

Лекция 9.
Растворы для инъекций. Способы
стерилизации. Очистка
инъекционных растворов.
Инфузионные растворы

22.04.2020

Разработчик: ст. преподаватель Цибизова А.А.

Инъекционные лекарственные формы - это стерильные лекарственные средства, предназначенные для ввода путем инъекций, инфузий или имплантации в организм человека или животных.

К инъекционным ЛФ относятся

- ▶ *стерильные водные и неводные растворы,*
- ▶ *эмульсии,*
- ▶ *суспензии*
- ▶ *твердые вещества (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в специальных растворителях непосредственно перед введением.*

По месту применения различают инъекции

- 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, внутривлепральные, внутриглазные и т. д.

по объему:

Инъекции до 10 мл

Инфузии до 500 мл

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, внутривенные и другие инъекции). Неумелое введение приводит к ранению нервных окончаний, стенок кровеносных сосудов или другим опасным последствиям.

Требования ГФХ1

Механические включения:

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

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

- **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 солевому составу крови;
- **Извязкость** – соответствие вязкости плазмы крови
- **Атоксичность** – отсутствие токсических веществ, попавших в время изготовления;
- **Цветность** относительно растворителя
- **Прозрачность** относительно растворителя
- **Объем** (номинальный)

Растворители для инъекционных ЛФ

Вода для инъекций ФС 42-2620-89

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

Воду для инъекций получают в асептических условиях

Получение приказ № 309

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

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

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

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

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

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

Пропиленгликоль - пролонгатор

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

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

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

Комбинированные растворители в ЛФ для инъекций.

«+»

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

применяют:

- ▶ чистые неводные растворители
- ▶ смеси.

Некоторые представители:

Этанол/ вода – *гидрокортизон, дигитоксин, мефеназин;*

Бензиловый спирт/вода;

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

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

ПЭО400/вода – *сарколизин;*

Бензилбензоат/персиковое масло – *стероидные гормоны;*

Этилолеат, ЭА/масла – *камфора, стероидные гормоны;*

Амиды/ПГ(этанолламин);

Диметилацетамид/вода – *левомицетин;*

N, N-диметилацетамид – *левомицетин, тетрациклин, окситетрациклин;*

Технология изготовления растворов

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

Пути совершенствования

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

Стабильность - это способность препаратов сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность в течение определенного срока хранения, предусмотренного требованиями нормативной документации.

Стабильность зависит от:

>температуры хранения;

>освещенности;

