

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет

Кафедра фармацевтической технологии

Т.Г.Хоружая, В.С.Чучалин

**СТЕРИЛЬНЫЕ
И АСЕПТИЧЕСКИ ИЗГОТОВЛЕННЫЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА**

Учебно-методическое пособие

Томск 2005

УДК 615.12

Т.Г.Хоружая, В.С.Чучалин. Стерильные и асептически изготовленные лекарственные средства промышленного производства: Учебно-методическое пособие. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2005. - 136 с.

Учебно-методическое пособие подготовлено на кафедре фармацевтической технологии СибГМУ и предназначено для студентов очного и заочного отделений фармацевтического факультета и слушателей отделения подготовки военных провизоров Томского военно-медицинского института.

Учебно-методическое пособие рассчитано на проведение 5 лабораторных занятий, включающих следующие задания:

1. Подготовка ампул к наполнению раствором и оценка качества ампульного стекла.

2- 4. Изготовление и ампулирование инъекционных растворов:

- без тепловой стерилизации;
- из лекарственных веществ, требующих специальной очистки;
- со стабилизаторами;
- на неводных растворителях.

Плазмозамещающие растворы.

5. Глазные лекарственные средства.

В учебно-методическом пособии представлено 33 таблицы и 8 рисунков. Разработаны 33 ситуационные задачи и 190 тестов для самоконтроля знания студентов.

Учебно-методическое пособие рассмотрено и рекомендовано к печати методической комиссией фармацевтического факультета СибГМУ.

Оглавление

Введение	
Занятие 1. Подготовка ампул к наполнению раствором. Оценка качества ампульного стекла	
Вопросы, задания и литература для самоподготовки	5
Информационный материал	6
Ситуационные задачи 1-8	14
Лабораторная работа № 1. Оценка качества ампульного стекла	16
Тестовый контроль усвоения материала	20
Занятие 2-3. Изготовление инъекционных растворов в ампулах из лекарственных веществ, требующих специальную очистку и стабилизацию	
Вопросы, задания и литература для самоподготовки	24
Информационный материал	26
Ситуационные задачи 9-19	43
Лабораторная работа № 2. Раствор гексаметилентетрамина 40 % для инъекций	47
Лабораторная работа № 3. Кальция хлорид раствор 10 % для инъекций	48
Лабораторная работа № 4. Магния сульфат раствор 20 % для инъекций	49
Лабораторная работа № 5. Новокаин раствор 1 % для инъекций	50
Лабораторная работа № 6. Глюкоза раствор 10 % для инъекций	47
Лабораторная работа № 7. Кофеин-бензоат натрия раствор 10 % для инъекций	51
Лабораторная работа № 8. Новокаинамид раствор 10 % для инъекций	52
Лабораторная работа № 9. Кислота аскорбиновая раствор 5,10 % для инъекций	53
Приложения 1-3	54
ООД производства растворов для инъекций в ампулах	58
Оценка качества инъекционных растворов в ампулах после стерилизации	
Тестовый контроль усвоения материала	62
Занятие 4. Изготовление растворов для инъекций в ампулах на неводных растворителях.	
Плазмозамещающие растворы	
Вопросы, задания и литература для самоподготовки	69
Информационный материал	72
Ситуационные задачи 20-30	83
Лабораторная работа № 10. Раствор камфоры в оливковом масле 20 % для инъекций	87
Тестовый контроль усвоения материала	88
Занятие 5. Глазные лекарственные средства	
Вопросы, задания и литература для самоподготовки	91
Информационный материал	92
Ситуационные задачи 31-33	98
Лабораторная работа № 11. Раствор цинка сульфата 0,25 % и кислоты борной 2 % с метилцеллюлозой	99
Лабораторная работа № 12. Мазь флореналея 0,5 % глазная	100
Тестовый контроль усвоения материала	100

Введение

К достоинствам лекарственных средств для парентерального применения относят быстроту действия, высокую биологическую доступность, точность и удобство дозирования, возможность введения больным в любом состоянии, отсутствие влияния на лекарственное вещество желудочно-кишечного тракта, возможность организации крупносерийного производства.

Вместе с тем, применение этой группы препаратов ограничивается болезненностью и сложностью введения, вероятностью постинъекционных осложнений, высокими требованиями к производству, определяющими достаточно высокую себестоимость продукции.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире ежегодно выполняются 8–12 млрд. инъекций, из них около 1 млрд — детям при вакцинации, т. е. одному человеку в среднем выполняется 1,5 инъекции в год. Инъекционное введение лекарственных средств особенно популярно и широко распространено в развивающихся странах. При этом более 50% инъекций являются небезопасными, что связано с риском заражения вирусом гепатита, ВИЧ и др.

С медицинской точки зрения предпочтение, которое врачи отдают парентеральному способу введения лекарственных форм, не всегда обоснованно. Число необоснованных инъекций лекарственных препаратов, назначаемых с лечебной целью, в среднем колеблется от 70 до 99%. В руководстве ВОЗ (Guide to good prescribing, 1994) указывается, что существуют только два основания для назначения инъекции лекарственного средства:

- *необходимость достичь быстрого эффекта,*
- *инъекция является единственным способом введения, с помощью которого можно получить необходимый эффект.*

Таким образом, препараты для парентерального применения, с одной стороны, являются неотъемлемой и незаменимой частью всего арсенала лекарственных средств, с другой стороны, представляют наиболее опасную и рискованную с точки зрения негативного влияния на больного группу, что определяет бескомпромиссно высокий уровень требований к их производству.

Занятие № 1

Тема:

ПОДГОТОВКА АМПУЛ К НАПОЛНЕНИЮ РАСТВОРОМ. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА АМПУЛЬНОГО СТЕКЛА

Цель занятия: Научиться определять качество ампульного стекла, предварительно очищенного от механических включений

Целевые виды деятельности

Знать:

1. Требования к медицинскому стеклу.
2. Химический состав медицинских стёкол и их физико-химические свойства.
3. Влияние вида первичной упаковки (ампулы, флаконы, бутылки) и условий хранения на стабильность инъекционных растворов.
4. Принцип работы рН-метра, воздушного и парового стерилизаторов.
5. Структуру пламени горелки.
6. Правила техники безопасности при вскрытии и запайке ампул, работе с воздушным и паровым стерилизаторами, вакуумной линией.
7. Типы ампул и марки стёкол для их изготовления.
8. Методы определения водостойкости, щелочестойкости ампульного стекла, термической и химической устойчивости ампул.
9. Процессы изготовления, калибровки, мойки и сушки медицинского дрота.
10. Методы получения ампул и их отжига.
11. Порядок подготовки ампул к наполнению (вскрытие, мойка, сушка и стерилизация).

Уметь:

1. Вскрывать и мыть ампулы.
2. Заполнять ампулы водой очищенной и запаивать с помощью бензиновой (спиртовой) горелки.
3. Измерять водородный показатель с помощью рН-метра, прибора Михаэлиса.
4. Проводить стерилизацию ампул в воздушном стерилизаторе (180 °С) и инъекционных растворов в паровом стерилизаторе в режиме нагрева при 0,1-0,11 МПа (121 ± 1 °С).
5. Определять химическую и термическую стойкость ампул и флаконов согласно требованиям ОСТ и ГОСТ.

Быть ознакомленным:

1. С правилами техники безопасности при работе со стеклянными ампулами, стерилизаторами (воздушным и паровым), с бензиновой горелкой.
2. С требованиями техники безопасности и правилами эксплуатации бактерицидных установок.

Вопросы для самоподготовки:

1. Лекарственные средства для парентерального применения. Виды лекарственных форм, преимущества и недостатки.
2. Требования к инъекционным лекарственным средствам. Обоснование критериев качества.
3. Требования к условиям производства (обеспечение требуемого класса чистоты помещений), персоналу и спецодежде (ОСТ 42-510-98).
4. Материалы упаковки инъекционных лекарственных форм, требования к стеклу и полимерным материалам.
5. Стекло для инъекционных растворов, его состав, получение.
6. Определение химической стойкости (ОСТ 64-2-485-85), водостойкости (ГОСТ 19809-85), щелочестойкости (ГОСТ 19810-85) ампульного стекла.
7. Определение термической стойкости ампульного стекла. Стекло медицинское, марки (ГОСТ 19808-86).
8. Технологическая схема производства ампулированных препаратов.
9. Калибровка и мойка дров.
10. Выделка ампул. Отжиг ампул, проверка качества отжига.
11. Вскрытие ампул. Мойка ампул:
 - вакуумная;
 - пароконденсационная;
 - ультразвуковая;
 - шприцевая.Проверка качества мойки.
12. Сушка и стерилизация ампул.

Задание для самоподготовки:

1. Изучить теоретические вопросы по подготовке ампул к наполнению раствором и оценке качества ампульного стекла, используя материал лекции, методического пособия и рекомендуемую литературу.
2. Ознакомиться с фармакопейной статьёй «Инъекционные лекарственные формы» (ГФ XI, Вып.2. – С. 140-143).
3. Уяснить цели и задачи лабораторного занятия.
4. Составить оценку ориентировочной основы действия (ООД) по качеству ампульного стекла.
5. Зарисовать таблицы (1-5):
 - классификация чистоты помещений производства лекарственных средств;
 - марки и состав ампульных стёкол;
 - определение химической стойкости ампульного стекла и его назначение;
 - оценка качества медицинского стекла по водостойкости, щёлочестойкости и термической стойкости.
6. Зарисовать структуру пламени, виды ампул и мойку ампул вакуумным способом.
7. Решить ситуационные задачи и ознакомиться с тестовыми заданиями по данной теме для самопроверки усвоенных знаний.

Литература

Основная:

1. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Вып.2.- М.: Медицина, 1990. – С.140-143.
2. Промышленная технология лекарств: [Учебник. Том 2 /В.И.Чуешов, М.Ю.Чернов, Л.М.Хохлова и др.]; Под редакцией В.И.Чуешова. – Х.:МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002.- С. 445-487.
3. Руководство к практическим занятиям по заводской технологии лекарственных форм/ авт.: Г.П.Грядунова, Л.М.Козлова, Т.П.Литвинова; Под редакцией А.И.Тенцовой. – М.:Медицина, 1986. – С. 105-107; 124-128.
4. Технология лекарственных форм: [Учебник. Том 2 /Р.В.Бобылев, Г.П.Грядунова, Л.А.Иванова и др.]; Под редакцией Л.А.Ивановой.- М.:Медицина, 1991. – С. 271-304.

Дополнительная:

1. Гандель В.Г., Ажгихин И.С., Печенников В.М. Избранные очерки современной теории и практики производства лекарств. – Пермь: Кн. изд-во, 1975. – 284 с.
2. ГОСТ 19809-85, ГОСТ 19810-85, ГОСТ 19808-86.
3. Стандарт отрасли. ОСТ 64-2-485-85.
4. Стандарт отрасли. ОСТ 42-510-98. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP).
5. Современная система обеспечения качества лекарственных средств: Учебно-методическое пособие.- Томск: Изд-во НТЛ, 2002. – 72 с.
6. Типовые тестовые задания для итоговой государственной аттестации выпускников высших медицинских и фармацевтических учебных заведений по специальности 040500 «Фармация»/ Под редакцией академика РАМН, профессора А.П.Арзамасцева, члена-корреспондента РАМН, профессора П.Ф.Литвицкого. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – 204 с.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Лекарственные формы для инъекций – стерильные лекарственные формы для парентерального применения в виде растворов, суспензий, эмульсий, а также твёрдых лекарственных форм (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением. Различают инъекции малого объёма – до 100 мл и большого объёма – 100 мл и более (инфузии).

