

Лекарственные средства для парентерального применения — это стерильные лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантаций (с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя ЖКТ).

К ним относятся:

- инъекционные и инфузионные ЛФ (растворы, эмульсии, суспензии для инъекций, растворы и эмульсии для инфузий);
- концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных ЛФ;
- ЛФ для имплантации (имплантант, таблетка для имплантации);

- ТЛФ, предназначенные для приготовления инъекционных и инфузионных ЛФ (порошок, лиофилизат).

Классификация парентеральных лекарственных форм

Инъекции (впрыскивания) — это обособленная группа жидких лекарственных форм, вводимых в организм при помощи специальных устройств с нарушением целостности кожных или слизистых покровов.

Инфузии (вливания) — стерильные лекарственные формы, вводимые в организм парентерально в количествах более 100 мл капельно или струйно.

Инъекционные растворы — сравнительно молодая лекарственная форма. Впервые подкожно впрыскивания лекарств были осуществлены в начале 1851 г.

Парентеральный путь введения в организм лекарств имеет ряд преимуществ:

1. быстрое действие и полная биологическая доступность лекарственного вещества;
2. точность и удобство дозирования;
3. возможность введения лекарственного вещества больному, находящемуся в бессознательном состоянии, или когда лекарство нельзя вводить через рот;
4. отсутствие влияния секретов ЖКТ и ферментов печени, что имеет место при внутреннем употреблении лекарств;
5. возможность создания больших запасов стерильных
6. растворов, что облегчает и ускоряет их отпуск из аптек.

Недостатки:

1. при введении жидкостей через поврежденный покров кожи в кровь легко могут попасть патогенные микроорганизмы;
2. вместе с раствором для инъекций в организм может быть введен воздух, вызывающий эмболию сосудов или расстройство сердечной деятельности;
3. даже незначительные количества посторонних примесей могут оказать вредное влияние на организм больного;
4. психоэмоциональный аспект, связанный с болезненностью инъекционного пути введения;
5. инъекции лекарств могут осуществляться только квалифицированными специалистами.

Требования, предъявляемые к инъекционным растворам

Основные требования, предъявляемые к данным лекарственным формам изложены в ГФ 13 статья «Лекарственные формы для парентерального применения». Они должны быть:

- Стерильными;
- Свободными от видимых механических включений;
- Выдерживать испытания на пирогенность, токсичность.

Инъекционные растворы могут быть изотоничными, изогидричными и изоионичными в соответствии с требованиями частных статей.

ОТСУТСТВИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ ВКЛЮЧЕНИЙ

Обеспечивается фильтрованием изготовленных растворов с последующим контролем (до и после стерилизации).

С этой целью они просматриваются невооруженным глазом на белом или черном фоне, освещенном электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт при обязательном встряхивании флакона.

СТЕРИЛЬНОСТЬ

Стерильность обеспечивают точным соблюдением асептических условий изготовления, режима стерилизации. В ряде случаев возможно добавление консервантов.

Не стерилизуют (готовят в асептических условиях):

- Растворы термолабильных веществ (акрихин, аминазин, уротропин, апоморфина гидрохлорид, дипразин, темисал, этаминал-натрия, физостигмина салицилат);
- Суспензии и эмульсии (седиментация или флокуляция при высокой температуре);
- Растворы новокаина 5% для спинно-мозговой анестезии (порошок новокаина перед приготовлением стерилизуют в воздушном стерилизаторе при 120°С в течение 2 часов).

СТЕРИЛЬНОСТЬ

Консервирование должно способствовать максимальному снижению микробной контаминации ЛП и не исключает соблюдение правил GMP.

Консерванты применяют в ЛП многодозового применения, а также однодозового (в соответствии с требованиями частных статей). При этом их содержание не должно превышать 0,5% (нипагин, нипазол, хлорбутанолгидрат, крезол) и 0,2% (сернистый ангидрид, сульфиты, бисульфиты, метабисульфиты калия или натрия).

