

ФГАОУ ВО КФУ

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

КАФЕДРА ФАРМАЦИИ

СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Лекцию читает:

зав. кафедрой Фармации

доктор фармацевтических наук, профессор

Тихонова Светлана Александровна

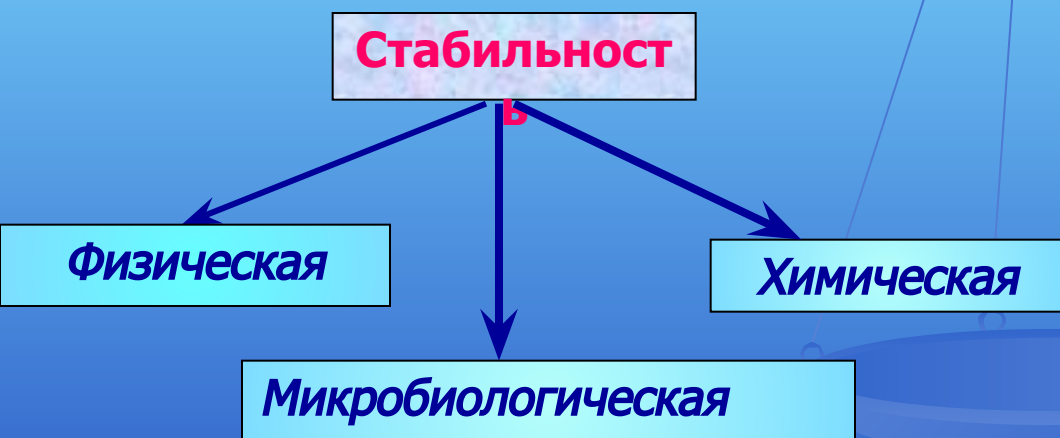
1. СТАБИЛЬНОСТЬ И ЕЕ ВИДЫ

Стабильность – это способность препаратов сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность на протяжении определенного термина хранения, предусмотренного требованиями нормативной документации.

Изучение вопросов стабилизации – важное технологическое задание, поскольку 90% лекарственных веществ требуют применения стабилизаторов или особенных условий приготовления.

Стабильность лекарственных препаратов зависит от

- температуры хранения;
- освещения;
- состава окружающей среды;
- способа приготовления;
- вспомогательных веществ;
- вида лекарственной формы (особенно агрегатного состояния);
- упаковки.



1. СТАБИЛЬНОСТЬ И ЕЕ ВИДЫ

Основной принцип стабилизации препаратов предусматривает максимальное устранение факторов, способствующих изменению свойств лекарственных веществ.

Стабилизация

**Физическими
методами**

**Комплексными
методами**

**Химическими
методами**

2. МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

ФИЗИЧЕСКИЕ

МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

Методы физической стабилизации

Защита лекарственных веществ от неблагоприятного воздействия окружающей среды

Применение лекарственных и вспомогательных веществ высокой степени очистки

Применение результатов научных исследований

Использование современного технологического оборудования

Физические процессы, которые происходят в лекарственных препаратах:

- укрупнение частиц дисперсной фазы;
- расслоение;
- изменение консистенции;
- выпаривание;
- сублимация.

2. МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ



ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

Химическая стабильность

растворов зависит от:

- качества растворителей и лекарственных веществ;
- класса и марки стекла флаконов;
- наличие кислорода в воде и растворах;
- рН растворов;
- температуры и времени стерилизации;
- наличие ионов тяжелых металлов;
- условий хранения препаратов.

Химические процессы,

которые протекают в лекарственных препаратах:

- гидролиз;
- омыление;
- реакция окисление-восстановления;
- декарбоксилирование;
- изомеризация;
- рацемизация;
- полимеризация;
- фотохимическая деструкция.

2. МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ



Химические методы предусматривают повышение стабильности лекарственных веществ и препаратов в целом путем добавления веществ – стабилизаторов.

Выбор стабилизатора зависит от:

- ⌚ природы лекарственных веществ;
- ⌚ характера процессов, которые протекают в растворе.