Порошки для инъекций – стерильные твёрдые лекарственные средства, применяемые для приготовления растворов или суспензий для инъекций.

Растворы для инъекций – стерильные водные или неводные растворы лекарственных веществ в соответствующем растворителе.

Суспензии для инъекций – стерильные высокодисперсные суспензии.

Эмульсии для инъекций – стерильные высокодисперсные эмульсии.

В асептических условиях изготавливают стерильные таблетки и капсулы для имплантационного введения, и лекарственные формы для лечения глаз (капли, мази, гели, растворы, аэрозоли, таблетки, стержни, глазные лекарственные плёнки). Из 14 тысяч лекарственных средств, используемых в РФ, на долю парентеральных препаратов приходится 30%, за рубежом – 15%.

В соответствии с Федеральными Законами Российской Федерации «О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ» (1998 г.) и "О ТЕХНИЧЕСКОМ РЕГУЛИРОВАНИИ" (2002 г.) подготовлен общий

технический регламент “О безопасности лекарственных средств”, согласно которого производить фармацевтические препараты могут предприятия, соответствующие определенным требованиям. Эти требования регламентируются Национальным стандартом Российской Федерации «Правила производства и контроля качества лекарственных средств «Good manufacturing practice for medicinal products (GMP)» – ГОСТ Р 52249-2004.

В Российских правилах GMP первостепенное внимание уделено производству препаратов для парентерального применения, качество которых должно быть особенно высоким. Необходимость строгой регламентации условий их производства связана с жесткими требованиями, предъявляемыми к качеству готового продукта (**стерильность, апиrogenность, минимально допустимое содержание механических включений**), что обусловлено повышением риска при парентеральном введении лекарственных средств, когда не действуют защитные барьеры организма. Работа по правилам GMP основана на организации «чистого» производства, высокой квалификации и ответственности персонала, точности и достоверности ведения документации.

К наиболее важным факторам, определяющим качество продукции, или потенциальным причинам ошибок относят:

1. **Механические средства** – это помещения, оборудование, аппаратура.
2. **Материалы** – это сырьё (активное и неактивное), тара и упаковка, этикетки и маркировка, сопутствующие материалы, конечные партии продуктов, вспомогательные материалы и др.
3. **Методы и процедуры** – это технологии, общие и рабочие формулы, инструкции и др.
4. **Персонал** – группа людей, имеющая специальное образование и способная выполнять операции, связанные с производством лекарственных средств, упаковкой, контролем качества, складированием, реализацией, обслуживанием, ремонтом и др.

Персонал должен обладать знаниями и опытом, необходимыми для производства стерильных лекарственных средств, в том числе знаниями по гигиене и основам микробиологии.

Из всех вышеперечисленных качеств самым важным является персонал, занятый на производстве, принимающий решения и действующий в соответствии с этими решениями. Без высококвалифицированных сотрудников, даже имея супероборудование, нельзя создать GMP на производстве.

Таким образом, работа по правилам GMP – это психологический настрой всего коллектива на выпуск качественной и безопасной лекарственной продукции, стимулируемый организацией производства и системой контроля.

Для соответствия лекарственных средств стандартам GMP необходимо принять меры для усиления всех вышеуказанных элементов.

Помещения для производства лекарственных средств в асептических условиях в зависимости от чистоты воздуха подразделяются на **4 класса** (табл. 1).

Таблица 1.

Классификация помещений производства лекарственных средств (ГОСТ Р 52249-2004)

Тип зоны	Максимально допустимое число частиц в 1 куб. м воздуха, при размере частиц, равном или большем (а)			
	в оснащённом состоянии (b)		в эксплуатируемом состоянии (b)	
	0,5 мкм (d)	5 мкм	0,5 мкм (d)	5 мкм
A	3500	1 (e)	3500	1 (e)
B (c)	3500	1 (e)	350000	2000
C (c)	350000	2000	3500000	20000
D (c)	3500000	20000	Не регламентируется (f)	Не регламентируется (f)

Примечания:

(а) Концентрация частиц с размерами, равными или превышающими указанные значения, определяется с помощью дискретного счетчика аэрозольных частиц.

В зоне А следует предусматривать непрерывный контроль концентрации частиц. Рекомендуется предусматривать такой контроль и в зоне В <*>.

При текущем контроле зон А и В отбираются пробы общим объемом не менее 1 куб. м. Такой же объем пробы рекомендуется и для зоны С <*>.

(b) Уровень загрязнения частицами, показанный в таблице для *оснащенного* состояния, должен достигаться через 15-20 мин. (рекомендуемое значение времени восстановления) после завершения процесса при отсутствии персонала.

Уровень загрязнения частицами для зоны А в *эксплуатируемом* состоянии должен поддерживаться в зоне, непосредственно окружающей продукт, когда продукт или открытая упаковка имеют прямой контакт с окружающей средой.

Допускается, что в процессе наполнения не всегда может быть показано соответствие стандартам по частицам, поскольку сам продукт может выделять частицы или капельки.

(c) В зонах В, С и D кратность воздухообмена должна определяться с учетом размеров помещения, находящегося в нем оборудования и персонала. Для зон А, В и С система подготовки воздуха должна иметь соответствующие фильтры (типа HEPA).

d) Значения максимально допустимого числа аэрозольных частиц с размерами 0,5 мкм и более в оснащённом и эксплуатируемом состояниях ориентировочно соответствуют классам чистоты по ГОСТ ИСО 14644-1.

(е) Предполагается, что в воздухе этих зон частицы с размерами 5 мкм и более должны отсутствовать. Поскольку невозможно статистически достоверно доказать полное отсутствие частиц, для этих случаев установлен предел - 1 частица/куб. м. Выполнение этого условия следует показать при аттестации чистого помещения.

(ф) Требования к этой зоне и допустимые пределы зависят от характера выполняемых в ней операций.

Тип зоны	Рекомендуемые пределы микробного загрязнения (а)			
	в воздухе, КОЕ/куб. м	седиментация на чашку диаметром 99 мм, КОЕ за 4 ч. (b)	контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Примечания:

(а) Указаны средние значения.

(b) Допускается экспонирование отдельных седиментационных пластин менее 4 ч.

Класс чистоты помещения устанавливается по предельно допустимому содержанию в 1 кубическом метре воздуха аэрозольных частиц размером более 0,5 и 5 мкм и жизнеспособных микроорганизмов. В помещениях 4-го класса (класса Д) осуществляют мойку дрота, выделку ампул и др. Помещение 3-его класса (класса С) используют для мойки и стерилизации вспомогательных материалов. В помещениях 2-го класса (класса В) изготавливают и фильтруют растворы, моют ампулы и флаконы, сушат и стерилизуют их. Помещения 1-го класса (класса А) предназначены для выгрузки и наполнения стерильных ампул и укупорки флаконов.

Лекарственные средства выпускают в первичных упаковках, изготовленных чаще всего из стекла или полимерных материалов. **Первичные упаковки:** для инъекционных растворов - ампулы, флаконы, бутылки, реже – шприц-тюбики; для суспензий, эмульсий, порошков – флаконы, бутылки, ампулы. Упаковки могут содержать одну дозу лекарственного средства (ампула, шприц-тюбик) и много доз для повторного введения (флаконы, карпулы). Для инфузий используют различного объема флаконы и бутылки. Из укупорочных средств используют резиновые пробки из натурального и синтетического каучука и четыре типа алюминиевых колпачков под обкатку.

К первичной упаковке лекарственных средств для инъекций предъявляются жесткие **требования**. Она должна быть:

- герметичной и защищать от воздействия внешней среды в процессе транспортировки и хранения (непроницаема для паров воды, газов);
- простой в обращении, экономически целесообразной;
- химически индифферентной, не взаимодействовать с содержимым упаковки, не должна поглощать или выделять каких-либо соединений, подвергаться микробной контаминации;
- должна быть небьющейся, выдерживать напряжения и удары;
- должна быть носителем научной, рекламной и эстетической информации;
- должна вписываться в технологический процесс, интенсифицируя производительность труда;
- сохранять стабильность и фармакотерапевтические свойства лекарственных средств при хранении не менее трёх лет.

С точки зрения стабильности лучшим материалом упаковки является **стекло**. Тара из стекла является стандартом, по которому готовят и классифицируют ёмкости из различных материалов. В качестве альтернативного материала первичной упаковки стерильных лекарственных средств перспективно использовать **полимерные материалы (пластмассы.)** Им характерны портативность, лёгкость, прочность, технологичность (легкая формуемость, возможность совмещать процессы изготовления упаковки и ее наполнения), светонепроницаемость, дешевизны по сравнению со стеклом для упаковок одно-разового назначения, возможность проводить термическую стерилизацию без изменения их физико-химических свойств (но не для всех полимеров). Вместе с тем, использование пластмасс в качестве первичной упаковки лекарств для инъекций ограничено вследствие вероятности:

- деструкции или растворения пластмасс в результате взаимодействия с лекарственным препаратом;
- наличия вымываемых соединений;
- окисления при нагревании с образованием вымываемых веществ.

Перед использованием тары из полимерного материала необходимо провести санитарно-токсикологические и физико-химические исследования. Определяют токсичность полимера, содержание тяжёлых металлов, нелетучего остатка после прокалывания и веществ, экстрагируемых водой для инъекций из пластмасс, а также токсичность. Обязательной оценке подлежат процессы миграции компонентов упаковки в инъекционный раствор, а также взаимодействие (сорбция) лекарственных ве-

ществ с полимерным материалом. Важен учет возможности такого рода реакций в процессе стерилизации, т.е. в условиях более интенсивного взаимодействия полимера и содержимого упаковки.

Для медицинского применения разрешены полиэтилены высокого и низкого давления, политетрафторэтилены, поликарбонаты, сополимер этилена с винилацетатом, полистирол и его сополимеры и др. Из новых марок полистирола и сополимеров стирола изготавливают шприцы одноразового употребления, капельницы, системы для переливания крови, шприц-тюбики, флаконы, гибкие контейнеры и др.

ВИДЫ ПЕРВИЧНЫХ УПАКОВОК

Самой массовой упаковкой инъекционных растворов являются **ампулы**. Отечественная промышленность выпускает в соответствии ГОСТ 18122-75 стеклянные ампулы для лекарственных средств ёмкостью 1, 2, 5, 10, 20, 30, 50 мл. Ампула состоит из корпуса и капилляра – суженной запаиваемой части ампулы, иногда – из двух капилляров.

Ампулы классифицируют по типам:

Вакуумного наполнения (В)

В – ампулы для вакуумного наполнения без пережима;

ВП – вакуумного наполнения с пережимом.