Консерванты не должны содержаться в растворах для внутрисердечных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций, инъекций, имеющих доступ к спинно-мозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл.

Стерильность определяют согласно статье ГФ «Испытание на стерильность»

АПИРОГЕННОСТЬ

Апирогенность – отсутствие в инъекционных растворах продуктов метаболизма микроорганизмов (пирогенов). Требование апирогенности в первую очередь относится к инфузионным растворам и инъекционным при объеме одноразового введения 10 мл и более.

Пирогенные вещества – это продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов, погибшие микробные клетки. Они нелетучи, термостабильны, проходят через многие фильтры и сохраняют пирогенные свойства после стерилизации растворов.

Присутствие этих веществ при введении в сосуды, спинно-мозговой канал вызывает пирогенную реакцию – повышение температуры тела, озноб, а их высокое содержание может привести к летальному исходу.

АПИРОГЕННОСТЬ

Профилактика образования пирогенных веществ достигается:

- Созданием асептических условий изготовления;
- Соблюдением правил получения и хранения воды для инъекций;
- Строгое соблюдение правил санитарного режима и поведения персонала в асептическом блоке;
- Депирогенизацией посуды, лекарственных и вспомогательных веществ;
- Соблюдением времени от начала изготовления до стерилизации растворов (не более 3 часов).

Пирогенность проверяют в соответствии со статьей «Испытание на пирогенность» и согласно тест-дозам, указанным в частной статье.

Проверке на пирогенность подвергают: 5% р-р глюкозы, 0,9% р-р натрия хлорида, 10% р-р желатина.

Контроль апиrogenности воды для инъекций и растворов проводят 1 раз в квартал.

СТАБИЛЬНОСТЬ

Стабильность (устойчивость) лекарственных препаратов – неизменность состава, количественного содержания и свойств входящих в них лекарственных веществ в течение установленных сроков хранения.

Достигается путем соблюдения оптимальных условий изготовления, стерилизации и использования стабилизаторов (при необходимости).

ТОКСИЧНОСТЬ

Токсичность проверяют в соответствии со статьей «Испытание на токсичность» согласно требованиям и тест-дозам, указанным в частных статьях.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Изотоническими называют растворы, имеющие осмотическое давление, равное осмотическому давлению жидкостей организма (плазма, лимфа, слезная жидкость).

Изоионичность – свойство инъекционных растворов содержать определенные ионы в соотношении и количествах, типичных для сыворотки крови.

Изогидричными называют растворы, имеющие рН, соответствующее плазме крови (7,34 – 7,36).

Специальные требования указываются в рецепте или НТД.

ИЗОТОНИЧНОСТЬ

Изотоническими должны быть глазные капли, парентеральные растворы.

Растворы, отклоняющиеся от осмотического давления плазмы крови при введении вызывают резко выраженное ощущение боли.

Введение гипертонических растворов может вызвать плазмолиз эритроцитов, гипотонических – гемолиз.

Изотонические концентрации ЛВ в растворах можно рассчитать с использованием законов Вант-Гоффа и Рауля, а также используя изотонический эквивалент по натрию хлориду. Он показывает, какое количество натрия хлорида в равном объеме и равных условиях создает такое же осмотическое давление, как и 1,0 лекарственного вещества.

Технология производства парентеральных ЛФ

- 1. Подготовительные мероприятия.
- 1.1. Создание асептических условий изготовления (подготовка асептического блока, персонала, оборудования, вспомогательного материала, тароупорочных средств).
- 1.2. Подготовка лекарственных и вспомогательных средств
- 1.3. Расчеты (проверка доз, расчет ЛВ, растворителя, изотонирующих агентов, консервантов, стабилизаторов).
- 2. Растворение и химический контроль.
- 2.1. Дозирование (отмеривание растворителя)
- 2.2. Добавление лекарственных веществ.
- 2.3. Добавление стабилизатора.
- 2.4. Химический контроль.

