

Injektálható gyógyszerhordozó rendszerek



PTE GyTK

Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet



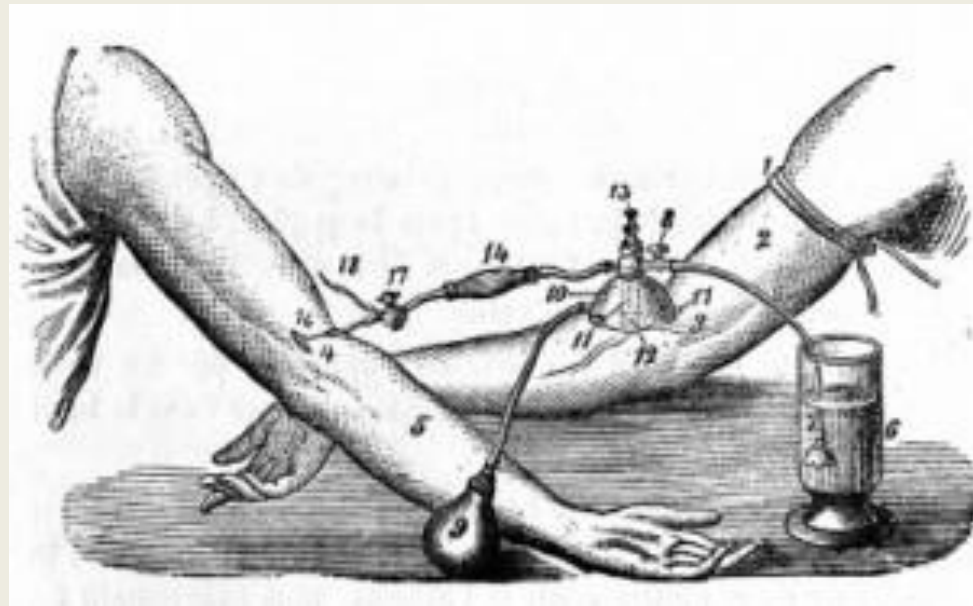
A **méhméreg**, az orvoslásban apitoxin, a méhek által termelt méreg. Több anyag, köztük fehérjék keveréke, ami helyi gyulladást okoz, és véralvadásgátló hatású. Egy házi méh egy csípéssel 0,1 mg méhmérget juttat a sebbe.



Amellett, hogy a skorpió mérge halálos, rendkívül értékes, a benne található alkotóelemek miatt. Ilyen például a **klorotoxin**, amely segít az agysejtekben és a gerincben lévő rákos sejtek konkrét helyének és méretének meghatározásában. De a skorpiók segítettek már a maláriával fertőzött szúnyogok és a csontbeteg patkányok meggyógyításában is.







