осмотично налягане**



Препоръчителни стойности за рН и осмоларитет, които минимизират или предпазват от увреждане венозните съдове

| Венозен съд  | Кръвен ток (mL/min) | Осмоларитет (mOsm/L) | рН на разтвора |
|--|---------------------|----------------------|----------------|
| Горна Vena cava                                    | 2000                | >900                 | < 5 или >9     |
| Субклавиална вена и/или проксимална аксиларна вена | 800                 | 500 - 900            | < 5 или >9     |
| Цефални и базилични вени в горната част на ръката  | 40 - 95             | < 500                | 5 - 9          |

**Венозно въвеждане на LVP  
Предимства**

- - Незабавен терапевтичен ефект - директно включване в кръвния ток
- - могат да се постигнат и поддържат желани кръвни концентрации (продължителна инфузия)
- - схемата на дозиране зависи от фармакокинетиката, разтворимостта, стабилността и скоростозависимата токсичност на ЛВ
- - прилагането може да се прекъсне ако се появи остра токсичност
- - венозният път предотвратява предозиране по невнимание ??

## Недостатъци

- - свързан е със сравнително високи разходи
- - Специални изисквания към отсъствие на механични частици
- - опасност от поява на токсични явления, поради бързото доставяне на ЛВ и високи серумни концентрации
- - ЛВ от разтвора може да премине в меките тъкани около вената - противоракови средства- местна болка и увреждане на тъкани
- - **съвместимост** ако се налага multiple IV chemotherapy
- ако се прилагат последователно - венозната система се промива
- ако трябва да се прилагат едновременно - отделни постановки

## Опаковки за инфузионни разтвори

### ➤ Стъклени еднодозни банки

**Номинален обем - 1000-ml, 500-ml, 250-ml, банките са градуирани**

**Реален обем - с около 3% по-голям**

**Банките са вакуумирани - необходимост от вкарване на въздух по някакъв механизъм, преди използване!!!**

### ➤ Пластмасови еднодозни торбички

**Произвеждат се от огъващи се или полутвърди пластмаси.**

**Не се налага вкарване на въздух, за да функционират!!!**

## ИНФУЗИОННИТЕ РАЗТВОРИ КАТО НОСИТЕЛИ

### Съвместимост и стабилност

### Защо са подходящи носители???

- намалява се дразненето на лекарството
- продължителна лекарствена терапия

### Кои са основните опасности???

- Съвместимост между компонентите
- Стабилност на лекарственото вещество
- Стриктно съблюдаване на асептичност
- Въвеждане на механични частици

## Съвместимост и стабилност

**Нестабилност** - “ явление, което се появява, когато LVP или LVP смес за венозно въвеждане се променят под влияние на условията на съхранение (например, време, светлина, температура, сорбция и др.) и се образуват разградни продукти ”

**Несъвместимост** - явление, което се появява при смесване с друг лекарствен продукт и е резултат на физикохимични взаимодействия (реакции) - лекарственото вещество се променя (напр. повишава се токсичността) или настъпват физични промени (промяна в разтворимостта и т.н) или се образуват нови химични съединения или комплекси....

**Следните течности за венозно приложение не могат да се смесват с други лекарствени вещества:**

- ✓ Кръв, плазма и др. кръвни продукти
- ✓ плазмени заместители
- ✓ протеинни хидролизати
- ✓ разтвори на аминокиселини
- ✓ разтвор на натриев бикарбонат
- ✓ маслени емулсии



## Проблеми и ограничения при приготвяне на смесени разтвори за I.V. приложение



## Разтвори на неелектролити

(например, дигоксин, фенитоин, бензодиазепини )

Тези ЛВ-а са обикновено малко разтворими във вода. Разтворителят е неводен *или*

водно-органичен (ко-солвентна среда).

разреждане с вода

!!! Опасност от утаяване !!!

## Адсорбционни взаимодействия на ЛВ с опаковката

Взаимодействия на неполярни, малко разтворими във вода ЛВ-а с пластмасови опаковки

**Пример** - нитроглицерин - разтворимост във вода - 0.1%  
взаимодейства с PVC - торбички, системи за iv инфузия. (Опаковка - стъклена; система за инфузия - неадсорбираща пластмаса)

Други ЛВ-а - витамин А ацетат, варфарин, метохекситал, тербуталин, лоразепам, инсулин

## Взаимодействия с антиоксиданти

Например, бисулфити реагират с: флуороурацил, тиамин хидрохлорид- неактивни продукти

## Други взаимодействия

**Двувалентни йони** - калциеви, магнезиеви + бикарбонатни, цитратни, фосфатни, - неразтворими комплекси. Бикарбонатът може да се разлага до  $\text{CO}_2$ - нежелани клинични ефекти

калциеви йони + тетрациклини- неразтворими комплекси, загуба на активност

**Фоторазградни реакции** - примери- амфотерицин В, цефамандол, хлорамфеникол, цис-платина, допамин, флуороурацил, фуросемид, изопротеренол, метронидазол, прометаизн, натриев хипохлорит, натриев нитропрусид, верапамил, витамин В комплекс, витамин К, леуковорин (необходимост от защита на системата, обвиване с алуфолио,напр.)