Технология производства парентеральных ЛФ

- 3. Фильтрация и фасовка.
- 3.1. Фильтрация.
- 3.2. Дозирование раствора, укупорка резиновыми пробками.
- 3.3. Первичный контроль отсутствия механических включений.
- 3.4. Укупорка (обкатка) металлическими колпачками, маркировка флаконов.
- 4. Стерилизация.
- 5. Контроль качества изготовленных препаратов.
- 5.1. Вторичный контроль отсутствия механических включений.
- 5.2. Физико-химический анализ
- 5.3. Бракераж.
- 6. Оформление к отпуску.

Реализация требований, предъявляемых к инъекционным растворам в условиях аптеки

1. Производство инъекционных растворов осуществляют в специальных, только для этих целей предназначенных помещениях (асептическим блок).
2. Устройство помещений аптеки должно обеспечивать минимум возможности загрязнения готового продукта производства, т. е. минимум мест скопления пыли, подачу воздуха контролируемой чистоты, поддержание повышенного давления.
3. Для получения воздуха с требуемыми характеристиками должны быть использованы способы, прошедшие валидацию, внесенные в технологический регламент .

4. В «чистых» производственных помещениях во время работы должно находиться минимальное количество рабочих, предусмотренное соответствующими инструкциями.

5. Персонал, входящий в производственное помещение, должен быть одет в специальную одежду, соответствующую выполняемым им производственным операциям.

6. На всех стадиях технологического процесса, включая стадии, предшествующие стерилизации, необходимо осуществлять мероприятия, сводящие к минимуму микробную контаминацию.

7. Производственное оборудование не должно отрицательно влиять на качество продукции.

8. Готовая продукция не допускается к реализации до тех пор, пока ее качество не будет признано удовлетворительным.

Не допускается одновременное приготовление нескольких инъекционных лекарств, содержащих различные ингредиенты или одинаковые ингредиенты, но в различных концентрациях, а также одновременное приготовление инъекционного и какого-либо другого лекарства.

В случае изготовления растворов одного наименования, но в разных концентрациях, их следует готовить в порядке возрастания концентрации.

На рабочем столе не должно быть лекарственных и вспомогательных веществ, не относящихся к изготовлению данного препарата.

В аптечных условиях особое значение приобретает чистота посуды для приготовления и отпуска инъекционных лекарств.

Флаконы для отпуска стерильных растворов должны быть не из щелочного стекла, флаконы из щелочного стекла АБ-1 могут быть использованы для растворов со сроком хранения не более 2 суток только после их предварительной обработки.

Контроль щелочности – по индикатору метиленовому красному или потенциометрически (сдвиг рН не более 1,7).

Освобождение от щелочи заключается в двойной обработке в паровом стерилизаторе флаконов, вымытых и заполняемых на $\frac{3}{4}$ объема каждый раз новой порцией воды очищенной с последующим контролем.

Посуда в аптеки поступает как новая, так и бывшая в употреблении, в том числе и в инфекционных отделениях. В зависимости от исходного состояния новую посуду либо моют (путем замачивания и обрабатывают щеткой-ершом или в моечной машине), либо подвергают моюще-дезинфицирующей обработке комплексными средствами.

Посуду, бывшую в употреблении, либо подвергают моюще-дезинфицирующей обработке, либо дезинфицируют.

Дезинфекции подвергают посуду, бывшую в употреблении в инфекционных отделениях ЛПУ. После дезинфекции ополаскивают до исчезновения запаха дезинфицирующего средства, затем моют путем замачивания и обработки щеткой-ершом или в моечной машинке.