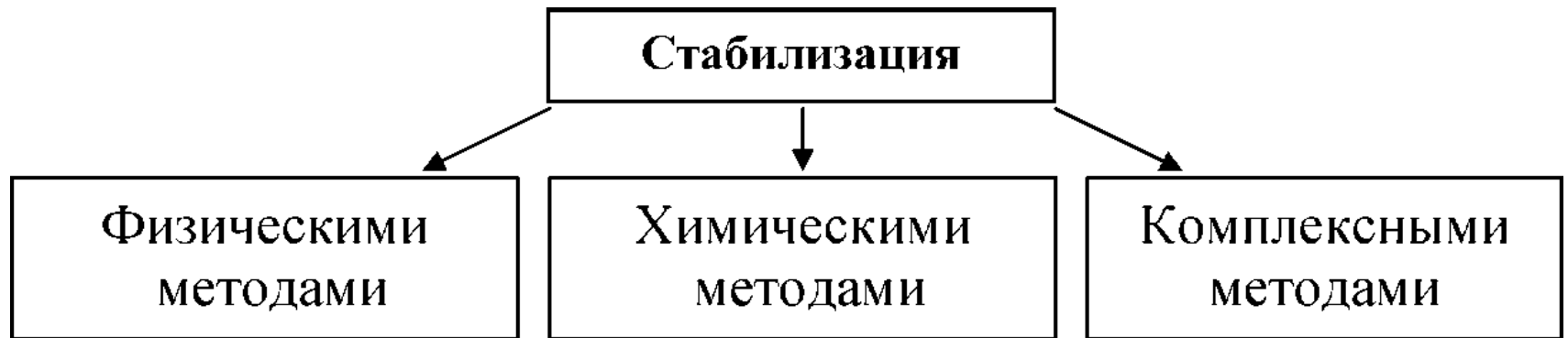
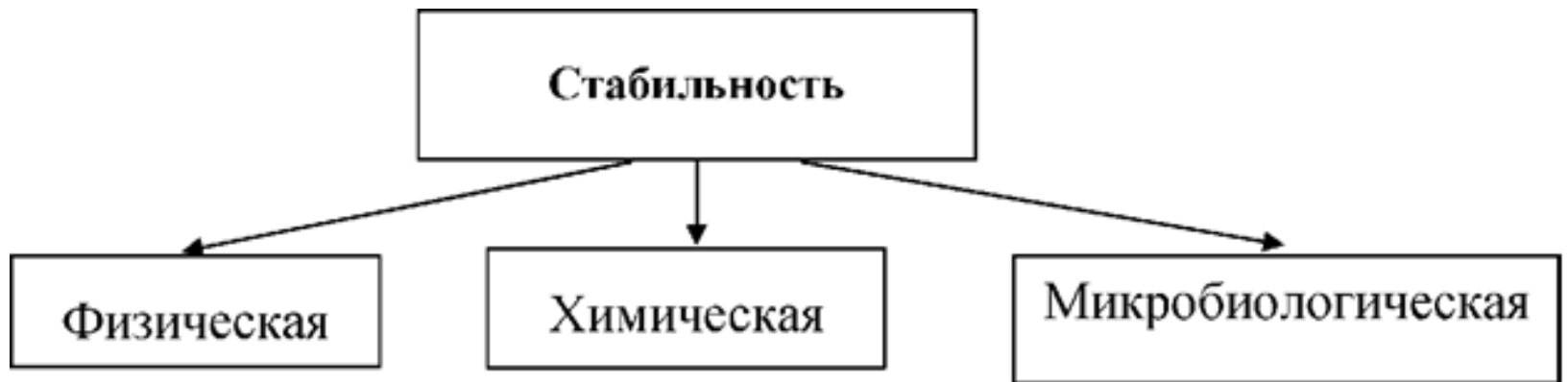
>состава окружающей среды;

>способа приготовления;

>вспомогательных веществ;

>вида лекарственной формы (особенно агрегатного состояния);

>упаковки



Методы физической стабильности



Химическая стабилизация инъекционных растворов

Факторы, влияющие на стабильность инъекционных ЛП:

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

Стабилизаторы - это вещества, повышающие химическую устойчивость лекарственных веществ в растворах для инъекций.

Требования, предъявляемые к стабилизаторам:

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

Механизм действия стабилизаторов

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

Растворы солей сильных оснований и слабых кислот

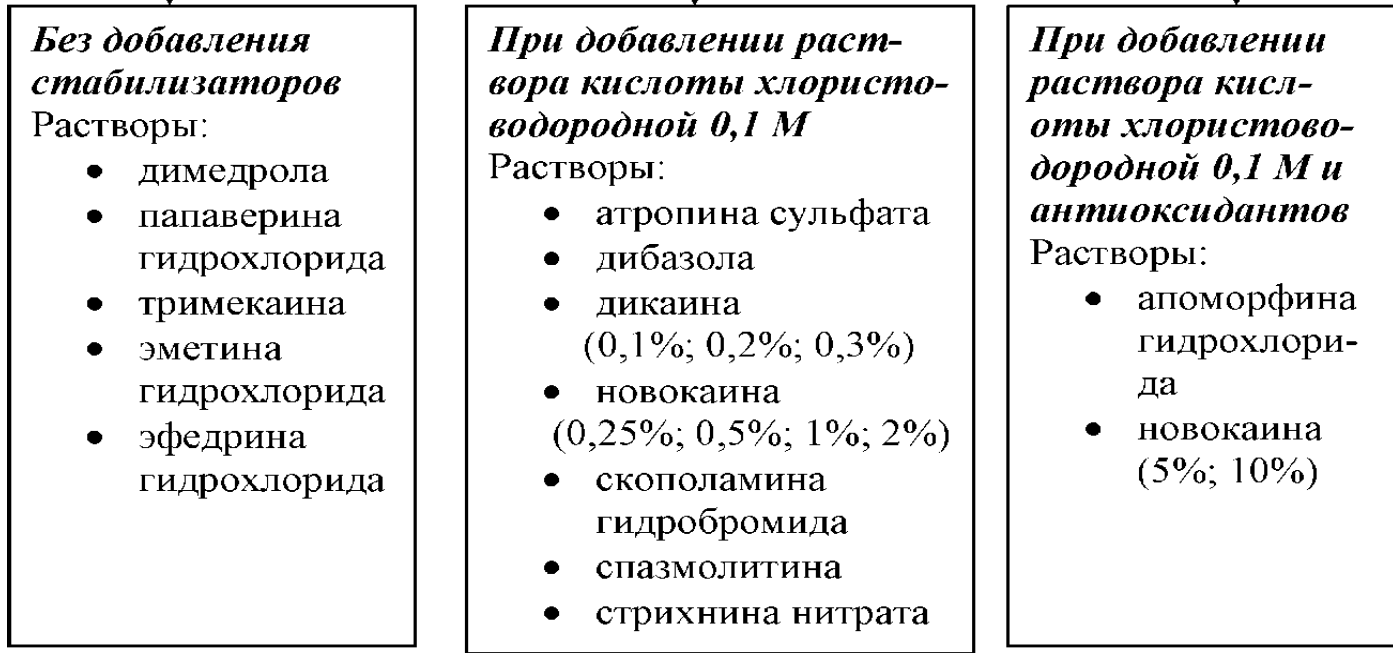
При добавлении натрия гидрокарбоната или раствора натрия гидроксида 0,1 М