## Парентерални продукти, които изискват специално внимание и предпазни мерки при приготвянето

### Разтвори за парентерално хранене

създават висок риск от:

- бактериален растеж
- фармацевтични несъвместимости



- периодичен контрол на стерилността
- доказване на съвместимостта

## Цитостатици



При продължителна и невнимателна работа с тях могат да предизвикат рак !!!!!



Работи се в ламинар флоу бокс с вертикален ток и специална защита



Персоналът да работи на ротационен принцип и за кратко време



Бременни не трябва да се допускат до приготвяне на тези продукти

## Радиофармацевтични продукти

### Изискват:



специални условия за работа, подобни на тези с цитостатици + защита с оловен щит, както и



специални условия за съхранение

## Антибиотици



Невнимателна работа с тях може да предизвика:

алергични реакции - например, пеницилини



Поява на инфекции върху ръцете - предизвикани от нечувствителни бактерии и гъби



Препоръчва се да се работи в ламинар флоу шкаф с вертикално движение на въздуха и често измиване на ръцете

Осъществяването на *фармацевтични грижи* изисква професионални познания свързани с особеностите на пациента и със съответното лечение, а именно: фармакологични, познаване на пособията за втресъдово въвеждане и мястото на поставянето им, познания при приготвяне на лекарствените продукти (осмоларитет, рН, стабилност, съдържание на механични частици), доставящите системи и начина на общуване с пациента.

## Методи за инфузия

**Непрекъснатата капкова инфузия** - бавна инфузия по основната система за поддържане на терапевтично лекарствено ниво или за подаване на заместителни течности, електролити (IV течности, инфузионни разтвори)

**Инфузия с прекъсване** - ЛВ се прилага през специфични интервали - напр. Всеки 4-ти час

➡ - **директно инжектиране на съответна доза** - бързо се доставя малък обем от неразреден разтвор на ЛВ, за да се постигне незабавен ефект (спешност!!!) и терапевтичното серумно ниво

➡ - **инфузия с допълнителна система** - използва се система, която позволява контрол на обема, използва се за доставяне с прекъсване на малки количества от венозни разтвори вкл. и разтвори след разреждане на изходни концентрати

➡ - **“piggy back” метод** - използва се, когато лекарственият разтвор не може да се смеси с първичен, основен разтвор.

## Венозни системи

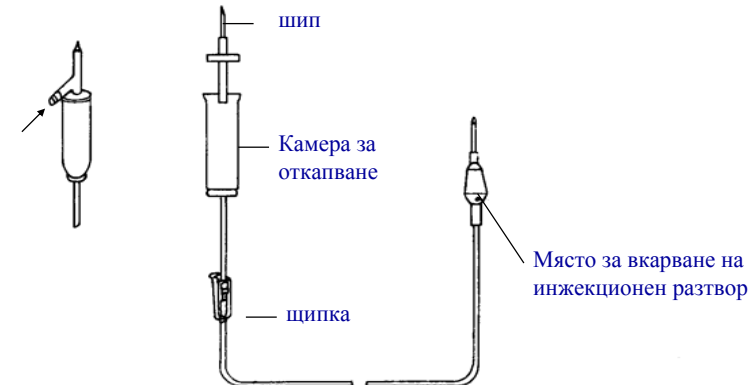
Задължително трябва да са:

**стерилни и апиrogenни.**

Основни части:

- ▶ - пластичен шип за пробждане на каучуковата запушалка или пластмасовата пломба на опаковката с инфузионния разтвор
- ▶ - камера за откапване за затваряне на въздух и за нагласяне и следене на скоростта на откапване
- ▶ - тръба от ПВХ (150 - 450 cm), която завършва с каучукова наставка - място за въвеждане на инжекционен разтвор, например. Върху тръбата има щипка за регулиране на скоростта на тока на течността
- ▶ - стъклените опаковки без въздушна тръбичка са снабдени с филтри за входящ въздух

