

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

- 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 апирогенны

Пирогены (греч. пур - 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.

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.

МЕТОДЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ:

•ТЕРМИЧЕСКАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ :

•СУХОВОЗДУШНАЯ

•ПАРОВАЯ (острым паром, глухим при повышенном давлении)

•ФИЛЬТРОВАНИЕ (мембранная стерилизующая фильтрация и депирогенизация)

•УФ-ОБЛУЧЕНИЕ

•РАДИАЦИОННОЕ ОБЛУЧЕНИЕ

•ХИМИЧЕСКАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ:

•Стерилизация газами

•Стерилизация растворами

• проблемы термической стерилизации:

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

требования к методам стерилизации:

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

1. ТЕРМИЧЕСКАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

• 1.1. Воздушная стерилизация

Горячий воздух в воздушных стерилизаторах при 180-200°C. погибают все формы микроорганизмов

Эффективность зависит от температуры, времени, степени теплопроводности и правильности расположения

Стерилизуемые объекты:

- термостойкие сыпучие ЛВ (NaCl, ZnO, тальк, глина белая - в слое 6-7 см).
- Масла, минеральные и растительные, жиры, ланолин, вазелин, воск – не более 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.

1.2. Паровая стерилизация

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 во флаконах или ампулах 8-30 мин
- Жиры и масла герметично укупоренные.
- Вспомогательные материалы и мелкий инвентарь в биксах

- Контроль эффективности термических методов стерилизации:

- КИП с термопарами,
- 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. mesentericus*, *B. stercorophilus*

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.

- 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 (резистентные к УФ микробы без протоплазмной мембраны)

- 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

Для стерилизации воздуха - бактерицидные лампы.

- Количество и мощность бактерицидных ламп на 1 м³
 - при прямом облучении - не менее 2—2,5 Вт мощности излучателя,
 - для экранированных бактерицидных ламп — 1 Вт.
- 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.

NaCl, CaCl₂, KCl, MgSO₄, натрия цитрат не поглощают УФ при 254 нм, барбитал натрия, дибазол, папаверина г/хл, апоморфин, новокаин, анальгин поглощают - могут протекать различные фотохимические реакции.

- все ЛВ, хранить в таре, не пропускающей УФ - стекло,

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
 - Непогруженного типа – лампа помещается над поверхностью облучаемой воды, водопровод в местах облучения делают из кварцевого стекла.

• 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 О₃)

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.

Вода очищенная (Aqua purificata)

По ГФ XI .

бесцветна, прозрачна, без запаха и вкуса,
рН 5,0 - 6,8,
сухой остаток не более 0001% (1мг/100мл),
Отсутствие NO_3^- , NO_2^- , Cl^- , SO_4^{2-} , Ca, CO_2 ,
тяжелых металлов, следы NH_4^+ (0,00002%).

«-» метода дистилляции:

- большие затраты энергии
- оборудование для дистилляции занимает большую площадь
- сложно обслуживать
- возможность присутствия в воде

пирогенных веществ.

ВОДА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Общий принцип получения воды

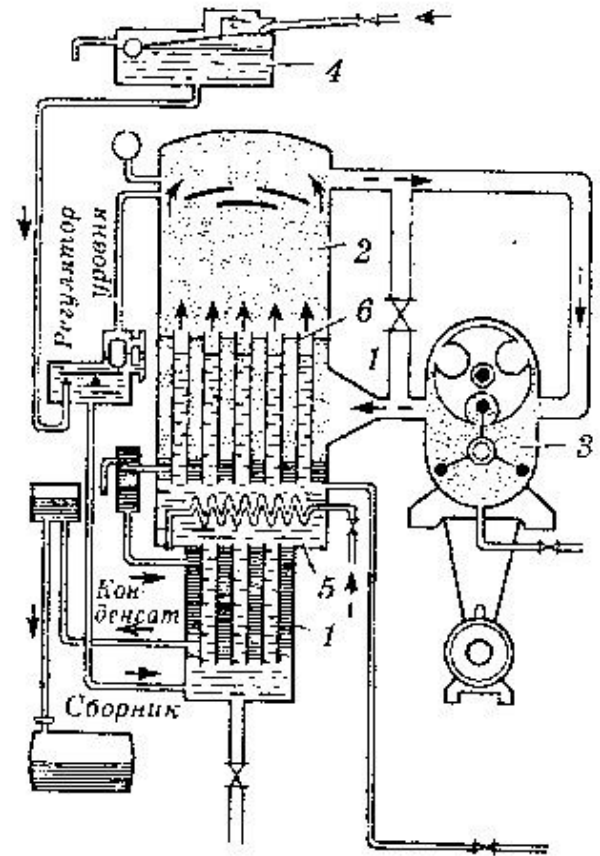
дистиллированной:

- Питьевую воду или воду, прошедшую в/п, помещают в дистиллятор, состоящий из 3-х основных узлов:
 - испарителя,
 - конденсатора
 - сборника.
- Испаритель с водой нагревают до кипения.
- Пары воды поступают в конденсатор, где они сжижаются и в виде дистиллята поступают в сборник.
- Все нелетучие примеси, находящиеся в исходной воде, остаются в дистилляторе.

- Вода для инъекций должна выдерживать испытания требования предъявляемые к воде очищенной быть стерильной и апиrogenной.
- Вода для инъекций применяется свежеперегнанной.
- Апиrogenную воду получают из воды очищенной в специальных аквадистилляторах.
- испаритель
 - конструкции Пленочного типа – повышают качество дистиллята, т.к. не происходит переброса капельной фазы, содержащей пирогены, из испарителя в конденсатор и сборник.

