

Стерильные и асептически изготавливаемые ЛФ

ЖЛФ для
инъекционного
введения

инъекции

инфузии

ЛФ для
новорожденных
и детей
1 года жизни

Порошки

Микстуры

Суппозитор
ии

Капли

ЛФ с
антибиотиками

порошки

Мази

Микстуры

ЛФ для
офтальмологии

Капли

мази

Раствор
ы

доцент, к. Фарм. н. М.М. Карасев

- Асептика - комплекс организационных мероприятий и определенный режим работы, позволяющий свести к минимуму возможность попадания микроорганизмов в ЛП на всех этапах технологического процесса.

источники микробной контаминации ЛП:

1. помещение,
 2. воздух,
 3. вспомогательные и упаковочные материалы,
 4. лекарственные вещества
 5. работающий персонал.
- Все мероприятия обязательны и дополняют друг друга. Ошибка на одном этапе сводит на нет всю проделанную работу.
 - Соблюдение асептики обязательно при изготовлении всех стерильных ЛФ, в том числе и стерилизуемых.
 - Стерилизация не разрушает пирогенные вещества, которые представляют собой или убитые микробные клетки, или продукты метаболизма микроорганизмов.
 - Асептические условия приобретают особо важное значение при изготовлении тех ЛФ, которые не переносят термическую стерилизацию.

Инъекционные лекарственные формы должны быть апиrogenны

Пирогены (греч. πυρ - огонь, лат. generatio - рождение)

- продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов (Г-),
- фосфолипидополисахаридный комплекс, адсорбированный на белковом носителе м.м. до 8000000 размером 50 нм - 1 мкм.
- термостабильны, разрушаются при 250 °С за 30 мин.
- освободиться от пирогенов в воде и инъекционных растворах термической стерилизацией - невозможно.
- при в/с, сп/м и в/чер инъекциях вызывают: повышение температуры тела, падение артериального давления, озноб, цианоз, рвоту, понос, страдают все органы и системы организма.

проверке на пирогенность подвергают

в/в растворы, вводимые в объемах более 10 мл (ГФ XI).

5 % раствор глюкозы,

изотонический натрия хлорида,

раствор желатина.

вода для инъекций

биологический метод (ГФ XI), основан на изменении

температуры тела кролика после введения испытуемых

объектов

методы депирогенизации

Химические (обработка стеклянных соединительных трубок и др.)

- нагревание в H_2O_2 при $100\text{ }^\circ\text{C}$ 1 ч,
- выдерживание в 0,5—1 % растворе $KMnO_4$ (H_2SO_4) 25-30 мин.

физико-химические

- пропускание растворов через колонки с активированным углем, целлюлозой,
- мембранные ультрафильтры (промышленное производство инъекционных растворов)

энзиматические

не пригодны в фармацевтической технологии

биологический метод определения пирогенности

испытуемый раствор вводят 3 здоровым кроликам массой 1,5— 2,5 кг в ушную вену из расчета 10 мл на 1 кг массы тела кролика.

Раствор ЛВ или воду считают апиrogenными, если после введения ни у одного из 3 подопытных кроликов ни при одном из трех измерений не наблюдалось повышения температуры тела более чем на $0,6\text{ }^\circ\text{C}$ по сравнению с исходной температурой тела и в сумме повышение температуры у 3 кроликов не превышало $1,4\text{ }^\circ\text{C}$.

Если у одного из двух кроликов температура тела повышается более указанной, испытание повторяют дополнительно на 5 кроликах.

- Биологическое испытание на пирогенность, несмотря на специфичность, имеет ряд недостатков, связанных с необходимостью содержания большого количества кроликов (метод экономически дорог) и с индивидуальной чувствительностью кроликов.

Инъекционные лекарственные формы должны быть стерильны

Стерилизация (от лат. sterilis - бесплодный) - процесс уничтожения в объекте или удаления из него микроорганизмов всех видов находящихся на всех стадиях развития.

проблемы термической стерилизации:

- высокая жизнеспособность и большое разнообразие микроорганизмов
- термолабильность многих ЛВ и ЛФ (эмульсий, суспензий и др.)
- невозможность использования других методов стерилизации.

требования к методам стерилизации:

- сохранение свойств ЛВ
- освобождение ЛФ от микроорганизмов.
- удобство для использования в аптеке

1. ТЕРМИЧЕСКАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Стерилизуемые объекты:

• 1. 1. Воздушная стерилизация

Горячий воздух в воздушных стерилизаторах при 180—200 °С.