Повторное использование моюще-дезинфицирующих растворов не допускается, если в инструкции нет специальных указаний. Следует чередовать разные дезинфицирующие средства, в целях предотвращения образования устойчивых форм микроорганизмов. После мойки и дезинфекции всю посуду семикратно ополаскивают сначала водопроводной водой, затем очищенной и водой для инъекций. Полноту смывания моющих средств контролируют потенциометрически (рН после последнего ополаскивания должно соответствовать рН воды, взятой для контроля). Качественно наличие моющих средств можно определить по розовому окрашиванию с раствором фенолфталеина. Контроль качества чистоты вымытой посуды проводят визуально.

Чистую посуду стерилизуют горячим воздухом 1 час при 180°C. Хранение – 24 часа в условиях, исключающих загрязнение.

Для укупорки флаконов используют резиновые пробки, которые моют и стерилизуют. Стерильные пробки хранят в закрытых биксах не более 3 суток, после вскрытия – 24 часа.

Алюминиевые колпачки обрабатывают в соответствии с правилами, указанными в НТД.

Вспомогательный материал стерилизуют 45 минут в биксах или банках в паровом стерилизаторе при 120°C, хранят 3 суток, после вскрытия – 24 часа.

Расчеты

Инъекционные растворы готовят массо-объемным способом: лекарственное вещество берут по массе (весу), растворитель - до требуемого объема.

Расчет количественного содержания лекарственных веществ в растворах производят согласно указаниям в соответствующих статьях. Допустимое отклонение содержания лекарственного вещества в растворе не должно превышать $\pm 5\%$.

Объем воды для инъекций, используемый для растворения веществ, составляет примерно $2/3$ всего объема растворителя, затем доводят раствор до заданного объема остальным растворителем. При отсутствии мерной посуды можно для расчета растворителя использовать коэффициент увеличения объема или плотность раствора (если сухих веществ более 3%).

Объем раствора во флаконах должен быть больше номинального (требование ГФ).

Требования к растворителям

В соответствии с указаниями ГФ, в качестве растворителей для приготовления инъекционных растворов применяют воду для инъекций, жирные масла, этилолеат. В составе комплексного растворителя могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленоксид 400 и др.

Вода для инъекций

должна отвечать требованиям, предъявляемым к воде очищенной, быть апирогенной и не содержать антимикробных веществ и других добавок. Сбор воды для инъекций проводят в стерилизованные сборники, которые должны быть промаркированы. Воду используют сразу же после перегонки или в течение 24 часов, сохраняя при температуре от 5 до 10°C или от 80 до 95°C в закрытых емкостях. Для растворения термолabileльных веществ используют предварительно простерилизованную воду.

Жирные масла

Для приготовления инъекционных растворов используют масло персиковое, абрикосовое и миндальное, полученные путем холодного прессования из хорошо обезвоженных семян. Они должны быть прозрачными при температуре 10 °С, без запаха или почти без запаха не иметь запаха прогорклости, кислотное число не более 0,56, число омыления от 185 до 200, йодное число от 79 до 141.

Этанол

Применяют как соразтворитель и антисептик в концентрации не более 30%. Должен иметь высокую степень чистоты (без примеси альдегидов и сивушных масел).

Глицерин

Применяют в концентрации до 30% как соразтворитель и дегидратирующее средство.

Требования к лекарственным веществам

Используемые для инъекционных растворов лекарственные вещества должны отвечать требованиям ГФ, ФС, ФСП, ГОСТ и иметь квалификацию **«химически чистый»** или **«чистый для анализа»**. Некоторые вещества подвергают дополнительной очистке и они имеют квалификацию **«годен для инъекций»**.

Кальция хлорид проверяют на растворимость в этаноле (органические примеси) и содержание железа.

Натрия гидрокарбонат может содержать примеси ионов кальция и магния не более 0,01% («ч.д.а.»), 0,005% («х.ч.»), 0,008% («для фармацевтических целей»). 5% р-р его должен быть прозрачным и бесцветным после термической стерилизации.

Требования к лекарственным веществам

Гексаметилентетрамин проверяют на отсутствие аминов, солей аммония.