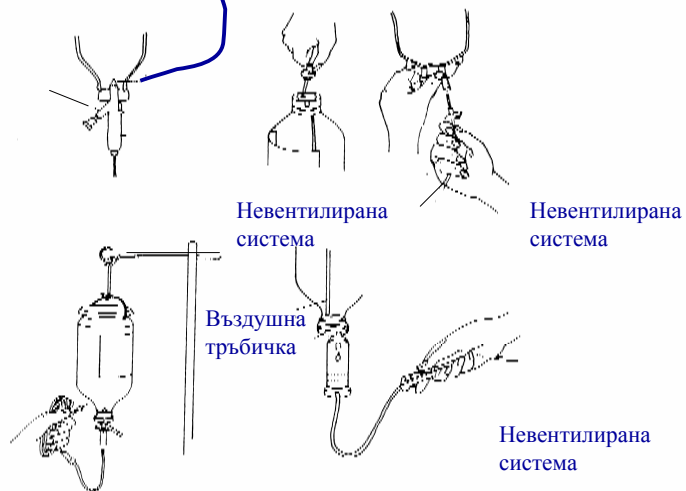
Въздушен  
отдушник



Части на основната система за I.V. вливане

Адаптер с шип

Вход за  
въздух



Система за венозно вливане

## Венозни техники

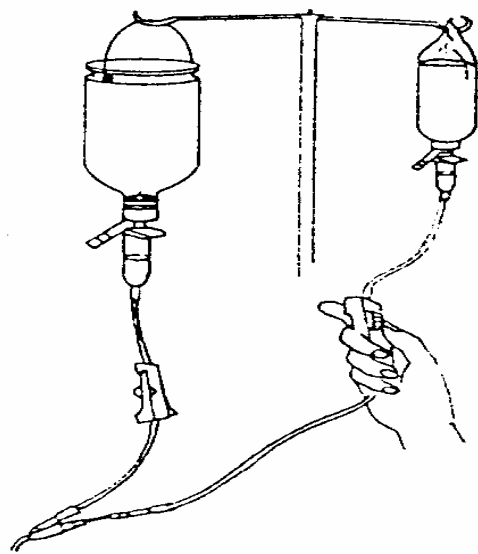
2

- **“Piggyback”** методът е капкова инфузия на втори, лекарствен разтвор като се използва първичната iv система; **при спряло подаване на първичния инфузионен разтвор!!!**



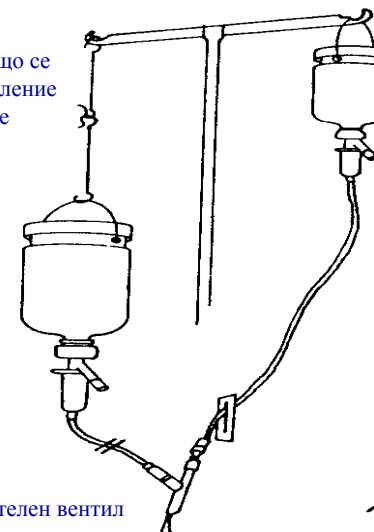
(**“Piggyback”** - лекарственият разтвор навлиза във вената “отгоре”, върху първичния инфузионен разтвор).

- Тази техника елиминира необходимостта от друга венопунктура
- създава възможност за разреждане на лекарствения продукт, което намалява дразненето.
- За повечето лекарствени разтвори, кръвните пикови концентрации се постигат бързо - за около 30 - 60 минути.



**“Piggyback” венозна система**

Удължаващо се приспособление за окачване



“Piggyback” (малка банка)

Спирателен вентил

Спирателен вентил

**“Piggyback” венозна система със спирателен вентил**

**Схема на системата**

“Piggyback” системата , която е с мини-банка, посредством игла се включва или към мястото на каучуковата наставка на първичната инфузионна система или в прикрепен към нея, Y-образен спирателен вентил.

Спирателният вентил автоматично спира подаването на първичния инфузионен разтвор респ. включва подаването на лекарствения разтвор от мини-банката, поради създаване на разлики в налягането - опаковката с инфузионния разтвор се поставя по-ниско от опаковката с лекарствения разтвор (виж схемата)

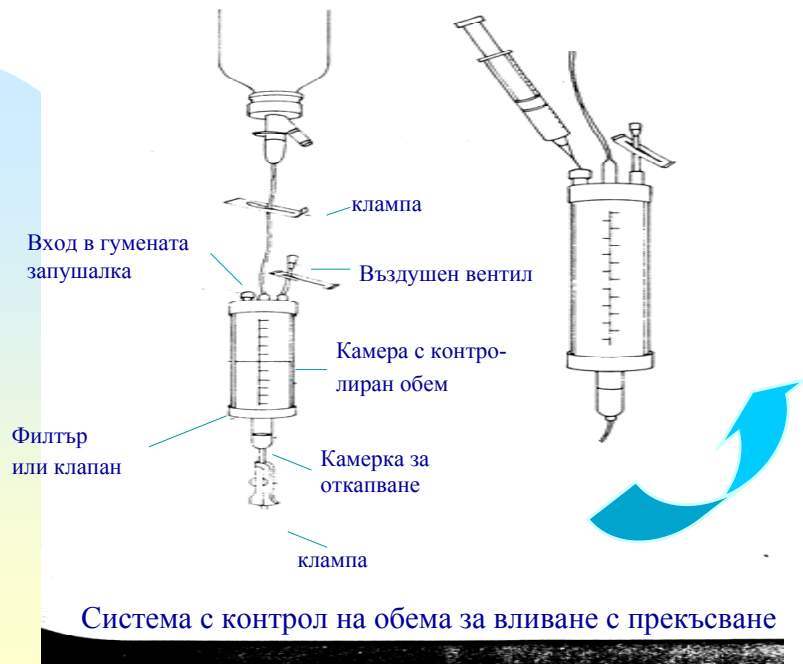
Тази техника използва банки или пластмасови торбички с вместимост 250 ml, които съдържат 50 или 100 ml 5%-ен разтвор на глюкоза или изотоничен разтвор на натриев хлорид. Към тях от стерилен флакон се прехвърля съответен лекарствен разтвор и се смесват.