погибают все формы микроорганизмов

Эффективность зависит от температуры и времени.

- от степени теплопроводности и правильности расположения объектов внутри стерилизационной камеры для обеспечения свободной циркуляции горячего воздуха.

- термостойкие порошки ЛВ (NaCl, ZnO, тальк, глина белая и др.) толщина слоя - не более 6-7 см.
- Масла, минеральные и растительные, жиры, ланолин, вазелин, воск
- Предельная масса при надежной стерилизации не должна превышать 500 г.
- Изделия из стекла, металла, силиконовой резины, фарфора, установки для стерилизации фильтрованием с фильтрами и приемники фильтрата стерилизуют при **180 °С** в течение 60 мин.
- Мелкие стеклянные и металлические предметы (воронки, пипетки и др.) помещают в стерилизаторы в специальных биксах.

1.2. Паровая стерилизация

Сочетание высокой температуры и влажности.

стерилизация насыщенным паром при избыточном давлении:

0,11±0,02 мПа (1,1 ±0,2 кгс/см²) - при (120 + 2)°С;

0,2±0,02 мПа (2,2±0,2 кгс/см²) - при (132±2) °С.

у насыщенного пара - температура строго зависит от давления.

- Растворы для инъекций в герметично закупоренных, предварительно стерилизованных флаконах или ампулах.
- Жиры и масла в герметично закупоренные при (120+2) °С 2 ч.
- изделия из стекла, фарфора, металла, перевязочные и вспомогательные материалы (вата, марля, бинты, халаты, пергамент, фильтровальная бумага, резиновые пробки и др.) в течение 45 мин.
- установки для стерилизующего фильтрования с фильтрами

1.3. Стерилизация текущим паром -

насыщенный пар с температурой 100°С.

«-» гибнут только вегетативные формы микроорганизмов, неэффективен в отношении спор.

- в ГФ XI не включен

- Контроль эффективности термических методов стерилизации:

- КИП с термомпарами,
- максимальные термометры
- Химические тесты

В-ва, изменяющие цвет или физическое состояние при определенных параметрах:

К-та бензойная (тпл.122-124,5 °С),
сахароза (180°С),
динитрофенилгидразин (195 °С) .

- биологические тесты

с помощью стерилизации объекта, обсемененного тест-культурой (чистые спорообразующие микроорганизмы *B.subtilis*, *B.mesenterius*, *B.stearothermophilus* и др.,)

2. СТЕРИЛИЗАЦИЯ ФИЛЬТРОВАНИЕМ

- Микробные клетки и споры можно рассматривать как нерастворимые частицы размером 1-2 мкм, которые могут быть отделены от жидкости механически - фильтрованием сквозь мелкопористые фильтры.

в ГФ XI для стерилизации термолабильных растворов

Фильтры по конструкции:

Глубинные – механизм задержания микроорганизмов сложный (ситовой, адсорбционный, инерционный) - удерживаются частицы меньшего размера, чем размер пор фильтра.

- керамические и фарфоровые (размер пор 3-4 мкм) в виде полых цилиндров, которые с одного конца закрыты, а с другого имеют отверстия. Фильтрование осуществляется под давлением или при помощи вакуума.
- стеклянные из сваренных зерен стекла с диаметром до 2 мкм в виде пластинок или дисков, закрепленных в стеклянных сосудах.
- Бумажно-асбестовые - в виде пластин (фильтр Сальникова, фильтр Зейца - пластины из клетчатки и асбеста с размерами пор 1 —1,8 мкм.
- «-» угроза отрыва волокон от фильтра и засорение растворов механическими включениями.
- перед употреблением стерилизуют паром под давлением при 120 ± 2 °С 20 мин или сухожаром при 180 °С 1 ч.
- «-» длительность стерилизации, потеря раствора в порах толстого фильтра, образование микротрещин из-за хрупкости фильтров и, следовательно, ненадежность стерилизации.

Мембранные фильтры

- пластины (100-150 мкм) из полимерного материала,
- механизм задержания – ситовой
- размером пор - постоянный.
- используют с предфильтрами с большим размером пор .