Шприцевого наполнения (Ш)

ШП – шприцевого наполнения с пережимом;

ШПР – шприцевого наполнения с пережимом и раструбом;

ШВ – шприцевого наполнения с воронкой;

ШПВ – шприцевого наполнения с пережимом и воронкой.

Специальные ампулы

Г – для глицерина ёмкостью 0,3 мл;

ХЭ – для хлористого этила ёмкостью 30 мл.

На партию ампул оформляют паспорт, в котором поставщик указывает помимо прочих сведений, класс ампульного стекла. Например, **ВП-1 НС-3 ОСТ 64-2-485-85**, это означает, что ампула вакуумного наполнения с пережимом, вместимостью 1 мл, из стекла марки НС-3 изготовлена по ОСТ 64-2-485-85.

В последние годы выпускают **ампулы с переломным кольцом**, которые вскрывают без применения скарификатора, а также создают кольцевой участок с напряжённым стеклом на капилляре ампулы, то есть участок более хрупкий по отношению к соседним участкам и подверженный образованию трещины при вскрытии ампулы. Это способствует сохранению чистоты раствора при вскрытии от стеклянной пыли. С этой же целью на капилляр ампулы наносят кольцевую полосу керамическими красками или из стеклянной пыли. Кольцо может быть окрашено в разные цвета для дополнительной маркировки ампул, например, с наркотическими и сильнодействующими веществами. Иногда для смешивания двух растворов или растворения порошка в ампулы вкладывают стеклянные шарики. Могут применяться **комбинированные ампулы (Mix-O-vial)**, внизу первого корпуса, плавно переходящего в капилляр с пробкой, находится порошок для инъекций, сверху – корпус другой ампулы с растворителем для инъекций, соединённый с нижней ампулой.

Карпулы – стеклянные цилиндрические сосуды (патрончики) в виде вытянутого флакона, со стороны горлышка закрыты резиновой пробкой под обкатку, со стороны доньшка имеют особый резиновый поршень-пробку, герметично закрывающую карпулу. Перед употреблением вставляют в полуавтоматическую инъекционную систему, похожую на шприц. Устанавливают дозу и надавливают на кнопку. Стержень шприца перемещает поршень-пробку и содержимое выдавливается в место введения (например, человеческие инсулины фирм Берли-Пен, Плива-Пен, Ново-Пен).

Флаконы номинальным объёмом 5, 10, 20 мл закрываются резиновыми пробками из силиконового каучука под обкатку алюминиевыми колпачками. Такие упаковки носят название «упаковки с контролем первого вскрытия». Для сублимационной сушки термолабильных веществ (ферментов, гормонов) используют фигурные пробки.

Флаконы для раздельного хранения компонентов (комбинированная упаковка). Внизу флакона находится вещество (порошок, конгломераты), нестабильное в растворе, горловина с резиновой пробкой соединена с ёмкостью, содержащей стерильный растворитель. Ёмкость герметично закрыта резиновой пробкой и колпачком. Набранный шприцем растворитель вводят во флакон и растворяют лекарственное вещество перед введением.

Бутылки объёмом 0,5 л и 1 л изготавливают из стекла и полимерных материалов, имеют градуировку и винтовую или гладкую горловину.

Шприц-тюбик содержит однократную дозу стерильного раствора, удобен для оказания неотложной помощи в экстремальных условиях. Состоит из полиэтиленовой ампулы, в которую впрессована игла для введения инъекционного раствора. В иглу вставлен мандрен и ампула с иглой герметично закрыта полиэтиленовым колпачком. Шприц-тюбик в РФ изготавливается из нестабилизированного полиэтилена высокого давления. Ранее использовавшаяся газовая стерилизация шприц-тюбиков заменена на радиационную стерилизацию. Перед применением колпачок снимают, из иглы вынимают мандрен и вводят раствор подкожно или внутримышечно.

Для упаковки глазных лекарственных форм используются: **контурные ячеистые упаковки** – глазные лекарственные плёнки (ГЛП); **тубы с бушоном** (3 г), **однодозовые упаковки из полимерного материала** (0,5 г) – глазные мази; **минимсы** (упаковка, содержащая 3-4 капли), **тюбик-капельницы** (1,5 и 2 мл) – глазные капли; многодозовые упаковки – **флаконы из полимера или стекла, ампула стеклянная с кольцом и дозирующим устройством**.

Стекло медицинское

Стекло медицинское представляет собой переохлаждённый сплав различных силикатов и оксидов металлов и солей. Сырьём для получения стекла являются 9 компонентов:

SiO_2 – кварцевый песок (диоксид кремния), $\text{KNa}_3[\text{AlSiO}_4]_4$ – нефелин, MgCO_3 – магнезит (кальция карбонат), $\text{Ca} \leftrightarrow \text{Mg}(\text{CO}_3)_2$ – доломит (кальция и магния карбонат), $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ – натрия тетраборат, H_3BO_3 – борная кислота, CaCO_3 – известняк (кальция карбонат), Na_2CO_3 – сода кальцинированная (натрия карбонат), Na_2SO_4 – натрия сульфат. Изменяя состав компонентов и их концентрацию, можно получить стекло с заданными свойствами (табл. 2). Основой любого стекла является кремния диоксид. Кварцевое стекло, получаемое из кварцевого песка, состоит из 95-98 % кремния диоксида. Обладает высокой термической и химической стойкостью. Имеет высокую температуру плавления 1550-1800 °С, обладает хрупкостью. Изготовить и запаять ампулы сложно. **Для понижения температуры плавления** добавляют модификаторы – **натрия и калия оксиды**. Их введение резко уменьшает химическую стойкость. **Для увеличения химической стойкости** вводят **алюминия и бора оксиды**, получают алюмоборосиликатное стекло с образованием сложных трудно диссоциирующих комплексов.

Регулируя **содержание бора, алюминия и магния оксидов**, можно повысить ударную прочность и **снизить хрупкость стекла**. Для предотвращения выщелачивания ампульного стекла в его состав вводят бора, алюминия и кальция оксиды, которые образуют со щелочными компонентами стекла комплексы, затрудняющие их переход в контактирующий со стеклом раствор.

Требования к ампульному стеклу

- *прозрачность* (для контроля на отсутствие механических включений и изменения цвета раствора);
- *легкоплавкость* (для быстрой запайки ампул, наполненных раствором, во избежание его перегрева);
- *щёлочестойкость и водостойкость* (для предотвращения нестабильности растворов в процессе изготовления и хранения);
- *термическая стойкость* (способность ампул выдерживать стерилизацию);
- *химическая стойкость* (гарантирует сохранность ЛС в процессе хранения);
- *механическая прочность* (выдерживание нагрузок при обработке ампул в процессе производства, транспортировки и хранения);
- *необходимая хрупкость*.

Два последних показателя должны сочетаться друг с другом.

Таблица 2.

Марки и состав ампульного стекла (ГОСТ 19808-86)

Марки стекла	Состав стекла, % от массы								
	SiO_2	Al_2O_3	B_2O_3	$\text{CaO} \pm \text{MgO}$	Na_2O	K_2O	Fe_2O_3	MnO	BaO
НС-3	72,8	4,5	6,0	6,9	8,1	1,7	-	-	-
НС-1	73,0	4,5	4,0	8,0	8,5	2,0	-	-	-
СНС-1	67,0	4,1	5,2	6,3	7,5	2,0	2,9	5,0	-
АБ-1	73,0	3,0	-	9,5	13,5	1,0	-	-	-

Примечание. Введением в состав стекла ниже перечисленных модификаторов можно повысить устойчивость:

- химическую (вводя алюминия и бора оксиды),
- термическую (за счёт магния и кальция оксидов).

Регулируя содержание бора, алюминия и магния оксидов, можно повысить ударную прочность и понизить хрупкость стекла.

Щёлочестойкость (ГОСТ 19810-85).

Стекло в зависимости от марки и значения pH раствора при длительном соприкосновении с водой, водными растворами лекарственных веществ, особенно при нагревании и хранении, выщелачивается или растворяется. Выщелачивание – выход из стекла оксидов щелочных и щёлочноземельных металлов (натрия, калия и кальция оксидов), которые переводят силикаты в щёлочи. Вода и нейтраль-

ные водные растворы приобретают щелочную реакцию, а в кислых растворах уменьшается кислотность (иногда до нейтральных или даже щелочных значений pH).

Для определения щёлочестойкости отбирают образцы (изделий) стекла площадью 0,1-0,15 кв. дм, края которых должны быть ровно обрезаны и отшлифованы. Образец должен быть отожжён и очищен от загрязнений. Затем вычисляют общую площадь поверхности образца. Образцы промывают 5%-ным раствором уксусной кислоты, трижды промывают каждый раз новым количеством воды очищенной, ополаскивают спиртом или ацетоном и сушат при 140 °С до постоянной массы и взвешивают после охлаждения в эксикаторе.

Проведение испытания. В сосуд с крышкой отмеряют свежеприготовленные 0,5 М раствор натрия карбоната и 1 М раствор натрия гидроксида, перемешивают и нагревают до кипения. Образцы стекла подвешивают на проволоке из серебра за крючки крышки сосуда и опускают в кипящий раствор до полного погружения. Образцы не должны касаться стенок сосуда и друг друга. Сосуд плотно закрывают крышкой, соединённой с холодильником из серебра. Образцы кипятят в течение трёх часов, затем погружают последовательно 3 раза в 1 М раствор хлороводородной кислоты, обмывая их после каждого погружения водой очищенной и затем спиртом. Сушат при 140 °С до постоянной массы и взвешивают после охлаждения в эксикаторе.

Щёлочестойкость стекла (X) определяют по формуле

$$X = \frac{M - m}{P}, \text{ где}$$

X – щёлочестойкость, мг/ кв. дм

M – масса образца до испытания, мг

m – масса образца после испытания, мг

P – площадь поверхности образца, кв. дм.

Стекло медицинское всех марок (таблица 3) соответствует 2-ому классу щёлочестойкости. Норма щёлочестойкости для 2-го класса должна быть от 75 до 175 мг/кв. дм.

Водостойкость (ГОСТ 19809-85).

Для определения водостойкости стекло должно быть отожжено и обезжирено этанолом. Измельчают 300 г стекла, толщина которого должна быть не менее 1,5 мм, диаметр не более 25 мм и плотность 2,4 г / куб. см. Три навески измельчённого стекла до размера 0,315 мм взвешивают, масса каждой пробы должна быть не менее 11 г.

Проведение испытания. Обезжиривают 3 навески измельчённого стекла шесть раз ацетоном, сушат 20 минут на предварительно нагретой до 70 °С и затем выключенной электроплитке. Затем стаканы с пробами помещают на 20 минут в воздушный стерилизатор, нагретый до 140 °С, охлаждают в эксикаторе.

Навески стекла (три) помещают в конические колбы объёмом 250 мл, добавляют 50 мл воды прокипячённой очищенной (pH 5,5). В две контрольные колбы также добавляют 50 мл воды прокипячённой очищенной. Колбы закрывают плотно перевёрнутыми стаканами и стерилизуют в паровом стерилизаторе 30 минут при 120 °С и давлении 0,11 МПа. После охлаждения добавляют 2 капли метилового красного и титруют 0,02 М раствором хлороводородной кислоты до перехода окраски раствора от жёлтого цвета до оранжевого.