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

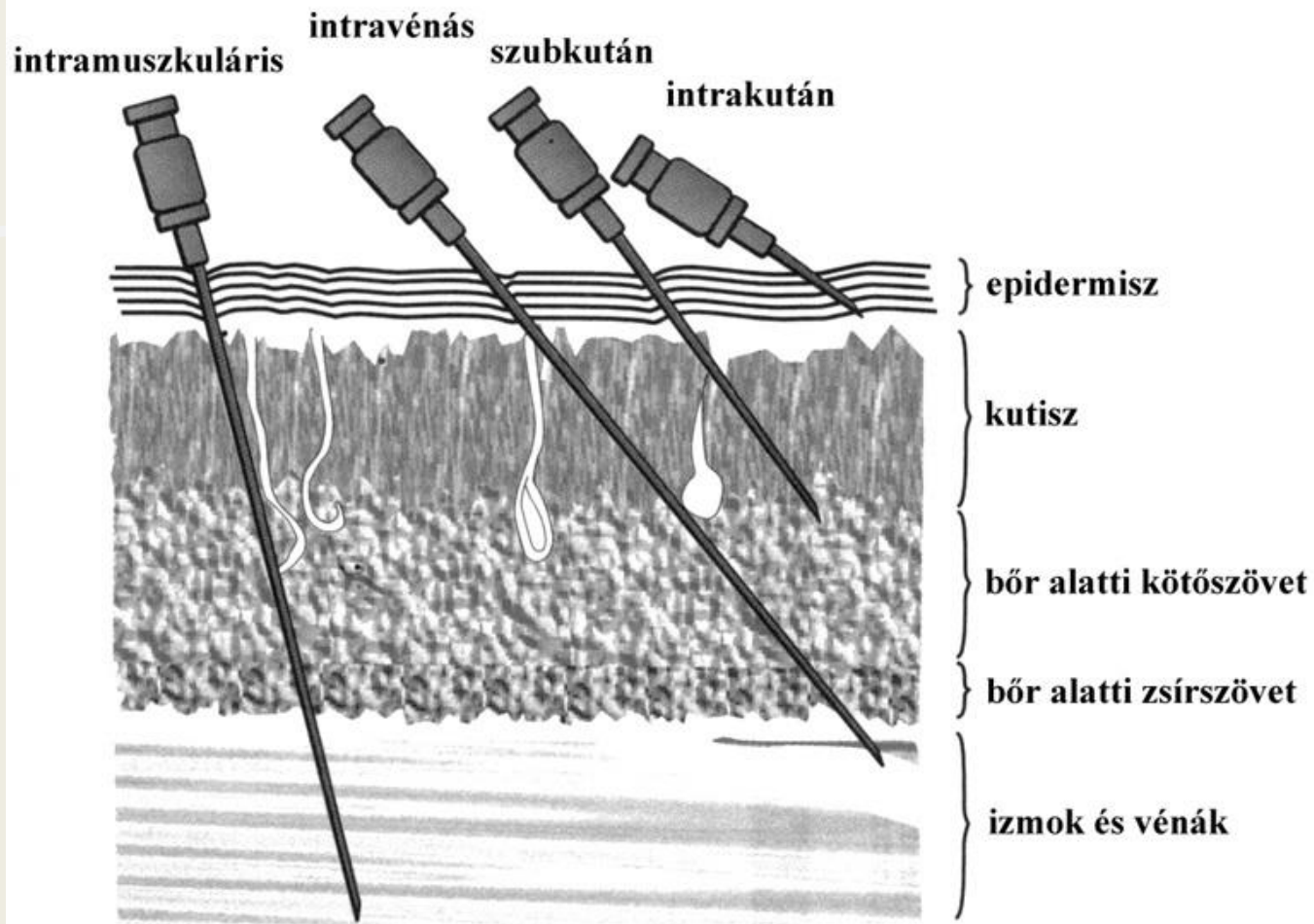
Parenterális felhasználásra szánt, ampullába vagy más e célra **megfelelő tartályba** töltött, általában **50 ml** mennyiséget **meg nem haladó, aseptikusan** készült **steril oldatok, kolloidoldatok, emulziók vagy szuszpenziók**. Velük azonos elbírálás alá esnek az injekció céljára készített és közvetlenül 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, propilénglikol, 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 (elvértve sc.) |