«+» стерилизующей фильтрации

- ✓ для растворов термолабильных ЛВ (апоморфина гидрохлорида, викасола, барбитала натрия и др.- единственно возможный)
- ✓ для глазных капель, особенно с витаминами
- ✓ обеспечивает чистоту, стерильность и апиrogenность растворов.
- ✓ для стерилизации инъекционных растворов, концентратов для бюреточной установки, ЖЛФ для новорожденных и детей до 1 года.

«Владипор» из ацетата целлюлозы типа МФА используют для очистки от механических примесей и микроорганизмов растворов ЛВ при pH 1,0 - 10,0. 10 номеров от 0,05 до 0,95 мкм в виде пластин и дисков разного диаметра.

Для стерилизации растворов ЛВ МФА-3 и МФА-4 со средним размером пор соответственно 0,25—0,35 и 0,35—0,45 мкм. Стерилизация фильтры типа МФА: термически аналогично глубинным, а также, химически - формальдегидом, этанолом, H_2O_2 , окисью этилена, УФ, радиационно. **«ядерные фильтры** - полимерные пленки с цилиндрическими порами.

Держатели для фильтров:

пластинчатые - круглая или прямоугольная пластина,
патронные – 1 и более трубчатых фильтров. Стерилизация термически паром под давлением или сухожаром.

3. СТЕРИЛИЗАЦИЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ РАДИАЦИЕЙ

УФ-радиация - невидимая коротковолновая часть солнечного света с длиной волны меньше 300 нм, вызывает фотохимическое нарушение ферментных систем микробной клетки, действует на ее протоплазму с образованием ядовитых органических пероксидов, приводит к фотодимеризации тиаминов.

- не включен в ГФ XI,
- УФ убивает вегетативные и споровые формы микроорганизмов.
- используется для обеззараживания воздуха помещений, воды и других объектов в промышленности.
- преимущества по сравнению с дезинфицирующими веществами (сорбируются ЛВ).

Эффективность зависит от:

- ✓ длины волны (254—257 нм), типа излучателя, его дозы,
- ✓ вида инактивируемых микроорганизмов (вегетативные клетки более чувствительны, чем споры).
- ✓ запыленности и влажности среды.

- источник УФ радиации в аптеках - лампы БУВ (бактерицидная увиолевая).

прямая трубка из специального увиолевого стекла, способного пропускать УФ, с электродами из длинной вольфрамовой спирали, покрытой BaHCO_3 StHCO_3 .

в трубке находится небольшое количество Hg и Ar при давлении в несколько мм.рт.ст.

источником УФ является разряд Hg, происходящий между электродами при подаче на них напряжения.

увиолевое стекло в отличие от обычного пропускает УФ, содержит до 72 % SiO_2 , Al_2O_3 и BaO, не содержит Na_2O . Коэффициент пропускания УФ - 75%.

- ультрафиолетовые лампы используются в аптеках для стерилизации :
 - воздуха,
 - воды для инъекций и воды дистиллированной,
 - вспомогательных материалов и т. д.

Для стерилизации воздуха - бактерицидные лампы.

- Количество и мощность бактерицидных ламп на 1 м^3
 - при прямом облучении - не менее 2—2,5 Вт мощности излучателя,
 - для экранированных бактерицидных ламп — 1 Вт.
- Настенные и потолочные бактерицидные облучатели подвешиваются на высоте 1,8—2 м от пола, по ходу конвекционных токов воздуха, равномерно по всему помещению.
- Продолжительность стерилизации 1,5—2 ч.
 - неэкранированными лампами - в отсутствие людей
 - экранированными лампами, (лучи направлены вверх и не оказывают воздействия на глаза и кожные покровы) в присутствии персонала.
- необходимо учитывать возможность химических реакций в ЛВ (фотораспад, фотоперегруппировка, фотосенсибилизация и др.).

NaCl , CaCl_2 , KCl , MgSO_4 , натрия цитрат не поглощают УФ при 254 нм,

барбитал натрия, дибазол, папаверина г/хл, апоморфин, новокаин, анальгин поглощают - могут протекать различные фотохимические реакции.

- целесообразно все ЛВ, находящиеся в помещении, хранить в таре, не пропускающей УФ - стекло, полистирол, окрашенный полиэтилен и др.).

- При стерилизации воздуха УФ необходимо соблюдать правила техники безопасности:

1. категорически запрещается смотреть на включенную лампу,
2. при изготовлении ЛП в поле УФ надо защищать руки 2 % раствором или 2 % мазью новокаина или кислоты парааминобензойной.
3. необходимо систематически проветривать помещение (окислы азота и O_3 .)