Водостойкость определяют по формуле:

$$V = \frac{O - O_1}{m}, \text{ где}$$

V – водостойкость стекла при 120 °С, куб. см / г

O – объём раствора хлороводородной кислоты, израсходованный на титрование испытуемого раствора, куб. см

O₁ – средний объём раствора хлороводородной кислоты, израсходованный на титрование каждого из двух контрольных опытов, куб. см

m – масса стекла, г.

Щелочные эквиваленты (мг натрия оксида на 1 г стекла) должны соответствовать указанным ниже классам водостойкости:

1 класс – до 0,062 включительно, 2 класс – свыше 0,062 до 0,527,

3 класс – свыше 0,527 до 0,930.

Примечание. 1 куб. см раствора хлороводородной кислоты концентрации 0,02 моль/куб. дм эквивалентен 0,62 мг натрия оксида.

По водостойкости ампульное стекло принадлежит (табл. 3):

к **1-ому классу** – марки стекол НС-3, НС-1, СНС-1,

ко **2-ому классу** – щелочное, безборное марки АБ-1, и нейтральное – марок НС-2, НС-2а.

Третий класс составляет стекло тарное марок: МТО – медицинское тарное, обесцвеченное и ОС, ОС-1 – оранжевое, тарное.

Таблица 3.

Оценка качества медицинского стекла по водостойкости и щелочестойкости

водостойкостиКласс	Расход 0,02 М НСI при титрова- нии, см ³ /г	Щелочной эквива- лент (мг натрия окси- да на 1 г стекла), соответствующий		Марки стекла	Производимые изделия	щёлочестойкостиКласс	Щёлоче- стойкость не более, мг/ дм ²
		классу во- достоико- сти	маркам стекла				
1	До 0,1	До 0,062	0,02 и 0,025	ХТ, ХТ-1 химически и термически стойкое	Шприцы, ХТ-1 бутылки для хра- нения крови, инфу- зионных препара- тов, ампулы	Медицинское стекло всех марок принадлежит ко 2-ому классу	110 (ХТ) 135 (ХТ-1)
				0,05	НС-3		Ампулы, флаконы, пробир- ки, шприцы
			0,06	НС-1	Ампулы, флаконы, детали для прибо- ров, пробирки		85
			0,06	СНС-1 светозащитное, нейтральное	Ампулы, пробирки		90
							85
2	Свыше 0,1 до 0,85	Свыше 0,062- 0,527	0,15	НС-2, НС-2а нейтральное	Бутылки для хра- нения крови, инфу- зионных препара- тов, аэрозольных баллонов	85 90	
			0,3	АБ-1 щелочное, безборное	Ампулы, флаконы, пробирки, штан- гласы		
3	Свыше 0,85 до 1,5	Свыше 0,527-0,9 3	0,6 0,6 5	МТО медицинское тарное, обесцвеченное ОС, ОС-1 оран- жевое, тарное	Флаконы, банки, предметы ухода за больными, флако- ны, банки		

Примечание. 1 куб. см раствора хлороводородной кислоты концентрации 0,02 моль/ дм эквивалентен 0,62 мг натрия оксида.

Основной показатель качества ампул – *стойкость к термическим воздействиям* – в значительной степени зависит от отжига. При отжиге снимается остаточное напряжение, возникшее в ампулах при их выделке. Стеклообразная пыль, попавшая в ампулы при резке капилляра, припаивается при температуре 580 °С в печи отжига.

Качество отжига ампул проверяют по остаточному напряжению, которое образуется за счёт неравномерного нагрева разных участков джота. Капилляр и доньшко ампул нагреваются до расплавления стекла, корпус – незначительно. В местах резкого контраста температуры образуются напряжения. Наружная сильно нагретая поверхность стенок ампулы быстрее охлаждается и быстро затвердевает, а внутренние слои стекла охлаждаются медленнее и больше времени находятся в расплавленном состоянии, что вызывает образование внутренних напряжений. Ампулы более термостойки при быстром нагревании, чем при быстром охлаждении. Остаточные напряжения определяют поляризационно-оптическим методом, измеряя разность хода лучей в испытуемом образце, с помощью полярископа-поляриметра ПКС-125; ПКС-250; ПКС-500. Не допускается остаточное напряжение, создающее удельную разность хода лучей более 8 млн⁻¹.

Термическая стойкость (ГОСТ 19808-86) – способность ампул не разрушаться при действии высоких температур и резких колебаний температуры (при стерилизации).

Ампулы в количестве 50 штук помещают в кассеты и выдерживают при температуре 18 °С – 30 минут. Затем подвергают термической обработке в воздушном стерилизаторе не менее 15 минут при темпе-

ратуре (табл. 4), указанной в ГОСТе. Кассеты выгружают в течение 5 секунд и погружают в воду, имеющую температуру 20 °С, ниже уровня их поверхности, выдерживают не менее одной минуты. Термостойкими должны быть не менее 98 % ампул, взятых на проверку, то есть у ампул должны отсутствовать микротрещины.

Таблица 4.

Оценка качества медицинского стекла по термической стойкости

Марки стекла	Количество, штук	Время выдержки при 18°С	Температура выдержки, °С (не менее 15 мин)	Термическая стойкость, %
ХТ	50 (независимо от марки стекла)	30 (независимо от марки стекла)	190	Не менее 98 % ампул, взятых на проверку, должны быть целыми
ХТ-1			170	
НС-3			150	
НС-1			150	
НС-2 и НС-2 а			145	
СНС-1			140	
АБ-1			130	
МТО			125	
ОС, ОС-1			125	

Химическая стойкость (ОСТ 64-2-485-85) – устойчивость ампульного стекла к действию агрессивных сред (вода, растворы солей, щелочей, кислот и др.).

Сохранность ампулированных растворов зависит от марки стекла, исходного значения pH раствора, времени контакта со стеклом, температуры, при которой стерилизуют раствор, и от удельной поверхности контакта раствора со стеклом (емкостности ампулы).

Чем меньше емкость ампулы, тем больше будет удельная поверхность контакта раствора со стеклом, тем более высокой должна быть их химическая стойкость.

При воздействии на стекло растворов кислот, имеющих **pH 3 и ниже**, происходит нейтрализация щелочи, выщелачивание поверхности стекла происходит без заметного изменения концентрации водородных ионов, так как щелочность нейтрализуется дополнительной диссоциацией кислоты.

Растворы, имеющие pH >3 и pH=5, действуют на стекло с резким возрастанием pH раствора. У ампул из стекла марки НС-1 после стерилизации происходит увеличение pH раствора на 1,2, а через 1 год хранения – на 1,65. При pH 5,0 наблюдается высокая степень диссоциации кислот. В нейтральных и кислых растворах ионы натрия и калия образуют на поверхности стекла защитную пленку кислоты кремниевой. По мере взаимодействия толщина пленки увеличивается за счет малой степени диссоциации и слабой реакционной способности кислоты кремниевой, вследствие этого диффузия затрудняется и процесс замедляется.

В щелочных растворах происходит растворение щелочных и кислотных компонентов стекла и смывание поверхностного слоя (задача 3). Связи Si-O-Si разрываются и образуются натрия и калия силикаты. Верхний слой стекла полностью переходит в раствор, подвергается гидролизу с увеличением pH раствора. На поверхности образуется слой плохо растворимых магния и кальция силикатов, но их концентрация мала для создания сплошной и прочной пленки. Если стекло обладает недостаточной химической устойчивостью (например, НС-1), то при хранении наблюдается отслаивание пленки и загрязнение раствора механическими включениями.

Химическую стойкость ампульного стекла можно определять с помощью кислотно-основного индикатора фенолфталеина (метод предложен Д.И.Поповым, Б.А.Клячкиной) или метилового красного.

Официальным методом определения химической стойкости ампульного стекла является потенциометрический метод, заключающийся в сдвиге pH воды очищенной до и после стерилизации ампул (табл. 5).

Таблица 5.

Количество ампул (в зависимости от их номинальной емкости), для определения химической стойкости

Номинальная емкость, мл	Количество ампул, шт.
1,0	60
От 1,0 до 5,0 (включительно)	50
От 5,0 до 20,0 (включительно)	20
Свыше 20,0	10

Чистые ампулы заполняют водой очищенной до действительного объёма заполнения (табл. 6). При заполнении в ампулы наливают несколько большее количество жидкости, чем это требуется по номиналу, иначе шприцем нельзя будет набрать необходимую дозу. ГФ XI предусматривает следующие нормы наполнения.

Таблица 6.

Объём заполнения инъекционных растворов в ампулы

Номинальный объем, мл	Объем заполнения, мл	
	невязкие жидкости	вязкие жидкости
1	1,10	1,15
2	2,15	2,25
5	5,30	5,50
10	10,50	10,70
20	20,60	20,90
50	51,00	51,50

Вода очищенная должна иметь температуру 20 °С и рН 6,0 ± 0,2. Запаянные ампулы стерилизуют паровым методом при избыточном давлении 0,11 МПа и температуре 120 °С в течение 30 минут. После стерилизации ампулы охлаждают до 20 °С, проверяют герметичность и вскрывают. С помощью рН-метра или прибора Михаэлиса определяют сдвиг рН воды до стерилизации и после стерилизации. Нормы изменения рН воды для ампул из одной партии должны соответствовать данным таблицы 7.

Таблица 7.

Определение химической стойкости ампульного стекла и его назначение

Марки стекла	Наполнение ампул растворами лекарственных веществ	Разница в изменении рН воды до стерилизации (6,0) и после стерилизации, не более
НС-3 нейтральное	Подвергающихся гидролизу, окислению (соли алкалоидов)	0,9
НС-1 нейтральное	Менее чувствительных к щелочам (натрия и кальция хлориды)	1,2
СНС-1 светозащитное, нейтральное	Светочувствительных (адреналин гидрохлорид)	1,3
АБ-1 щелочное, безборное	Устойчивых, в очищенном масле (камфора)	4,5

Ситуационные задачи

Задача 1

Получив со склада ампулы, ОКК оценил их по нижеприведённым показателям, которые совпали с данными паспортов для указанных партий ампул. Каким маркам стёкол соответствуют ампулы, какими инъекционными растворами их можно заполнять?

Название показателя	Значения показателей			
	1	2	3	4
Водостойкость, мг/г	0,3	0,05	0,06	0,06
Щёлочестойкость, мг/дм ²	90	100	90	85
Химическая стойкость (по сдвигу рН)	4,3	0,8	1,1	1,2
Ответы: Марки стёкол	АБ - 1	НС - 3	СНС - 1	НС - 1

Показатели водостойкости и щёлочестойкости ампульного стекла находят в таблице 3, химической стойкости – в таблице 5 методического пособия.