Az injeciálás fontosabb módjai







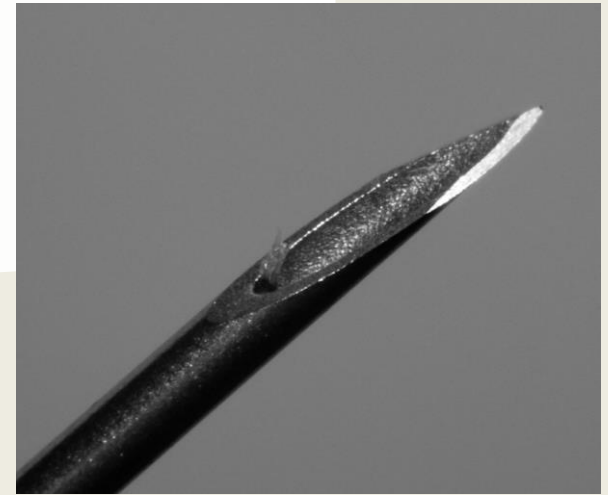


Darázscsípés elleni injekció



Inzulin toll





Egy új injekciós tű



Egyszeri használat után

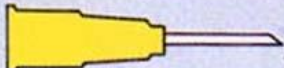


Kétszeri használat után

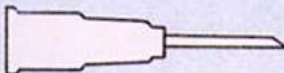


6 alkalom után

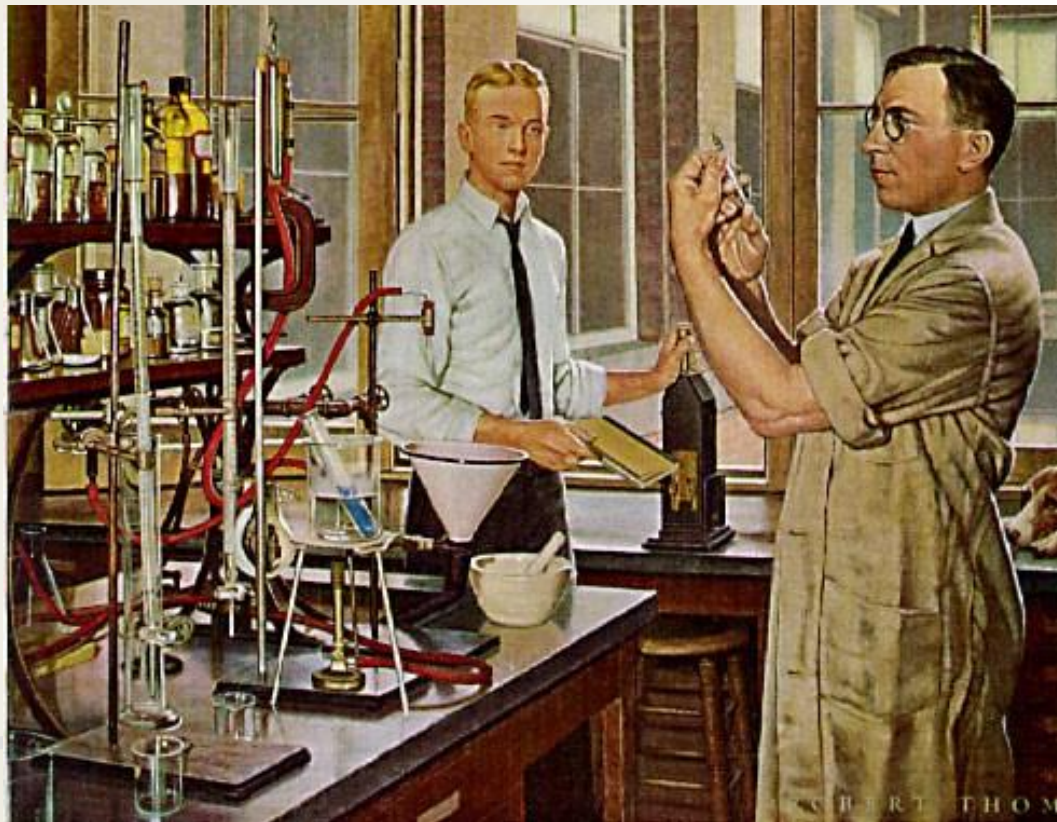
SPECIFICATION

| 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

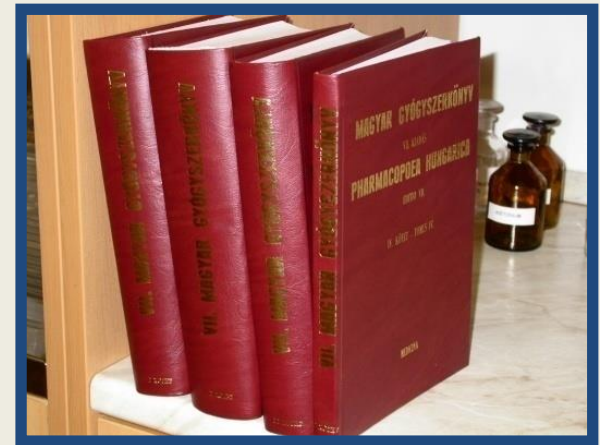
- oldatos
- emulziós
- szuszpenziós
- szilárd
 - mikrokristályos
 - liofilizátum
 - por
 - tablettá