для обеззараживания поступающих в аптеку рецептов и бумаги - основные источники микробного загрязнения воздуха и рук ассистента.

для стерилизации вспомогательных материалов и аптечного инвентаря - при создания асептических условий.

для стерилизации ЛВ

- растворы стрептомицина и NaCl - свободно пропускают УФ,
- стрептоцид, новокаин - не пропускают.

изменяются при воздействии УФ - рибофлавин, эргометрин, витамин D образуется токсичное вещество — тахистерин.

УФ для стерилизации воды для инъекций
и воды очищенной при подаче ее по трубопроводу,
при асептическом изготовлении ЛП
в отношении микробной контаминации нестерильных ЛП.

«+» не происходит накопления пероксидных соединений,
инактивируются пирогенные вещества.

- аппараты в зависимости от источника УФ-радиации:
 - Погруженного типа - бактерицидная лампа, покрытая кожухом из кварцевого стекла, помещается внутри водопровода и обтекается водой – наиболее экономичен, можно заменить кварцевый цилиндр полиэтиленовым, пропускающим УФ
 - Непогруженного типа – лампа помещается над поверхностью облучаемой воды, водопровод в местах облучения делают из кварцевого стекла.

4. РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Принцип стерилизующего эффекта основан на способности вызывать в живых клетках при определенных дозах поглощенной энергии нарушения метаболических процессов ведущие к гибели.

Чувствительность микроорганизмов к ионизирующему излучению зависит от наличия влаги, температуры и др.

Применяется на крупных производствах.

5. ХИМИЧЕСКАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

- **стерилизация газами (и аэрозолями)** оксиды этилена и пропилена, ПЭО, смесь оксида этилена с CO_2 или бромистым метилом и др

Чувствительность индивидуальна (стрептококки погибают при концентрации оксида этилена в два раза ниже чем стафилококки), погибают вегетативные формы микроорганизмов и плесневые грибы.

параметры процесса: давление до 2 кгс/см^2 , время 4-20 ч. (в зависимости от проницаемости упаковки, толщины слоя, материала)

- **стерилизация растворами** – H_2O_2 и надкислоты (дезоксон-1) и др

проводят в закрытых стеклянных, пластмассовых или эмалированных емкостях.

Эффективность зависит от концентрации химического вещества, времени и температуры.

применяется для изделий из полимеров, резины, стекла, коррозионностойких материалов.

Контроль стерильности

растворы ЛВ, обладающих сильным бактерицидным действием:

ГМТА, аминазин, дипразин, колларгол, протаргол, сулема (0,1 % и более), калия перманганат (0,1 % и более) и др.

- не нуждаются в стерилизации.

инъекционных ЛП, изготавливаемых в аптеках, осуществляют СЭС:

- 2 раза в кв. - стерильность растворов д/ин., глазных капель и воды д/ин., используемой для их изготовления;
- 1 раз в кв. - выборочный контроль воды д/ин. и растворов д/ин. на пирогенные вещества в соответствии с требованиями ГФ XI.

В ГФ XI раздел «Микробиологические методы контроля качества лекарственных средств»:

«Испытание на стерильность»

«Испытание на микробиологическую чистоту лекарственных средств».

С целью получения достоверных результатов при проверке стерильности и микробиологической чистоты определяют антимикробное действие ЛС на 5 тест-культурах, при установлении их антимикробной активности необходимо инактивировать антимикробное действие с использованием соответствующих веществ.

В статьях:

унифицированы отбор проб для анализа, температура инкубации, метод мембранной фильтрации при определении стерильности ЛВ, обладающих антимикробным действием, и ЛС в объеме более 100 мл

Характеристика ЛФ

- **ЛП для инъекций** - обособленная группа ЛФ, вводимых в организм при помощи шприца с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек (injectio - впрыскивание).
- Инъекционные растворы объемом 100 мл и более относятся к инфузионным (от лат. infusio — вливание).
- Стандартная ЛФ при определении БД ЛВ, назначенных в иных ЛФ.

по виду ДС

- растворы (истинные НМВ, ВМВ, коллоидные)
- суспензии
- эмульсии
- порошки, лиофилизированные порошки, микронизированные порошки, пористые массы, таблетки (для растворения перед введением).

