

Injektálható gyógyszerhordozó rendszerek

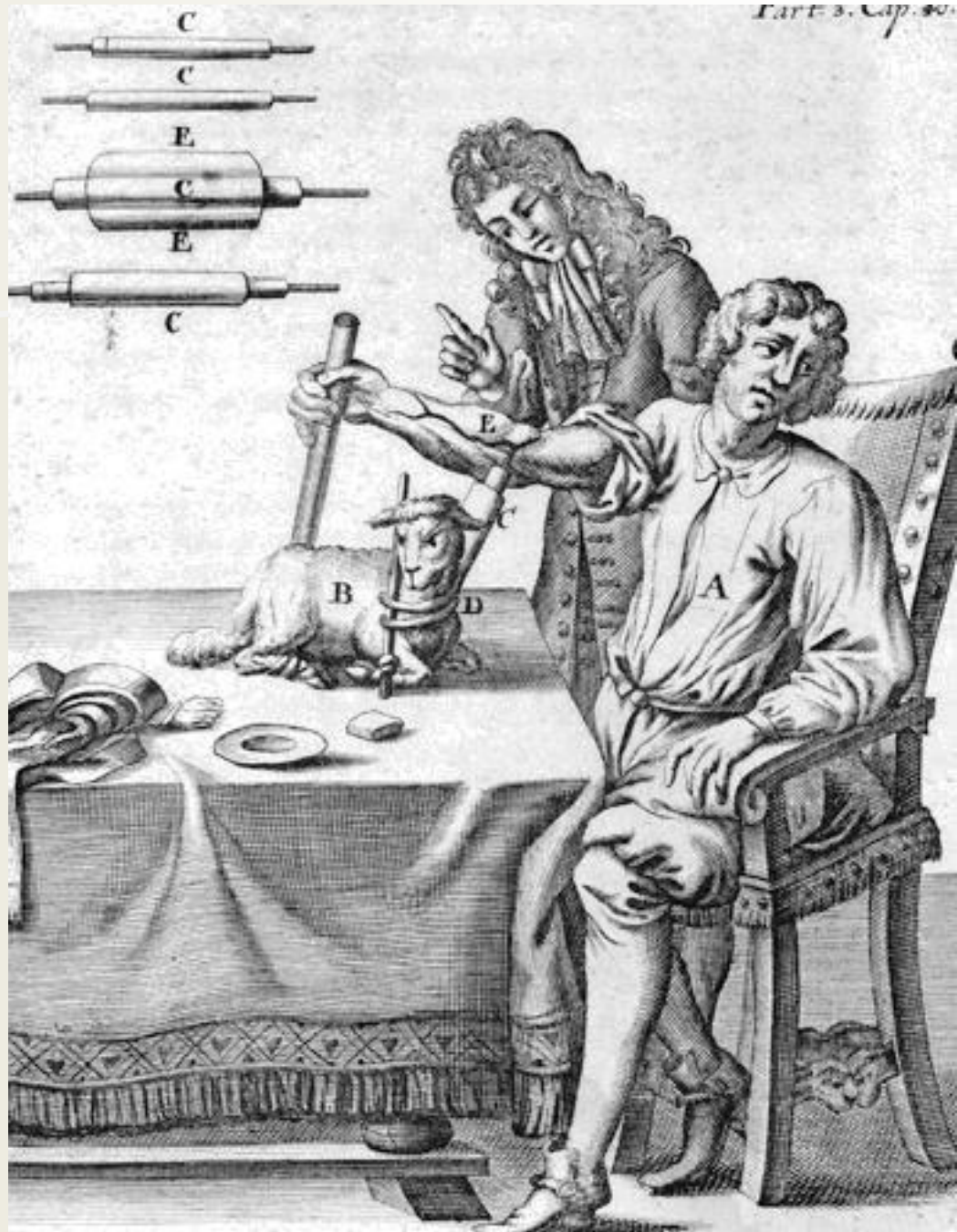


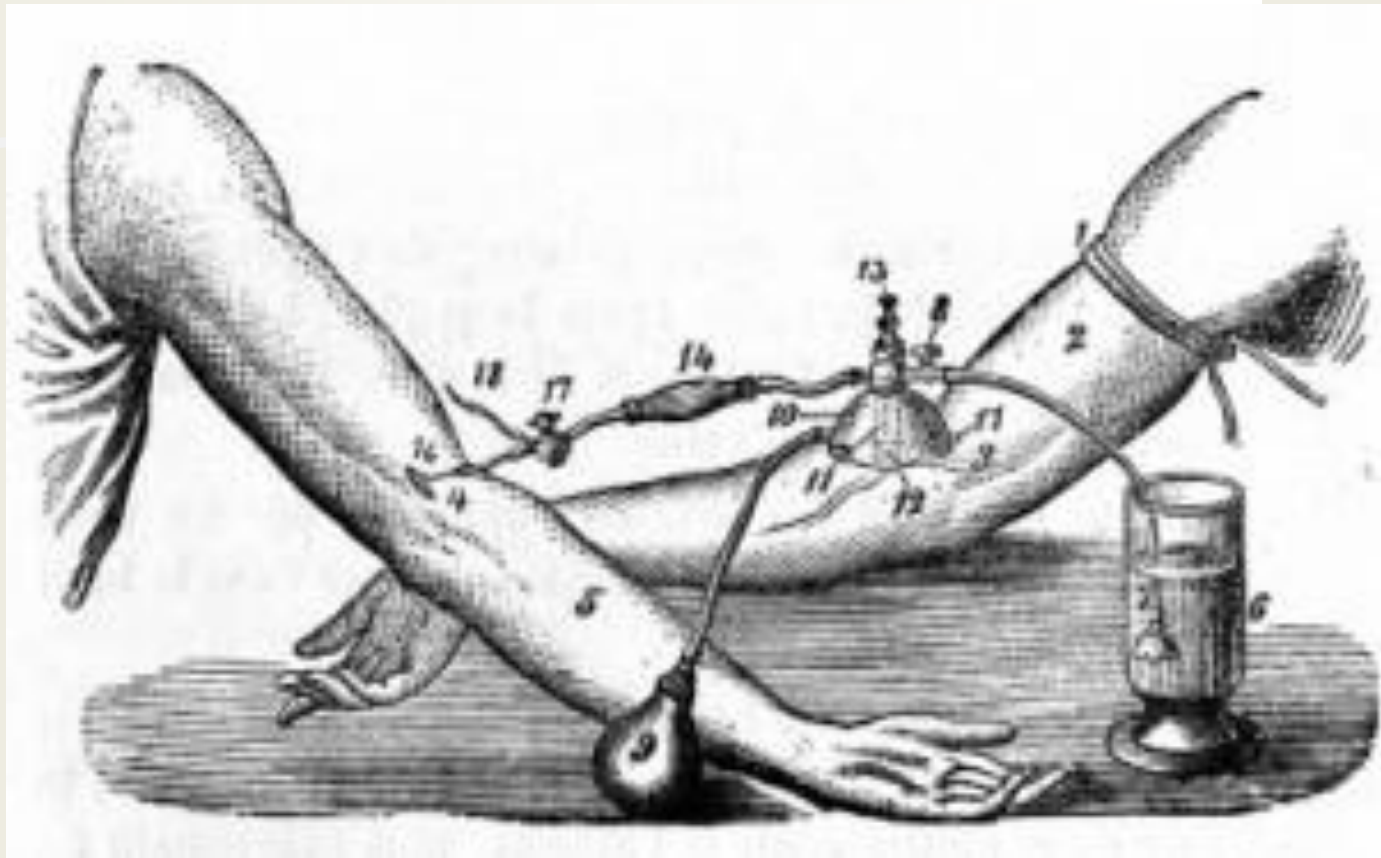
PTE GyTK

Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet









Történeti előzmények

1616	HARVEY	Vérkeringés felfedezése
1656	WREN	Kutyának vénás injekció (ópium kivonat)
1658	MAJOR	Embernek vénás injekció
1850-es é.	WORD, HUNTER	Szubkután injekció lehetőségei
1853	PRAVAZ	Injekciós fecskendő szerkesztése
1860	PASTEUR, LEUWENHOEK	Baktériumok felfedezése, kimutatása
1886	LIMOUSIN, FRIEDLANDER	Injekciós ampulla előállítása
1782-1896	SCHEELE, VICARIO	Gőzsterilizálás elmélete és gyakorlata
1900		I.v. tej adása kutyának
1911		i.v. glükóz – operáció után
1920		Emulgeált zsír – humán felhasználás
1950		Emulgeált zsír - kalóriapótlás

Történeti előzmények

1913		haemodialízis
1918	Zsigmondi-Bachmann	membránszűrő
1926		Radioaktív anyag i.v. – humán célra
1911		pirogenitás
1923		endotoxinok
1969		Limulus teszt
1940		tiszta tér technológia – HEPA szűrők
1961		Laminar flow - HEPA szűrők
1988		LAL-teszt validálási irányelvek (USA, FDA)

HEPA filter = high-efficiency particulate air filter),

ugyanis 99,97%-os hatékonysággal szűri ki 0.3 mikron nagyságig a por részecskéket

Injektálható gyógyszerkészítmények csoportosítása



- **Injekciók**
 - Infúziók
- Koncentrátumok injekciók és infúziók készítéséhez
- Porok, tabletták injekciók és infúziók készítéséhez
 - Injekciós gélek
 - Implantátumok
- Parenterális tápszerek
- Haemodializáló oldatok

Mikrobiológiai tisztaság

Ph.Hg.VIII.

„I.mikrobiológiai
tisztasági osztály”



Intravaszkulárisan adagolt gyógyszerformák definíciója

INJEKCIÓ

Parenterális felhasználásra szánt, ampullába vagy más e célra **megfelelő tartályba** töltött, általában **50 ml** mennyiséget meg nem haladó, **aszéptikusan** készült **steril oldatok**, kolloidoldatok, emulziók vagy szuszpenziók. Velük azonos elbírálás alá esnek az injekció céljára készített és közvetlenül felhasználás előtt alkalmas oldószerben feloldandó vagy diszpergálendő **porampullák**.