По тази техника се въвеждат разтвори на антибиотици, антиеметици, антивирусни, **аналгетични вещества и химиотерапевтици.**

## Венозни системи, техники

### Спринцовки

Те са предназначени за прилагане на стерилни продукти чрез директен венозен “push” и чрез други постановки контролиращи инфузията. Спринцовките се приготвят с: **аналгетици, антиеметици, антибиотици, антиспазмодици и др.** ЛВ-а по съответно искане.



## Венозни системи, техники

### Контролирана от пациента аналгезия (РСА)

При този метод пациентът сам си доставя наркотични вещества. Методът позволява пациентът да си отпуска аналгетиците в зависи-мост от силата на болката. Методът осигурява по-дълготраен аналгетичен ефект и елиминира недостатъците на честото перорално въвеждане

**Химиотерапия** - използва се за да излекува, да облекчава и стабилизира злокачествени заболявания. Цитостатичните агенти са: антиметаболити, алкилиращи, антитуморни антибиотици, винка алкалоиди, подофилотоксини, антрацени и инхибитори на протеини. Всички продукти трябва да се приготвят във вертикален ламинарен флуиден шкаф при много стриктни асептични условия и при отрицателно налягане на въздуха.

## Парентерално хранене (TPN)

**Парентерално хранене** - това са парентерални хипертонични разтвори на протеини, мазнини, въглеhidрати, електролити, витамини и минерали. Въвеждат се венозно на пациенти, които не понасят тези вещества пер орално. Целта е да се поддържа или възстановява телесна маса или да се избегне или коригира недохранване.

### Видове парентерално хранене:

Неонатално парентерално хранене, педиатрично парентерално хранене, парентерално хранене на възрастни, ветеринарно парентерално хранене

## Тотално парентерално хранене (TPN)

**TPN** означава доставяне на организма чрез венозно вливане на необходимите му калории (концентрирани разтвори на захар), азот (разтвори на аминокиселини), хранителни елементи, витамини и др.

Оптимално усвояване на аминокиселини и стимулиране на тъканен растеж при съотношение **аминокиселини/ калории доставящи вещества 1 : 150**

### Нужда от електролити (индивидуална)

|                        |   |
|------------------------|---|
| натрий - 100 - 120 mEq | калций - 5 - 10 mEq   |
| калий - 80 - 120 mEq   | хлориди - 100 - 120 mEq<br>(Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> = 1:1) |
| магнезий - 8 - 16 mEq  | фосфати - 40 - 60 mEq   |

## М/В емулсии за IV приложение

| Component<br>(g/100 ml)      | Intralipid <sup>a</sup> |        | Liposyn II <sup>b</sup> |        | Infonutrol <sup>c</sup> | Lipofundin <sup>d</sup> | Lipihysan <sup>e</sup> |        |
|------------------------------|-------------------------|--------|-------------------------|--------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------|
|                              | 10%                     | 20%    | 10%                     | 20%    | 15%                     | 10%                     | 10%                    | 15%    |
| Soybean oil                  | 10                      | 20     | 5                       | 10     |                         |                         |                        |        |
| Safflower oil                |                         |        | 5                       | 10     |                         |                         |                        |        |
| Cottonseed oil               |                         |        |                         |        | 15                      | 10                      | 10                     | 15     |
| Egg phospholipids            | 1.2                     | 1.2    | 1.2                     | 1.2    |                         |                         |                        |        |
| Soybean phospholipids        |                         |        |                         |        | 1.2                     | 1.2                     |                        |        |
| Soybean lecithin             |                         |        |                         |        |                         |                         | 1.5                    | 2      |
| Glycerol                     | 2.25                    | 2.25   | 2.5                     | 2.5    |                         |                         |                        |        |
| Glucose                      |                         |        |                         |        | 4                       |                         |                        |        |
| Sorbitol                     |                         |        |                         |        |                         | 5                       | 5                      | 5      |
| Pluronic F-68                |                         |        |                         |        | 0.3                     |                         |                        |        |
| DL- $\alpha$ -Tocopherol     |                         |        |                         |        |                         |                         | 0.05                   | 0.05   |
| Water for injections q.s. ad | 100 ml                  | 100 ml | 100 ml                  | 100 ml | 100 ml                  | 100 ml                  | 100 ml                 | 100 ml |

<sup>a</sup>Kabi Vitrum A. G., Stockholm, Sweden.