по объему:

Инъекции до 10 мл
Инфузии до 500 мл

по месту применения

- Внутрикожные 0,2-0,5 мл между наружным (эпидерма) и внутренним (дерма) слоем.
- Подкожные 1-500 мл в подкожную клетчатку в участках бедных сосудами и нервами, всасывание через лимфатические сосуды.
- Внутримышечные 1-2 мл в толщу мышц, всасывание через лимфатические сосуды.
- Внутривенные 1 - 500 мл и более
- Внутриаартериальные
- спинномозговые 1-2 мл в зоне III—IV—V поясничного позвонка в подоболочечное пространство (между мягкой и паутинной оболочками).
- другие виды: подзатылочные, околокорешковые, внутрикостные, внутрисуставные, внутриплевральные, внутриглазные и т. д.

Преимущества и недостатки инъекционного пути введения

- 1) быстрота действия вводимых ЛВ;
- 2) отсутствие разрушительного влияния ферментов ЖКТ и печени на ЛВ;
- 3) отсутствие действия медикаментов на органы вкуса и обоняния и раздражения ЖКТ;
- 4) полное всасывание вводимых ЛВ;
- 5) возможность точной локализации действия ЛП (в случае применения анестетиков);
- 6) точность дозирования;
- 7) возможность введения ЛП больному в бессознательном состоянии;
- 8) замена крови жидкостями после значительных ее потерь;
- 9) возможность заготовки инъекционных ЛП впрок (в ампулах).

1. опасность внесения инфекции при введении;
2. опасность эмболии из-за попадания твердых частиц или пузырьков воздуха, диаметром превышающим просвет мелких сосудов. При эмболии сосудов, питающих продолговатый мозг, сердце – возможна смерть;
3. сдвиги осмотического давления, рН и т. д. при введении непосредственно в ткани (резкая боль, жжение, иногда лихорадочные явления);
4. требует высокой квалификации медицинского персонала (спинномозговые, внутричерепные и другие инъекции). Неумелое введение приводит к ранению нервных окончаний, стенок кровеносных сосудов или другим опасным последствиям.

Требования ГФХ1

- **Стерильность** – отсутствие любых форм всех видов микроорганизмов
- **Стабильность** – соответствие всем требованиям НД на протяжении всего срока хранения и использования
- **Апирогенность** – отсутствие пирогенных веществ
- **Отсутствие механических примесей**, - взвешенных частиц видимых невооруженным глазом на белом или черном фоне, освещенном электрической лампой матового стекла в 40 Вт на расстоянии 25 см от глаз смотрящего;
- **Изотоничность** – соответствие осмотического давления плазмы крови или слезной жидкости;
- **Изогидричность** – соответствие pH плазмы крови или слезной жидкости;
- **Изоионичность** – соответствие солевого составу крови;
- **Извязкость** – соответствие вязкости плазмы крови
- **Атоксичность** – отсутствие токсических веществ, попавших в время изготовления;
- **Цветность** относительно растворителя
- **Прозрачность** относительно растворителя
- **Объем** (номинальный)

Механические включения:

Частицы резины, лака, стекла, крахмала, целлюлозы, грибки, металлические стружки, коллоиды Cr, Cu, Fe, Mg, Al, Ca и т. п.

Головная боль, уменьшение селезенки, замедление кровообращения, закупорка сосудов, местные воспалительные реакции, агглютинация с образованием эмбола, периартрит, некрозы

Растворители для инъекционных ЛФ

Вода для инъекций ФС
42-2620-89

Должна быть: стерильной, апиrogenной, без механических включений, и отвечать всем требованиям к воде очищенной.

Воду для инъекций получают в асептических условиях

Получение пр № 309

Получение воды для инъекций производят в дистилляционной комнате асептического блока, где категорически запрещается выполнять какие-либо работы, не связанные с дистилляцией воды.

Жирные масла – растительные - миндальное, персиковое, абрикосовое, оливковое (**холодного прессования**)

«-» большая вязкость, болезненное введение, плохо рассасываются, возможно образование гранулем

Заменители масел **Эфиры** – сорастворители: этилолеат, бензилбензоат, изопропилмиристант,

«+» менее вязкие, увеличивают растворимость ЛВ, предотвращают кристаллизацию в маслах (Тетурам)

Спирты-сорастворители: этанол, бензиловый спирт (в маслах до 10%)

Пропиленгликоль - пролонгатор

Глицерин 10% на 0,9%NaCl – от отека мозга

ПЭО-400: р-ль - с/а, камфоры, бенз. и салиц. к-т, фенобарбитала

Системы растворителей: вода-глицерин, спирт-глицерин, спирт-вода-глицерин, ж/м-бензилбензоат, ж/м-этилолеат

Комбинированные растворители в ЛФ для инъекций.