Ампулы, изготовленные из стекла соответствующих марок (таблица 5) возможно заполнять: АБ-1 – масляными растворами (камфора), НС-3 – растворами лекарственных веществ, подвергающихся гидролизу, окислению (соли алкалоидов), СНС-1 – светочувствительными растворами лекарственных веществ (адреналин гидрохлорид), НС-1 – растворами лекарственных веществ, менее чувствительных к щелочам (натрия хлорид, кальция хлорид).

Задача 2

При определении термической стойкости ампул в количестве 50 штук, взятых на анализ, остались целыми 48. После повторного анализа из 100 ампул сохранили целостность 99.

Обладает ли данная партия ампул термической стойкостью?

Ответ: Партия ампул термостойка, так как 99% ампул выдержали вторичный контроль.

Задача 3

Аптечным складом закуплена партия раствора эуфиллина 24% для инъекций. Через один год хранения в соответствующих условиях в ампулах объёмом 1 мл обнаружены видимые механические включения. Дайте компетентное заключение о возможных причинах неудовлетворительного изготовления лекарственного средства.

Ответ: Неправильно выбранная марка ампульного стекла влияет на качество раствора эуфиллина 24% для инъекций. По НД раствор эуфиллина 24% для инъекций имеет значение pH 9,0-9,7. После стерилизации раствора в ампулах из стекла марки НС-1 и последующего хранения в течение одного года значение pH раствора эуфиллина увеличивается на 2,25 от исходной величины. При таком значении pH щелочные и кислотные компоненты стекла растворяются. Связь Si-O-Si разрывается с образованием натрия и калия силикатов. Верхний слой стекла подвергается гидролизу и переходит в раствор с изменением pH раствора. На поверхности образуется тонкий непрочный слой плохо растворимых магния и кальция силикатов (из-за их низкой концентрации), который отслаивается с образованием видимых механических включений (блесток).

Так как ампула мелкоёмкая и удельная поверхность контакта раствора со стеклом составляет $10,6 \text{ см}^2 / \text{мл}$, поэтому рекомендуется использовать **стекло марки НС-3**.

Задача 4

Для определения химической стойкости ампулы заполнили вакуумным способом водой очищенной в объёме 1,1 мл. Какова должна быть глубина создаваемого разрежения (глубина вакуума), если масса ампулы:

пустой 1,12 г,

заполненной водой при 400 мм рт. ст. 2,02 г,

заполненной водой при 600 мм рт. ст. 2,32 г ?

Для точного наполнения ампул раствором вакуумным способом предварительно определяют глубину создаваемого разрежения. Ампулы наполняют при определённом разрежении, дающем объём больше или меньше требуемого, и методом интерполяции рассчитывают его искомую глубину.

Решение

1. Определяют массу воды, которая соответствует разнице в разрежении в 200 мм рт. ст.

$$2,32 - 2,02 = 0,3 \text{ г} = 0,3 \text{ мл}$$

2. Определяют массу воды, заполнившую ампулу при 600 мм рт. ст.

$$2,32 - 1,12 = 1,2 \text{ мл}$$

3. Действительный объём воды, заполняемый в ампулу 1 мл, соответствует 1,1 мл, поэтому разница в объёмах воды составляет: $1,2 - 1,1 = 0,1 \text{ мл}$

4. Определяют разрежение, соответствующее заполнению водой в 0,1 мл

$$0,3 \text{ ----- } 200 \text{ мм рт. ст.}$$

$$0,1 \text{ ----- } x \quad x = 66,7 \text{ мм рт. ст.}$$

5. Для заполнения ампулы водой очищенной объёмом 1,1 мл требуется разрежение 533,3 мм рт. ст.

$$600 - 66,7 = 533,3 \text{ мм рт. ст.}$$

Задача 5

При разрежении 400 мм рт. ст. объём наполнения ампулы составляет 0,9 мл. Определить разрежение, при котором следует наполнить раствором ампулы по 1,1 мл. Требуемую величину разрежения определяют по формуле:

$$W1 = W2 \times \frac{V1}{V2}, \text{ где}$$

W 1 – требуемая величина разрежения для заполнения ампулы водой объёмом 1,1 мл,

W 2 – фактическая величина разрежения,

V1 – требуемый объём заполнения ампулы (1,1 мл),

V2 – фактический объём заполнения ампулы.

$$W1 = 400 \times \frac{1,1}{0,9} = 488,8 \text{ мм рт. ст.}$$

Ответ: Для заполнения ампулы невязким раствором в объёме 1,1 мл требуется создать разрежение 488,8 мм рт. ст.

Задача 6

В аптеку поступила партия стеклянных флаконов неизвестной марки. Определить щёлочность стекла.

1. От каждой партии отбирают 5 флаконов неизвестной марки стекла.
2. Флаконы моют дважды водой водопроводной и трижды – водой очищенной.
3. Укупоренные флаконы подвергают стерилизации паром под давлением при 120 °С – 30 минут, охлаждают до 20 °С.
4. Определяют рН воды очищенной, извлечённой из флакона, до и после стерилизации.
5. Если сдвиг рН превышает 1,7, то стекло щелочное.

Задача 7

Возможно ли использовать для розлива инъекционных растворов в аптеке флаконы из щелочного стекла марки АБ-1?

Ответ: После двукратной обработки флаконов из щелочного стекла водой очищенной и последующей их стерилизации паром под давлением (при 120 °С – 30 мин) возможно использовать флаконы для упаковки стерильных растворов на срок хранения не более двух суток.

Задача 8

С какой целью проводят силиконирование ампул?

Ответ: Силиконирование ампул проводят для повышения их механической и химической стойкости, покрывая внутреннюю поверхность ампул гидрофобной силиконовой плёнкой толщиной $6 \cdot 10^{-7}$ мм. Поверхность стекла после обработки кремнийорганическим соединением (мокрым или сухим методом) обладает водоотталкивающими свойствами. Силиконирование сохраняет стабильность инъекционных растворов в процессе хранения и уменьшает расход дорогостоящего ЛС, заполняемого в ампулу с учётом потерь на смачивание. Так объём суспензии пенициллина, заполняемый в стеклянную ампулу, составляет 1,3 мл, силиконированную – 1,08 мл, что экономит до 22 л инъекционного раствора на 100 тысяч ампул.

Лабораторная работа № 1

ПОДГОТОВКА АМПУЛ К НАПОЛНЕНИЮ ИХ РАСТВОРОМ. АНАЛИЗ АМПУЛЬНОГО СТЕКЛА

Задание

1. Обрежьте капилляры ампул, проведите наружную и внутреннюю мойку ампул объёмом (на одну учебную группу из 10 человек): 1 мл – 13 штук, 2 мл – 7 штук, 5 мл – 11 штук, 10 мл – 6 штук, используя шприцевой и вакуумный способы мойки.
2. Заполните очищенной водой и запаяйте ампулы методом оттяжки (на всю группу):
3. 1 мл – 3 шт., 2 мл – 2 шт., 5 мл и 10 мл – по 1 шт.
4. Проверьте качество запайки ампул.
5. Оставшиеся ампулы стерилизуете при 180 °С – 60 мин, упаковав в пергаментные пакеты, храните в биксе.
6. Ознакомьтесь с принципом работы прибора Михаэлиса или рН-метра.
7. Заполненные водой и запаянные ампулы стерилизуете при 120 °С и избыточном давлении 0,11 МПа в течение 30 мин.
8. Определите термическую, химическую стойкость ампульного стекла. В отчёте приведите марки стёкол для всех ампул, взятых на анализ.
9. Из задания для самоподготовки обязательно отразите в отчёте вопросы с 4 по 6.
10. По результатам определения химической стойкости ампул в отчёте следует указать, какими растворами лекарственных веществ можно их заполнять.
11. Соответствуют ли ампулы требованиям НД по термической стойкости?
12. Оформленный отчёт предъявите преподавателю для проверки.

Подготовка ампул к наполнению включает:

1 стадию – оценку качества ампульного стекла (водостойкости и щелочестойкости);

2 стадию – изготовление ампул;

3 стадию – оценку качества ампул (термической и химической стойкости, радиального биения стебля ампул относительно оси корпуса, светозащитных свойств);

4 стадию – подготовку ампул к наполнению.

Четвёртая стадия на крупных заводах состоит из 4 операций:

- набора ампул в кассеты и вскрытия ампул (резка капилляров);
- отжига ампульного стекла;
- мойки ампул
- сушки и одновременной стерилизации ампул.

В лабораторных условиях у ампул отрезают концы капилляров, используя трехгранные карборундовые диски. После отжига ампулы помещают в кассеты капиллярами вниз, подвергают мойке в вакуумном аппарате (ампулы малого объёма) или шприцевым способом (ампулы большого объёма).

Мойка ампул – одна из самых ответственных операций ампульного производства. Она определяет качество продукции и складывается из наружной и внутренней мойки. Наружная мойка: кассеты с ампулами помещают на подставку и душируют горячей (50-60 °С) водопроводной водой. Процесс мойки внутренней поверхности ампул основан на удалении механических включений несколькими порциями фильтрованной воды (очищенной или деминерализованной), подаваемой внутрь ампул под некоторым давлением (фонтанная мойка) или за счет резкого снижения вакуума до атмосферного давления (вакуумная мойка). Для мытья небольших количеств ампул в лабораторных условиях применяют бюретку с капиллярным наконечником и вакуум-эксикатор, внутри которого находится стакан с очищенной водой и кассета с ампулами.

Мойка ампул в вакууме в лабораторных условиях складывается из трёх операций:

- удаление воздуха из эксикатора,
- гашение вакуума воздухом,
- удаление воды из ампул.

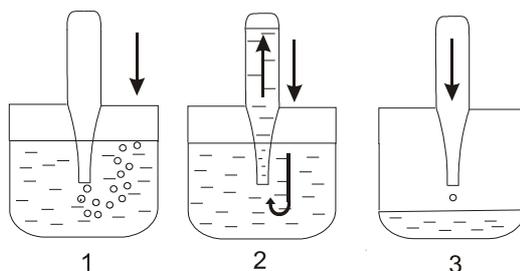


Рис.1. Мойка ампул в вакууме:

- 1 – удаление воздуха из эксикатора и ампулы; 2 – гашение вакуума воздухом; 3 - удаление воды из ампулы.

Удаление воздуха из эксикатора и ампул. Вымытые снаружи ампулы малой ёмкости набирают в кассету и помещают над стаканом с водой так, чтобы капилляры ампул были наполовину погружены в воду очищенную. Стакан с ампулами устанавливают в вакуум-эксикатор и создают разрежение. Пузырьки воздуха из ампул удаляются, преодолевая небольшое сопротивление слоя воды. Когда давление внутри ампул будет равно давлению внутри эксикатора, пузырьки воздуха в слое воды не будут наблюдаться, тогда кран вакуум-эксикатора переключают и отсоединяют от вакуумного насоса.

Гашение вакуума воздухом. При открытом кране давление внутри вакуум-эксикатора выравнивают с атмосферным давлением и ампулы заполняются водой. Их вынимают и слегка встряхивают.