3. СТАБИЛИЗАТОРЫ

Стабилизаторы – это вещества, которые повышают химическую стойкость лекарственных веществ в растворах для инъекций.

Требования к стабилизаторам:

- ⌚ должны быть безопасными для больного как в чистом виде, так совместно с компонентами лекарственного препарата (фармакологическая индифферентность);
- ⌚ должны быть разрешены к применению в медицинской практике;
- ⌚ должны быть эффективными в применяемых концентрациях (выполнять свое функциональное предназначение);
- ⌚ химическая чистота;
- ⌚ доступность.

Механизм действия стабилизаторов:

- ⌚ перевод нерастворимых активных веществ в растворимые соль или комплексные соединения;
- ⌚ создание определенного значения pH среды;
- ⌚ подбор соответствующих систем растворителей;
- ⌚ предупреждение окислительно-восстановительных процессов.

3. СТАБИЛИЗАТОРЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И СТАБИЛИЗАТОРОВ

(А.С. Прозоровский, Н.А. Кудакова)



Наименование стабилизатора и его количество указываются в нормативно-технической документации, а также действующих приказах МЗ и инструкциях, указываются на обратной стороне рецепта и в лицевой стороне ППК

4. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГАЮТСЯ ГИДРОЛИЗУ

Гидролиз – реакция ионного обмена между различными веществами (соли, эфиры и др.) и водой

СХЕМА ПРОЦЕССА ГИДРОЛИЗА



где: BA – гидролизующееся вещество;
HA и BON – продукты гидролиза.

Факторы, влияющие на степень гидролиза:

- химическая природа соли
- температура;
- концентрация соли.

СХЕМА ГИДРОЛИЗА СОЛИ СИЛЬНОЙ ОСНОВЫ И СЛАБОЙ ОСНОВЫ



где: BA – гидролизующееся вещество;
HA – слабодиссоциируемая кислота.

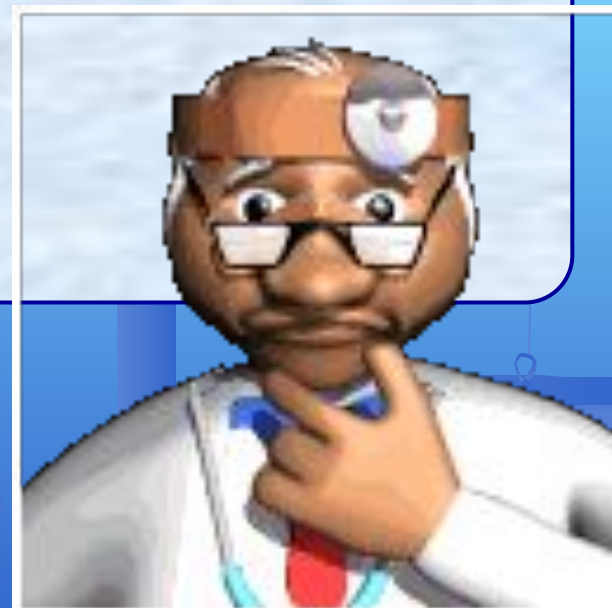
4. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГАЮТСЯ ГИДРОЛИЗУ

Растворы солей сильных оснований и слабых кислот стабильны

При добавлении натрия гидрокарбоната или раствора натрия гидроксида 0,1 М

Растворы:

- натрия тиосульфата;
- кофеин-бензоата натрия;
- натрия нитрита



4. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГАЮТСЯ ГИДРОЛИЗУ



Рр.: Sol. Coffeini-Natrii benzoatis 10% 50 ml
D. S. По 2 мл 2 раза в день для
внутримышечных инъекций.

