

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ (Ή ΕΝΕΣΙΜΑ) ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

1. Γενικά

Τα ενέσιμα σκευάσματα αποτελούν στείρα φαρμακευτικά σκευάσματα που προορίζονται να εισαχθούν διά μέσου ή κάτω από μία ή περισσότερες στιβάδες του δέρματος ή των βλεννογόνων. Εισάγονται κατευθείαν στα υγρά του σώματος, στα ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια υγρά, στη λέμφο και στο αίμα, είτε όπως έχουν, είτε αφού διαλυθούν στον κατάλληλο φορέα.

Τα ενέσιμα σκευάσματα διακρίνονται σε βιολογικά και σε φαρμακευτικά. Τα βιολογικά ενέσιμα σκευάσματα περιλαμβάνουν τα εμβόλια, τους ορούς και ανάλογα προϊόντα, τα οποία χορηγούνται από την παρεντερική οδό. Τα φαρμακευτικά ενέσιμα σκευάσματα περιλαμβάνουν όλα τα υπόλοιπα.

Κατά τη χορήγηση των παρεντερικών σκευασμάτων επειδή παραβιάζεται η προστατευτική στιβάδα του δέρματος ή των βλεννογόνων, πρέπει τα σκευάσματα αυτά να είναι απολύτως καθαρά και στείρα. Γι' αυτό απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά την παρασκευή τους.

Οι ιδιότητες που πρέπει να έχουν τα ενέσιμα σκευάσματα είναι:

- **Στείριότητα.** Δεν πρέπει να περιέχουν μικροοργανισμούς
- **Απουσία πυρετογόνων.** Δεν πρέπει να περιέχουν πυρετογόνα
- **Ισοτονικότητα.** Να έχουν την ίδια ωσμωτική πίεση με το αίμα. Το υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9% είναι ισότονο με το αίμα. Υπέρτονα διαλύματα προκαλούν συρρίκνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ υπότονα προκαλούν διόγκωση και ρήξη των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση). Η ισοτονικότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική στην ενδοραχιαία χορήγηση γιατί η διαταραχή της ωσμωτικής πίεσης προκαλεί πονοκέφαλο και πυρετό.
- **Ιξώδες.** Το μεγάλο ιξώδες του ενέσιμου διαλύματος προκαλεί δυσκολίες στην ένεση.
- **Ισοϋδρία.** Ο όρος σημαίνει pH όμοιο με το pH των υγρών του σώματος, το αίμα και την λέμφο και πρέπει να κυμαίνεται στα όρια 7,25 έως 7,43. Το αίμα βέβαια έχει ρυθμιστικά συστήματα που αραιώνουν γρήγορα το φάρμακο και ρυθμίζουν το pH στις φυσιολογικές τιμές.
- **Βαθμός διασποράς.** Έχει σημασία για τα ενέσιμα γαλακτώματα και εναιω-

ρήματα, διότι το μέγεθος των σωματιδίων των ενέσιμων καθορίζει και τον ρυθμό απορρόφησης.

- **Διαύσια.** Τα ενέσιμα διαλύματα πρέπει να είναι απαλλαγμένα από σωματίδια ιών, υαλιού, κλπ.

2. Μορφές και τρόποι χορήγησης παρεντερικών σκευασμάτων

Τα παρεντερικά σκευάσματα μπορούν να διακριθούν σε:

- **Ενέσεις και ενέσιμα υγρά (Injectabilia)**
- **Ορούς και εγχυόμενα υγρά (Infundibilia)**

Οι ενέσιμες φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με την σύστασή τους μπορούν να ταξινομηθούν ως εξής:

- 1) **Διαλύματα ή γαλακτώματα** έτοιμα για ένεση, όπως ενέσιμη επινεφρίνη.
- 2) **Στερέα φάρμακα ή συμπτυκνωμένα υγρά φάρμακα**, τα οποία διαλύονται σε κατάλληλο διαλύτη λίγο πριν από την ένεση, όπως υδροχλωρική τετρακαΐνη.
- 3) **Στερέα φάρμακα ή συμπτυκνωμένα υγρά φάρμακα** που περιέχουν και ρυθμιστικά, αρωματικά ή άλλες ουσίες και τα οποία διαλύονται σε κατάλληλο διαλύτη λίγο πριν την ένεση, όπως ενέσιμη νατριούχος μεθικιλίνη
- 4) **Εναιωρήματα** έτοιμα για ένεση, όπως στείρα εναιωρήματα οξικής υδροκορτιζόνης.
- 5) **Στερέα φάρμακα** που σχηματίζουν εναιώρημα με την προσθήκη κατάλληλου διαλύτη πριν από την ένεση όπως στείρα χλωραμφαινικόλη σε εναιώρημα.

Η απορρόφηση των δραστικών συστατικών είναι ταχύτερη με σειρά πρώτα τα υδατικά διαλύματα, κατόπιν τα ελαιώδη διαλύματα και τέλος τα εναιωρήματα.