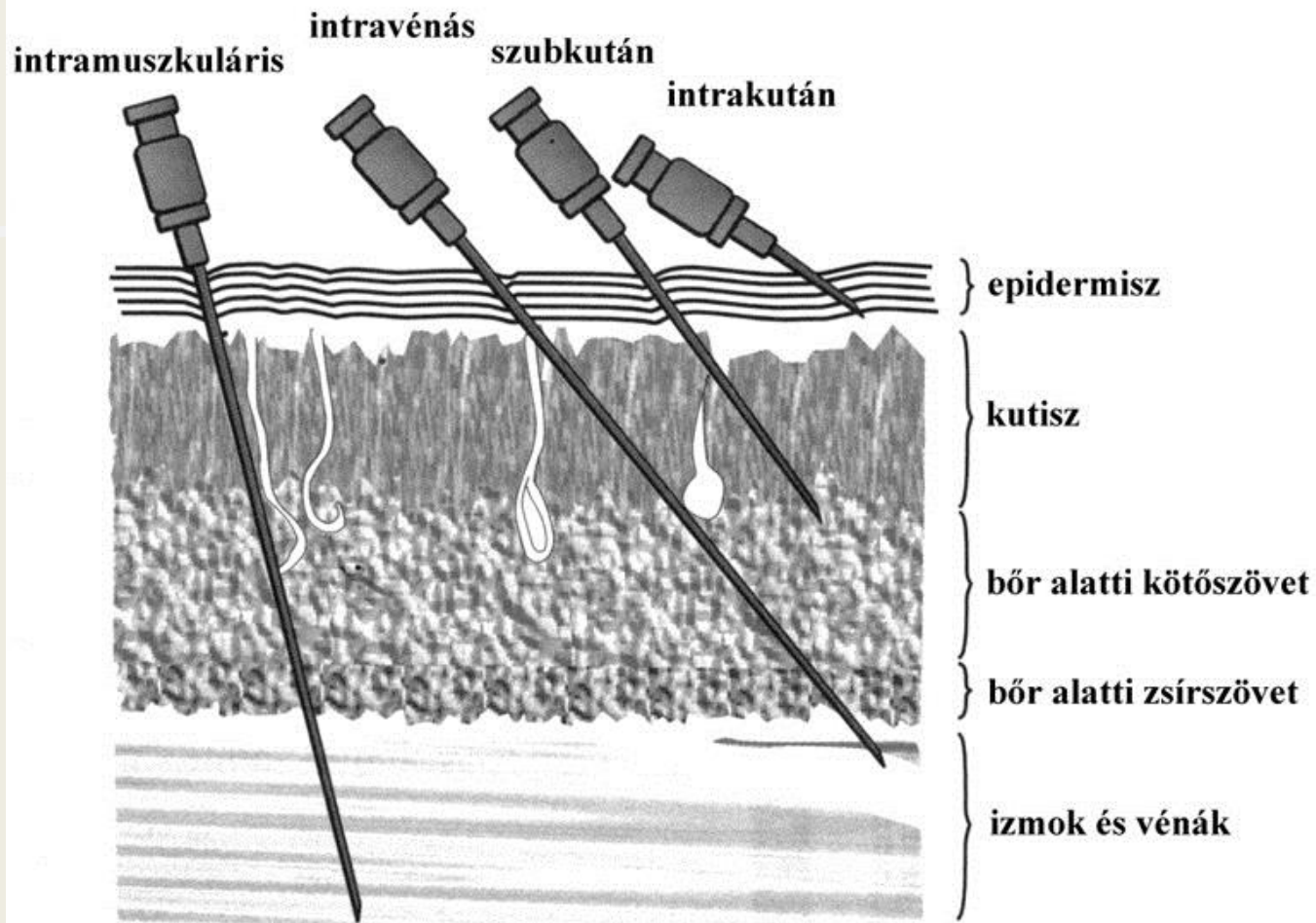
INFÚZIÓ

Parenterális felhasználásra szánt és e célra készült tartályokba töltött, lezárt, általában **50-100 ml mennyiséget meghaladó steril oldatok**, esetleg finom diszperzitású kolloidoldatok, o/v emulziók vagy infúzió készítéséhez töltött és lezárt, közvetlenül a felhasználás előtt feloldandó szilárdanyagok. Velük azonos elbírálás alá esnek a készítési és minőségi követelmények tekintetében a **peritoneális dializáló** oldatok, a **perfúziós** és a **vérkonzerváló** oldatok.

Injekciók és infúziók közti különbségek

Az injekciók és infúziók közötti különbségek

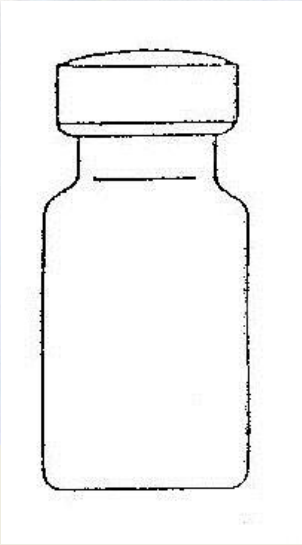
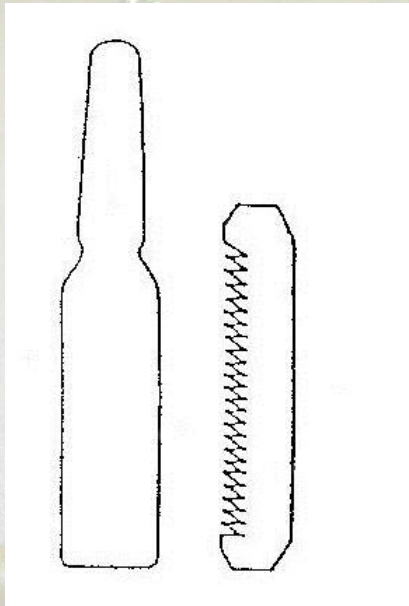
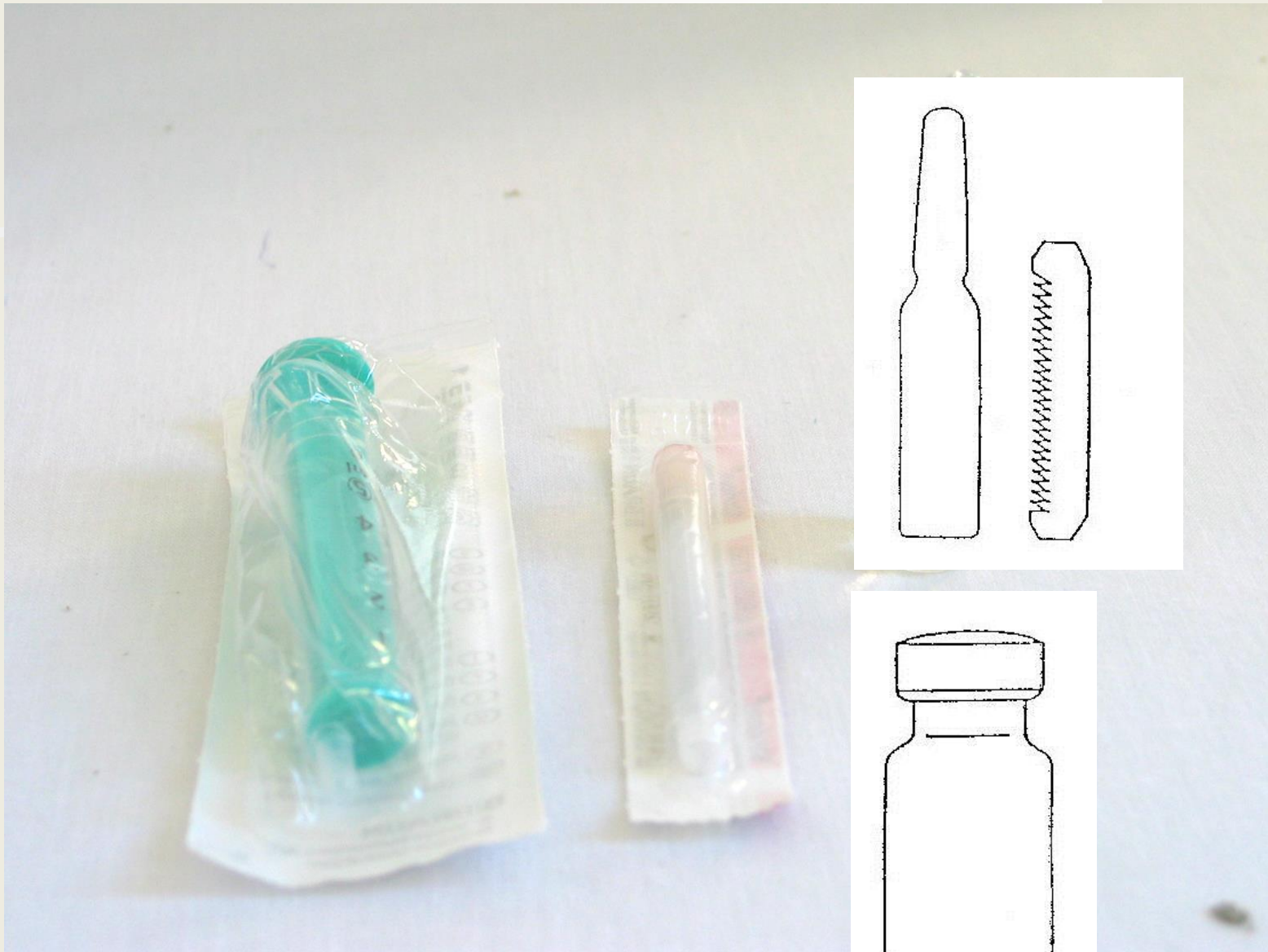
Szempont	Injekció	Infúzió
Feladat	Gyógyszerek parenterális alkalmazása	Víz, elektrolit-és plazmapótlás, parenterális táplálás,
Alkalmazás formája	Injekció	Infúzió
Alkalmazás eszköze	Injekciós fecskendő	Infúziós szerelék
Alkalmazott mennyiség	Ált. 20-30 ml	0,5 litertől több literig
Alkalmazás ideje	Max. 15-20 perc	Több óra
Oldószer	Víz, etanol, glicerin, propilénlikol, zsíros olajok, etil-	Csak injekciókhoz való víz
Izohidria	Törekvés, de gyakran nem érhető el	Megkövetelt, de van kivétel
Izotónia	Törekvés, de gyakran nem lehetséges	Megkövetelt, de van kivétel
Izoiónia	Jelentéktelen	Egyes infúzióknál célszerű és fontos
Kolloidozmotikus nyomás	Jelentéktelen	Plazmapótló infúzióknál fontos
Kiszerezés	Ampulla, ampulla-üveg, porampulla	Infúziós palack
Pirogén- és endotoxin mentesség	Meghatározott térf. felett megkövetelt	Feltétlenül megkövetelt
Fizikai-kémiai besorolás	Szuszpenzió is lehet	Mindig tiszta oldat - esetleg olyan o/v emulzió, amellyel szemben különleges
Alkalmazási mód	Gyakorlatilag csaknem minden testrészbe	Csak iv. és intraperitoneális (elvétve sc.)