«+»

- растворы нерастворимых или трудно растворимых в воде ЛВ,
- отсутствие гидролиза,
- пролонгировать действие.

применяют:

- чистые неводные растворители
- смеси.
- Смешанные растворители обладают большей растворяющей способностью, чем каждый растворитель в отдельности.
- явление - соразстворения,
- растворители – соразстворители.

Некоторые представители:

Этанол/ вода – гидрокортизон, дигитоксин, мефеназин;

Бензиловый спирт/вода;

ПГ/вода/этанол(бензиловый спирт) – сульфаниламиды, барбитураты, антибиотики;

Глицерин/вода, глицерин/этанол – целанид, випраксин, мезатон, фетанол, дибазол;

ПЭО400/вода – сарколизин;

Бензилбензоат/персиковое масло – стероидные гормоны;

Этилолеат, ЭА/масла – камфора, стероидные гормоны;

Амиды/ПГ(этаноламин);

Диметилацетамид/вода – левомецетин;

N, N-диметилацетамид – левомецетин, тетрациклин, окситетрациклин;

Технологические стадии

- Обеспечение асептики (помещение, вспомогательные материалы, мерные колбы, упаковка и укупорочные средства)
- Растворение ЛВ (мерные колбы)
- Стабилизация (в случае необходимости)
- Качественный и количественный анализ
- Очистка от механических примесей
- Контроль чистоты
- Упаковка и маркировка
- Стерилизация
- Контроль качества
 - Прозрачность
 - Цветность
 - Отсутствие механических примесей
 - Объем (номинальный)
 - Герметичность укупорки
 - Химический анализ ,
- Оформление к отпуску

Пути совершенствования

- Новые методы стабилизации
- Совершенствование фильтрования
- Совершенствование стерилизации
- Совершенствование упаковки
- Расширение ассортимента растворителей
- Механизация

плазмозамещающие растворы

более 200 ЛП - 20 их классификаций.

по основным функциям крови, и направленности их действия:

- регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия: (солевые и осмодиуретики - осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, отеках мозга, токсикозах (за счет увеличения почечной гемодинамики));
- гемодинамические (противошоковые) для лечения шока различного происхождения, восстановления гемодинамики и микроциркуляции, при использовании аппаратов искусственного кровообращения для разведения крови во время операций и т. д.;
- дезинтоксикационные способствуют выведению токсинов при интоксикациях различной этиологии;
- для парентерального питания - обеспечивают энергетические ресурсы организма, доставка питательных веществ к органам и тканям;
- переносчики кислорода — восстанавливают дыхательную функцию крови;
- комплексные (полифункциональные) - обладают широким диапазоном действия, комбинируя несколько вышеперечисленных групп плазмозаменителей

Химическая стабилизация инъекционных растворов

- Водные растворы ЛВ подвергаются как правило термической стерилизации, что ускоряет процессы окисления и гидролиза
- Стабильность растворов для инъекций – способность ЛП сохранять неизменный химический состав и терапевтическое действие на протяжении всего срока хранения и использования

3 группы:

- соли слабых органических оснований и сильных кислот;
- соли слабых кислот и сильных оснований;
- легкоокисляющиеся ЛВ

Факторы, влияющие на стабильность инъекционных ЛП:

1. Температура стерилизации и хранения
2. Физ-хим. природа ЛВ
3. Степень чистоты ЛВ
4. pH раствора
5. pH воды очищенной
6. Присутствие O_2 в воде и над раствором

соли слабых оснований и
сильных кислот
*соли алкалоидов, соли
синтетических азотистых
оснований*

- щелочность стекла ускоряет гидролиз (необходимо стекло марки НС-1)
- для подавления гидролиза:
 - стабилизатор - 0,1 моль/л HCl,
 - антиоксидант - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,5%
- ВМС и ПАВ образуют мицеллы, которые повышают устойчивость ЛВ в растворе (твин-80 -дикаин, ПВС - новокаин)

Соли слабых кислот и сильных оснований
 NaNO_2 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, кофеин-бензоат натрия