Οι ενέσιμες φαρμακευτικές μορφές μπορούν να ενεθούν ανάλογα με τη φύση του προϊόντος μέσω μιας ή περισσότερων οδών χορήγησης δηλαδή:

- ενδοφλέβια
- ενδομυϊκά
- υποδόρια
- ενδοδερμικά
- ενδοαρτηριακά
- ενδοαρθρικά
- ενδορραχιαία
- υποδόρια «derot»
- ενδοπεριτοναϊκά

Στην **ενδοφλέβια χορήγηση** η ένεση γίνεται σε μια περιφερειακή φλέβα και η απορρόφηση είναι άμεση. Το δραστικό συστατικό πρέπει να παραμένει σε μορφή διαλύματος και να μην καθιζάνει γιατί μπορεί να προκληθεί εμβολή. Τα εναιωρήματα δεν χορηγούνται ενδοφλέβια, διότι υπάρχει κίνδυνος απόφραξης των τριχοειδών αγγείων από τα αδιάλυτα σωματίδια.

Στην **ενδομυϊκή χορήγηση** οι χορηγούμενοι όγκοι φαρμάκου δεν πρέπει να

επερνάνε το 2-5 ml και χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στο σημείο της ένεσης για να μην τραυματισθεί κάποιο αγγείο ή νεύρο. Τα σημεία χορήγησης βρίσκονται βαθειά στους μους του βραχίονα, του γλουτού και του μηρού.

Τα διαλύματα που χορηγούνται **υποδόρια** απαιτείται ρύθμιση της τονικότητας, διότι διαφορετικά ερεθίζονται οι νευρικές απολήξεις που υπάρχουν στην περιοχή της ένεσης και προκαλείται παρατεταμένος πόνος. Στην **υποδόρια χορήγηση** ο όγκος του φαρμάκου δεν υπερβαίνει τα 2 ml και η απορρόφηση του φαρμάκου γίνεται πιο αργά σε σχέση με την ενδομυϊκή χορήγηση. Η απορρόφηση επιταχύνεται με μάλαξη, αύξηση της θερμοκρασίας τοπικά και συγχορήγηση αγενεοδιασταλτικών. Το πλέον συνηθισμένο φάρμακο που χορηγείται υποδόρια είναι η ινσουλίνη.

Η **ενδοαρτηριακή** χορήγηση χρησιμοποιείται σε ειδικές περιπτώσεις όπως η θεραπεία του καρκίνου, όπου η ενδοαρτηριακή έγχυση του φαρμάκου οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση στην περιοχή που αιματώνεται άμεσα από την συγκεκριμένη αρτηρία, ενώ ελαττωμένη συγκέντρωση στην γενική κυκλοφορία.

Τα χορηγούμενα σκευάσματα που χορηγούνται **ενδορραχιαία** πρέπει να είναι απόλυτα καθαρά, λόγω της ιδιαίτερης ευαισθησίας του νευρικού ιστού σε ερεθιστικές και τοξικές ουσίες.

Η **υποδόρια χορήγηση «derot»** επιβραδύνει την απορρόφηση, διότι αποτελεί μια δεξαμενή δραστικού συστατικού από την οποία αυτό αποδεσμεύεται αργά και εισέρχεται στην γενική κυκλοφορία με σταθερό ρυθμό σε διάρκεια εβδομάδων ή μηνών.

3. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα παρεντερικών σκευασμάτων

➢ Πλεονεκτήματα:

Τα **ενέσιμα σκευάσματα** σε σύγκριση με άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές παρουσιάζουν ορισμένα **πλεονεκτήματα**:

1) Αν απαιτείται άμεση φαρμακολογική δράση μιας ουσίας, αυτή επιτυγχάνεται με ενδοφλέβια ένεση της ουσίας διότι έτσι παρακάμπτεται η εντερική απορρόφηση.

2) Η ανταπόκριση του ασθενούς στο θεραπευτικό αποτέλεσμα ελέγχεται εύκολα.

3) Η ταχύτητα δράσης του φαρμάκου, όταν αυτό χορηγείται παρεντερικά σε πολλές περιπτώσεις σώζει την ζωή ασθενών, όπως η ενδοκαρδιακή ένεση επινεφρίνης σε σοβαρές καρδιακές ανεπάρκειες, ή της λιδοκαΐνης για την αντιμετώπιση της καρδιακής αρρυθμίας. Επίσης η ενδοφλέβια χορήγηση αίματος, φυσιολογικού ορού, πλάσματος, θρεπτικών ουσιών, κλπ.

4) Η ακρίβεια της δόσης.

5) Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί έστω και αν ο ασθενής βρίσκεται σε ανα-

αθησία ή αποκλείεται η χορήγηση του μέσω άλλης οδού.

β) Η δυνατότητα χορήγησης δραστικών συστατικών τα οποία καταστρέφονται, απενεργοποιούνται ή δεν απορροφώνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα, όπως η ινσουλίνη, η αδρεναλίνη, διάφορα ένζυμα, κλπ.