Az injeciálás fontosabb módjai









Biztonsági tű és fecskendő



Biztonsági tű



Biztonsági tű



Biztonsági tű



www.erskinemedical.com

© Erskine Medical LLC. All Rights Reserved

Darázscsípés elleni injekció

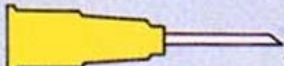


Inzulin toll

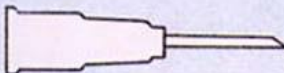




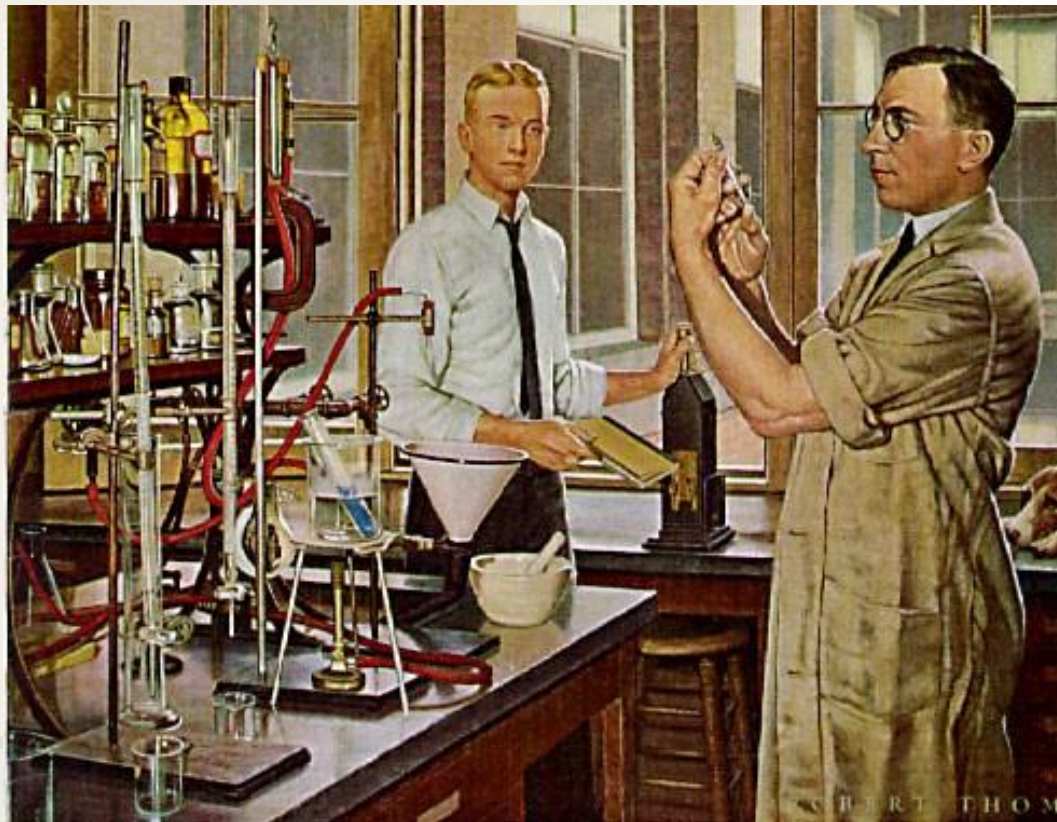
SPECIFICATION

COLOR CODE	GAUGE LENGTH	
	26G(0.45mm)	1 / 2" (13mm)



	17G(1.3mm)	1 1 / 2" (38mm)
---	------------	-----------------

Injekciók előállításának általános szempontjai



Az injekciók alkalmazásának előnyei:

Előnyei:

- **gyors** hatás
- injekcióval olyan gyógyszerek is hatást tudnak kifejteni, amelyek a gyomorban inaktiválódnak
- tervezhető, **irányítható a farmakon plazmaszintje**, aszerint, hogy az injekció beadása vénába, izomba, bőr alá stb. történik
- orális gyógyszerbevitelre képtelen betegeknek is adható
- speciális injekcióval **helyi hatás** is elérhető
- alkalmas injekció-formával és megfelelő alkalmazási móddal **depo-hatás** is elérhető

Hátránya:

- veszélyesség
- meglehetősen drága
- esetenként fájdalom, kellemetlen érzés, különösen izomba adott injekció után
- képzett személy - orvos, ápolónő - szükséges injekció alkalmazásához az esetek többségében