Термокомпрессионный дистиллятор

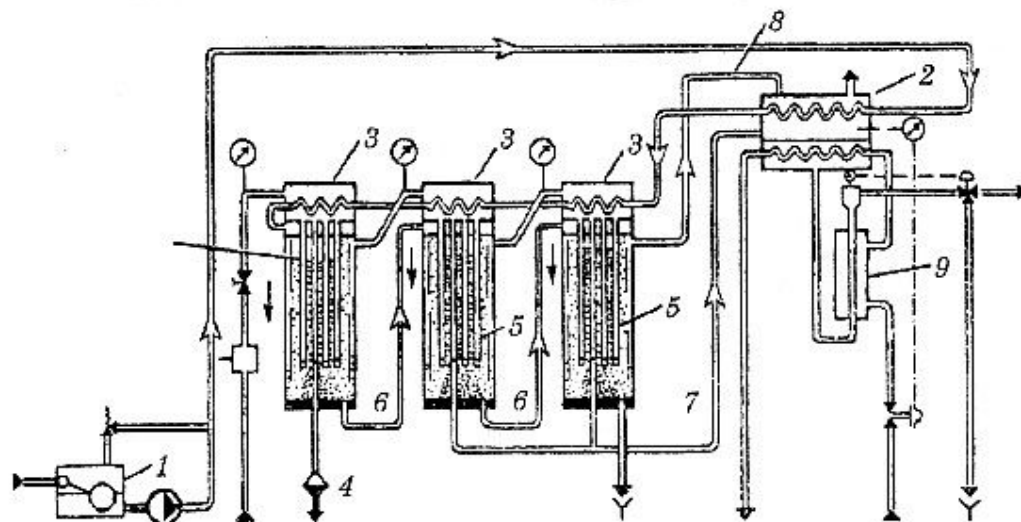
- Принцип - образующийся в аппарате пар, перед тем как поступить в конденсатор, сжимается в компрессоре
 - При охлаждении и конденсации он выделяет тепло, по величине, соответствующей скрытой теплоте парообразования, которая затрачивается на нагревание охлаждающей воды в верхней части трубчатого конденсатора.
 - подвод воды снизу вверх,
 - выход дистиллятора – сверху вниз.
- «-» сложность устройства и эксплуатации.
- «+» для получения 1 литра воды для инъекций необходимо 1,1 литра холодной водопроводной воды (обычно 1:9 и 1:15).



Принцип работы термокомпрессионного дистиллятора:
1 — конденсатор-холодильник; 2 — паровое пространство; 3 — компрессор; 4 — регулятор давления; 5 — камера предварительного нагрева; 6 — трубки испарителя

Трёхкорпусной аквадистиллятор «Финн-аква»

- Вода деминерализованная поступает в конденсатор,
- в теплообменнике предварительно нагревается,
- поступает в зону испарения.
- нагретая вода подаётся на наружную поверхность обогреваемых трубок в виде плёнки, стекает по ним и нагревается до кипения.
- В испарителе за счёт поверхности кипящих плёнок создаётся интенсивный поток пара, движущийся снизу вверх.
- Центробежная сила, возникающая при этом, обеспечивает стекание капель в нижнюю часть корпуса, прижимая их к стенкам.



Аквадистиллятор «Финн-аква»:

1 — регулятор давления; 2 — конденсатор-холодильник; 3 — теплообменник камер предварительного нагрева; 4 — парозапорное устройство; 5 — зона испарения; 6, 7, 8 — труба; 9 — теплообменник

Пленочное испарение

методы мембранного разделения

- основан на свойствах перегородки (мембраны), обладающей селективной проницаемостью.
 - получаемая вода свободна от механических, органических и неорганических примесей.
 - отсутствуют фазовые превращения
 - Более экономичны
 - По конструкции фильтровального элемента - дисковые и патронные. Полые волокна (материал - ароматический полиамид) набираются в пучок в стеклянные цилиндры различной высоты - колонки.
 - Одна колонка называется аппарат разделительный: АР.
 - За рубежом выпускаются мембранные установки фирмами: "Миллипор", "Палл", "Сарториус" и др.
- блоки установок, мембранного разделения.

- Блок фильтрации:
 - Предназначен для очистки водопроводной воды от механических примесей; включает в себя катионный и два угольных фильтра, работающих параллельно или взаимозаменяемо.
- Блок обратного осмоса:
 - Предназначен для очистки воды от растворимых солей, органических примесей, твёрдых взвесей и бактерий.
 - Работает при давлении не менее 15 атм. Вода после фильтрации разделяется на два потока, один из которых проходит сквозь обратноосмотические мембраны, а второй поток, проходящий вдоль поверхности мембраны и содержащий повышенное количество солей (концентрат) отводится из установки.
- Блок финишной очистки:
 - Ионообменная очистка – катионный и анионный фильтр, за ними – смешанный катионно-анионный фильтр (очистка от оставшихся катионов и анионов).

- **Вода деминерализованная (Aqua deminevalisata).**

Для обессоливания воды применяются установки в которых, вода освобождается от солей при прохождении через ионно-обменные (ИО) смолы.

Основа установок - колонки, заполненные катионитами (КО) и анионитами (АО).

катионитов определяется наличием карбоксильной или сульфоновой группами, обладающие способностью обменивать ионы H^+ на ионы щелочных и щелочноземельных металлов.

Аниониты - чаще всего продукты полим-и аминов с формальдегидом, обменивают свои гидроксильные группы ОН на анионы.

- **Вода апирогенная. Установка “Джерело – 500”.**

- метод обратного осмоса (ОО), т.е. фильтрации жидкости с малой концентрацией растворенных веществ через полупроницаемые мембраны рулонного ОО элементов (ЭРО) под воздействием избыточного давления жидкости. При этом из пермеата снимается 98% растворенных солей. Остаток соли снимается при помощи ИО фильтров.

Установка состоит из ОО блока и блока доводки воды (возможно включение в схему блока в/п).

схема: Исходная вода под давлением

→ фильтр Ф1 (задерживает ч-цы до 20 мкм)

→ фильтр Ф2 (до 5 мкм).