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

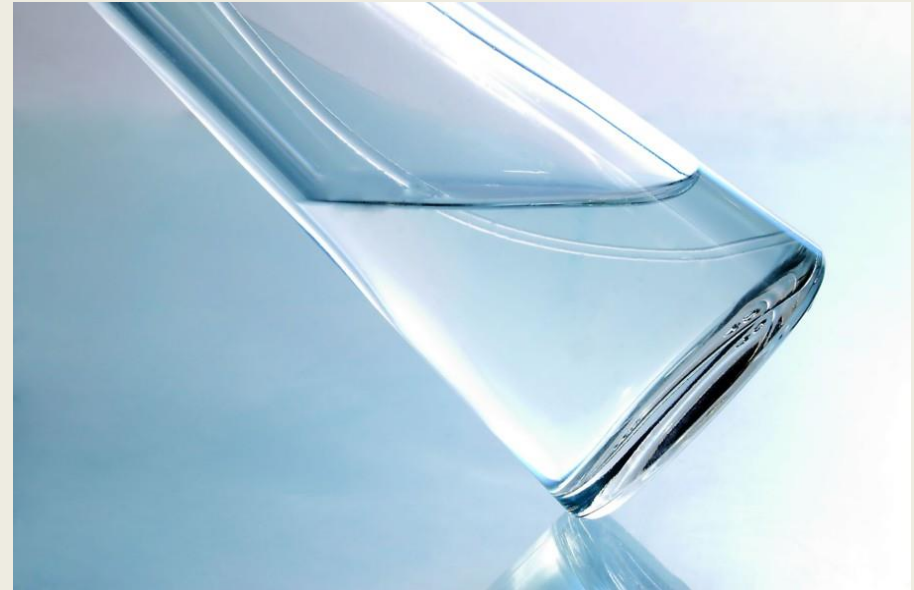
2, Nem vizes oldószer

■ 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 elősegítése

- 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

Gyógyszergyár Zrt.

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 vizsgálatának 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 lumbálanesztézia vagy gerincfolyadék vétele céljából |
| Intramuskuláris | im. | Injekció az izomszövetbe. Vizes oldatok alkalmazásával viszonylag gyors abszorpció. Felnőtteknek: max. 100 ml |