<sup>b</sup>Abbott Laboratories, North Chicago, IL.

<sup>c</sup>Astra-Hewlett, Södertälje, Sweden.

<sup>d</sup>Braun, Melsungen, West Germany.

<sup>e</sup>Egic, L'Equilibre Biologique S. A., Loiret, France.

## Фармацевтични характеристики на някои емулсии (10%/20%)\* за парентерално хранене

| Емулсия     | pH(средно) | pH област | mOsmol/L* | Глицерол (%) |
|-------------|------------|-----------|-----------|--------------|
| Liposyn II  | 8.0/8.3    | 6.0 - 9.0 | 276/258   | 2.5          |
| Liposyn III | 8.3/8.3    | 6.0 - 9.0 | 284/292   | 2.5          |
| Intralipid  | 8.0/8.0    | 6.0 - 8.9 | 300/350   | 2.25         |

## Достъп до периферните вени и прилагане

- Венозното прилагане в периферните вени (...) е най-простият и безопасен венозен метод за провеждане на краткотрайна IV терапия (< 60 минути)

- ➡ - ЛВ-а не трябва да дразнят вените, разтворите да са изотонични
- ➡ - използват се специални игли

- midline peripheral intravenous catheters are inserted into antecubital vein  
Катетърът представлява пластмасова тръба, която минава през тялото, за да евакуира или за да се вливат през нея течности

- ➡ - с тях не могат да се въвеждат хипертонични разтвори
- ➡ - при около 10% от пациентите се появяват флебити
- ➡ - катетърът трябва да потиска появата на флебити и развитие на микроби

## Достъп до централните вени и прилагане

- Системите за достъп до централните вени могат да се използват за вземане на кръвни проби, но и за парентерално прилагане на ЛВ-а

- могат да се използват седмици или месец - удобство за пациента!!!

- обикновено при химиотерапия на ракови заболявания, парентерална антимикробна лекарствена терапия - ЛВ-а - антиеметици, парентерално хранене, аналгетици

## Кое рН поражява венозните клетки? рН един от най-значимите фактори за възникване на флебит!!!

Да не се забравя, че :

➡ Промяна с 1 рН единица означава 10 пъти промяна в концентрацията на  $[H^+]$

➡ рН на кръвта (физиологичното рН) е 7.35 - 7.45 ; рН 2.3 и 11 унищожават венозните ендотелни клетки !!!

Степента на клетъчно увреждане зависи от:

- ➡ - вида на тъканта
- ➡ - продължителността на въздействие на неблагоприятното, екстремно рН

Пример, фенитоин натрий (dilantin) приложен локално и парентерално



## Методи за компенсиране

1

### Буфериращ капацитет на кръвта

Физиологичното рН 7.35 - 7.45 на кръвта осигурява нормалното протичане на критичните метаболитни процеси.

рН извън тези граници се стабилизира от организма главно по 3 механизма:

➡ чрез буферните системи на кръвта - например, протеини, хемоглобин, бикарбонатна и фосфатна. когато се инфузират киселинни или базични разтвори, например, системата въглена киселина - бикарбонатни йони освобождава съответната слаба киселина или спрегната база, за да се поддържа рН близо до 7.4.

➡ респираторен контрол

➡ ренален контрол

} чрез серия от сложни процеси

## Методи за компенсиране

Ламинарно движение на инфузата в кръвния ток - течността се движи в слоеве, пластове, без флукутации и турбулентност. В началото, след напускане на катетъра, слой на инфузата се движи успоредно на кръвния ток, без да се смесва с него. Поради ламинарното движение на двата слоя, достигането на физиологично рН и на осмотично равновесие изисква по-дълго време.

**Локален ефект** на инфузата към върха на катетъра - дразнене на ендотелните венозни клетки, възникване на флебит. **Причина** - двата слоя се смесват, защото инфузатът забавя кръвния ток. Този ефект е особено силен при малките вени с ограничен кръвен ток.

**Повишаването на скоростта на инфузия, както и изборът на мястото на поставяне на катетъра** могат да редуцират рисковете от поява на флебит.

## Химични флебити ин виво

1



*Кои са критичните стойности, при които рискът става най-вероятен ???  
Отговорът се търси !!!*

## Химични флебити ин виво

**Факторите**, които повлияват появата на предизвикани от рН флебити са:

- - състав на инфузионния разтвор
- - разреждане на инфузионния разтвор
- - скорост на инфузия и кръвен ток
- - постановката за венозно вливане - тип, размер, материал
- - място, където е поставен върхът на катетъра
- - промени в поносимостта на пациента към разтвора за инфузия

**Изключения:** амфотерицин В, кладрибин, еритромицин, нафцилин, оксацилин, хемотерапевтици и др. **в изотонични, неутрални разтвори** за инфузия предизвикват флебит - вероятно, поради директно въздействие върху ендотелните клетки.