→ насос высокого давления

→ в последовательно соединенные ОО блок доводки воды,

→ КО фильтр Ф3, АО фильтр Ф4

→ фильтры финишная очистки Ф5 и Ф6 с



Комбинированные растворители для инъекционных ЛФ

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

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

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

«+» 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

- «+»
- растворы нерастворимых или трудно растворимых в воде ЛВ,
- отсутствие гидролиза,
- пролонгировать действие.
- Смешанные растворители обладают большей растворяющей способностью, чем каждый растворитель в отдельности.
- явление - сорастворения,
- растворители некоторые сорастворители:

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 – *левомицетин;*

N N-диметилацетамид – *левомицетин*

• УПАКОВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ТАРА В ТЕХНОЛОГИИ ЖИДКИХ ЛФ

- Виды потребительской тары и укупорочных средств для готовых лекарственных форм и лекарственного растительного сырья приведены в ГОСТе 17768-90 “Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение”, который устанавливает общие требования к упаковке, маркировке, транспортированию и хранению.
- Для инъекционных лекарственных форм в качестве упаковки:
 - стеклянные ампулы,
 - флакон из дрота или стекломассы НС-1,
 - для глазных капель — тубики-капельницы и флаконы-капельницы.
- Все виды потребительской тары и укупорочные средства к ней должны выбираться в зависимости от свойств, назначения и количества ЛС в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи а также фармакопейных статей на лекарственные средства. Материалы, применяемые для изготовления потребительской тары и

Стекло — твёрдый раствор, полученный в результате охлаждения расплавленной смеси силикатов, оксидов металлов и некоторых солей.
состав стекла: SiO_2 ; Na_2O ; CaO ; MgO ; B_2O_3 ; Al_2O_3 и др.

Требования к качеству стекла:

- Прозрачность;
- Бесцветность;
- Лёгкоплавкость;
- Термостойкость;
- Химическая устойчивость;
- Механическая прочность;
- Необходимая хрупкость.

Основные показатели качества ампульного стекла:

- Щёлочестойкость;
- Водостойкость;
- Термическая стойкость;
- Химическая стойкость;
- Остаточное напряжение;
- Светозащитные свойства

Требования, предъявляемые к упаковке инъекционных растворов

Вид упаковки:

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

Материал упаковки

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

Процесс упаковки:

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



Требования предъявляемые к укупорочным материалам для инъекционных ЛП

- 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.

Изготовление ампул

Изготовление стеклодрота

- Дрот производится из жидкой стеклянной массы на специальных линиях. Длина - 1500 ± 50 мм, наружный диаметр – от 8,0 до 27,00 мм.

Основные требования:

- Отсутствие различных включений;
- Чистота наружной и внутренней поверхности;
- Стандартность по размеру.

Калибровка дрота:

- для получения ампул одной партии необходимо применять трубки одного диаметра и с одинаковой толщиной стенок, чтобы ампулы одной серии имели заданную вместимость. Дрот калибруют Мойка и сушка дрота

Камера для сушки дрота специальной установке.

- в герметичную камеру вертикально загружают дрот и душируют;
- для сушки подают горячий фильтрованный воздух.

Ультразвуковой способ:

- трубки оплавливают с одной стороны, подают в ванны и воздействуют ультразвуком и струёй воды;
- сушат в воздушных сушилках, $t=270$ С.

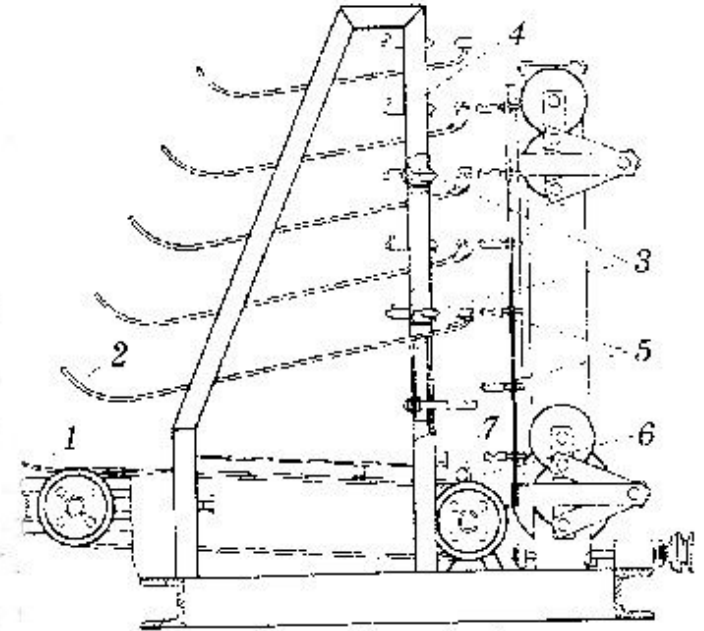


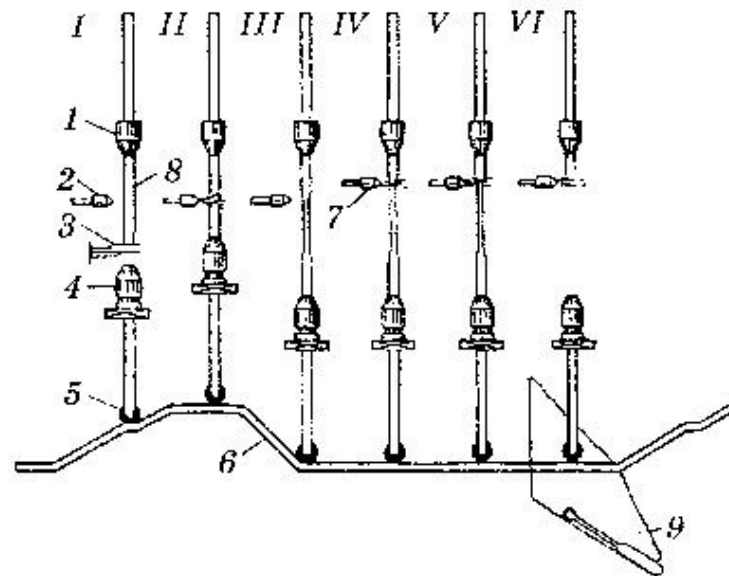
Схема установки для калибровки дротов по наружному диаметру

Выделка ампул

- стеклоформирующие автоматы роторного типа при вертикальном положении трубок и непрерывном вращении ротора.

Трубки проходят последовательно 6 позиций:

- Устанавливается в патроне, ограничитель устанавливает её длину, верхний патрон сжимает её и оставляет на постоянной высоте;
- Горелка разогревает участок трубки, нижний патрон зажимает нижнюю часть трубки;
- Нижний патрон опускается вниз, разогретый участок растягивается — капилляр;
- острое пламя отрезает готовую ампулу, одновременно запаивая доньшко последующей ампулы;
- зажим раскрывается, ампула падает.
- «-» — образование внутри ампулы вакуума, следовательно, при вскрытии осколки и стеклянная пыль засасываются внутрь.