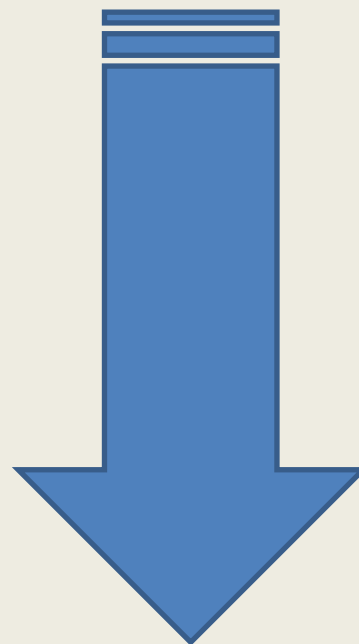
Injekciók alkalmazási módjai

| 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

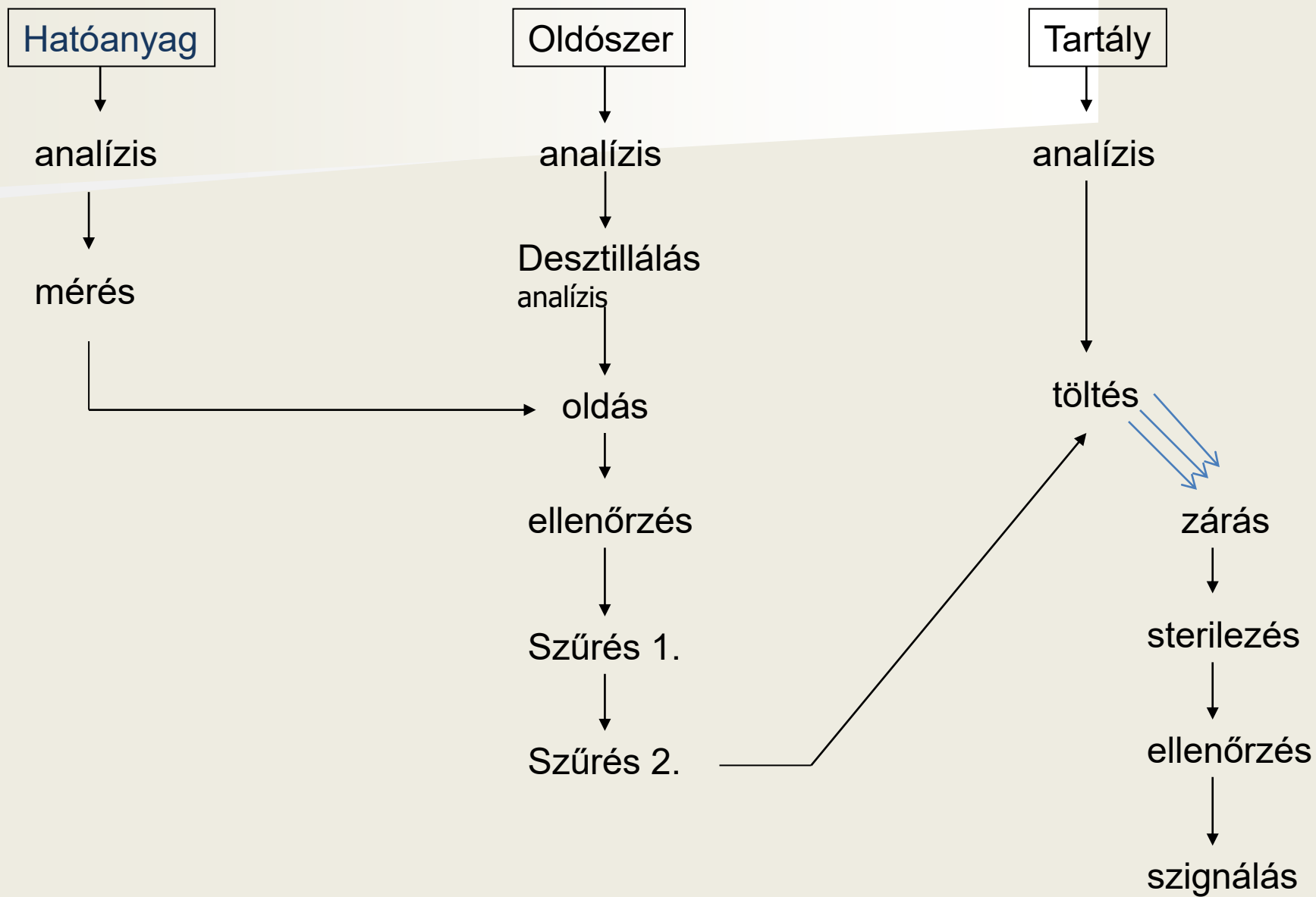
leggyorsabb felszabadulás

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



leglassúbb felszabadulás

Injekciók előállítása



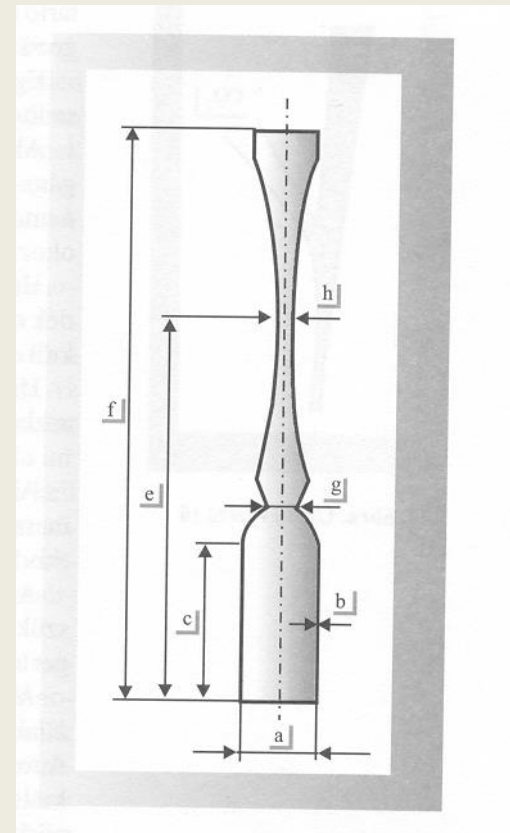