Растворы кофеин-бензоата натрия стабилизируют 0,1 М раствором натрия гидроксида в количестве 4 мл на 1 л раствора, независимо от концентрации кофеин-бензоата натрия для создания рН – 6,8-8,5 (ГФ X)

4. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГАЮТСЯ ГИДРОЛИЗУ

Данный лекарственный препарат – раствор сильнодействующего вещества – соли сильного основания и слабой кислоты для инъекций. В мерную колбу помещают 5,0 кофеин-бензоата натрия, растворяют в части воды для инъекций, добавляют 4 капли 0,1М раствора натрия гидроксида и доводят водой для инъекций до объема 50 мл. После качественного и количественного анализа раствор фильтруют во флакон для отпуска, проверяют на наличие механических включений, герметично укупоривают под обкатку и стерилизуют. Проводят вторичный контроль качества и оформляют к отпуску номером рецепта, этикетками “Для инъекций” “Стерильно”.

ППК (О.с.)	ППК (Л.с.)
Кофеина-бензоата – натрия	Дата
10,0:2=5,0	№ рец.
Раствора натрия гидроксида 0,1М	Coffeini-Natrii benzoatis 5,0
1000мл – 4 мл	Sol. Natrii hydroxydi 0,1 M gttс IV
50мл - C	(1мл – 20 кап.)
1мл – 20 капель	<u>Aquae pro injectionibus</u> ad 50 ml
0,2мл -C	V _{общ} = 50 ml
Воды для инъекций до 50 мл	Sterilis
	Приготовил
	Проверил

4. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГАЮТСЯ ГИДРОЛИЗУ

СХЕМА ГИДРОЛИЗА СОЛИ СЛАБОГО ОСНОВАНИЯ И СИЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

Схема гидролиза



где: BA – вещество, которое гидролизуется;

BON – слабодиссоциирующая основа

Растворы солей слабых оснований и сильных кислот стабильны

При добавлении раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М

Растворы:

- атропина сульфата
- дибазола
- дикаина (0,1%; 0,2%; 0,3%)
- новокаина (0,25%; 0,5%; 1%; 2%)
- скополамина нитрата

При добавлении раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М и антиоксидантов

Растворы:

- апоморфина гидрохлорида
- новокаина (5%; 10%)

Без добавления стабилизатора

Растворы:

- димедрола
- папаверина гидрохлорида
- тримекаина
- эметина гидрохлорида
- эфедрина гидрохлорида

4. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГАЮТСЯ ГИДРОЛИЗУ

Rp.: Sol. Novocaini 0,5% 200 ml

Sterilisa!

D. S. Для инфильтрационной анестезии.

Растворы новокаина стабилизируют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной для создания pH 3,8-4,5 (ГФ X), количество которой зависит от концентрации новокаина в растворе

Количество 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной на 1 л раствора новокаина для инъекций



Содержание новокаина %	Объем кислоты хлористоводородной, мл
0,25	3
0,5	4
1	9
2	12

4. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГАЮТСЯ ГИДРОЛИЗУ

Данный лекарственный препарат – раствор сильнодействующего вещества – соли слабого основания и сильной кислоты для инъекций, который требует стабилизации.

ППК (О.с.)

Новокаин $0,5 \cdot 2 = 1,0$

Раствора кислоты

хлористоводородной 0,1М:

1000 мл – 4 мл

200 мл – С

С = 0,8 мл

1 мл – 20 капель

0,8 мл -С

С = 16 капель

Воды для инъекций до 200 мл

ППК (Л.с.)

Дата

№ рец.

Novocaini

1,0

Sol. Acidi hydrochlorici 0,1 M gttсXVI

(1мл – 20 кап.)

Aquae pro injectionibus ad 200 ml

$V_{\text{общ}} = 200 \text{ ml}$

Sterilis

Приготовил

Проверил

1. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ЛЕГКО ОКИСЛЯЮТСЯ

Окисление лекарственных веществ в процессе приготовления инъекционных растворов происходит в присутствии кислорода, который содержится в воде и над раствором. Процесс окисления значительно увеличивается под влиянием сенсibiliзирующих факторов:

☐ свет;
☐ тепло;
☐ значения pH среды и др.