Растворы:

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

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)

**Растворы солей слабых оснований и
сильных кислот стабильны**



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

Легкоокисляющиеся лекарственные вещества

*Викасол, глюкоза, адреналина гидрохлорид,
апоморфина гидрохлорид, аскорбиновая кислота,
производные фенотиазина*

- введения антиоксидантов;
- введения комплексонов для связывания ионов тяжелых металлов;
- создание оптимальных границ pH;
- уменьшение содержания кислорода в растворителе и над раствором (насыщение CO₂, заполнение в токе инертного газа);
- использование светонепроницаемой тары для уменьшения иницирующего влияния света.

Требования, предъявляемые к антиоксидантам:

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



К прямым антиоксидантам относятся сильные восстановители, обладающие более высокой способностью к окислению, чем стабилизируемые ими лекарственные вещества



К косвенным антиоксидантам относятся вещества, которые связывают в практически недиссоциируемые соединения катионы металлов, попадающие в растворы лекарственных веществ как примеси из лекарственных препаратов и являющиеся катализаторами окислительных процессов.

- многоосновные карбоновые кислоты;
- оксикислоты (лимонная, салициловая, виннокаменная и др.);
- этилендиаминтетрауксусная кислота (трилон Б);
- кальциевая соль трилона Б (тетацин);
- унитиол;
- аминокислоты;
- тиомочевина и др

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В РАСТВОРАХ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Стабилизатор	Стабилизируемое лекарственное вещество
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
Косвенные антиоксиданты («отрицательные катализаторы»): Трилон Б	Натрия гидрокарбонат (3%,4%,5%,7%)

Стабилизация растворов кислоты аскорбиновой

Применяют антиоксидант натрия метабисульфит в количестве 2,0 г на 1 л 5% раствора

Стабилизацию растворов глюкозы осуществляют путем добавления раствора, состоящего из натрия хлорида, кислоты хлористоводородной и воды очищенной (жидкость Вейбеля) до рН 3,0 - 4,0.