## Другите функции на рН

**За постигане на желаната:**

**Разтворимост** на лекарствените вещества - слаби [НА] или [В]

**Химическата стабилност** на лекарствените вещества и осигуряване на по-дълъг срок на годност- (лиофилизирани продукти!!)

## Технологични схеми на приготвяне на Парентерални лекарствени форми

Асептични условия на работа

Разтвори  
конц. Т(Об)/Об;  
номинален и реален обем

Разтваряне на  
ЛВ-а и ПВ-а

Нагласяване  
рН

филтруване

Асептично пълнене в едно-  
или многодозни опаковки

Стерилизация

карантина

Проверка на  
стерилност

опаковка

2

Парентерални суспензии

**Еднородност**  
**syringeability, injectability**

\* Гранулометрия на тв.  
фаза, кристален хабитус и  
др.

\* реология и вискозитет

\* дзета потенциал

\* омекряне и междуфазово  
напрежение

\* лекарство вещество

\* носител с консервант

\* омекрящ агент, ПАВ

\* ПВ за диспергиране

\* буфер или сол (ако е  
необходимо)

Парентерални суспензии

Технологични схеми за приготвяне

Диспергиране на твърдата фаза в стерилен носител,  
в който предварително са разтворени  
необходимите помощни вещества

*или*

*In situ* кристализация при смесване на  
предварително приготвени стерилни разтвори;  
отделяне на втория разтворител; промиване на  
утайката; довеждане до определения обем със  
стерилен носител

Пълнене във флакони

Стерилизация

## Емулсии

V/M за s.c.(тестове за алергенност)

M/V за i.m. инжектиране - депо действие

M/V венозни, за парентерално хранене

Технологична схема на приготвяне

- размер на маслените капчици !!!

- стабилност на емулсията !!!

## Прахове

за in situ приготвяне на парентерални ЛФ-и

### Технологична схема

#### Лиофилизация

Възможност за лиофилизация на разтвори в единични опаковки

или

#### Кристализация при асептични условия - за парентерални суспензии

**Проблеми** - стерилност, пълнене на флаконите

или

**Разпрашительно сушене** на лекарствени разтвори

**Проблеми** - стерилност !!!

### Лиофилизация - сушене чрез сублимация на вода

от замразен продукт при ниско налягане, до 100 микрометра Hg стълб и температури от -10°C до -40°C, т.е., р и t°-ра под тройната точка на водата. Остатъчна влага около 1%.

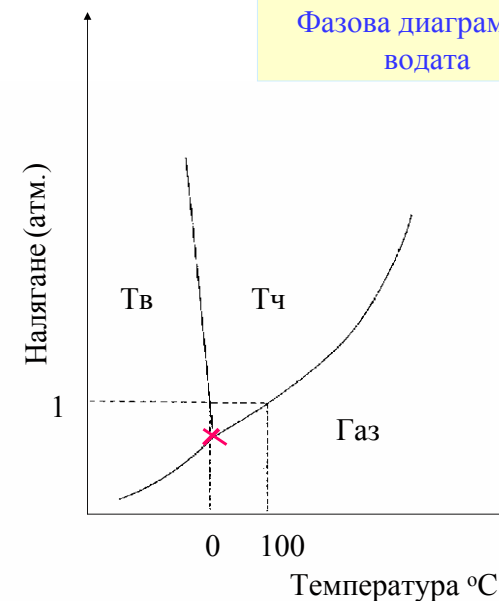
#### ✓ Предимства:

- \* водата се отстранява при ниски температури
- \* ако процесът се води рационално, прахът е с голяма специфична повърхност - разтваряне, диспергиране
- \* разтворите се пълнят в индивидуални опаковки и това става по-точно в сравнение с пълнене на прахове. По-малка опасност от замърсяване с механични частици от въздуха и потенциално кръстосано микробно замърсяване

#### Недостатъци

- \* някои протеини се разграждат независимо от протектори
- \* проблемна физична стабилност на аморфните прахове
- \* скъп метод