Принцип работы полуавтомата для выделки ампул:

1 — верхний патрон; 2 — горелка; 3 — ограничительный упор; 4 — нижний патрон; 5 — ролик; 6 — копир; 7 — горелка с острым пламенем; 8 — стеклянная трубка; 9 — готовая ампула

Методы получения безвакуумных ампул:

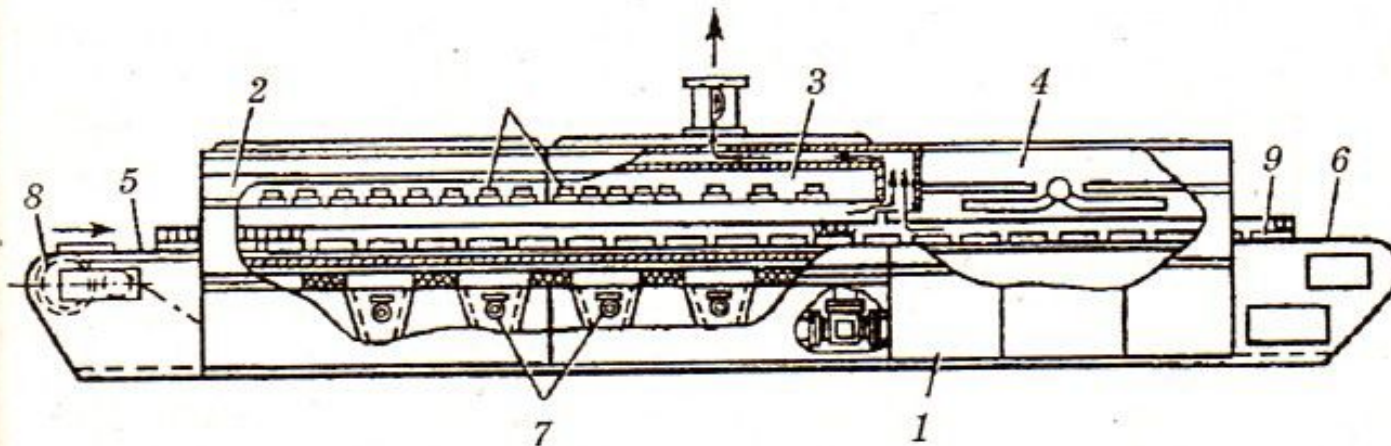
- нанесение на капилляр надреза;
- изготовление ампул с инертным газом под небольшим давлением внутри;
- в момент отреза нагревание ампулы;
- в момент отпайки, под действием тяжести, образование капиллярной трубочки (отламывается в момент падения ампулы в приёмник)

Отжиг ампул.

Для снятия внутренних напряжений в стекле, образующихся из-за неравномерного распределения массы стекла и неравномерного охлаждения ампул.

Стадии:

- нагрев до температуры, близкой к размягчению стекла;
- выдержка при этой температуре;
- медленное охлаждение.



Устройство печи с газовыми горелками для отжига ампул:
1 — корпус; 2 — камера нагрева; 3 — камера выдержки; 4 — камера охлаждения;
5 — стол загрузки; 6 — стол выгрузки; 7 — газовые горелки;
8 — конвейер; 9 — кассета с ампулами

Подготовка ампул к наполнению

- Вскрытие капилляров. Капилляры ампул обрезают в процессе изготовления на стеклоформирующих аппаратах с помощью дискового стального ножа. Откол части капилляра осуществляется термоударом с помощью горелки, обрезанный конец оплачивается
- Мойка ампул (ампулы набирают в кассеты)

– **Наружная мойка** – специальная подставка, кассеты с ампулами, сверху горячая фильтрованная вода, кассета вращается.

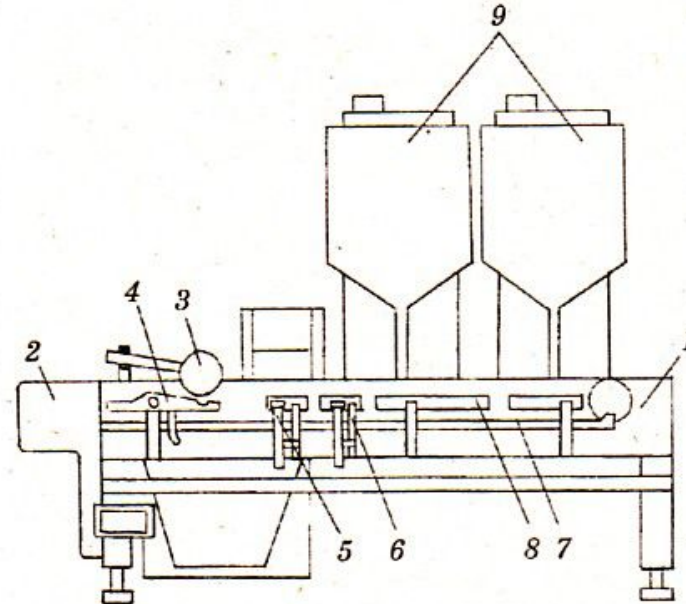
– **Внутренняя мойка:**

- вакуумный способ;
- ультразвуковой;
- виброультразвуковой;
- термический;

- Сушка производится в специальных сушильных шкафах при $t = 120-130\text{ C}$ 15-20 мин. если необходима стерилизация обе операции объединяют – ампулы выдерживают в стерилизаторе при 180 C 60 мин.

- На крупных предприятиях используют туннельные сушилки – по транспортёру при нагревании инфракрасными лучами в сушильной части до 170 C , а в стерилизующей до 300 C .