Состав жидкости 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

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

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

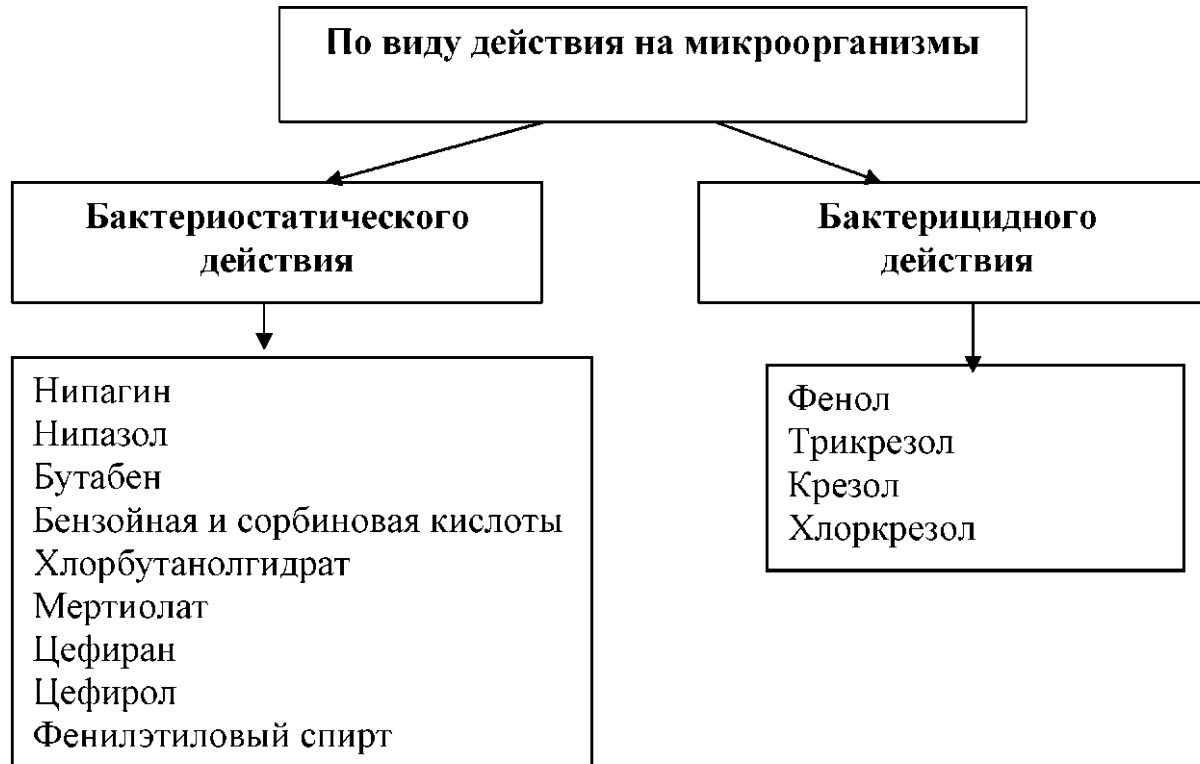
Консерванты - вспомогательные вещества, применяемые для предотвращения контаминации и размножения микроорганизмов в лекарственных препаратах.

Выбор консерванта определяется:

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

Лекарственные средства для внутривенных, внутриглазных или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл, **не должны содержать консервантов.**

Классификация консервантов



Классификация консервантов



Требования, предъявляемые к консервантам:

- > фармакологическая индифферентность в используемой концентрации (отсутствие общетоксического, 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 в течение срока годности лекарственного препарата;
- > отсутствие влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов;
- > поддержание стерильности лекарственных форм в течение всего времени их применения (надежная антимикробная активность);
- > отсутствие способности к образованию устойчивых форм микроорганизмов.

Наименование консервантов	Концентрация
Неорганические соединения	
Серебряная вода	1-10 мг/л
Металлоорганические соединения	
Мертиолат	0,005%
	0,02%
	0,01%
Фенилртути ацетат	до 0,02%
Фенилртути нитрат	0,001 - 0,002% 0,004%
Органические соединения	
Спирты:	0,3 -0,5%
— фенилэтиловый	
— бензиловый	1-2%
— хлорбутанолгидрат	0,5%
Фенол и его производные:	0,25-0,3(0,5)%
— фенол	
— хлоркрезол	0,05% 0,1%
	до 0,5%
сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты (нипагин, нипазол, бутабен)	
Органические кислоты:	0,1-0,2%
- сорбиновая кислота	
Соли четвертичных аммониевых соединений:	0,01%
-бензалкония хлорид	
диметилдодecilбензиламмония хлорид (ДМДБАХ)	0,01%

Требования, предъявляемые к упаковке инъекционных растворов

Процесс упаковки:

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

Материал упаковки

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

Вид упаковки:

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

Упаковка

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

«+»

необходимое качество стекла для всех видов растворов,

высокая прозрачность, полностью перерабатывается,

высокая производительность наполнения

«-»

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

Требования предъявляемые к укупорочным материалам инъекционных ЛФ

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

Материалы: натуральный каучук,

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