- pH слабощелочная повышают устойчивость в-ва щелочного характера (NaOH 0,1 моль/л – 10мл К-б.н. – 4 мл р-р NaOH $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 30% - NaHCO_3 20г/л pH 7,8-8,4

легкоокисляющиеся ЛВ

Викасол, глюкоза, адреналина г/хл, апоморфина г/хл, аскорбиновая к-та, производные фенотиазина

- антиоксиданты:
 - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHSO_3 , Na_2SO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$,
- Органические стабилизаторы:
 - Цистеин, тиомочевина, унитиол, анальгин, ронголит, аскорбиновая кислота
- Косвенный АО – ЭДТА
- Снижение pH
 - 0,1 моль/л HCl, аскорбиновая кислота
- Снижение растворенного O_2
 - кипячение воды (до 9 мг/л после 1 мг/л)
 - наполнение в среде инертного газа или CO_2 - 0,2 мг/л
- Свет (раствор аминазина в темноте)
- Температура

- список «А»
- сильное рвотное действие (для лечения алкоголизма)
- дезинтоксикант
- очень неустойчив (2 фенольных –ОН) появляется зеленое окрашивание

Механизмы стабилизации:

- Связывание алкильного радикала – антирадикальное ингибирование
- Связывание перекисного радикала – снижение скорости образования гидропероксидов
- В-ва разрушающие гидропероксиды

Апоморфин г/хл 10,0

Анальгин 0,5 (антирад.)

Цистеин 0,2

(разрушает гидроперекиси)

Р-р HCl 0,1 моль/л 40 мл

Вода для инъекций до 1 л

Стерилизация: 8 мин. 120 °C

Срок хранения: 30 суток

В защищенном от света месте

pH 2-3

Требования, предъявляемые к упаковке инъекционных растворов

Процесс упаковки:

- Высокая скорость наполнения;
- Техника наполнения с минимальным попаданием м/о
- Минимум персонала,
- не высокие инвестиции

Материал упаковки

- стерилизация при 120⁰С,
- химическая инертность;
- Высокая прозрачность (не прозрачность для фотолабильных ЛВ),
- морозостойкость,
- теплостойкость,
- устойчивость к водяному пару,
- низкая газовая активность

Вид упаковки:

- удобство складского хранения;
- Легкий вес,
- низкая хрупкость,
- дешевизна,
- простота,
- гигиеничность применения,
- прозрачность;

Упаковка

- ЛВ могут растворять составные части стекла и вызывать его коррозию (стекло твердый раствор смеси силикатов и оксидов металлов)
- стабильность инъекционных растворов зависит в т.ч. от химической стойкости стекла
- Упаковка инъекционных растворов в аптеке производится в **флаконы из стекла НС-1 и НС-2;**
- можно использовать флаконы из щелочного стекла МТО и АБ-1 только после предварительной обработки, пред применением посуды производится контроль качества ее обработки.

«+»

необходимое качество стекла для всех видов растворов,

высокая прозрачность, полностью перерабатывается,

высокая производительность наполнения

«-»

большая масса, хрупкость, большое число частиц в растворах, отдельное устройство для подвешивания, большие площади при складировании, вторичная контаминация при ручной обработке

Требования предъявляемые к укупорочным материалам инъекционных ЛФ

- сохранность формы и свойств при стерилизации и хранении;
- физическая и химическая устойчивость при взаимодействии с окружающей средой;
- высокая эластичность - способность уплотняться при прокалывании иглой (герметичность)
- не должны выделять токсинов и пирогенов в раствор ЛВ;

Материалы: натуральный каучук,

- 52-369/1 бутиловый каучук,
- 521-599/1 бутиловый каучук 2с
- 52-1330Д (черная пробка) бутадиен-нитрильный каучук
- 25П (красная пробка) - кроме инфузионных растворов
- ИР-21(серая пробка) – силоксановый каучук

пробки резиновые под обкатку алюминиевым колпачком или под обвязку пергаментом,

стеклянные со шлифом под обвязку

бархатные корковые пробки с пергаментной прокладкой под обвязку.

Металлический колпачок или бумажная обвязка не должны

прокручиваться; при переворачивании жидкость не должна подтекать под пробку.

Перспективы упаковки и укупорки инъекционных ЛФ

- Полиэтиленовые бутылки BFS - Blow-Fill-Seal
- Мешки из ПВХ
 - «+» можно термически стерилизовать,
 - «-» ограничена совместимость с многими ЛВ, диффузия паров воды, при сжигании образуется HCl.