- Наиболее современные стерилизаторы с ламинарным потоком профильтрованного, нагретого до $180-300\text{ C}$ воздуха, под небольшим



Приставка к стеклоформирующему автомату для резки ампул:

- 1 — станина; 2 — вход ампул в приставку; 3 — дисковый нож; 4 — рычаг поджима ампул к ножу; 5 — горелка термоудара для отлома надрезанной части капилляра; 6 — горелка для оплавления капилляра; 7 — транспортный орган; 8 — неподвижная линейка с ячейками для ампул; 9 — бункер для сбора обрезанных и оплавленных капилляров ампул

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.
- **Флаконы, шприц-тюбики и тубик-капельницы из полимерных материалов.**

Свойства полимерных упаковочных материалов :

1. хрупкость меньше чем у стекла
2. достаточная механическая прочность, жёсткость и поверхностная твёрдость;
3. химически инертны и нейтральны,
4. устойчивы к действию щелочей, кислот, окислителей, восстановителей и др. агрессивных сред.
5. Получение сложной формы
6. достаточная прозрачность
7. проницаемы для НМВ
8. проницаемы для паров воды, газов сопровождается изменениями физико-химических показателей ЛВ (возможно снижение стабильности)

- полимерная тара пригодна для долговременного хранения ЖЛС при условии соответствия (толщины стенок, площади контакта поверхности с атмосферой, объёма) и коэффициента диффузии веществ (не более 1×10^{-6} г х мл/см² х сутки при 20⁰С).
- Дополнительные меры: вторичная герметичная упаковка в алюминиевую фольгу (практически непроницаема для влаги).
- Для инъекционных растворов и глазных капель - полиэтилен и полипропилен.

Полиэтилен - твёрдое эластичное вещество матового или перламутрового белого цвета, на ощупь напоминающий парафин; б/з, не токсичен; химически инертны, достаточно прозрачны (зависит от толщины слоя), неустойчивы термически (химическая стерилизация); мало газо- и влагопроницаем (вне зависимости от температуры и плотности)

Полипропилен - внешне и по свойствам

- Особенность производства ЖЛФ в полимерной таре - полная автоматизация технологического процесса в асептических условиях.
- **Производственный цикл:**
 - ✓ формование первичной полимерной упаковки из термопластичного гранулята,
 - ✓ дозированное наполнение стерильным раствором,
 - ✓ Герметизация
 - ✓ нанесение необходимой маркировки.
- **преимущества** по сравнению с асептическим розливом предварительно изготовленных и стерилизованных ёмкостей.
 - ✓ исключение вспомогательных работ по подготовке стеклянной тары (мойка, сушка, стерилизация).
 - ✓ Обеспечение надёжной защиты упаковки раствора ЛП от микробной контаминации с сохранением стерильности и апиrogenности в процессе производства и длительного хранения,
 - ✓ непроницаемость полимерных упаковок для микроорганизмов нет необходимости термической стерилизации продукции в первичной упаковке

• ФИЛЬТРОВАНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ

- виды фильтрования в зависимости от размера удаляемых частиц :
 - удаление грубых частиц размером более 50 мкм,
 - удаление тонких частиц от 50 до 5 мкм,
 - микрофильтрование – от 5 до 0.02 мкм (можно удалить все микроорганизмы),
 - ультрафильтрование – выделение молекул или микрочастиц (пирогенные вещества, коллоидные частицы, ВМС), размеры которых примерно в 10 раз больше размера молекул растворителя – от 0.1 до 0.001 мкм, перепад давлений для осуществления процесса –1-5 кг/см
 - гиперфильтрация (обратный осмос). Тонкое фильтрование применяется в технологии инъекционных растворов как основное или предварительное, предшествующее микрофильтрации..
- Используются фильтры, работающие под давлением столба жидкости, друк- и нутч- фильтры. Нутч-фильтры применяются только в процессе предварительной очистки для отделения осадка или адсорбента

- **Ампулирование.**

- наполнение ампул раствором,
- запайка ампул,
- проверка качества,
- стерилизация ампулированных растворов,
- бракераж ампулированных растворов,
- маркировка и упаковка.

Оборудование для розлива стерильных растворов (розлив и укупорка бутылок, флаконов и канистр от 10 мл до 1000 л



Линия Формирования-Наполнения-Укупорки автоматически в одной машине обрабатывает пленки, коннекторы и растворы до получения готового полимерного контейнера с раствором. растворы в полимерных контейнерах: глюкоза, физиологический раствор, для диализа, аминокислоты, жировые эмульсии и антибиотики. Производство до 4500 однокамерных или многокамерных полимерных контейнеров в час объемом от 50 до 5000 мл.

Наполнение ампул раствором

Вакуумный способ – на полуавтомате АП-4М2.

- В корпусе укреплена емкость с расположенным внутри нее ложным дном и нижним спуском с клапаном для выхода в приемный бак.
- Кассету с ампулами капиллярами вниз устанавливают внутрь аппарата на упоры, крышку закрывают, создают вакуум.
- Клапан закрывают, в емкость подают раствор по трубопроводу и создают разрежение, соответствующее требуемому объему наполнения.
- После наполнения ампул вакуум гасят подачей стерильного фильтровального воздуха.
- Оставшийся в емкости раствор сливают в бак для регенерации.

Шприцевой способ – с помощью поршневого дозатора.

- Несколько полых игл опускаются внутрь ампул, расположенных на конвейере, происходит их наполнение заданным объемом раствора.
- Для нестойких растворов – газовая защита - в ампулу через иглу подается инертный газ или CO_2 для вытеснения воздуха, затем наливается раствор, вновь струя инертного газа или CO_2 и ампулы поступают на запайку.
- «+» Точность дозирования высокая $\pm 2\%$, капилляры не загрязняются (важно для густых и вязких растворов).
- «-» малая производительность – до 10 тыс. ампул/час.

Пароконденсационный способ – ампулы, наполненные паром, опускаются в ванночки – дозаторы, содержащие точно отмеренный объем раствора, капиллярами вниз. За счет конденсации пара внутри ампулы создают вакуум, и раствор наполняет их. Способ перспективен, но пока не нашел большого применения.

Запайка осуществляется с помощью газовых горелок:

оплавление – на машине АП-6М. Ампулы из бункера поступают в ячейки транспортера, подходят на участок подогрева и сушки капилляра и попадают в зону действия горелок. В это время за счет трения о неподвижную опору, при движении на транспортере они начинают вращаться вокруг оси, и конец капилляра равномерно запаивается. Запаянная ампула попадает в кассету.

- **электронагрев** – для ампул с огне- и взрывоопасными растворами. Капилляр вводят снизу в электрический, нихромовый нагреватель, стекло размягчается, капилляр оттягивается и оплавляется.