➤ Μειονεκτήματα:

Μειονεκτήματα των ενέσιμων σκευασμάτων:

1. Η ανάγκη χρησιμοποίησης άσηπτων τεχνικών τόσο κατά την παρασκευή, όσο και κατά τη χορήγηση των παρεντερικών σκευασμάτων.
2. Η χρήση ειδικών οργάνων και η χορήγηση από εξειδικευμένο προσωπικό.
3. Ο πραγματικός ή ο ψυχολογικός πόνος κατά τη χορήγηση.
4. Το υψηλό κόστος των σκευασμάτων.
5. Η ταχεία εμφάνιση και εξέλιξη τυχόν αλλεργικών αντιδράσεων.
6. Το λάθος στη δόση ή το είδος του φαρμάκου δεν επανορθώνεται, εκτός εάν υπάρχει αντίδοτο.
7. Κατά τη σύγχρονη χορήγηση περισσότερων του ενός φαρμάκων με την ίδια ένεση απαιτείται μεγάλη προσοχή ώστε να υπάρχει συμβατότητα μεταξύ των χορηγούμενων φαρμάκων.

4. Παραγωγή παρεντερικών σκευασμάτων

Η διαδικασία παραγωγής ενός παρεντερικού προϊόντος περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- i. την **εκλογή και συγκέντρωση των συστατικών**
- ii. την **παρασκευή των ενέσιμων σκευασμάτων**
- iii. τον **έλεγχο των ενέσιμων σκευασμάτων**
- iv. την **συσκευασία και την επιγραφή πάνω στον περιέκτη**

i. Εκλογή και συγκέντρωση των συστατικών

Το πρώτο στάδιο στην παραγωγή παρεντερικών σκευασμάτων περιλαμβάνει την εκλογή και συγκέντρωση των δραστικών συστατικών, των εκδόχων, των περιεκτών, κλπ. Όλες οι ουσίες πριν χρησιμοποιηθούν πρέπει να έχουν ελεγχθεί χημικά, τοξικολογικά και μικροβιολογικά.

Τα **συστατικά ενέσιμων διαλυμάτων** αποτελούν:

- 1) Τα **έκδοχα**
- 2) Οι **διάφορες διαλυτές ουσίες** είναι οι **φαρμακολογικά δραστικές** και οι **βοηθητικές ή πρόσθετες ουσίες**.

1) Τα **έκδοχα** είναι ουσίες που βρίσκονται συνήθως σε μεγαλύτερη αναλογία σε ένα σκεύασμα. Αποτελούν αδρανείς ουσίες, μη τοξικές, οι οποίες δεν παρο-

αιάζουν καμία φαρμακολογική δράση. Παρόλα αυτά η φύση του εκδόχου έχει μεγάλη σημασία, γιατί **παρέχει στους ιστούς τη μορφή του φαρμάκου με την οποία αυτό απορροφάται από τον οργανισμό**.

Το δραστικό συστατικό απορροφάται ταχύτερα και σε μεγαλύτερη αναλογία όταν είναι με τη μορφή υδατικού διαλύματος. Για αυτό το λόγο το καλύτερο έκδοχο για παρεντερικά σκευάσματα είναι το νερό. Το νερό το οποίο θα χρησιμοποιηθεί στην παρασκευή ενέσιμων σκευασμάτων πρέπει να είναι απόλυτα καθαρό και λαμβάνεται **με απόσταξη**, έτσι ώστε να απομακρύνονται όλες οι υγρές, στερεές και αέριες προσμίξεις που το μολύνουν.

Εκτός από το νερό είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν **υδατικά έκδοχα και μη υδατικά έκδοχα**.

➔ Τα **υδατικά έκδοχα** είναι **ισότονα διαλύματα** μέσα στα οποία διαλύεται το φάρμακο λίγο πριν την ένεση. Τέτοια διαλύματα είναι το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, το διάλυμα δεξτρώσης και χλωριούχου νατρίου, το διάλυμα Ring-er's, κ.α.

➔ Τα **μη υδατικά έκδοχα που αναμιγνύονται με το νερό**, είναι ορισμένοι διαλύτες που βοηθούν την διάλυση συγκεκριμένων φαρμάκων ή περιορίζουν την υδρόλυση και χρησιμοποιούνται σε μικρές ποσότητες. Τέτοια έκδοχα αποτελούν η αιθυλική αλκοόλη, η γλυκερίνη και η προπυλενογλυκόλη που χρησιμεύουν κυρίως στη διάλυση ορισμένων φαρμάκων. Τα διαλύματά τους χορηγούνται με ενδομυϊκή ένεση.

Υπάρχουν και μη υδατικά έκδοχα που δεν αναμιγνύονται με το νερό. Τέτοια είναι ελαιώδη υγρά, συνήθως φυτικής προέλευσης όπως το αραβοσιτέλαιο, βαμβάκελαιο, φοινικέλαιο και χρησιμοποιούνται συνήθως σε ορμονικά σκευάσματα. Η τάγισή τους αποφεύγεται με προσθήκη αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως η τοκοφερόλη. Τα ελαιώδη έκδοχα χρησιμοποιούνται κυρίως σε ενέσιμα ορμονικά σκευάσματα. Για να περιορισθεί ο πόνος κατά την χορήγησή τους επειδή το έλαο είναι πυκνό, μπορεί να προστεθεί μικρή ποσότητα τοπικού αναισθητικού.