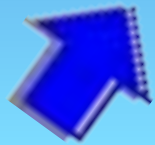
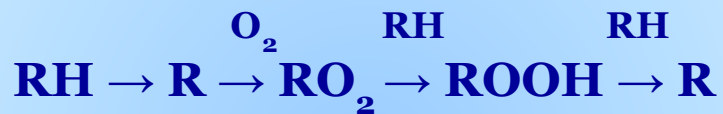


Схема процесса окисления



где: RH – вещество, которое окисляется;

R – алкильный радикал;

RO₂ – перекисный радикал;

ROOH – гидроперекись.

Стабилизация растворов веществ, которые легко окисляются, производят путем:

- ✓ введения антиоксидантов;
- ✓ введения комплексонов для скрепления ионов тяжелых металлов;
- ✓ создания оптимальных границ pH;
- ✓ уменьшения содержания кислорода в растворителе и над раствором (насыщение CO₂, заполнение в потоке инертного газа);
- ✓ использование светонепроницаемой тары для уменьшения иницирующего воздействия света.

2. ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТОВ

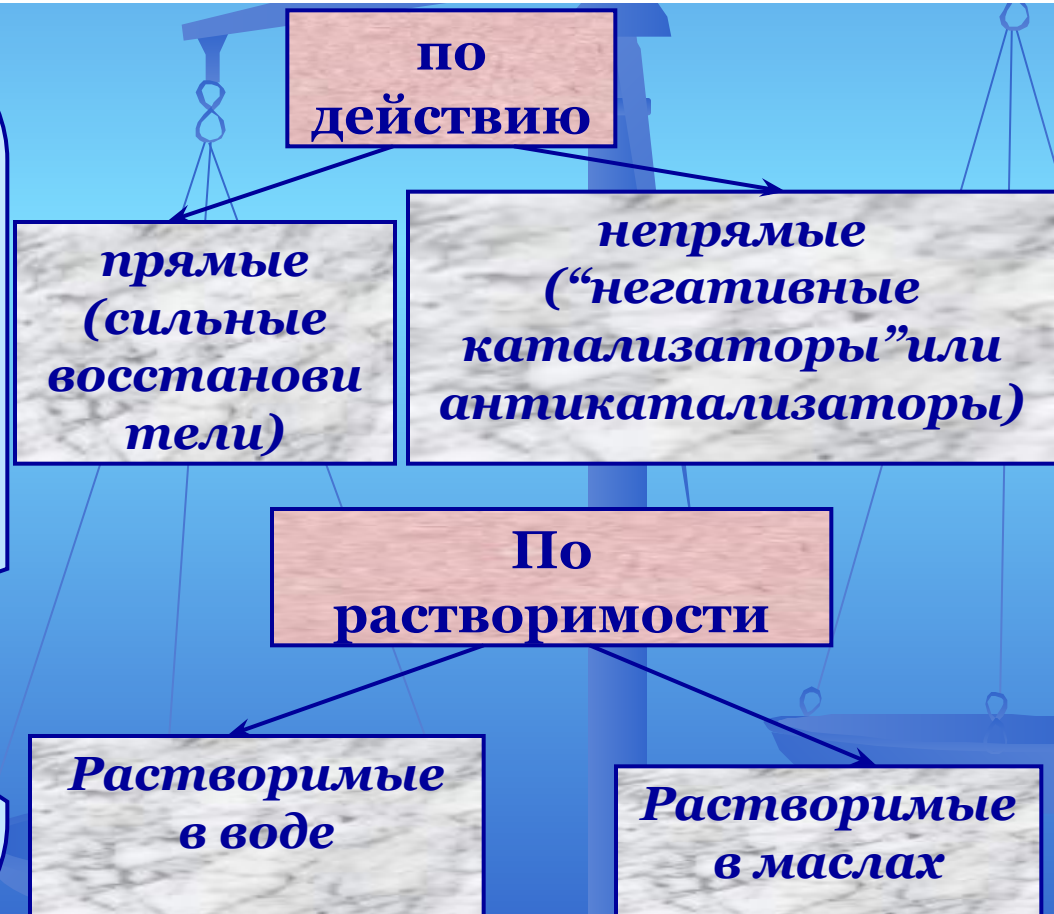
Для стабилизации растворов легкоокисляющихся веществ в фармацевтической практике применяют вспомогательные вещества, которые препятствуют окислению – *антиоксиданты*.