Injekciós készítmények felosztása

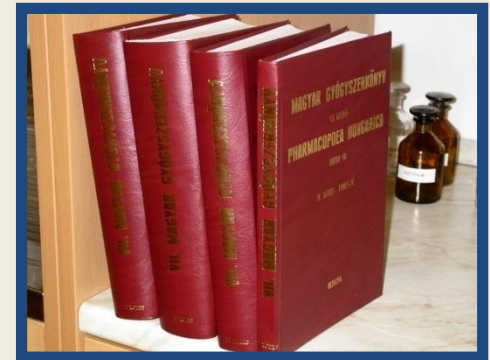
- oldatos
- emulziós
- szuszpenziós
- szilárd (kristályos)
 - liofilizátum
 - porampulla
 - tablettá



Injekciós készítmények előállításának általános szempontjai

Hatóanyag

- Injekciók és infúziók készítéséhez mikroorganizmus-szegény és pirogén- és endotoxin mentes anyagokat kell használni.
- A ható- és segédanyagok mikrobiológiai tisztasága olyan legyen, amely biztosítja, hogy az előállított készítmény az injekciókra vonatkozó mikrobiológiai tisztasági követelményeknek is megfelel.



Hatóanyag

- Teljes vizsgálattal kell ellenőrizni
- Kellő stabilitású alapanyagokból
 - az előállítás és eltartás során bomlást, vagy más nem kívánatos változást (oxidáció, hidrolízis, polimerizáció) ne szenvedjenek
- Terápiás értéke ne csökkenjen.



Segédanyagok

- A készítmények és hatóanyagaik fizikai és kémiai állandóságának biztosítására
- Csak a célra engedélyezett segédanyagok használhatók
- A segédanyagok mennyisége nem haladhatja meg a feltétlenül szükséges mennyiséget
- A szükséges koncentrációban nem lehetnek káros hatással

Oldószer

1, Aqua ad iniectabilia

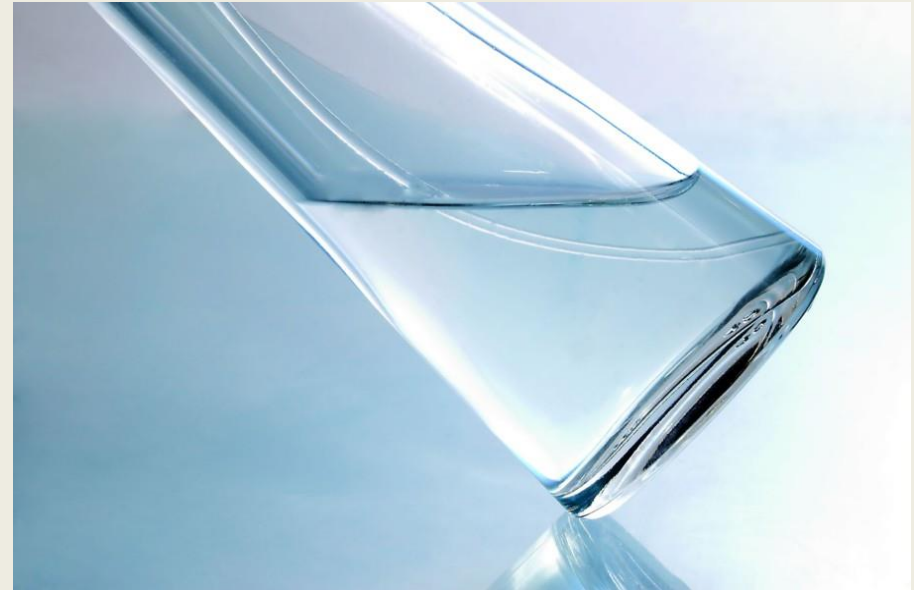
2, Nem vizes oldószer

■ Hidrofil

- alkoholok
- glicerin
- propilén-glikol
- PEG
- butilén-glikol
- benzil-alkohol

■ Lipofil

- növényi eredetű zsíros olajok (olívaolaj, szezámolaj vagy földimogyoró-olaj.)
- etil-oleát
- benzil-benzoát
- izopropil-mirisztát
- oleum neutrale



Segédanyagok

- hidrotróp (oldást elősegítő)
- izotonizáló
- felületaktív
- viszkozitást növelő
- antioxidáns
- puffer-rendszerek
- mikrobiológiai tartósítószer (15 ml alatt)

1. Oldékonyságnövelő segédanyagok

Molekuláris diszperz rendszert képező segédanyagok

Hatóanyag + segédanyag vízben oldódó adduktum

pl. aszkorbinsav	—————→	riboflavin
bórsav	—————→	kalcium-glükonát
dietilacetamid	—————→	barbiturát
karbamid	—————→	kinin
nátriumszalicilát	—————→	koffein, teobromin
nikotinamid	—————→	koffein, teofillin

Kolloid diszperz rendszert képző segédanyagok (szolubilizálószerrek)

2. A kémiai stabilitás segédanyagai

- A tárolási hőmérséklet csökkentése
- Az oxidációs potenciál beállítása
- Redox rendszerek alkalmazása (antioxidáns)
 - szerves kén származékok (nátrium-biszulfit, nátrium-piroszulfit)
 - szerves kén vegyületek (cisztein)
 - aszkorbinsav
- Az oxigén teljes kizárása (N_2 , CO_2 gáz)



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Iktatószám: OGYÉI/8813-3/2016

Ügyintéző: Digruber Beáta

Tárgy: forgalomból történő kivonás

~~XXXX~~Gyógyszergyár Zrt.

4042- Debrecen, Pallagi út 13.

Tel: 0652/515-100

H A T Á R O Z A T

A Gytv. 17. § (3) bekezdésében foglaltak alapján a

Vancomycin-Human 50 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x1g

OGYI-T-7807/03

elnevezésű gyógyszer **6710914** számú gyártási tételét

a forgalomból kivonom.

Indokolás

2016. február 02. napján az Ügyféltől az OGYÉI-be érkezett bejelentés szerint a Vancomycin-Human 50 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x1g elnevezésű gyógyszer 7230914 gyártási számú tételének néhány kiszerezési egységére vevői reklamáció érkezett. A panasz szerint az elkészített oldat rózsaszínesebb, mint a megszokott. A gyártói kivizsgálás alapján az eltérés oka az, hogy a liofilizálási eljárás során az injekciós üveg légterének öblítését nitrogén gáz helyett steril levegővel végezték, a vancomycin pedig érzékeny az oxigénre és a kifogásolt tétel a megengedettnél erősebb rózsaszín elszíneződést mutat. A kifogásolt tétel nincs Magyarországon forgalomban, viszont az eltérés a 2014.08.26. és 2014.09.12. között gyártott termékeket és sarzsokat is érintette, melyekről az Ügyfél tételesen nyilatkozott. Ugyan az elszíneződés valószínűsíthetően nem jelent kockázatot a betegekre nézve, mind a kifogásolt minta, mind az ellenminta vizsgálatainak eredményei a specifikációban meghatározott követelményeknek megfelelnek, az Ügyfél és a gyártóhely azonban javasolja az érintett gyártási tétel forgalomból történő kivonását.