Előállítás és letöltés technológiája

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



Tartályok

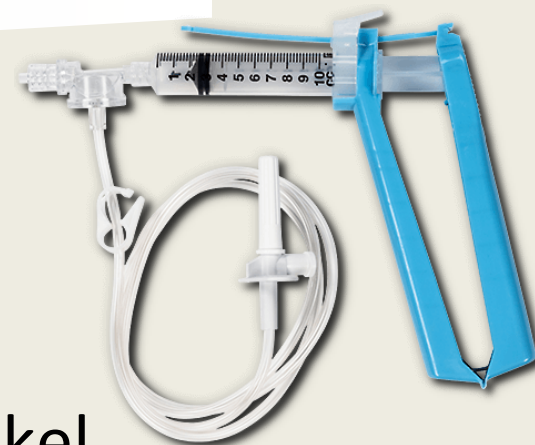
„Letöltésre csak a Gyógyszerkönyvnek megfelelő minőségű üveg, vagy műanyag tartály használható”



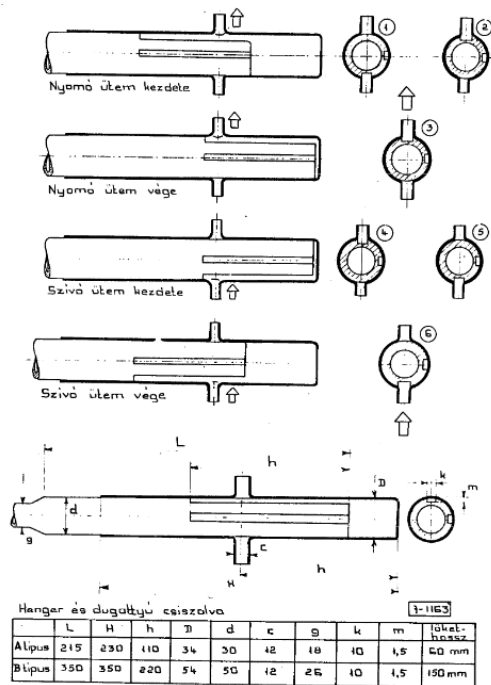
Normál ampulla

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.