2) Οι **διαλυτές ουσίες** είναι είτε **φαρμακολογικά δραστικές ουσίες** (δραστικά συστατικά), είτε **βοηθητικές ουσίες**.

Το δραστικό συστατικό όταν είναι ασταθές σε διάλυμα, διαμορφώνεται σε μορφή ξηρής σκόνης, η οποία διαλύεται πριν την χορήγηση. Ανάλογα, όταν πρόκειται για **δραστικό συστατικό αδιάλυτο στο νερό**, αυτό είτε διαμορφώνεται με την μορφή εναιωρήματος, είτε διαλύεται σε φυσικό έλαο, είτε προστίθεται συνδιαλύτης για να βοηθήσει την διαλυτότητά του στο νερό.

Ο σκοπός των **βοηθητικών ουσιών** είναι να βελτιώσουν και να διαφυλάξουν την ποιότητα του προϊόντος. Πρέπει να παρουσιάζουν εξαιρετική καθαρότητα.

✦ Οι **βοηθητικές ή πρόσθετες ουσίες** μπορεί να είναι:

- **αντιμικροβιακές ουσίες**
- **ρυθμιστικά διαλύματα**
- **αντιοξειδωτικές ουσίες**
- **ουσίες που ρυθμίζουν την τονικότητα**

- ουσίες που παρεμποδίζουν την υδρόλυση
- αντιαφριστικοί παράγοντες

α) **αντιμικροβιακές ουσίες.** Αυτές προστίθενται για να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη μικροοργανισμών κυρίως σε φιαλίδια πολλών δόσεων, τα οποία είναι εύκολο να μολυνθούν. Επίσης χρησιμοποιούνται σε σκευάσματα που η φύση τους δεν επιτρέπει την αποστείρωση, η οποία τα εξασφαλίζει από την ανάπτυξη μικροοργανισμών. Οι αντιμικροβιακές ουσίες δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιηθούν όταν το σκεύασμα προορίζεται για ενδορραχιαία ή επισκληρίδια χορήγηση.

β) **ρυθμιστικά διαλύματα.** Αυτά προφυλάσσουν το δραστικό συστατικό από τη χημική αλλοίωση που μπορεί να συμβεί αν αλλάξει το pH, διατηρούν δηλαδή σταθερό το pH του ενέσιμου διαλύματος. Η αλλαγή του pH του θα μπορούσε να οφείλεται στην επίδραση της νάπου του περιέκτη ή των ελαστικών πωμάτων ή άλλων πλαστικών στοιχείων που έρχονται σε επαφή με το ενέσιμο σκεύασμα.

γ) **αντιοξειδωτικές ουσίες.** Αυτές είναι ουσίες που οξειδώνονται εύκολα και έτσι προφυλάσσουν τα δραστικά συστατικά από την οξείδωση. Επειδή το ατμοσφαιρικό οξυγόνο προκαλεί μερικές φορές δυσάρεστες αντιδράσεις, δηλαδή οξειδώσεις, συχνά αντικαθίσταται κατά το κλείσιμο της φύσιγγας με αδρανές αέριο, όπως αέριο άζωτο ή διοξείδιο του άνθρακα (CO₂).

δ) **ουσίες που παρεμποδίζουν την υδρόλυση.** Αρκετές φορές μπορεί να γίνει μερική αντικατάσταση του νερού από άλλους διαλύτες, ώστε να περιοριστεί η υδρόλυση ή να αυξηθεί η διαλυτότητα. Τέτοιοι διαλύτες μπορεί να είναι η αλκοόλη μέχρι ποσοστού 20%, η προπυλενογλυκόλη και η πολυαιθυλενογλυκόλη 300 σε συγκέντρωση μέχρι 50%.

Οι διάφορες βοηθητικές ουσίες στα ενέσιμα σκευάσματα πρέπει να μην είναι τοξικές, να μην επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα του δραστικού συστατικού, να μην αλλοιώνονται και να είναι συμβατές με τα άλλα συστατικά.

ε) Ο τεχνητός χρωματισμός των ενέσιμων απαγορεύεται απόλυτα.

Πίνακας βοηθητικών ουσιών παρεντερικών σκευασμάτων

Αντιμικροβιακές	Αντιοξειδωτικές	Ρυθμιστικά διαλύματα Τονικότητα
Χλωριούχο βενζαλκόνιο	Ασκορβικό οξύ	Δεξτρόζη
Χλωριούχο βενζενθώνιο	Θειουρία	Χλωριούχο νάτριο
Χλωροβουτανόλη	Τοκοφερόλη	Θειικό νάτριο
Κρεσόλη	EDTA	
Χλωροκρεσόλη		
Φαινόλη		
Θειομεροσάλη		

ii. Στάδια παρασκευής ενέσιμων σκευασμάτων

Η παρασκευή ενέσιμων σκευασμάτων απαιτεί ειδικά εξοπλισμένους χώρους και ειδικές εγκαταστάσεις. Τα ενέσιμα προϊόντα κατά τη διάρκεια της παρασκευής τους εκτίθενται στο περιβάλλον, για αυτό οι χώροι στους οποίους γίνεται η παρασκευή τους και ιδίως οι χώροι μέσα στους οποίους γίνεται η πλήρωση και το κλείσιμο των φυσιγγών ή των φιαλιδίων πρέπει να είναι απαλλαγμένοι από μικροοργανισμούς και σκόνη. Η παρασκευή των ενέσιμων σκευασμάτων ακολουθεί τα παρακάτω στάδια:

α) Παρασκευή του διαλύματος

Κατά την παρασκευή του ενέσιμου διαλύματος τα συστατικά ζυγίζονται με ακρίβεια και αναμιγνύονται μέσα σε μεγάλα αποστειρωμένα γυάλινα δοχεία ή μέσα σε δεξαμενή από ανοξείδωτο χάλυβα. Αυτά αποστειρώνονται με θερμό ατμό, απολυμαντικά επιφάνειας ή με υπεριώδη ακτινοβολία.

Αν το ενέσιμο προϊόν είναι εναίωρημα θα πρέπει να διατηρείται ομοιογενές κατά τη στιγμή της πλήρωσης των φυσιγγών.

Στο στάδιο αυτό γίνεται ποιοτικός και ποσοτικός έλεγχος των συστατικών και ακολουθεί νέα διήθηση του διαλύματος.

β) Διήθηση

Η διήθηση αποσκοπεί είτε στην αποστείρωση είτε στην διάλυση του προϊόντος, ανάλογα με το μέγεθος των απομακρυνόμενων σωματιδίων. Υπάρχει ποικιλία ηθμών για παρεντερικά διαλύματα με τους οποίους επιτυγχάνεται ανάλογα διαύγαση ή αποστείρωση.

γ) Πλήρωση και κλείσιμο περιεκτών

Η διαδικασία αυτή γίνεται με άσηπτες συνθήκες για να αποφευχθεί η μόλυνση των προϊόντων και ιδίως εκείνων που έχουν ήδη αποστειρωθεί με διήθηση και δεν θα αποστειρωθούν πλέον στον τελικό περιέκτη. Το υγρό προϊόν μεταφέρεται από τον μεγάλο περιέκτη που ευρίσκεται μετά την διήθηση, στο τελικό περιέκτη (φύσιγγα), μέσα από ένα σωλήνα διανομής του οποίου το άκρο καταλήγει σε κώλη βελόνα κατάλληλης διαμέτρου, ώστε αυτή να μπορεί να εισέρχεται μέσα στη φύσιγγα. Αμέσως μετά την πλήρωση με ορισμένη ποσότητα υγρού, διοχετεύεται στην φύσιγγα με δεύτερη βελόνα αδρανές αέριο, άζωτο ή διοξείδιο του άνθρακα και μετά από ελάχιστα δευτερόλεπτα η φύσιγγα κλείνει με σύντηξη του ανοικτού μέρους της. Το άχρηστο τμήμα της βάλου απομακρύνεται και το άκρο της φύσιγγας εξομαλύνεται με φλόγα.

Αν το ενέσιμο προϊόν είναι υδατικό διάλυμα η πλήρωση είναι εύκολη. Τα γαλακτώματα όμως και τα εναίωρηματα λόγω του μεγάλου ιξώδους τους απαιτούν

ειδικό εξοπλισμό πλήρωσης.

Όταν πρόκειται για αποστειρωμένα στερεά, όπως για παράδειγμα τα αντιβιοτικά, αυτά διανέμονται στους περιέκτες μετά από ζύγιση καθενός περιέκτη και ρύθμιση της επιθυμητής ποσότητας με νέα ζύγιση. Κατόπιν ο περιέκτης σφραγίζεται αεροστεώς με ελαστικό πώμα το οποίο συγκρατείται με επικάλυμμα αλουμινίου (κυάθιο) και έτσι εξασφαλίζεται η ακεραιότητα και στειρότητα του περιεχομένου.

Οι φιάλες και τα φιαλίδια κλείνονται και σφραγίζονται με ελαστικά πώματα είτε με το χέρι, είτε με ειδικά μηχανήματα.

Όλα τα εξαρτήματα των μηχανημάτων πλήρωσης πρέπει να αποσυνδέονται εύκολα για να καθαρίζονται και να αποστειρώνονται. Τα υλικά κατασκευής τους πρέπει να είναι αδρανή, όπως η βιοπυριτική ύαλος, ο ανοξείδωτος χάλυβας και κατάλληλα πλαστικά.

δ) Αποστείρωση

Η αποστείρωση των παρεντερικών προϊόντων γίνεται συνήθως αφού αυτά κλειστούν στο τελικό περιέκτη με μια από τις μεθόδους αποστείρωσης. Συνήθως χρησιμοποιείται μια θερμική μέθοδος. Αν το φάρμακο είναι ευαίσθητο και δεν αντέχει σε σχετικά υψηλή θερμοκρασία, τότε αποστειρώνεται με μια μη θερμική μέθοδο, πριν κλειστεί στον περιέκτη. Στην περίπτωση αυτή η αποστείρωση γίνεται συνήθως με διήθηση με μικροβιοκρατείς ηθμούς. Κατόπιν όλη η εργασία της πλήρωσης των περιεκτών με το διάλυμα και το κλείσιμο γίνονται σε άσηπτο περιβάλλον ώστε να μην μολυνθεί το διήθημα.