• **оттяжка** (при шприцевом наполнении) Ампула прижимается к роликам, вращается, горелки разогревают участок капилляра в месте запайки, а струя сжатого воздуха оттягивает отпаявшуюся ее часть.

- контроль на герметичность (в подкрашенном растворе метиленового синего)
- Ампулы с окрасившимся содержимым бракуются.

СТЕРИЛИЗАЦИЯ АМПУЛИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

- Ампулы и флаконы стерилизуют в заводских условиях насыщенным паром при избыточном давлении 0.11 ± 0.02 Мпа (1.1 ± 0.2 кг×с/см, $T^\circ = 120 \pm 2$ °С) или 0.2 ± 0.002 Мпа (2.2 ± 0.2 кг×с/см, $T^\circ = 132 \pm 2$ °С) в паровых стерилизаторах проходного типа АП-7.
- Стерилизатор имеет две двери, через одну загрузка нестерильной продукции, через другую – выгрузка простерилизованной.
- Корпус стерилизатора прогревается глухим паром, во избежание конденсации в рабочей камере.
- в стерилизационную камеру для вытеснения воздуха подается острый пар. Отсчет времени начинается с момента достижения заданного давления по манометру. Стерилизаторы оснащаются автоматической контрольной аппаратурой, предохранительными клапанами. Условия стерилизации готовой продукции указаны в регламентах и НД.
- Бракераж ампулированных растворов осуществляется на герметичность (с красителями),
- проверка на механические включения (осуществляется визуально). Ампулы вращаются, чтобы создать в них спиралеобразный поток жидкости. После разрушения пузырьков газа их просматривают на черном и белом фоне при освещении матовой лампочкой в 60 Вт. На черном фоне проверяется прозрачность и механические включения – стеклянная пыль, волокна; на светлом фоне – цвет раствора, отсутствие механических включений черного цвета и целостность стекла. Существуют недостатки: субъективность – острота зрения контролера, опыт работы, усталость, время анализа, условия определения.

Характеристика ЛФ для инъекций

- **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

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

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

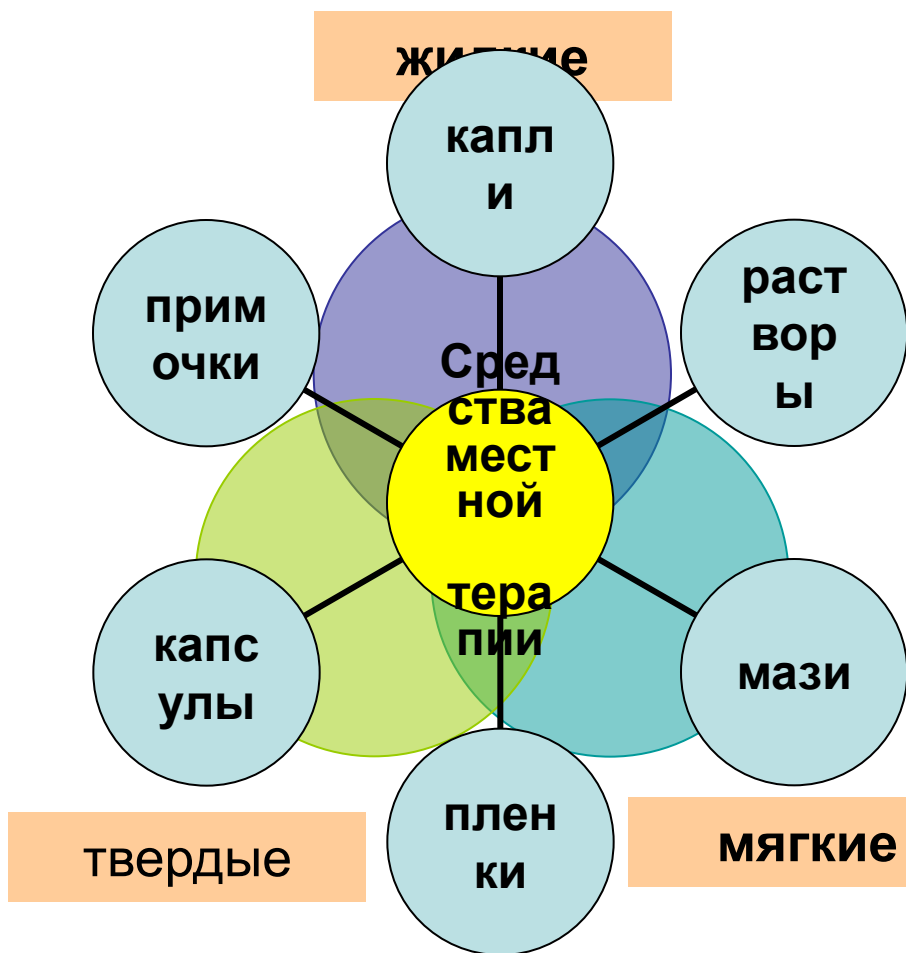
Стерилизация: 8 мин. 120 °С

Срок хранения: 30 суток

В защищенном от света месте

pH 2-3

ЛФ для глаз



- ❖ ГК и растворы в лиофилизированном виде,
- ❖ высокодисперсные эмульсии,
- ❖ офтальмологические стержни из акрилового полимера длиной 50 мм, на конец стержня наносят ЛВ. Стержень упаковывают в воздухонепроницаемую полипропиленовую пленку и стерилизуют с помощью этилена оксида или радиационным методом. Стержнем смазывают конъюнктиву глаза в течение 2-3 сек, тонкий слой ЛВ растворяется в слезной жидкости.
- ❖ Пластыри получают импрегнированием подложки раствором кислоты аскорбиновой в буферной смеси натрия гидрокарбоната и кислоты борной
- ❖ глазные лекарственные пленки,
- ❖ аэрозоли

«...среди органов чувств человека самым драгоценным является орган зрения»...
офтальмолог ак. В.П.Филатов (1875—1956)

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛАЗНЫХ ЛФ

- 90 % информации человек получает с помощью зрения.
 - Слизистая глаза - самая чувствительная из всех слизистых организма:
 - резко реагирует на внешние раздражители
 - механические включения,
 - несоответствие осмотического давления и значения pH ЛП осмотическому давлению и значению pH слезной жидкости.
 - при изготовлении глазных ЛФ учитывают:
 - анатомические, физиологические и биохимические особенности глаза
 - факторы, влияющие на терапевтическую активность группы ЛФ.
- требования, предъявляемые к ГК:**
- стерильность,
 - отсутствие механических включений,
 - комфортность (изотоничность, изогидричность),
 - химическая стабильность,
 - пролонгированное действие.