Классификация антиоксидантов

Требования, которые предъявляются к антиоксидантам:

- безвредность в применяемых дозах как самих антиоксидантов, так и продуктов их метаболизма, которые образуются (отсутствие раздражающего и алергизирующего действия);
- эффективность при минимальных концентрациях;
- хорошая растворимость в дисперсионной среде.



2. ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТОВ

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В РАСТВОРАХ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

<i>Стабилизатор</i>	<i>Лекарственное вещество, которое стабилизируется</i>
Прямые антиоксиданты: Анальгин Натрия сульфит	Апоморфина гидрохлорид Кислота аскорбиновая Натрия п-аминосалицилат Стрептоцид растворимый (0,5%, 5%, 10%) Этазол-натрий
Натрия метабисульфит	Викасол Кислота аскорбиновая Натрия салицилат
Натрия бисульфит	Новокаинамид
Натрия тиосульфат	Викасол Дикаин (1%, 2%) Новокаин (5%, 10%) Стрептоцид растворимый (5%, 10%)
Унитиол	Тиамин бромид (3%, 6%) Тиамин хлорид (2,5 %, 5%)
Цистеин	Апоморфина гидрохлорид
Непрямые антиоксиданты (“негативные катализаторы”) Трилон Б (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты)	Натрия гидрокарбонат (3%,4%,5%,7%)

3. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕГКООКИСЛЯЮЩИХСЯ ВЕЩЕСТВ



Rp.: Sol. Acidi ascorbinici 5% 100 ml
Sterilisa!
D. S. Для внутривенных инъекций.

Данный лекарственный препарат – раствор легкоокисляющегося вещества для инъекций, которое требует стабилизации. ~~pH – 6,0-7,0 (ГФ X).~~

ППК (о.с.)	
Кислоты аскорбиновой	5,0
Натрия метабисульфита	0,1
(или натрия сульфита 0,2)	
Натрия гидрокарбоната	2,38
Воды для инъекций до 100 мл	
или	
$100 - (5,0 \cdot 0,61 + 2,38 \cdot 0,3) = 96,24 \text{ мл}$	

ППК (Л.с.)	
Дата	№ рец
Natrii methabisulfitis	0,1
(seu Natrii sulfitis 0,2)	
Acidi ascorbinici	5,0
Natrii hydrocarbonatis	2,38
<u>Aquae pro injectionibus ad 100 ml</u>	

Sterilis

V_{об.}=100 ml

Приготовил:
Проверил:

3. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕГКООКИСЛЯЮЩИХСЯ ВЕЩЕСТВ

В мерную колбу помещают 0,1 натрия метабисульфита (или 0,2 натрия сульфита), растворяют в большом объеме воды для инъекций для связывания свободного кислорода, последовательно добавляют 5,0 кислоты аскорбиновой и 2,38 натрия гидрокарбоната и доводят водой для инъекций до объема 100 мл. После качественного и количественного анализа раствор фильтруют во флакон для отпуска, проверяют на наличие механических включений, герметично укупоривают под обкатку и стерилизуют при 120°С на протяжении 8 мин. Проводят вторичный контроль качества и оформляют к отпуску номером рецепта, этикетками “Для инъекций” “Стерильно”.

3. ЧАСТНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ



Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 5% 100 ml
Sterilisa!
D. S. Для внутривенных инъекций

Данный лекарственный препарат – раствор для инъекций (рН 8,1-8,9)

ППК (О.с.)

Натрия гидрокарбоната

5,0

Воды для инъекций

100 мл

или

$V_{(H_2O)} = 100 - 5,0 \cdot 0,3 = 98,5 \text{ мл}$

Дата

Natrii hydrocarbonatis

Aquae pro injectionibus ad 100 ml

Sterilis

Приготовил :

Проверил :

ППК (Л.с.)