Από τις μη θερμικές μεθόδους αποστείρωσης, η ιονίζουσα ακτινοβολία βρίσκει σήμερα ορισμένες εφαρμογές σε συστατικά ενέσιμων σκευασμάτων. Τα εξαρτήματα χορήγησης ενέσιμων σκευασμάτων από πλαστικό ή ανοξείδωτο χάλυβα όπως σύριγγες και βελόνες, αποστειρώνονται είτε με ιονίζουσα ακτινοβολία, είτε με αέριο αιθυλονοξείδιο.

Άλλες χρησιμοποιούμενες μέθοδοι αποστείρωσης είναι η ξηρή θερμότητα και ο κεκορεσμένος ατμός υπό πίεση. Η αποστείρωση με ξηρή θερμότητα χρησιμοποιείται για στερεά προϊόντα τα οποία δεν επηρεάζονται από την υψηλή θερμοκρασία καθώς και για αποστείρωση γυάλινων και μεταλλικών εξαρτημάτων. Η αποστείρωση με κεκορεσμένο ατμό υπό πίεση επιλέγεται για την αποστείρωση υδατικών διαλυμάτων.

Τέλος απαραίτητα πρέπει να ελέγχεται η αποτελεσματικότητα οποιασδήποτε τεχνικής αποστείρωσης που χρησιμοποιήθηκε.

iii. Έλεγχος ποιότητας ενέσιμων σκευασμάτων

Κάθε συστατικό των παρεντερικών σκευασμάτων εξετάζεται συνέχεια και λεπτομερώς. Δεν επιτρέπεται καμία παράλειψη, ούτε αντιμετώπιση των διαφόρων απαιτήσεων με ελαστικό πνεύμα.

Οι έλεγχοι που γίνονται στα παρεντερικά σκευάσματα είναι οι εξής:

α) Έλεγχος στειρότητας.

Οι μέθοδοι ελέγχου στειρότητας είναι μικροβιολογικές. Σαν στείρα (Sterile) χαρακτηρίζονται ουσίες και σκευάσματα μόνο αν προηγηθεί μικροβιολογικός έλεγχος. Αν δεν έχει γίνει μικροβιολογικός έλεγχος τότε τα προϊόντα χαρακτηρίζονται σαν αποστειρωμένα (Sterilized).

β) Έλεγχος πυρετογόνων.

Πυρετογόνα είναι τα προϊόντα του μεταβολισμού των μικροοργανισμών. Όταν οι μικροοργανισμοί καταστρέφονται κατά την διάρκεια της αποστείρωσης των σκευασμάτων, τα προϊόντα της διάσπασης τους παραμένουν στο διάλυμα. Αυτά είναι λιπίδια που ενώνονται με πρωτεΐνες ή πολυσακχαρίτες, τα οποία όταν εισέρχονται στον οργανισμό με την ένεση, μπορούν να προκαλέσουν ρίγη, πυρετό, ποκοκέφαλο, πόνους στο σώμα, κακουχία, εμέτους και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο αρνητικός κατά Gram βάλκιος δίνουν τα πιο ισχυρά πυρετογόνα.

Επειδή τα κουνέλια δείχνουν την ίδια περίπου ευαισθησία με τον άνθρωπο στα πυρετογόνα, για αυτό χρησιμοποιούνται για το βιολογικό έλεγχο των πυρετογόνων. Ο έλεγχος γίνεται με ένεση του δείγματος στη φλέβα του αυτιού κουνελιού και κατά διαστήματα λαμβάνεται η θερμοκρασία του από το ορθό. Ο υψηλότερος πυρετός παρατηρείται 3 ώρες μετά την ένεση. Αν σε 3 ώρες η θερμοκρασία ανέλθει πάνω από 0.5°C, τότε το διάλυμα έχει πυρετογόνα.

γ) Έλεγχος διαύγειας.

Η ύπαρξη ξένων σωματιδίων μέσα στο ενέσιμο διάλυμα δεν επιτρέπεται. Μετά από έρευνες βρέθηκε ότι, η ύπαρξη υλικών ξένων προς τη φύση του φαρμάκου είναι δυνατόν να προκαλέσει εμβολή στα τριχοειδή ζωτικά όργανα ή και σοβαρότερες διαταραχές. Τα διαλύματα πρέπει να είναι ελεύθερα από οποιοδήποτε είδος σωματιδίων ή αδιάλυτων υλικών, όπως σκόνη, υλικά από τον περιέκτη, κλπ. Η διήθηση του ενέσιμου διαλύματος λίγο πριν την εισαγωγή του στους περιέκτες, ελαττώνει την πιθανότητα ύπαρξης ξένων σωματιδίων στο τελικό προϊόν. Κάθε φύσιγγα ελέγχεται απαραίτητα από ειδικευμένο προσωπικό με οπτικό έλεγχο. Τοποθετείται διαδοχικά μεταξύ μιας μαύρης και άσπρης φωτιζόμενης επιφάνειας και φακού, όπου ανακινείται άνω και κάτω για τον εντοπισμό αιωρούμενων σωματιδίων με γυμνό οφθαλμό.