Фазова диаграма на водата

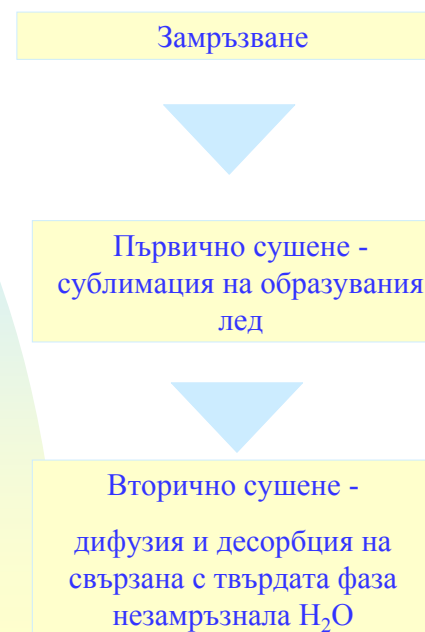
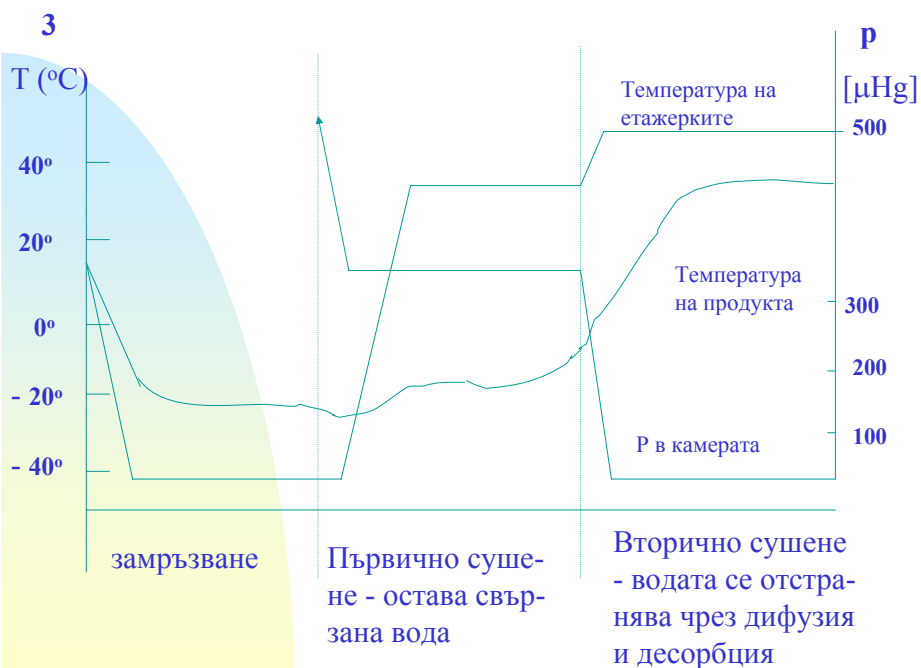


### Критични за качеството на лиофилизирания прах параметри

- \* възстановяване на химичната и биологична активности след разтваряне или диспергиране
- \* бързо и пълно разтваряне
- \* съответно подходящо съдържание на влага
- \* външен вид на лиофилизата

Разтворите в единични флакони с частично пъхната запушалка се поставят върху етажерки, от долната страна на които има тръби, за циркулация на различни агенти. Етапи на процеса:

1. Замразяване на водния продукт под евтектичната му  $t^{\circ}$ -ра (-35 - -45 $^{\circ}$ C) (циркулиращ по тръбите охлаждащ агент - фреон, амоняк, етиленгликол, най-често силиконово масло).
2. Създаване на вакуум (вакуум-помпа) под 0.1 тора (100 микрометра Hg), до  $p$  по-ниско от парното  $p$  на леда при съответната за продукта температура.
3. Загряване на циркулиращата течност и затопляне на етажерките при контролирани условия ( $t^{\circ}$ -ра на продукта, най-високата допустима).
4. **Сублимация на леда** върху предварително охладена повърхност за кондензиране (разположена или в същата камера или в друга кондензационна камера). **Започва при  $t^{\circ}$ -ра под тройната точка на водата.**



Движуща сила на процеса сублимация - парно р на леда

| Температура<br>(°C) | Парно налягане<br>(mmHg) |
|---------------------|--------------------------|
| -40                 | 0.096                    |
| -30                 | 0.286                    |
| -20                 | 0.776                    |
| -10                 | 1.950                    |
| 0                   | 4.579                    |

Лиофилизация и потенциални взаимодействия, които са неблагоприятни за качеството на лиофилизирания прах

**Евтектични взаимодействия - ЛВ, които кристализират при замръзване на разтвора им**

**Евтектична фаза - смес от кристали лед и кристали на компонент изкристализирал при замръзване на разтвора за лиофилизиране.** Аморфни остават, например, захарта, лактоза, малтоза, много полимери - декстран, желатина.



!!! За да се избегне стапяне при евтектичната температура Температурата на продукта трябва да се поддържа няколко градуса под евтектичната температура



Разтвореното вещество при замръзване остава аморфно -

$T_g'$  - температура на стъклен преход

Колапсова температура при лиофилизация - обикновено тя е под  $-30^{\circ}\text{C}$

Замръзналият концентрат е твърдо стъкло

Замръзналият концентрат е вискозна течност

$T_g'$

Замразеният концентрат тече и след сублимация на леда не образува микроструктура

От практическа гледна точка

Веществата, които по време на лиофилизация кристализират, се превръщат в лиофилизиран прахове с по-добри свойства, защото:

- почти цялото количество вода се превръща в лед, който сублимира бързо още във фазата на първичното сушене,
- по принцип *евтектичните температури* са по-високи от *колапсовите температури* - за органичните вещества, например, около  $-1^{\circ}\text{C}$  -  $-12^{\circ}\text{C}$ ,
- химичната и физична стабилност на кристалното вещество е по-добра в сравнение с неговата аморфна форма

## Производство на стерилни лекарствени продукти

1

**Принцип** - производството е обект на специални изисквания поради необходимостта да се сведат до минимум рисковете от микробно, пирогенно и с механични частички замърсяване .