Глазные капли (ГК) характеристика

- Глазные капли — жидкая ЛФ, предназначенная для инстилляций в глаз, представляют собой водные или масляные растворы или тонкие взвеси ЛВ.

«-»

1. нестерильность,
2. нестойкость,
3. дискомфорт при использовании,
4. короткий срок терапевтического действия,
5. нерациональная упаковка



Тюбик-капельница
Стандартная пипетка –
точное и легкое дозирование
ЛП

в составе ГК :

витамины (кислота аскорбиновая, тиамин бромид, рибофлавин), антибиотики (бензилпенициллин, левомицетин, неомицин и др.), антисептики (цинк сульфат, кислота борная, сульфацил-натрий), соли алкалоидов (атропина сульфат, пилокарпина г/х и др.), стероиды (кортизон, гидрокортизон и др.), суспензии промышленного производства (размер частиц 10—12 мкм (как для инъекций), что безопасно для глаза).

в глазной практике применяют около 80 ЛВ, + их разнообразные сочетания.

Требования к упаковке ГК:

- обеспечение стерильности
 - удобство для использования
- Флаконы 5—10 мл, резиновые пробки, с металлическими колпачками.
- «-» при многократном использовании микробная контаминация.

Сульфацил-На 100 г, 200 г, 300 г

Na₂S₂O₃ 1,5 г,
Раствор HCl 1 н. 3,5 мл рН
7,5-8,5

Воды очищенной до 1 л

Упаковка: флаконы под обкатку

стерилизация: 120 °С - 8 мин

<u>Витаминные</u>	1	2
рибофлавин	0,02	0,02
к-та аскорбиновая	0,2	-
KI	-	2,0
глюкоза	2,0	2,0
трилон Б	0,03	0,03
Na метабисульфит	0,1	-
вода для инъекций или		
поливинол 1,5% или		до 100,0
метилцеллюлоза 1 %		

срок хранения:

- 1) 3 мес при 20 °С, 6 мес при 4 °С.
- 2) 3 года

Фетанол 3 % 1 %
пилокарпина г-х - 1 %
Na метабисульфит 0,5%
Нипагин 0,07%
Нипазол 0,03%
Боратно-ацетатный буфер до 100%
рН 6,05

без термической стерилизации.

срок хранения 18 мес.

клофелин 0,125%; 0,25%; 0,5 %
пилокарпина г/х 1 %.
цитилпиридиния хлорид 0,01 %
Вода для инъекций до 100%
Упаковка: флаконы под обкатку
стерилизация: 120 °С - 8 мин
Срок годности: 18 мес.

Обеспечение пролонгирования действия

- в конце XIX начале XX века применяли:
 - таблетки (oculents), - введение в конъюнктивальный мешок.
 - полупроницаемые капсулы из папиросной бумаги, пропитанной коллодием,
 - желатиновые диски,
 - желатинно-глицериновые диски (так называемые ламеллы) (lamellae).
«+» продолжительное действие «-» плохая растворимость в слезной жидкости.
 - Глазные лекарственные пленки (ГЛП) на биорастворимой основе.
- Способ пролонгирования ГК: включение в состав вязких растворителей, замедляющих вымывание ЛВ из конъюнктивального мешка
 - ранее использовали масла (рафинированное подсолнечное, персиковое, абрикосовое, рыбий жир), камедь абрикосовую, трагакант
 - синтетические г/фильные ВМС:
 - МЦ (0,5-2 %),
 - поливинол (1,5 %),
 - микробный п/сахарид аубазидан (0,1-0,3 %),
 - полиглюкин
 - «+» не раздражают слизистую, ускоряют эпителизацию поврежденной роговицы, совместимы со многими ЛВ, консервантами, близкие слезной жидкости показатели преломления.
 - Механизм пролонгации - медленное и полное всасывание ЛВ через роговицу за счет увеличения времени нахождения ЛВ в конъюнктивальном мешке,.

ГЛАЗНЫЕ МАЗИ (ГМ)

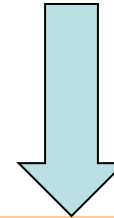
ГМ мази закладывают за веко



- ✓ ГМ готовят в асептических условиях;
- ✓ ЛВ в ГМ должны находиться в оптимальной степени дисперсности во избежание повреждения слизистой.

Цель применения ГМ:

дезинфекция,
обезболивание,
расширение или сужение зрачка,
понижение внутриглазного
давления .



общие требования к основе для ГМ:

равномерность распределения ЛВ,

Индифферентность

Стойкость

дополнительные требования:

- Отсутствие посторонних примесей,
- Нейтральность
- Стерильность
- равномерно распределение на слизистой глаза;

Состав ЛВ:

антибиотики

(тетрациклин),

сульфаниламиды,

HgO

KI

стероиды

(гидрокортизон)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ДО 1 ГОДА

- Ребенок - это не уменьшенная копия взрослого человека развивается очень быстро –
- на каждом этапе развития - отдельный организм
- реакции детского организма на любые раздражители и ЛВ, резко отличаются от реакции взрослого

	Содержание воды:	суточный обмен внеклеточной жидкости:
у младенца	74,7 %,	5,6 %
у взрослого	58,%,	14 %

У детей:

- ЛВ быстро попадает во внеклеточную жидкость и быстро выводится.
- иные уровни всасывания, метаболизма и выведения ЛВ
- недоразвитие ферментных и гормональных систем изменяет биотрансформацию ЛВ

Новорожденный до 1 месяца

- Недозрелость всех органов и систем, особенно ЦНС
- Осложнения после родов – расстройства мозгового кровообращения, асфиксия, гипертензия, инфекция (через пупочную рану, тонкую кожу)

Грудной до 1 года

- Быстрый темп роста массы и роста
- Интенсивный обмен веществ
- Недоразвитие ЖКТ
- Хорошо развит вкус
- С 6 мес. различает цвета

Перспективы совершенствования ЛФ для детей

- Корригирование органолептических свойств (вкус, цвет, запах)_
- Совершенствование упаковки (трудно открывающаяся, одноразовая, однократная, с приспособлениями для дозирования - капельницы, мерные ложки, мерные градуированные стаканчики, пипетки)
- Раздозировка ЛВ для взрослых
- Разработка точных и эргономичных дозирующих устройств
- Создание специфичных ЛФ для детей: пастилки, микрокапсулы, конфеты, драже, леденцы и т.п.