δ) Έλεγχος για τυχόν ελαττωματικά κλεισμένες φύσιγγες.

Οι φύσιγγες βυθίζονται σε υδατικό διάλυμα μιας χρωστικής, όπως το κυανού του μεθυλενίου και ελαττώνεται συγχρόνως η πίεση. Αν μία φύσιγγα δεν είναι ερμητικά κλεισμένη, η χρωστική μπαίνει μέσα σε αυτή και χρωματίζεται μπλε, οπότε η ελαττωματική φύσιγγα απορρίπτεται.

ε) Χημικός έλεγχος.

Ο χημικός έλεγχος περιλαμβάνει την ποιοτική και ποσοτική ανάλυση του σκευάσματος με την οποία διαπιστώνεται η αναγραφόμενη περιεκτικότητα σε δραστικό συστατικό και η καθαρότητα του. Ανάλογοι έλεγχοι γίνονται και για τα

έκδοχα του σκευάσματος.

Για ορισμένα βιολογικά προϊόντα η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας απαιτεί έλεγχο ασφαλείας σε πειραματόζωα, σαν πρόσθετη βεβαίωση της μη τοξικότητάς τους.

6. Οροί

Οι οροί είναι αποστειρωμένα διαλύματα απαλλαγμένα από πυρετογόνα, τα οποία εγχύονται αργά παρεντερικά και για μεγάλο χρονικό διάστημα, με ειδικές συσκευές εγχύσεως, σε ποσότητες μεγαλύτερες από 100cc. Έχουν τις ιδιότητες των ενέσιμων σκευασμάτων και η απουσία πυρετογόνων είναι απαραίτητη, διότι χορηγούνται σε μεγάλες ποσότητες.

Ο φορέας των ορών είναι το ενέσιμο νερό το οποίο μπορεί να περιέχει ηλεκτρολύτες, γλυκόζη, φρουκτόζη, φυσιολογικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ιόντα K, Na, Ca, Mg, Cl, HCO₃, κλπ.

Οι οροί παρουσιάζουν ορισμένες ιδιαιτερότητες σε σχέση με τα ενέσιμα σκευάσματα:

- Ο προορισμός τους είναι η εισαγωγή αίματος, πλάσματος, ηλεκτρολυτών, θερμίδων και θρεπτικών συστατικών
- Η συσκευή έγχυσης διαφέρει από την σύριγγα
- Η ποσότητα του χρησιμοποιούμενου υγρού είναι μεγάλη
- Η χορήγηση έχει μακρά χρονική διάρκεια
- Η απουσία πυρετογόνων στο εγχύσιμο διάλυμα είναι απαραίτητη
- Ο περιέκτης τους αποτελεί ειδική πλαστική φιάλη ή ασκό

Οι μέθοδοι παρασκευής και οι έλεγχοι των ορών είναι οι ίδιοι με αυτούς των άλλων ενέσιμων σκευασμάτων.

7. Λυοφιλοποίηση

Η λυοφιλοποίηση θεωρείται η τελειότερη μέθοδος παρασκευής φαρμακευτικών προϊόντων σε ξηρά μορφή, κυρίως για τα παρεντερικά σκευάσματα αλλά και τα σκευάσματα από το στόμα. Αποτελεί μια τεχνική ξήρανσης στη οποία η υγρασία που περιέχεται σε ένα υλικό μετατρέπεται σε πάγο (στερεό), ο οποίος στην συνέχεια απομακρύνεται με εξάχνωση. Μεταβαίνει δηλαδή από τη στερεή κατάσταση (πάγος) κατευθείαν στην αέρια (υδρατμός), παρακάμπτοντας την υγρή κατάσταση. Το υλικό καταψύχεται πρώτα ώστε το νερό να μετατραπεί σε πάγο και κατόπιν θερμαίνεται ελεγχόμενα υπό υψηλό κενό για να εξαχνωθεί ο πάγος. Η μέθοδος έχει εφαρμογή στην ξήρανση και διατήρηση υλικών τα οποία αλλοιώνονται στην υγρή κατάσταση και καταστρέφονται εάν ξηρανθούν στον αέρα υπό κανονική πίεση.

Χρησιμοποιείται κυρίως για ευπαθή φάρμακα και υλικά όπως βιταμίνες, ορμόνες, εμβόλια, ένζυμα, αντιβιοτικά, πλάσμα, ορό αίματος, κλπ., τα οποία υφίστανται διάφορες αλλοιώσεις με αποτέλεσμα τη μείωση της φαρμακοδυναμικής τους ενέργειας.