Удаление воды из ампул. Величина вакуума для удаления воды должна превышать разрежение, создаваемое для наполнения ампул. Кассету с ампулами (вниз капиллярами) помещают сверху на пустой стакан и создают разрежение. Вода из ампул удаляется. Эту операцию повторяют. Моют ампулы 3-5 раз водой очищенной. Наполненные последней порцией воды ампулы проверяют на отсутствие механических включений, при наличии пылинок, ворсинок, соринок мойку повторяют.

Промытые ампулы (для последующих занятий) после проверки их чистоты высушивают и стерилизуют в стерилизаторе с ламинарным потоком стерильного воздуха, нагретого до температуры 180 °С 60 минут.

Наполнение ампул, удовлетворяющих техническим требованиям, проводят двумя способами:

шприцевым - когда жидкость под давлением чистого профильтрованного воздуха разливают в каждую ампулу отдельно, ампулы ёмкостью 5, 10, 20 мл заполняют из бюретки.

Объёмы заполнения ампул растворами представлены в таблице 6.

Вакуумным методом заполняют одновременно большое количество ампул. Обязательно создают и поддерживают заданную степень разрежения, так как ампулы должны содержать требуемое количество жидкости. Этот метод наполнения ампул высокопроизводителен. После заполнения водой очищенной ампулы объёмом 1, 2, 5, 10 мл (пункт 2 задания) **запаивают. Определение термической и химической стойкости** ампульного стекла в учебных целях проводятся одновременно, так как условия испытаний полностью совпадают. Ампулы разной вместимости, заполненные водой очищенной рН=6,0, запаивают методом оттяжки капилляра и стерилизуют насыщенным паром при избыточном давлении 0,11 МПа и температуре 120 °С в течение 30 минут.

В пламени стеклодувной горелки можно выделить 3 основные зоны (рис.2). Внутренний конус пламени 1 называют восстановительной зоной, имеющей сравнительно небольшую температуру. За восстановительной зоной располагается зона полного сгорания 2 с высокой температурой, наружный конус пламени называют зоной догорания 3. Обрабатываемое в пламени горелки стекло должно помещаться на границе окислительной зоны и зоны полного сгорания, в этом месте пламя имеет равномерно-высокую температуру, и обрабатываемое изделие равномерно прогревается. Цвет пламени для работы со стеклом должен быть синевато-фиолетовый с отчетливо выделяющимся голубовато-зеленоватым ядром. Ампулы держат почти в вертикальном положении над средним пламенем горелки. Нагревание проводят в середине капилляра, оттягивая его конец до образования нити, которую перерезают острым пламенем и оплавливают. Сразу после запайки ампулу нужно удалить из пламени.

Если этого не сделать, то вследствие расширения воздуха расплавленный конец капилляра раздувается в шар с очень тонкими стенками, который от небольшого толчка или при стерилизации разрушается.

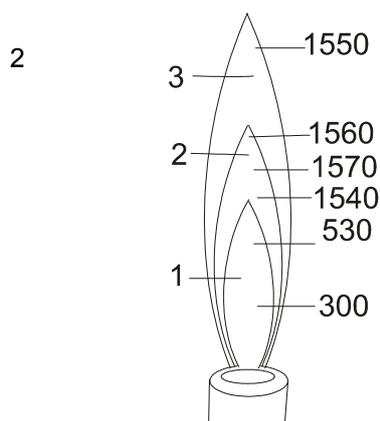


Рис. 2. Структура пламени: 1 – восстановительная зона; – зона полного сгорания; 3 – зона полного догорания

Качество запайки ампул проверяют, помещая в камеру кассеты с ампулами капиллярами вниз. Из камеры откачивают воздух и создают разрежение. Из плохо запаянных ампул раствор выливается, его регенерируют и повторно используют. На качество стеклянных ампул оказывают влияние коррозионные агенты (влага, вода, растворы кислот, нейтральные и щелочные растворы и др.). В водный раствор из стекла переходят продукты гидролиза компонентов стекла и продукты ионного обмена (компоненты стекла и ионы, растворенные в воде). Особенно этот переход усиливается при повышении температуры. Поэтому ампульное стекло должно быть термически и химически стойким.

Определение термической стойкости стекла. Горячие ампулы после стерилизации погружают в холодный раствор метиленового синего, а затем ополаскивают снаружи проточной водой. Резкая смена температуры приводит к образованию вакуума внутри ампулы. При наличии микротрещин раствор метиленового синего проникает внутрь ампулы и окрашивает воду в голубой цвет. Если 98 % содержимого ампул осталось неокрашенным, то партия ампул является термически стойкой (таблица 4).

Определение химической стойкости ампульного стекла. Неокрашенные ампулы протирают салфеткой, вскрывают и определяют химическую стойкость стекол, объединившись в подгруппы из трех человек. Химическая стойкость ампульного стекла определяется по разности рН воды очищенной и рН воды, находящейся в ампуле после стерилизации (таблица 7). Значения рН воды до и после стерилизации измеряют не менее 6 раз. Концентрацию водородных ионов определяют с помощью рН-метра или прибора Михаэлиса с точностью до 0,1.

В 4 чистые и сухие пробирки помещают 0,6 мл испытуемого раствора (мерная пипетка 1 мл) и 0,1 мл индикатора (мерная пипетка 0,1 мл). В качестве индикатора используют раствор пара - нитрофенола рН 5,4 – 7,0. Пробирки с испытуемыми растворами помещают в компаратор (справа и слева), в центр – запаянную ампулу – эталон с раствором пара-нитрофенола. На белом фоне должна быть достигнута одинаковая окраска испытуемых растворов с эталоном. После стерилизации наибольший сдвиг рН воды в ампулах не должен превышать для стекол марок:

НС-3 – 0,9

НС-1 – 1,2

СНС-1 – 1,3

НС-2 – 1,7

АБ-1 – 4,5

Высушенные и охлажденные ампулы, упакованные в пергаментные пакеты, сохраняют до наполнения их растворами на последующих занятиях.

ООД по оценке качества ампульного стекла

Стадии и операции технологического процесса	Описание действия	Чем воспользоваться	Контроль
1. Подготовка ампул к наполнению:			
1.1. Вскрытие ампул (резка капилляров)	Вскрывают ампулу, нанося риску на наружную поверхность капилляра и обламывая по месту нарезки	Трёхгранные карборундовые диски или скарификаторы, чашки Петри, ампулы 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл, штангенциркуль	Визуально на наличие сколов. При помощи шаблона определяют общую длину ампул (допустимые отклонения ± 1 мм)
1.2. Проверка качества отжига (наличие остаточных напряжений в стекле) ампул	На экране полярископа проверяют окраску ампульного стекла. По её интенсивности делают заключение о величине напряжений, имеющихся в стекле	Полярископ ПКС-500 или полярископ-поляриметр ПКС – 125, ПКС -250	Окраска должна быть равномерной фиолетово-красной
1.3. Мойка наружной и внутренней поверхности ампул	Помещают ампулы в перфорированный диск-кассету и моют снаружи водой под давлением с помощью душа (60 °С). Мелкоёмкие ампулы промывают горячей деминерализованной водой вакуумным, а крупноёмкие - шприцевым способами	Диск-кассета металлическая (10-20 отверстий), стакан химический 50 мл, вакуумный насос масляный ВН 461 М, эксикатор стеклянный, кристаллизаторы, шприцы 50 мл для мойки, бюретки с длинным наконечником – полый иглой, склянка с тубусом для воды очищенной	Отсутствие механических включений в ампулах, наполненных фильтрованной очищенной водой
2. Анализ ампульного стекла:			
2.1. оценка термической стойкости	Заполняют водой очищенной (рН 6,0 \pm 0,2), запаивают и стерилизуют паром под давлением 0,11МПа и 120 °С -30 минут. Горячие ампулы помещают в раствор метиленового синего (20 °С). Ампулы вынимают, промывают проточной водой, вытирают досуха	Бензиновая горелка, спитровка, автоклав, пинцеты, раствор метиленового синего 0,5 л, стакан 0,5 л, салфетки, скарификаторы	Действительный объём ампул для невязких растворов(1,1мл; 2,15 мл;5,3 мл; 10,5 мл). Ампулы термически стойки, если после испытания 98 % остались целыми. Раствор должен быть бесцветным. Сразу после запайки ампулу нужно удалить из пламени
2.2. оценка химической стойкости	Вначале определяют рН воды до стерилизации. Затем ампулы вскрывают и определяют рН воды после стерилизации. К 0,6 мл воды + 0,1 мл раствора пара - нитрофенола 0,1%, перемешивают и сравнивают с эталонами цветности	Потенциометр или прибор Михаэлиса, эталоны цветности, мерные пипетки 0,1 мл и 1 мл, пробирки, штатив – компаратор	Сдвиг рН воды после стерилизации не должен превышать для стёкол марок: НС-3 - 0,9; НС-1 – 1,2; СНС-1 – 1,3; НС-2 – 1,7; АБ – 1 - 4,5.

Подготовка ампул к наполнению раствором. Оценка качества ампульного стекла

Выберите один правильный ответ:

1. Полимерные материалы для укупорки инъекционных растворов должны выдержать испытания:
А – на легкоплавкость
Б – водостойкость
В – щелочестойкость
Г – диффузию лекарственных веществ, миграцию материала упаковки
Д – все перечисленное верно.
2. Значительный удельный вес инъекционных растворов среди других лекарственных форм объясняется:
А – простотой изготовления инъекционных растворов
Б – низкой себестоимостью инъекционных растворов
В – высокой биологической доступностью
Г – высокой стабильностью инъекционных растворов
Д – удобством применения инъекционных растворов
3. Утверждение, что “GMP (Good manufacturing practices)” – единая система требований по организации производства и контролю качества от начала переработки сырья до получения готового лекарственного препарата:
А – верно
Б – ошибочно
В – требует уточнения
4. Ампулы для упаковки и хранения стерильных препаратов впервые в мире предложил:
А – А.В. Пель
Б – Л. Пастер
В – В. Беркефельд
5. К стеклу для изготовления ампул предъявляют все требования, **за исключением**
А – термическая и химическая стойкость
Б – тугоплавкость
В – отсутствие механических включений
6. Химическая стойкость ампульного стекла повышается при добавлении:
А – бора и алюминия оксидов
Б – натрия и калия оксидов
В – железа оксида
7. Способами мойки ампул являются все, **за исключением**
А – вакуумный
Б – ультразвуковой
В – камерный.
8. Повысить ударную прочность и снизить хрупкость стекла можно, регулируя содержание:
А – бора, алюминия и магния оксидов
Б – натрия, кальция и марганца оксидов
В – железа, калия и кальция оксидов.
9. Термическая стойкость ампульного стекла оценивается по способности выдерживать:
А – агрессивность среды внутреннего содержимого
Б – длительное замораживание
В – перепады температуры от 180°C до 20°C.
10. Одновременно мойку и сушку стеклодрота можно провести в установке:
А – камерного типа
Б – ультразвуковой
В – контактно-ультразвуковой.
11. Оценка химической стойкости ампульного стекла осуществляется всеми методами, **за исключением:**
А – с применением кислотно-щелочных индикаторов
Б – поляризационно-оптическим
В – с помощью рН-метра.
12. При создании чистого помещения предусматривают необходимость подачи однонаправленного потока воздуха, то есть обеспечивают:
А – подачу чистого воздуха, обеспечивающего класс чистоты помещения
Б – движение параллельных потоков воздуха с заданной скоростью
В – движение параллельных потоков воздуха с одинаковой в поперечном сечении скоростью внутри ограниченного пространства.