3. Mikrobiológiai tartósítás segédanyagai

Tartósítószer	Alkalmazott koncentráció (%)
Metil-p-hidroxi-benzoát	0,08-0,1
Metil-p-hidroxi-benzoát + propil-p-hidroxi-benzoát	0,05-0,088 + 0,011-0,03
Triklór-izobutil-alkohol	0,1-0,6
Fenol	0,06-2,5
Trikrezol	0,1-0,4
Klórkrezol	0,1-0,2
Szerves higanyszármazékok (fenil-higany(II)-acetát, -borát, mertiolát)	0,0005-0,002-0,1
Metakrezol	0,1-0,3
Benzalkonium-klorid	0,005-0,02
Krezol	0,1-0,15

4. Fiziológiai megfeleléség biztosítása

- **Izotónia**

- NaCl, glükóz
- Az anizotóniás oldat fájdalmas, szövetelhalást okozhat

- **Izohidria**

- HCl, NaOH, NaHCO₃, pufferoldatok

- **Kolloidozmotikus megfeleléség**

Injekciók alkalmazási módjai

Megnevezés	Rövidítés	Megjegyzés
Intraartériás	ia.	Artériába vitt injekció, ritkán alkalmazzák
Intraartikuláris	-	Injekció az ízület üregeibe
Intragluteális	-	Injekció a farizomba (m. gluteus). Olajos oldatok alkalmazása. Depó hatás
Intrakardiális	-	Injekció a szívizomba, pl. szívmegállás esetén
Intrakután (intradermál endermál)	ic.	Injekció a bőr irharétegeibe, az epidermis és a bőr alatti kötőszövet közé. Diagnosztikai célból, helyi érzéstelenítők beadásánál
Intralumbális (intraspinális, intratekális, szubdurális, szubarachnoidális)	-	Injekció a gerincfolyadékba lumbánesztézia vagy gerincfolyadék vétele céljából
Intramuszkuláris	im.	Injekció az izomszövetbe. Vizes oldatok alkalmazásával viszonylag gyors abszorpció. Felnőtteknek: max. 100 ml

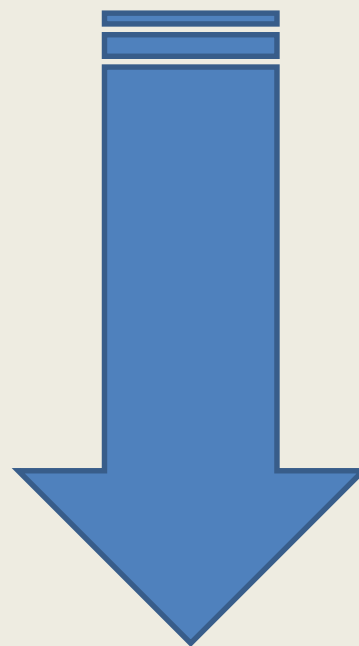
Injekciók alkalmazási módjai

Megnevezés	Rövidítés	Megjegyzés
Intranazális	-	Injekció az alsó orrkagyló nyálkahártyája alá
Intraneurális	-	Injekció az idegbe
Intraperitoneális	ip.	Injekció a hashártyán keresztül a hasüregbe, peritoneális dialízishez
Intrapleurális	-	Injekció mellhártyán keresztül a mellüregbe
Intraszternális	-	Injekció a szegycsontba (sternum)
Intravénás	iv.	Injekció a vénába. Az injekciók legfontosabb és leggyorsabb fajtája, mivel a gyógyszer direkt a vérbe jut
Perineurális	-	Injekció az idegek kötőszövetébe
Retrobulbáris	-	Injekció a szemgolyó mögé, a retrobulbáris térbe; max. 5ml
Szubkonjunktivális	-	Injekció a kötőhártya alá; 0,5-1 ml mennyiségben
Szubkután (hipodermális)	sc.	Injekció a bőr alá. Az abszorpció lassúbb, mint az im. injekciónál (infúziót is lehet ilyen úton bevinni ún. szubkután cseppinfúzió formájában)