5. Készítmény letöltése

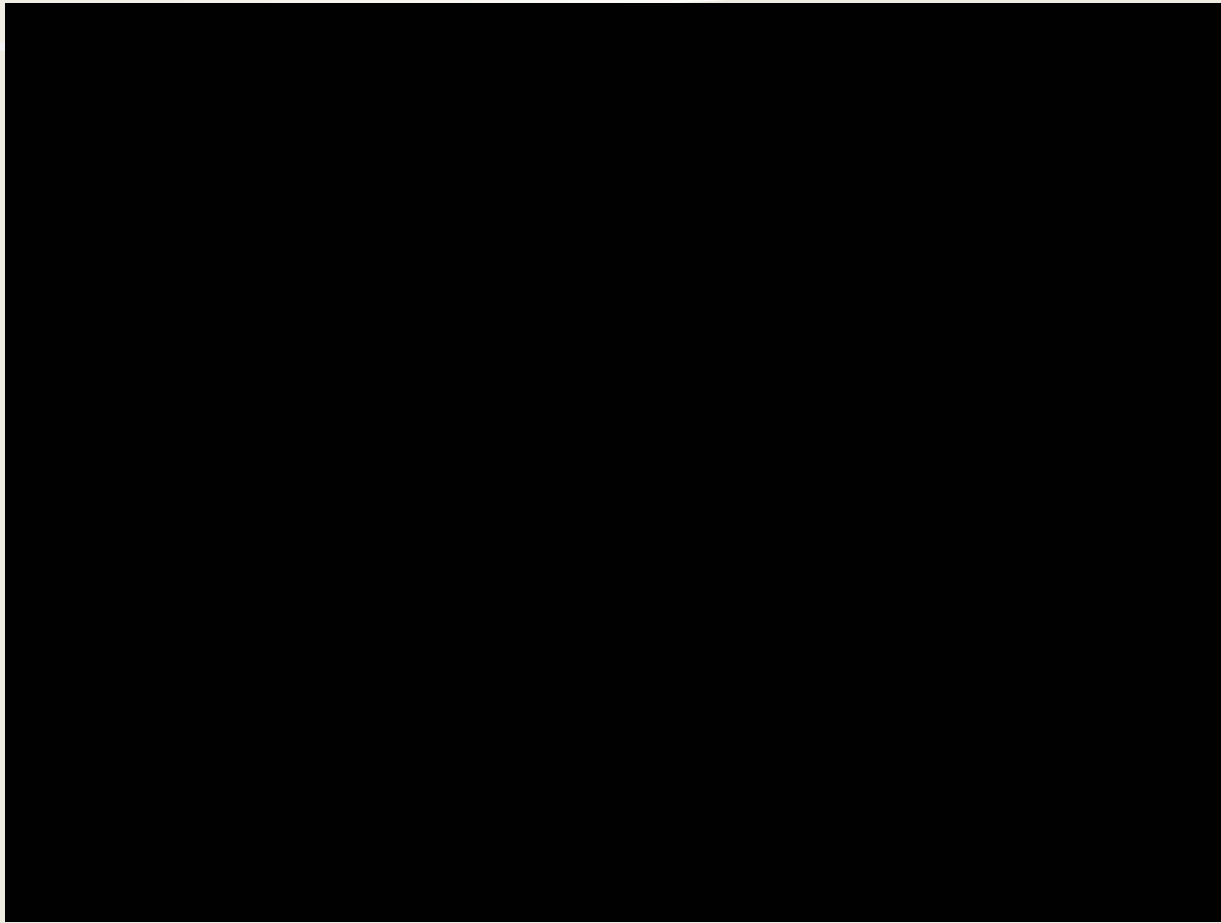


Hahn
fecskendő



Cornwall
fecskendő

Automata ampullatöltés



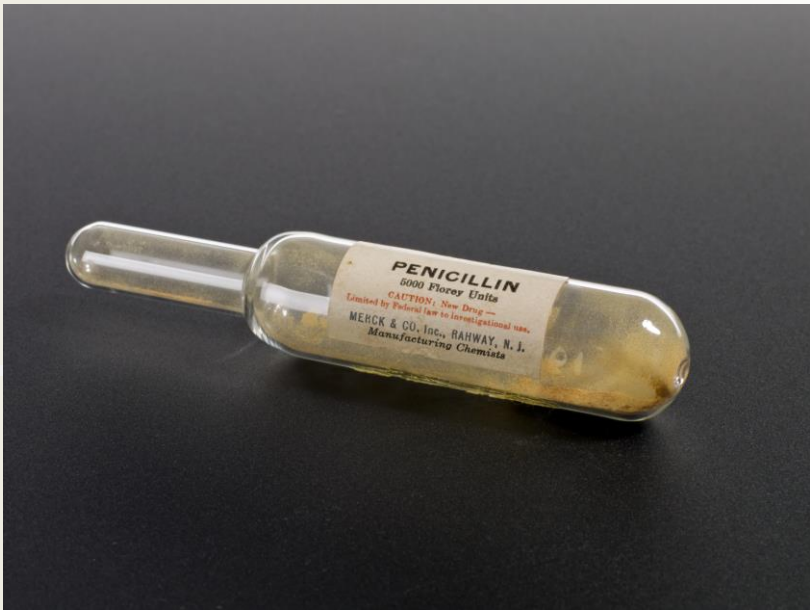
Ampullák túltöltése

| Labeled Size in mL | Mobile Liquids in mL (Percent of Labeled Size) | Viscous Liquids in mL (Percent of Labeled Size) |
|-----------------------------|--|---|
| 0.5 | 0.1 (20%) | 0.12 (24%) |
| 1 | 0.1 (10%) | 0.15 (15%) |
| 2 | 0.15 (7.5%) | 0.25 (12.5%) |
| 5 | 0.3 (6%) | 0.5 (10%) |
| 10 | 0.5 (5%) | 0.7 (7%) |
| 20 | 0.6 (3%) | 0.9 (4.5%) |
| 30 | 0.8 (2.7%) | 1.2 (4%) |
| Greater than or equal to 50 | 2% | 3% |

Előállítás és letöltés technológiája

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







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 töltetértéke

| 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 töltettömege
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 töltetömege**
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 krioszikkált 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!