№ рец

5,0

$V_{\text{заг}} = 100 \text{ ml}$

3. ЧАСТНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ

Если натрия гидрокарбонат содержит солей кальция более 0,05%, его растворы стабилизируют добавлением трилона Б

Количество трилона Б на 1 л раствора натрия гидрокарбоната для инъекций



Содержание натрия гидрокарбоната %	Количество трилона Б, г
3	0,02
4	0,03
5	0,04
7	0,05

Особенности технологии растворов натрия гидрокарбоната для инъекций:

- субстанция марки “х.ч.” или “ч.д.а.”, а также “годен для инъекций” (содержание ионов кальция и магния не более 0,05%);
- растворение проводят при температуре 15-20 С без интенсивного перемешивания;
- наполняют флаконы на 2/3 объема;
- стерилизуют флаконы в перевернутом виде или в горизонтальном положении;
- используют препарат через 2-3 часа после полного охлаждения и перемешивания (для растворения углекислоты, что находится над раствором).

3. ЧАСТНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ

Стабилизация растворов глюкозы осуществляется путем добавления раствора, который состоит из натрия хлорида, кислоты хлористоводородной и воды очищенной (жидкость Вейбеля) до рН 3,0-4,0.

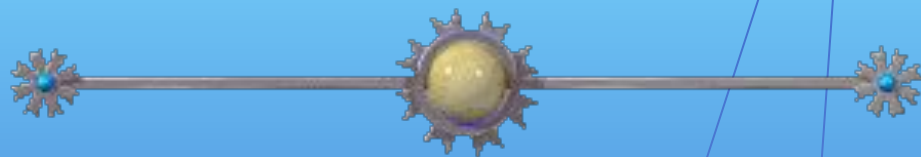
Состав Вейбеля

Для объемов более 1 л
(на 1 л раствора)

Для объемов менее 1 л
(5 % от объема раствора глюкозы)

Натрия хлорида 0,26
Кислоты хлористоводородной 0,1 М 5 мл

Натрия хлорида 5,2
Кислоты хлористоводородной 8,3% 4,4 мл
Воды для инъекций до 1 л



Rp.: Sol. Glucosi 10% 100 ml
Sterilisa!

D. S. Для внутривенных инъекций.

Данный
лекарственный
препарат – раствор для
инъекций, который
требует стабилизации,
содержащий глюкозу –
гигроскопическое
вещество.

3. ЧАСТНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ

ППК(о.ст.)

Глюкозы (влажность 9%)

Жидкости Вейбеля

100 мл – 100%

X – 5%

Воды для инъекций до 100 мл

или

$100 - 11,0 \cdot 0,69 - 5 \text{ мл} = 92,4 \text{ мл}$

ППК (л.с.)

Дата

№ рец

Glucosi

11,0 (вл. 9%)

Liquoris Wejbeli

5 ml

Aquae pro injectionibus ad 100 ml

$V_{\text{заг}} = 100 \text{ ml}$

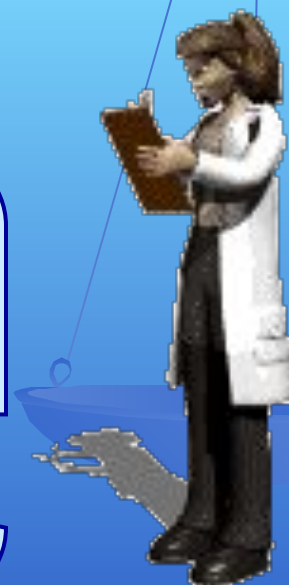
Sterilis

Приготовил:

Проверил:

Роль натрия хлорида:

- образуется комплекс по альдегидной группе;
- смещает равновесие в сторону образования циклической формы глюкозы



4. ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАНТОВ

Консерванты – вспомогательные вещества, используемые для предотвращения контаминации и роста микроорганизмов в лекарственных препаратах.