номенклатура ЛФ для детей раннего

возраста:

ГЛС - 50 %

растворы для инъекций

Микстуры (растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, капли)

Мази, присыпки, суспензии, капли суппозитории

Экстемпоральная рецептура - 50%

растворы д/ин, глазные капли - 5 %,

жидкие ЛФ (внутренние 17-50 %, наружные - 28 %)

порошки и присыпки - 40 %,

мази и суппозитории - 10 %.

ЛФ для внутреннего применения

- В МУ по изготовлению, хранению, использованию и контролю качества ЛС для новорожденных детей в аптеках и ЛПУ - **единый подход к технологии 26 растворов для внутреннего применения.**
- Порошки заменять на раствор
- Без добавления консервантов и стабилизаторов – р-ры: глк 5,10, 25%, дибазол 0,01%, димедрол 0,02%, аск. к-та 1%, кофеин-бензоат натрия 1% (Исключение: р-р новокаина 0,5 % per os стабилизатор 0,1 Н НСl 0,3 мл на 100 мл)

Обоснование требований к качеству

ЛП для детей

- Детский организм - очень чувствителен к микробной контаминации в т.ч. ЛП.
- Микробная контаминация ЛФ опасна в отношении развития инфекции и пирогенной реакции
- все ЛФ для новорожденных независимо от способа применения изготавливают в асептических условиях,
- растворы для внутреннего и наружного применения, глазные капли, масла для обработки кожи, инъекционные ЛФ - должны быть стерильными.
- Регламентация сроков хранения (после стерилизации во флаконах «под обкатку», 5-30 дней в соответствии с установленным сроком годности)
- Регламентация норм отпуска ЛП по массе и объему (10-20 мл для одноразового применения, максимальный объем - 200 мл.
- Не стерилизуют: ГК с колларголом, растворы H_2O_2 , $KMnO_4$, порошки с эуфиллином

подбор доз

До 1 года $1/24 - 1/12$

1 года $1/12$

2 года $1/8$

4 года $1/6$

6 лет $1/4$

7 лет $1/3$

14 лет $1/2$

16 лет $3/4$

Необходимо учитывать массу, общую поверхность, скорость обменных процессов

$D_{взр}$

$D_{реб} = \frac{D_{взр}}{M_{взр}} \times D_{фхМ}$

$M_{взр}$

$D_{ф}$ - dosis factor:

До 1 года 1,8

До 6 лет 1,6

До 10 лет 1,4

До 12 лет 1,2

Больше 14 1,0

Особенности всасывания в ЖКТ

- слизистая рта и пищевода очень нежная, богата кровеносными сосудами быстрое всасывание
- клетки кишечника очень проницаемы в т.ч. для м/о
- в первые 2 сут ЖКТ заселяется симбионтной микрофлорой (антагонисты гноеродной флоре + ферментативная функция)
- Назначение антибиотиков с учетом чувствительности симбионтной микрофлоры
- всасывание ЛВ зависит от рН

рН желудка - при рождении 8,0, снижается до 3,0-1,0.

в первые 10 дней уменьшается секреция кислоты

1 мес - 5,8; 3-7 мес 4,5; 7-9 мес 4,0; к 3 годам 1,5-2,0

при рН = рКа 50 % молекул находится в ионизированном состоянии

Особенности введения per rectum

- поверхность слизистой мала (возможно токсичное действие)
- неравномерное всасывание на разных уровнях прямой кишки
- Проверка дозировки в суппозиториях и клизмах
- Суппозитории – масса 0,5-1,5
- Основы – масло какао, твердый жир А, ПЭО+эмульгатор+ вода
- Не применяются глицериновые свечи и ПЭО

Ректальные ЛФ - основа фармакотерапии у детей

Суппозитории, клизмы, ректальные капсулы, мази

Особенности кожи

- Роговой слой очень тонкий
- Эпидермис сочный и рыхлый
- Развита подкожно-жировая ткань
- Кровеносные сосуды развиты, широкие
- высокая всасывающая способность, возможно резорбтивное действие ЛВ
- Защитные функции несовершенны (возможна интоксикация легкопроникающими микроорганизмами – необходимы асептические условия)

Особенности инъекционного введения

- высокая концентрация ЛВ в крови, органах и тканях, т.к. мало связываются белками плазмы
- Особый водно-электролитный баланс
- Механические включения до 50 мкм не допустимы – стерилизация фильтрованием
- Многие ЛВ проникают через ГЭБ
- Печень новорожденного извлекает меньше ЛВ из крови и в меньшей степени задерживает их в своих клетках.
- Выделение ЛВ замедленно из-за несовершенства клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в почках.
- Малый интервал терапевтических доз между низкими неэффективными и токсическими.
- Расчет доз с учетом фармакокинетики - оптимизация фармакотерапии в отношении

ЛФ для наружного применения

- Для лечения и профилактики глазных болезней 10%, 20% и 30 % растворы сульфацил-натрия, стабилизатор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и HCl.
- 2 % и 3 % растворы колларгола.
- для обработки кожи младенцев - стерильные масла (персиковое, оливковое, подсолнечное, вазелиновое), стерилизация при 180 °С - 30 мин. Фасовка не более 30,0 г. Срок годности 30 сут в прохладном защищенном от света месте.
- мазь танина 1% и 5 % вяжущего и противовоспалительного действия, в асептических условиях на стерильной основе. Танин вводят в виде раствора независимо от концентрации. Хранение в прохладном защищенном от света месте 15 сут.
- Присыпки: термостабильные ЛВ стерилизуют