Магния сульфат для инъекций не должен содержать примеси марганца.

Эуфиллин для инъекций должен содержать повышенное количество этилендиамина (18-22%) и выдерживать дополнительное испытание на растворимость. Его 10% р-р должен быть прозрачным.

Камфора должна быть оптически активной, не рацемической.

Кофеин-натрия бензоат квалификации «годен для инъекций» или «для стерильных лекарственных форм» не должен содержать органических примесей, его 20% раствор должен быть прозрачным и бесцветным при нагревании в течение 30 минут.

Натрия бензоат для инъекций не должен содержать железа более 0,0075%.

Во избежание загрязнения пылью, а вместе с ней и микрофлорой препараты, употребляемые для приготовления инъекционных растворов и асептических лекарств, хранят в отдельном шкафу в небольших банках, закрытых притертыми стеклянными пробками, защищенными от пыли стеклянными колпачками.

Изготовление инъекционных растворов

В мерник-смеситель (или стерильную подставку) вначале отмеривают примерно $2/3$ необходимого объема растворителя. Затем добавляют рассчитанную массу лекарственного вещества и тщательно перемешивают до полного растворения.

В случае использования порошкообразных вспомогательных веществ (стабилизаторов) их растворяют вместе с ЛВ. В случае использования раствора стабилизатора его отмеривают стандартным каплемером (или предварительно откалиброванным) после растворения ЛВ. Затем добавляют остальной объем растворителя и тщательно перемешивают.

Контроль качества

На все изготовленные инъекционные лекарства ассистент немедленно оформляет ППК и передает на контроль.

Провизор-аналитик проверяет раствор на содержание ЛВ, всех вспомогательных веществ, контролирует рН. Если изготавливают инъекционный раствор по требованию или рецепту (1 флакон), то для анализа берут 0,5 мл раствора после фильтрования. Если изготавливают серию, то отмеривают 0,5 мл до стадии фильтрования. При этом изготавливают лишний флакон раствора (для анализа после стерилизации).

В обоих случаях заполняют журнал контроля по стадиям. Неточный раствор исправляют, а годный фильтруют во флаконы.

Фильтрование

В воронку помещают складчатый фильтр и тампон из длиноволокнистой ваты и промывают растворителем до чистоты промывных вод.

Первые порции фильтрата собирают в отдельную стерильную тару, после чего еще раз возвращают на фильтр и фильтруют во флакон для отпуска. Флакон для отпуска должен быть ополоснут фильтруемым раствором.

Профильтровав $1/3$ раствора, его проверяют на отсутствие механических примесей, если раствор чистый, продолжают фильтрование до конца. Если грязный – фильтруют повторно через тот же фильтр.

При фильтровании воронку накрывают стерильной пластинкой.

После фильтрования – контроль на отсутствие механических примесей

Укупорка и стерилизация

Укупоренные флаконы («под обкатку» или «под обвязку») обвязывают листом пергаментной бумаги с удлиненным концом размером 3х6 см, на котором графитовым карандашом указывают наименование входящих ингредиентов, концентрацию, дату и подпись.

После стерилизации паром под давлением проверяют прозрачность, цветность, отсутствие механических примесей.

Растворы считают забракованными:

1. При несоответствии физико-химическим показателям;
2. Содержат видимые механические включения;
3. Нестерильность (термотест);
4. Нарушение герметичности укупорки;
5. Недостаточный объем заполнения флакона.

Оформление к отпуску

На флакон наклеивают этикетку голубого цвета, на которой указывают полный состав, способ применения и др. Дополнительная этикетка «Стерильно» или «Изготовлено в асептических условиях» (если после стерилизации прибавляют термолабильные вещества).

Срок хранения (если нет указаний в НТД):

«под обвязку» - 2 суток

«под обкатку» - 30 суток

Р-ры кислоты аскорбиновой – 7 суток

СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!