13. В оценку качества ампульного стекла входят все показатели, **за исключением:**
А – температуры плавления
Б – химической и термической стойкости
В – водостойкости и щёлочестойкости.
14. Официальным методом определения химической стойкости ампульного стекла является:
А – индикаторный
Б – потенциометрический
В – гравиметрический.
15. Качество мойки повышается, если ампулы изготовлены:
А – с пережимом
Б – с плавным переходом пульки в капилляр.
16. Калибровку стеклодрота проводят:
А – по внешнему диаметру
Б – по внутреннему диаметру.
17. Повысить термическую стойкость стеклянных ампул возможно **в первую очередь:**
А – силиконированием
Б – введением в состав стекла магния оксида
В – отжигом.
18. Отсутствие механических загрязнений и микрофлоры в ампулах после мойки и стерилизации гарантирует использование стерилизатора:
А – воздушного
Б – с ламинарным потоком стерильного воздуха.
19. Класс чистоты помещения устанавливают по предельно допустимому содержанию в 1 м³ воздуха (штук):
А – аэрозольных частиц
Б – микроорганизмов
В – аэрозольных частиц определённого размера и микроорганизмов.
20. К положительным особенностям инъекционного пути введения относят все, **за исключением:**
А – быстрота терапевтического эффекта
Б – точность дозирования
В – нарушение целостности кожного покрова.
21. Для изготовления ампульного стекла используют все соединения, **за исключением:**
А – кремния диоксида
Б – кальция, натрия, калия карбонатов
В – висмута субнитрата.
22. Правила GMP регламентируют всё, **за исключением:**
А – требования к биологической доступности препарата
Б – фармацевтическую технологию
В – требования к персоналу, одежде, зданиям, помещениям фармацевтических предприятий.
23. Высококачественная мойка ампул обеспечивается в аппарате:
А – шприцевом (Штрук)
Б – виброультразвуковым
В – вакуумном.
24. Светозащитное свойство ампульному стеклу придают ионы:
А – алюминия и калия
Б – бария и кальция
В – железа и марганца.
25. Выгрузка и наполнение стерильных ампул проводится в помещении:
А – класса чистоты А
Б – класса чистоты В
В – класса чистоты С.
26. При определении химической стойкости ампульного стекла сдвиг по рН составляет 0,9, что соответствует марке стекла:
А – СНС-1
Б – НС-3
В – НС-1.
27. Самым малоэффективным способом мойки ампул является:
А – вихревой
Б – вакуумный
В – пароконденсационный.
28. Растворы легкоокисляющихся веществ и подвергаемых гидролизу заполняют в ампулы из стекла марки:

- А – НС -3
- Б – АБ-1
- В – НС-1
- Г – НС-2
- Д – СНС-1.

29. Термическая стойкость ампульного стекла повышается при введении:
А – натрия оксида
Б – магния оксида
В – алюминия оксида.
30. Ампулы подвергают отжигу с целью:
А – сушки и стерилизации
Б – снятия внутренних напряжений в стекле
В – герметичности.
31. Недостатками способа изготовления ампул с помощью роторно-стеклоформирующего автомата являются:
А – возникновение напряжений в стекле
Б – образование вакуума внутри ампул
В – образование стеклянной пыли внутри ампул.
32. При определении химической стойкости ампульного стекла сдвиг по рН составляет 4,5, что соответствует марке стекла:
А – СНС-1
Б – НС-3
В – АБ-1.
33. Ампулы из стекла марки **НС-3** заполняют раствором лекарственного вещества:
А - подвергающегося окислению и гидролизу
Б - светочувствительного
В - устойчивого в очищенном масле.
34. Ампулы из стекла марки **АБ-1** заполняют раствором лекарственного вещества:
А - подвергающегося окислению и гидролизу
Б - светочувствительного
В - устойчивого в очищенном масле.
35. Ампулы из стекла марки **СНС-1** заполняют раствором лекарственного вещества:
А - подвергающегося окислению и гидролизу
Б - светочувствительного
В - устойчивого в очищенном масле.
36. Ампулы из стекла марки **НС-1** заполняют раствором лекарственного вещества:
А - подвергающегося окислению и гидролизу
Б - светочувствительного
В - менее чувствительного к щелочам.
37. Только в состав стекла марки СНС-1 введены:
А - железа и марганца оксиды
Б - алюминия оксид
В - кремния диоксид.
38. Ультразвуковой метод мойки ампул **в первую очередь** позволяет осуществить:
А - отбраковку ампул с микротрещинами
Б - одновременно внутреннюю и наружную мойку ампул
В - удаление частиц стеклянной пыли.
39. Запайка ампул с капиллярами тонкого диаметра осуществляется:
А - отжигом
Б - оплавлением концов капилляров
В - оттяжкой капилляра.
40. Минимсы - упаковки, содержащие глазные капли в объеме:
А - 1,5 мл
Б - 10 мл
В - 3 - 4 капли.
41. Шприц-тюбик используют:
А - для оказания неотложной помощи в экстремальных условиях
Б - в поликлинических условиях
В - в условиях клиники.
42. Контроль на отсутствие изменения цвета раствора и механических включений в ампулах проверяется:
А - термической стойкостью
Б - легкоплавкостью
В - прозрачностью раствора.
43. Стекло медицинское всех марок принадлежит к классу щелочестойкости:

- А - первому
- Б - второму
- В - третьему.

2. Выберите несколько правильных ответов:

44. Для упаковки суспензии для инъекции используют:
- А - карпулы
 - Б - ампулы
 - В - шприц-тюбики.
45. Эмульсии для инъекций упаковывают:
- А - в бутылки
 - Б - флаконы объемом 100 мл
 - В - в минимсы.
46. К «упаковкам с контролем первого вскрытия» относятся:
- А - флаконы и бутылки, имеющие пробку из силиконового каучука (резины) и закрытые под обкатку алюминиевыми колпачками
 - Б - контурные ячеистые упаковки для упаковки глазных лекарственных плёнок
 - В - стеклянные баллоны для аэрозолей.
47. Механическую прочность ампул проверяют:
- А - в процессе их производства
 - Б - транспортировки
 - В - хранения.
48. По водостойкости к первому классу принадлежат марки стёкол:
- А - НС-3
 - Б - НС-1
 - В - НС-2.
49. По водостойкости ко второму классу принадлежат марки стёкол:
- А - АБ-1
 - Б - НС-2
 - В - СНС-1.
50. Объём заполнения ампул растворами зависит:
- А - от вязкости заполняемой жидкости
 - Б - номинального объёма
 - В - марки стекла.
51. Состав стекла марки НС-3 отличается от АБ-1:
- А - большим содержанием алюминия и бора оксидов
 - Б - меньшим количеством магния и кальция оксидов
 - В - меньшим содержанием натрия и калия оксидов
 - Г - равным содержанием кремния диоксида.

Занятия 2-3

Тема:

ИЗГОТОВЛЕНИЕ И АМПУЛИРОВАНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ТРЕБУЮЩИХ СПЕЦИАЛЬНОЙ ОЧИСТКИ И СТАБИЛИЗАЦИИ

Цель занятий: Научиться проводить технологический процесс и стандартизацию растворов для инъекций с предварительной очисткой лекарственных веществ и стабилизацией

Целевые виды деятельности

Знать:

1. Требования, предъявляемые к инъекционным растворам, персоналу, чистоте помещений, вспомогательным и лекарственным веществам, первичной упаковке.
2. Получение и свойства воды очищенной (ФС 42-2619-97) и воды для инъекций (ФС 42-2620-97).
3. Способы химической очистки лекарственных веществ.
4. Пирогенные вещества, методы их определения.
5. Дегидрогенизация вспомогательных, лекарственных веществ и растворов для инъекций.
6. Особенности изготовления водных растворов для инъекций: магния сульфата, кальция хлорида, новокаина, глюкозы и других.

7. Стабилизаторы, используемые в производстве инъекционных растворов. Классификация, механизм действия.
8. Наполнение ампул раствором, запайка ампул. Контроль качества запайки ампул.
9. Методы стерилизации. Контроль режима стерилизации вспомогательных материалов, лекарственных веществ, растворов для инъекций.
10. Оценка качества инъекционных растворов до и после стерилизации.

Уметь:

1. Выбирать оптимальную технологию растворов для инъекций в ампулах с учётом способов и путей стабилизации растворов, условий их стерилизации.
2. Составлять рабочие прописи для получения требуемого количества раствора.
3. Осуществлять контроль качества лекарственных веществ и растворителей.
4. Изготавливать растворы для инъекций в соответствии с требованиями нормативной документации.
5. Проводить наполнение, запайку и стерилизацию ампул с растворами.
6. Контролировать качество растворов для инъекций по стадиям технологического процесса.
7. Упаковывать продукцию с обеспечением условий её хранения.

Вопросы для самоподготовки:

1. Получение воды для инъекций в заводских условиях. Водоподготовка.
2. Аппаратурное оформление процесса получения воды для инъекций. Конструктивные особенности, обеспечивающие качество воды и энергосбережение.
3. Проблемы микробиологической чистоты лекарственных средств. Причины микробной контаминации. Классификация лекарственных форм по микробиологической чистоте.
4. Требования НД к исходным и вспомогательным веществам, используемых для производства инъекционных лекарств.
5. Требования, предъявляемые к микробиологической чистоте субстанции, вспомогательных материалов и лекарственных средств (ГФ XI изд., вып.2, - С.193-210 и Изменения № 3 к статье ГФ XI издания от 01.01.2002 г).
6. Изготовление растворов для инъекций, фильтрование (методы, аппаратура)
 - из лекарственных веществ, требующих предварительную стабилизацию (растворы глюкозы, новокаина, кофеин-бензоата натрия, аскорбиновой кислоты, натрия тиосульфата и др.),
 - из лекарственных веществ, требующих очистку специальными методами (растворы кальция хлорида, магния сульфата и др.)
7. Методы контроля механических включений (РД 42-501-98 «Инструкция по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств»):
 - визуальный
 - счётно-фотометрический
 - микроскопический (арбитражный).
8. Апирогенность (ГФ XI: Вып. 2. - С. 183). Причины пирогенности (экзогенные, эндогенные) инъекционных растворов. Влияние пирогенных веществ на организм человека.
9. Обеспечение апирогенности.
10. Методы определения пирогенных веществ (биологический, физико-химический).
11. Очистка растворов для инъекций от пирогенных веществ. Стерилизующая фильтрация (ГФ XI: Вып.2. - С. 23-24).
12. Методы наполнения ампул, сравнительная характеристика.
13. Запайка ампул:
 - линейные, роторные автоматы для запайки
 - с газовой и паровой защитами.
 Контроль качества запайки.
14. Стерилизация (ГФ XI изд., вып.2. - С.19-24). Методы стерилизации:
 - термический (паровой и воздушный)
 - химический (газовый, стерилизация растворами, использование консервантов)
 - радиационный.
 Деконтаминация. Понятие о стерильной серии.
15. Автоматический контроль режима стерилизации.
16. Консерванты, используемые в производстве растворов для инъекций и глазных лекарственных форм. Требования, классификация.
17. Оценка качества готовой продукции:
 - проверка целостности ампул после стерилизации;
 - прозрачность, цветность;

- качественное и количественное содержание лекарственных веществ, стабилизаторов;
 - объем инъекционных растворов и средней массы сухих лекарственных веществ;
 - однородность дозирования для стерильных сухих лекарственных веществ;
 - контроль на механические включения (РД 42-501-98);
 - контроль стерильности (ГФ XI изд.: Вып.2. - С. 187-201)
18. Значение апиrogenности, методы оценки на пирогенность: фармакопейный (ГФ XI изд.: Вып.2. - С. 183-185), с использованием LAL-теста.
19. Эtiquетировка и упаковка ампул. Автоматы для упаковки ампул. Комплексная механизация и автоматизация ампульного производства. Создание поточных линий.