A fizikai forma befolyása a hatásidőre

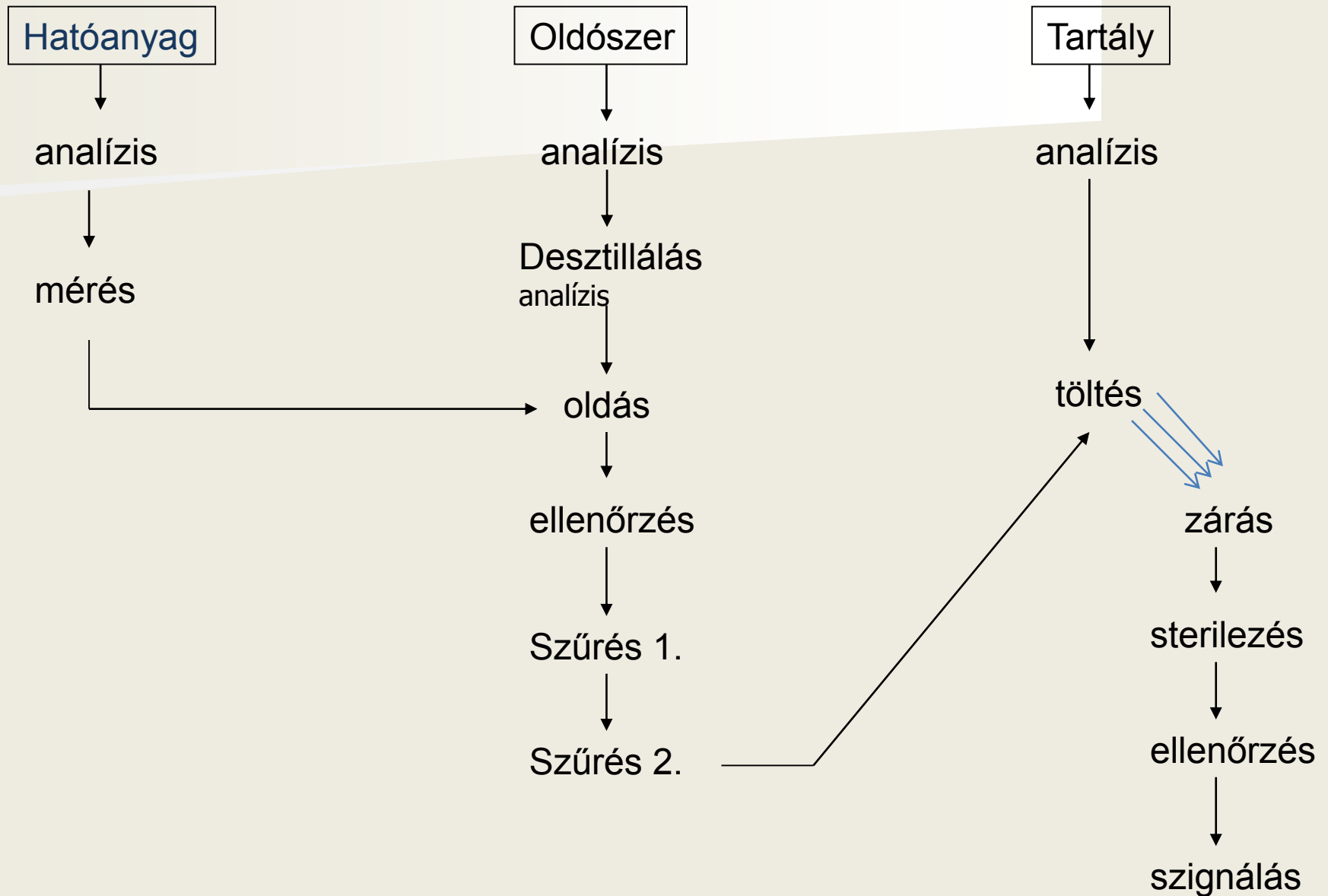
leggyorsabb felszabadulás

- vizes oldat
- vizes szuszpenzió
- olajos oldat
- o/v emulzió
- v/o emulzió
- olajos szuszpenzió



leglassúbb felszabadulás

Injekciók előállítása



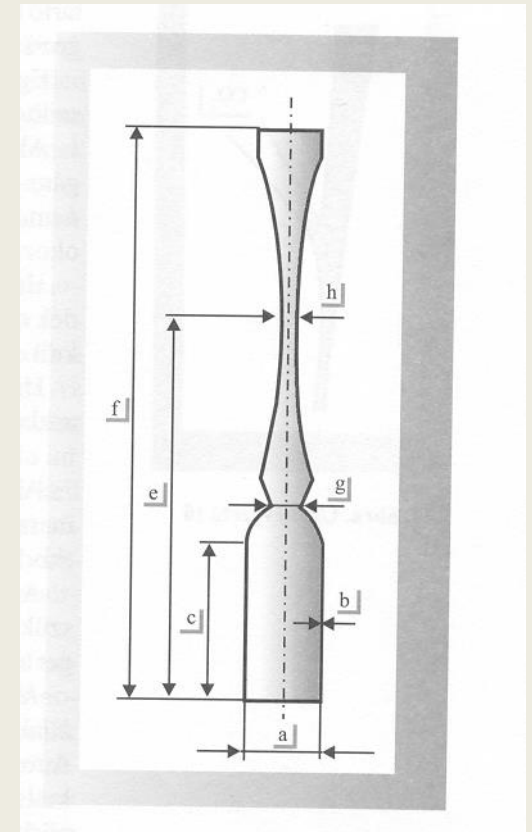
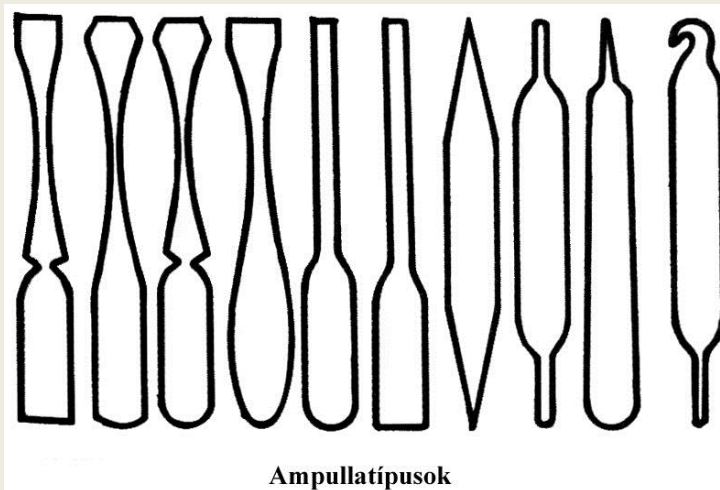
Előállítás és letöltés technológiája

1. Ampullák mosása
2. Ampullák szárítása, sterilezése
3. Injekciós oldat elkészítése
4. Injekciós oldat szűrése
5. Készítmény letöltése
6. Ampullák leforrasztása
7. Injekciók sterilezése
8. Ampullák zárási próbája
9. Az injekciós készítmények vizsgálata
10. Az ampullák szignálása



Tartályok

„Letöltésre csak a Gyógyszerkönyvnek megfelelő minőségű üveg, vagy műanyag tartály használható”



Normál ampulla

5. Készítmény letöltése

- ❑ injekciós fecskendővel és tűvel
 - ❑ bürettával és töltőtűvel
 - ❑ Hahn-pipettával
 - ❑ Cornwall fecskendővel
 - ❑ automatikus adagolású töltőkészülékkel.
-
- ❑ Az injekciók deklarált mennyiségének tényleges hasznosíthatóság a miatt az ampullákba a jelzettnél több oldatot kell tölteni (pl. 5 ml jelzésnél 5,3 ml-t, stb.). Az erre vonatkozó adatokat a Gyógyszerkönyv táblázatba foglalta.

K/4. táblázat

A jelzett mennyiség ml-ben	Az injekció tényleges térfogata ml-ben	
	Kis viszkozitású oldatok (50 mPa·s-ig)	Olajos oldatok, emulziók, szuszpenziók vagy viszkózus oldatok (50 mPa·s fölött)
0,5	0,6	0,65
1,0	1,1	1,2
2,0	2,2	2,3
5,0	5,3	5,5
10,0	10,5	10,7
20,0	20,6	20,9
20 ml fölött	+ 3%	+ 4%

Előállítás és letöltés technológiája

1. Ampullák mosása
2. Ampullák szárítása, sterilizációja
3. Injekciós oldat elkészítése
4. Injekciós oldat szűrése
5. Készítmény letöltése
6. Ampullák leforrasztása
7. Injekciók sterilizációja
8. Ampullák zárási próbája
9. Az injekciós készítmények vizsgálata
10. Az ampullák szignálása.