1. Осъществява се в чисти зони, достъпа до които е през въздушни шлюзи. Поддържан стандарт за чистота и снабдени с въздух, който преминава през филтри с подходяща ефективност ( **HEPA- филтър** )
2. Различните операции се извършват в различни зони, но вътре в чистата зона.
- 2 категории производствени операции за: подлежащи на стерилизация и приготвяни асептично



**Принцип** - производството е обект на специални изисквания поради необходимостта да се сведат до минимум рисковете от микробно, пирогенно и с механични частички замърсяване .

CGMP - правила за добра производствена практика при изготвяне стратегията, плана на процеса за приготвяне на стерилни продукти:

- квалифициран, с опит персонал
- адекватни помещения
- подходяща апаратура, лесно почистваща се и стерилизираща
- адекватни мерки за минимизиране на биотоваара преди стерилизация
- валидиране на критичните производствени етапи
- наблюдение на околната среда и тестови процедури по време на производствения процес.



2

3. Чистите зони се класифицират в зависимост от характеристиките на околната среда респ. ниво на чистотата на въздуха. Всеки вид производствена операция изисква съответен вид зона на чистота. Изборът зависи и от това дали продуктът ще се подлага на стерилизация

**Зона А** - за операции с висок риск, например, пълнене, отваряне на ампули и банки, създаване на асептични свързвания и др.. Обикновено се създава в ламинар- флоу шкафове със скорост на въздуха  $0.45 \text{ m/s} \pm 20\%$ .

**Зона В** - за асептично приготвяне и пълнене, тя е фонотова среда за зона А.

**Зони С и D** - чисти зони за извършване на по-малко критични операции



Общ вид на шкаф с “ламинар флоу”

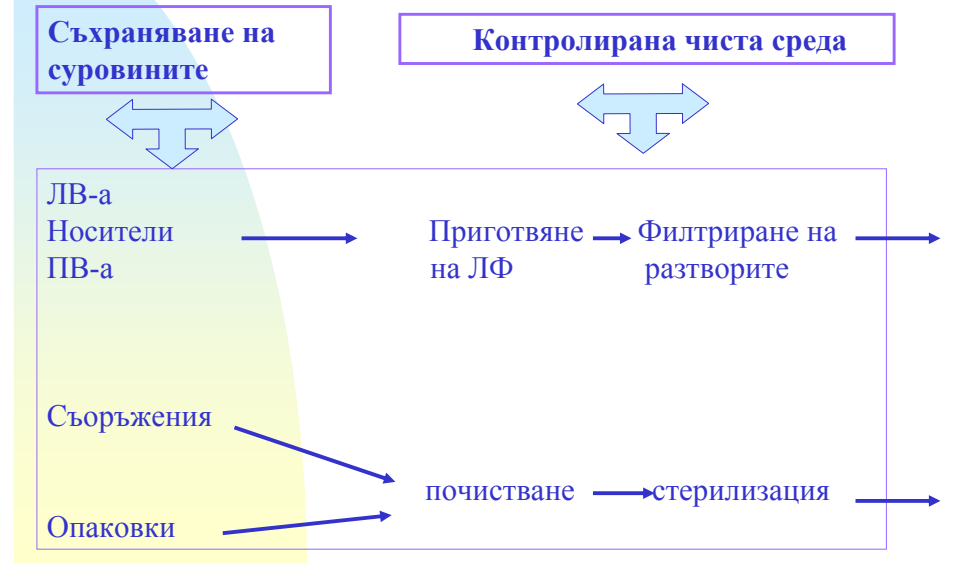
### Класификация на зоните на чистота в зависимост от броя на частиците във въздуха

3

| Зона | В отсъствие на персонал  |        | В присъствие на персонал |                | По USP Fed.St. и ISO |
|------|--|--------|--------------------------|----------------|----------------------|
|      | Максимален брой частици на m <sup>3</sup> равен или по-голям от: |        |                          |                |                      |
|      | 0.5 μm   | 5μm    | 0.5 μm                   | 5μm            |                      |
| A    | 3 500  | 0      | 3 500                    | 0              | (клас 100)           |
| B    | 3 500  | 0      | 350 000                  | 2 000          |                      |
| C    | 350 000  | 2 000  | 3 500 000                | 20 000         | (Клас 10 000)        |
| D    | 3 500 000  | 20 000 | Не е дефиниран           | Не е дефиниран | (Клас 1000 000)      |

### 1

Диаграма за движението на материалите и продуктите при производство на парентерални ЛФ-и



2