Τα διαλύματα που προορίζονται για λυοφιλοποίηση πρέπει να είναι υδατικά, με ομοιόμορφο χρώμα και υφή, στα οποία ο διαλύτης απομακρύνεται πολύ γρήγορα με εξάχνωση, χωρίς να δημιουργούνται προβλήματα σταθερότητας στο δραστικό συστατικό. Η περιεκτικότητα σε στερεά στο διάλυμα που καταψύχεται μπορεί να είναι από 2-25%. Όταν η μάζα του δραστικού συστατικού δεν είναι αρκετή, τότε προστίθενται έκδοχα αδρανείς ουσίες που αυξάνουν την ποσότητα του στερεού υπολείμματος, επειδή είναι επιθυμητό το ξηρό προϊόν να καταλαμβάνει τον ίδιο όγκο με αυτό του αρχικού διαλύματος. Τέτοιες αδρανείς ουσίες αποτελούν τα φωσφορικά άλατα καλίου και νατρίου, το τρυγικό οξύ και υδατάνθρακες όπως η δεξτρόζη και η μαννιτόλη. Τα πτητικά έκδοχα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διαλύματα που προορίζονται για ξήρανση, επομένως στην λυοφιλοποίηση δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πτητικές αντιβακτηριακές ουσίες όπως φαινόλη, χλωροβουτανόλη και βενζυλική αλκοόλη.

Στα **πλεονεκτήματα** της μεθόδου της λυοφιλοποίησης περιλαμβάνονται:

- Η δυνατότητα ξήρανσης υλικών ευαίσθητων στην θερμοκρασία και το οξυγόνο
- Η ευκολία επαναδιάλυσης του λυοφιλοποιημένου προϊόντος
- Διατήρηση των πρωτεϊνών χωρίς να μετουσιώνονται

Μειονεκτήματα της μεθόδου της λυοφιλοποίησης αποτελούν:

- Ο μεγάλος χρόνος ξήρανσης
- Ο ακριβός εξοπλισμός
- Η υγροσκοπικότητα του λυοφιλοποιημένου προϊόντος
- Η δυσκολία εφαρμογής της μεθόδου για να απομακρυνθούν μη υδατικοί διαλύτες

Η μέθοδος της λυοφιλοποίησης απαιτεί ειδικές εγκαταστάσεις και συσκευές που ονομάζονται **λυοφιλοποιητές** και αποτελούνται από τα παρακάτω τμήματα:

- Θάλαμο ψύξης-εξάχνωσης
- Πηγή κενού
- Πηγή θερμότητας
- Σύστημα απομάκρυνσης υδρατμών, το οποίο μπορεί να περιλαμβάνει συμπυκνωτή υδρατμών, χημικά ξηραντικά ή άντλα

Η λυοφιλοποίηση περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1) **Ταχεία κατάψυξη** μέσα σε 10 λεπτά σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες από -10° έως -40°C του διαυγούς και στειρού υδατικού διαλύματος του φαρμάκου. Το υδατικό διάλυμα του ευπαθούς φαρμάκου είναι άσηπτα διαμορφωμένο σε φιαλίδια. Στο στάδιο αυτό το νερό μεταβαίνει από την υγρή φάση στη στερεή φάση

του λεπτοκρυσταλλικού πάγου, που βρίσκεται σε διασπορά σε όλη τη μάζα του φαρμάκου. Η κατάψυξη του υλικού πρέπει να γίνεται γρήγορα για να αποφεύγεται ο σχηματισμός μεγάλων κρυστάλλων πάγου που μπορεί να καταστρέψουν κυτταρικούς ιστούς, αλλά και για την σταθεροποίηση βιολογικών υγρών, όπως την προστασία του πλάσματος από ανάπτυξη μικροοργανισμών.

2) Απομάκρυνση του πάγου με εξάχνωση με τη βοήθεια υψηλού κενού. Σε αυτό το στάδιο ο πάγος μεταβαίνει από τη στερεά μορφή στην αέρια, χωρίς να μεσολαβήσει η υγρή φάση. Έτσι λαμβάνεται μια ξηρή ουσία που έχει όγκο ίσο με τον όγκο του αρχικού διαλύματος, σπογγώδης και ομοιογενής. Η ουσία αυτή είναι απαλλαγμένη από ανεπιθύμητη ενζυματική δράση αφού έχει επεξεργασθεί σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες και επειδή λείπει τελείως το νερό.

3) Αποκατάσταση της κανονικής πίεσης στο ξηρό προϊόν, με χρήση είτε του κατάλληλου αδρανούς αερίου, είτε με ελαττωμένη πίεση μέσα στα φιαλίδια.

4) Αυτόματο και άσηπτο σφράγισμα των φιαλιδίων.

Το λυοφιλοποιημένο προϊόν είναι πορώδες στερεό που έχει τον ίδιο όγκο με το αρχικό. Οι πόροι δημιουργούνται από τα κενά που αφήνει ο πάγος κατά την εξάχνωση. Είναι εύθρυπτο, ευδιάλυτο στο νερό (αν ήταν υδατικό διάλυμα) και πολύ υγροσκοπικό. Το λυοφιλοποιημένο προϊόν με τη προσθήκη νερού ή άλλου διαλύτη εύκολα επαναδιαλύεται ή επαναιωρείται και αυτή η διαδικασία ονομάζεται **ανασύσταση**.