Ampulla forrasztás





PENICILLIN

5000 Florey Units

CAUTION: New Drug —
Limited by Federal law to investigational use.

MERCK & CO. Inc., RAHWAY, N. J.
Manufacturing Chemists

Fraisse's Ferruginous Comp. Ampoules
FRAISSE'S NEVROSTHENIC AMPOULES
Camphro-Salyl
QUININE-1000-BISMUTHATE
Hypotensive Drops







Injekciók vizsgálata



Gyógyszerforma-vizsgálat

1. Szín. Mechanikai szennyezések
2. Töltettérfogat
3. Homogenitás, rediszpergálhatóság
4. Olajos injekciók konzisztenciája
5. Szuszpenziós injekciók szemcsemérete
6. pH
7. Porampullák egyedi és átlagos töltetömege
8. Porampullák tartalmának oldódása, diszpergálhatósága
9. Injekciós oldatok készítésére való tabletták egyedi és átlagos tömege
10. Injekciós oldatok készítésére való tabletták oldhatósága

Gyógyszerforma-vizsgálat

1. Szín. Mechanikai szennyezések

- Az injekciós oldatok mindig tiszták legyenek, **ne** legyen látható bennük: *szálak, foszlányok, üvegszilánkok, vagy lebegő részecskék.*
- Színtelenek legyenek, vagy színük a megadott mértéknél ne legyen erősebb.
- Az egyes gyártási tételek ampulláiban lévő oldatok színintenzitása egy tételen belül a megadott színmérték határa alatt is azonos legyen.

Gyógyszerforma-vizsgálat

■ Szín

1. Egész ampulla összehasonlítása a szín-mértékoldattal
2. 5,0 ml-t vizsgálunk, a szín-mértékoldatból 5,0 ml-el összehasonlítva

Gyógyszerforma-vizsgálat

- Mechanikai szennyezések, szabad szemmel látható részecskék vizsgálata (Ph. Hg. VIII.)
 1. elsötétített helyen matt fekete háttér előtt, Ph. Hg. VIII-ban definiált fényességű izzólámpát használva
 2. többször átforgatva, oldalfényben, és áteső fényben 5 másodpercen át kb- 30 cm távolságról

Gyógyszerforma-vizsgálat

- Szabad szemmel nem látható részecskék vizsgálata (Ph. Hg. VIII.)
- Fényszóráson alapuló részecskeszámlálás (Zetasizer)
- Membránszűrés és mikroszkópos részecskeszámlálás

Gyógyszerforma-vizsgálat

1. Szín. Mechanikai szennyezések
2. Töltettérfogat
3. Homogenitás, rediszpergálhatóság
4. Szuszpenziós injekciók szemcsemérete
5. pH
6. Porampullák egyedi és átlagos töltetömege
7. Porampullák tartalmának oldódása, diszpergálhatósága
8. Injekciós oldatok készítésére való tabletták egyedi és átlagos tömege
9. Injekciós oldatok készítésére való tabletták oldhatósága

Injekciók töltettérfogata

Kivehető térfogat vizsgálata (Ph. Hg. VIII.)

Az egyes ampullákból a vizsgálat szerint kivehető oldatnak a térfogata egyetlen ampulla esetében *sem lehet kevesebb* a jelzett térfogatnál.

Injekciók töltettérfogata

Jelzett térfogat ml- ben	A vizsgálandó ampullák száma
0,5	5
1,0	5
2,0	5
3,0	5
5	3
10	1
20	1
50	1

4. Szuszpenziós injekciók szemcsemérete

- A szuszpendált részecskék
 - 80%-a 5-30 μm , illetve
 - 20%-a maximum 80 μm nagyságú lehet.

Gyógyszerforma-vizsgálat

1. Szín. Mechanikai szennyezések
2. Töltettérfogat
3. Homogenitás, rediszpergálhatóság
4. Szuszpenziós injekciók szemcsemérete
5. pH (3-8)
6. Porampullák egyedi és átlagos töltöttömege
7. Porampullák tartalmának oldódása, diszpergálhatósága
8. Injekciós oldatok készítésére való tabletták egyedi és átlagos tömege
9. Injekciós oldatok készítésére való tabletták oldhatósága

Gyógyszerforma-vizsgálat

1. Szín. Mechanikai szennyezések
2. Töltettérfogat
3. Homogenitás, rediszpergálhatóság
4. Szuszpenziós injekciók szemcsemérete
5. pH
6. Porampullák egyedi és átlagos töltöttömege
7. Porampullák tartalmának oldódása, diszpergálhatósága
8. Injekciós oldatok készítésére való tabletták egyedi és átlagos tömege
9. Injekciós oldatok készítésére való tabletták oldhatósága

Porampullák tartalmának oldódása, diszpergálhatósága

- egynemű legyen
- a kriozikkált anyag ne legyen zsugorodott
- tartalma az előírt oldószerben maradék nélkül és tisztán oldódjék, vagy szuszpenziós készítmény esetében egyenletesen diszpergálódjék.
- Az oldószerrel elkészített oldatot, ill. szuszpenziót értelemszerűen az injekciós oldatokkal, ill. szuszpenziókkal azonos módon vizsgáljuk.

Porampullák, tabletták egyedi és átlagos töltetömege

Jelzett vagy átlagos töltetömeg mg-ban	Megtűrt eltérés %-ban
≤ 80	± 10
81-250	$\pm 7,5$
≥ 250	± 5

Porampullák, krioszikkátumok, tabletták

- Krioszikkátumok
 - előállítása: fagyasztásos szárítással, kriodehidrálással
 - habampullák
- A krioszikkált anyag nem lehet zsugorodott; rázogatás közben 3 percen belül maradék nélkül és tisztán kell oldódnia az előírt oldószerben.

Összetétel-vizsgálat

- Azonossági vizsgálat
- Tisztasági vizsgálat
 - Porampullák víztartalma 1,0%-nál több nem lehet.
 - Mikrobiológiai tisztaság Az injekciók sterilek legyenek.
 - Pirogén és endotoxin anyagok
 - 15 ml-t meghaladó mennyiség
 - előírások kifejezetten utasítást adnak
 - hatóanyaga(i) magas lázat válthat
- Tartalmi meghatározás
 - Hatóanyag-tartalom

Köszönöm a figyelmet!