

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Лиофилизаты

ОФС

Вводится впервые

Лиофилизат – твердая лекарственная форма в виде порошка или пористой массы, полученная лиофилизацией лекарственных средств жидкой или мягкой консистенции.

Лиофилизаты могут быть в виде:

- порошка;
- аморфной пористой массы;
- пористой массы, уплотненной в таблетку, и другой формы.

Лиофилизаты перед применением растворяют (диспергируют) для получения препаратов в различных лекарственных формах:

- растворах;
- суспензиях;
- эмульсиях.

Лиофилизаты, как правило, предназначены для получения лекарственных форм для парентерального применения.

В форме лиофилизатов могут быть представлены как индивидуальные лекарственные вещества, так и их смеси с вспомогательными веществами.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Метод лиофилизации применяют для производства лекарственных средств, которые нестабильны при повышенных температурах (термолабильны), гидролитически неустойчивы или растворы которых нестабильны при длительном хранении (например, иммунобиологические препараты, препараты крови, антибиотики, ферменты, гормоны и др.). Лекарственное средство в

форме лиофилизата полностью сохраняет свою фармакологическую активность.

Лиофилизация (лиофильная сушка) представляет собой процесс удаления растворителя из замороженного материала путем возгонки (сублимации) кристаллов растворителя в условиях вакуума, т.е. превращения его в пар, минуя жидкую фазу.

Процесс лиофилизации состоит из трех основных стадий: замораживания, сублимации кристаллов растворителя (первичной сушки) и удаления остатков растворителя (вторичной сушки).

Удаление растворителя при лиофилизационной сушке осуществляется главным образом за счет сублимации. Сублимация это удаление растворителя из замороженного объекта без образования жидкой фазы, она проводится под вакуумом или значительно реже – в инертном газе.

Стадия замораживания является одной из определяющих стадий для получения качественного лекарственного средства в форме лиофилизата.

Температура замораживания определяется эвтектической зоной для лиофилизируемого лекарственного средства, то есть такой температурой, при которой достигается максимальная концентрация действующего вещества.

При замораживании растворов, содержащих воду и растворенные в ней вещества, происходит их эвтектическое разделение. Оно заключается в том, что сначала замерзает чистая вода, а вещества концентрируются в незамерзающей части до тех пор, пока раствор не достигнет эвтектической концентрации. Температура, при которой достигается максимальная концентрация данного вещества и происходит замораживание всего раствора, называется эвтектической или криогидратной. Эвтектическую точку определяют как момент образования однородной физической смеси двух или более твердых кристаллических веществ, имеющих одинаковые физические свойства, как это происходит в однокомпонентном продукте.

Скорость замораживания имеет важное значение для качества конечного продукта. Быстрое замораживание применяется в случае лекарственных

средств, для которых важно сохранение клеточной структуры (плазмы крови, микроорганизмов и др.). Для быстрого замораживания используют сжиженные газы или охлаждающие смеси. Для большинства других лекарственных средств используется медленное замораживание. Его осуществляют в морозильных камерах или в воздушной среде в камерах сублимационных установок.

К вспомогательным веществам, используемым в производстве лиофильно высушенных лекарственных препаратов, относятся: растворители, солюбилизаторы (ЭДТА, α -циклодекстрин и др.), наполнители (маннит, глицин, глюкоза, сахароза, лактоза, молоко и др.), консерванты (бензиловый спирт, этил- и метилпарагидроксибензоат и др.), регуляторы pH (буферные растворы, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота), стабилизаторы, криопротекторы (декстран, желатин, гидроксиэтилкрахмал и др.). Они должны обеспечить сохранение надлежащего терапевтического эффекта и фармакокинетических параметров лекарственного средства.

Наиболее часто лиофилизацию проводят из водного раствора. Также при получении лиофилизатов могут быть использованы неводные растворители (этанол, трет-бутанол и др.). Применение неводных растворителей позволяет увеличить скорость сублимации (первичной сушки), улучшить стабильность готового продукта, уменьшить время растворения/восстановления готового продукта.

ИСПЫТАНИЯ

Лекарственная форма, для получения которой предназначен лиофилизат, должна соответствовать требованиям ОФС на данную лекарственную форму (раствор – ОФС «Растворы», суспензия – ОФС «Суспензии», эмульсия – ОФС «Эмульсии» и т.д.).

Помимо требований настоящей общей фармакопейной статьи лиофилизаты, предназначенные для получения лекарственных препаратов для парентерального применения, должны соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения», лиофилизаты, предназна-

ченные для получения капель глазных – ОФС «Глазные лекарственные формы», иммунобиологические лекарственные препараты в форме лиофилизатов – требованиям ОФС «Имунобиологические лекарственные препараты» и соответствующих фармакопейных статей.

Лиофилизаты, как лекарственные формы, контролируют по следующим показателям качества.

Описание. Приводят описание лиофилизированной массы (сухая пористая масса, в виде таблетки, цельная или раскрошенная), указывают цвет и запах при наличии.

Время растворения. Указывают максимально допустимое время растворения лиофилизата. Методику проведения анализа приводят в фармакопейной статье или нормативной документации: указывают условия проведения (температура, перемешивание, встряхивание), растворитель и его объем,

Время получения восстановленного препарата. Указывают максимально допустимое время получения восстановленного препарата. Данный показатель определяют для лиофилизатов, предназначенных для получения суспензий или эмульсий. Методику проведения анализа приводят в фармакопейной статье или нормативной документации: указывают условия проведения (температура, перемешивание, встряхивание), растворитель и его объем.

Вода. Раздел вводят в тех случаях, когда содержание воды может влиять на физико-химические свойства основы (сохранение упруго-пластичных свойств), свойства действующего вещества, стабильность препарата и т.д. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение воды». Нормативные требования приводят в фармакопейной статье или нормативной документации.

Показатели «Потеря в массе при высушивании» и «Вода» могут быть альтернативными, кроме случая, когда определение потери в массе при высушивании необходимо для контроля содержания остаточных органических растворителей.

Потеря в массе при высушивании. Определение проводят в соответ-

ствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании». Нормативные требования приводят в фармакопейной статье или нормативной документации.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования».

Однородность массы. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Если предусмотрено испытание на однородность дозирования, то контроль однородности массы не проводится.

Остаточные органические растворители. При использовании в технологическом процессе производства лиофилизатов органических растворителей должен быть предусмотрен контроль их остаточного содержания в соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители». Норму содержания органического растворителя приводят в мкг/г или в % исходя из предельно допустимой суточной дозы растворителя и из максимальной суточной дозы лекарственного препарата.

УПАКОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств». Лиофилизаты, как правило, упаковывают в герметично закупоренные стеклянные флаконы или ампулы.

МАРКИРОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в сухом защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.