Микробиологическая нестабильность – изменения в лекарственных препаратах окислительного, гидролитического и другого характера под влиянием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности (токсинов или ферментов).

Предотвращать микробиологическую нестабильность растворов, которые применяются для инъекций возможно путем добавления к ним различных химических веществ антибактериального действия – протимикробных стабилизаторов (консервантов).

Выбор консерванта определяется:

- составом лекарственного препарата;
- рН среды;
- режимом применения препарата.

Лекарственные препараты для внутримышечных, внутриглазных или других инъекций, которые имеют доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, что превышает 15 мл, **не должны содержать консервантов.**

4. ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАНТОВ

Требования к консервантам:

- фармакологическая индифферентность в концентрации, которая применяется (отсутствие токсического, алергизирующего и местнораздражающего действия);
- широкий спектр антимикробного действия при низких концентрациях;
- хорошая растворимость в дисперсионной среде;
- химическая индифферентность (отсутствие химического взаимодействия с лекарственными и вспомогательными веществами, упаковочным материалом);
- стабильность в широком интервале рН и температуры на протяжении срока годности лекарственного препарата;
- отсутствие влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов;
- поддержка стерильности лекарственных форм на протяжении всего времени их применения (надежная антимикробная активность);

Консервация не исключает строгого соблюдения санитарных правил производственного процесса, которые должны способствовать максимальному понижению микробной контаминации лекарственных препаратов

4. ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАНТОВ



КЛАССИФИКАЦИЯ КОНСЕРВАНТОВ



По виду действия на микроорганизмы

Бактериостатического действия

Бактерицидного действия

Нипагин
Нипазол
Бутабен
Бензойная и сорбиновая кислоты
Хлорбутанолгидрат
Мертиолат
Цефиран
Цефирол
Фенилэтиловый спирт

Фенол
Трикрезол
Крезол
Хлоркрезол

Эфирные масла (лавровое, лавандовое, анисовое, розовое, лимонное)

Соли четвертичных аммониевых оснований (бензалкония хлорид, диметилдодецилбензиламмония хлорид)

Неорганические соединения

Металлоорганические соединения

Органические соединения

Химическая классификация

Серебрянная вода

Мертиолат, соли фенилртути

Спирты (этиловый, фенилэтиловый, бензиловый)

Феноли (фенол, хлоркрезол)

Сложные эфиры п-гидроксибензойной кислоты (нипагин, нипазол)

Органические кислоты (бензойная, сорбиновая)



4. ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАНТОВ

Использование консервантов в технологии стерильных инъекционных растворов, которые изготавливаются асептически

Наименование консервантов	Концентрация
<i>Неорганические соединения</i>	
Серебряная вода	1-10 миллиграм/л
<i>Металлоорганические соединения</i>	
Мертиолат	0,005%; 0,02%; 0,01%
Фенилртути ацетат	до 0,02%
Фенилртути нитрат	0,001-0,002%; 0,004%
<i>Органические соединения</i>	
Спирты:	0,3-0,5%
– фенилэтиловый	1-2%
– бензиловый	0,5%
– хлорбутанолгидрат	
Фенол и его производные:	0,25-0,3(0,5)%
– фенол	0,05%;0,1%
– хлоркрезол	
– сложные эфиры п-гидрокси-бензойной кислоты (нипагин, нипазол, бутабен)	до 0,5%
3.3. Органические кислоты:	
– Сорбиновая кислота	0,1-0,2%
3.4. Соли четвертичных аммониевых соединений:	
– бензалкония хлорид	0,01%
– диметилдодecilбензиламмония хлорид (ДМДБАХ)	

4. ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАНТОВ



Комплексные методы стабилизации

Стабилизация растворов для инъекций **комплексными методами** осуществляется введением нескольких стабилизаторов различного типа:

- нескольких прямых антиоксидантов;
- прямой и непрямой антиоксидант;
- антиоксидант и вещество, которое обеспечивает рН среды;
- антиоксидант и консервант.





Спасибо за внимание

!