Задание для самоподготовки:

1. Изучите теоретические вопросы по изготовлению растворов для инъекций из лекарственных веществ, требующих специальную очистку и предварительную стабилизацию, их стандартизации, используя методическое пособие, лекционный материал и рекомендуемую литературу.
2. Биологический фармакопейный контроль безопасности лекарственных средств: испытания на токсичность, стерильность, пирогенность (ГФ XI: Выпуск 2. – С. 182 – 185 и 187 – 201).
3. Уясните цели и задачи лабораторного занятия.
4. Составьте ООД по изготовлению инъекционных растворов в соответствии с индивидуальным заданием и ООД по оценке их качества.
5. Решите ситуационные задачи и ознакомьтесь с тестами для самоконтроля усвоенных знаний.

Литература

Основная:

1. Государственная фармакопея СССР. – М.: Медицина,
 - а) 1961. - IX издание. – 911 с.
 - б) 1968.- X издание. – 1078 с.
 - в) 1990.- XI издание. – Выпуск 2.– С.19-24;140-143;183-185;187-209.
2. Промышленная технология лекарств: [Учебник. Том 2/ В.И.Чуешов, М.Ю.Чернов, Л.М. Хохлова и др.]; Под ред. В.И.Чуешова. – Х.: МТК – Книга; Изд-во НФАУ, 2002.– С.487-504;510-569.
3. Руководство к практическим занятиям по заводской технологии лекарственных форм /авт.: Г.П. Грядунова, Л.М. Козлова, Т.П. Литвинова; Под ред.А.И. Тенцовой.- М.: Медицина, 1986.– С. 105-124; 128-139.
4. Современная система обеспечения качества лекарственных средств: Учебно-методическое пособие.- Томск: Изд-во НТЛ, 2002.– 72 с.
5. Технология лекарственных форм: [Учебник. Том 2 / Р.В. Бобылев, Г. П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.); под ред. Л.А. Ивановой.- М.: Медицина, 1991. - С. 304-317; 320-346.

Дополнительная:

1. Брок Т. Мембранная фильтрация: Пер. с англ. - М.: Мир, 1987. – 464 с.
2. Воробьева Т.В., Михайлова Г.С. Современный уровень требований к инъекционным лекарственным формам // Фармация. –1986.– № 2.– С.70 - 74.
3. Гунар О.В. Микробиологические аспекты анализа качества воды // Фармация.– 2003.– № 1.– С.21-23.
4. Жерноклев В.Н., Тысячная О.В., Герасимчук Т.В. Изучение правильности метода определения микробиологической чистоты при помощи мембранной фильтрации с использованием предфильтров // Фарматека.– 2002. – № 4. – С.65-69.
5. Изменение № 3 к статье Государственной Фармакопеи XI издания «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» (ГФ XI: Вып.2.- С.187). Раздел: «Требования, предъявляемые к микробиологической чистоте готовых лекарственных средств, основного сырья (субстанций) и вспомогательных материалов»// Фармация. – 2003. – № 3. – С. 3-4.
6. Испытание на пирогенность (проект общей статьи для Фармакопеи XII издания) // Фарматека. 1999.- № 3. – С. 30-34.
7. Методические указания по организации изготовления стерильных лекарственных средств в аптеках воинских частей, учреждений и подразделений медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации.- М.: ГВМУ МО РФ 19 марта 2002.– 32 с.
8. Моисеева Е.В., Валевко С.А., Шилова С.В. Мешковский А.П. Обеспечение качества лекарственных средств для парентерального применения по показателю “механические включения ” и внедрение правил GMP // Фарматека. – 2001.– № 8.– С.14-19.
9. Моисеева Е.В., Валевко С.А., Шилова С.В. Проблема загрязнения механическими включениями лекарственных средств для парентерального применения // Фармация. 2002.– № 4.– С. 44-47.

10. МУ 42-51-1-93 Е МУ 42-51-26-93. Организация и контроль производства лекарственных средств. Стерильные лекарственные средства.– М.: МЗ РФ, 1993.
11. Руководство Р 3.1.683-98. Использование ультрафиолетового бактерицидного излучения для обеззараживания воздуха и поверхностей в помещениях.– М.: МЗ РФ, 1998.– 40 с.
12. Руководящий документ РД 42-501-98. Инструкция по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств.– М.: МЗ РФ от 7 июля 1998.– 11 с.
13. Рыжкова Е.В. Влияние упаковочных и укупорочных материалов на качество лекарственных средств для парентерального применения // Фармация. – 1995.– № 2.- С.34-37.
14. Справочник фармацевтического работника / автор - составитель Т. Полинская. – Ростов на /Д.: изд-во «Феникс», 2001.– 576 с.
15. Стандарт отрасли. ОСТ 42-510-98. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP). – М.: Информационно - издательский центр МЗ РФ, 1999.
16. Типовые тестовые задания для итоговой государственной аттестации выпускников высших медицинских и фармацевтических учебных заведений по специальности 040500 «Фармация» / Под ред. академика РАМН, проф. А.П. Арзамасцева, члена-корр. РАМН, профессора П.Ф.Литвицкого. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – 204 с.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Технологический процесс производства инъекционных растворов в ампулах представлен схемой, изображенной на рисунке 3. Вне основной поточной линии ампулы готовят к наполнению (подвергают мойке, сушке и стерилизации). **Технологический процесс** изготовления инъекционных растворов в ампулах состоит из следующих стадий:

- 1 - Изготовление растворов.
- 2 - Ампулирование.
- 3 - Стерилизация.
- 4 - Контроль качества готового продукта.
- 5 - Маркировка и упаковка.

Изготовление растворов для инъекций, ампулирование и стерилизацию проводят в помещениях классов чистоты А и В с соблюдением правил асептики. Инъекционные растворы водные готовят массо-объемным методом, на неводных растворителях (вязких) растворы изготавливают по массе.

1 стадия - изготовление растворов для инъекций складывается из операций:

- * Составление рабочей прописи (ситуационные задачи 9, 11).
- * Подготовка вспомогательных и лекарственных веществ.
- * Растворение лекарственных и вспомогательных веществ (стабилизаторы, солюбилизаторы, вещества для регулирования рН и другие).
- * Полный химический контроль качества изготовленного раствора.
- * Фильтрация.

Лекарственные и вспомогательные вещества должны соответствовать требованиям НД (ГФ, ФСП). Требования, предъявляемые к микробиологической чистоте исходных материалов и лекарственных средств, определены в ГФ XI изд.: Вып.2 (С.193-210) и Изменениями № 3 к статье ГФ XI издания от 01.01.2002 г. (табл.9). Для гарантии качества изготавливаемых растворов для инъекций необходим строго документированный входной контроль исходного сырья и воды для инъекций.

В производстве инъекционных лекарств могут быть использованы лекарственные вещества, регламентируемые ФС и специально предназначенные для этих целей. ЛВ для изготовления инъекций не должны содержать примесей, они должны отвечать квалификации «хч», «чда», «годен для инъекций», их исследуют на чистоту. **Гексаметилентетрамин** – на отсутствие аминов, солей аммония и параформа. **Магния сульфат** для инъекций не должен содержать марганца и других веществ в соответствии с НД. **Кальция хлорид** проверяют на растворимость в этаноле (органические примеси) и содержание железа. **Натрия гидрокарбонат** должен выдерживать дополнительное требование на прозрачность и бесцветность 5% раствора. Ионов кальция и магния должно быть не более 0,05%, иначе при термической стерилизации будет появляться опалесценция карбонатов этих ионов. **Натрия хлорид** (х.ч.) должен соответствовать требованиям ФС. Для обеспечения соответствия лекарственных веществ предъявляемым требованиям их дополнительно очищают в процессе получения.

Гексаметилентетрамин, глюкоза, кальция глюконат, кальция хлорид, кофеин–бензоат натрия, магния сульфат, натрия гидрокарбонат, натрия цитрат, эуфиллин и ряд других веществ должны употребляться в виде сорта «для инъекций», чтобы предотвратить попадание в раствор пирогенных веществ. Если лекарственные вещества не отвечают требованиям сорта «для инъекций», то их подвер-

гают специальной очистке от недопустимых химических примесей и частично от пирогенов (ситуационная задача 16).

РАСТВОРЕНИЕ лекарственных и вспомогательных веществ проводят в реакторах, представляющих собой емкости, рабочая поверхность которых выполнена из инертных материалов (определенные марки нержавеющей стали, эмаль, стекло). Реакторы оснащены тихходными мешалками, системой коммуникаций для подачи растворителя, слива готового раствора и ввода острого пара для стерилизации, системой подогрева (паровой рубашкой), средствами контроля параметров растворения (термометр). Все составные элементы системы герметизированы и проходят контроль чистоты и стерильности.

Лекарственные и вспомогательные вещества взвешивают на весах, растворитель отмеривают с помощью мерника и подают в реактор. В реактор подают требуемое количество растворителя, в котором в первую очередь растворяют стабилизаторы, солюбилизаторы, вещества, регулирующие pH раствора, и только затем лекарственные вещества. Если растворение осуществляют при нагревании, то перед наполнением инъекционный раствор охлаждают до 20 °С. Раствор для инъекций **до фильтрования подвергают полному химическому контролю**: на подлинность, содержание лекарственных и вспомогательных веществ, pH раствора.

СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ. Причинами порчи лекарств чаще всего являются окислительно-восстановительные реакции, процессы гидролиза и контаминация микроорганизмами. Анализ литературных данных дает основание выделить две группы методов стабилизации лекарств, используемых в современной химико-фармацевтической индустрии: **химические и физические**. Их применение обусловлено природой и свойствами лекарственных веществ, видом лекарственной формы, уровнем технологического процесса производства и физиологической целесообразностью.

Наиболее физиологически оправданным считается **метод физической стабилизации** лекарств, включающий перекристаллизацию лекарственного вещества, использование неводных растворителей, адсорбентов для обработки растворов лекарственных веществ, метода газовой защиты, специальных светонепроницаемых материалов.

Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ

Начало окислительно-восстановительным реакциям в системе может быть положено температурным воздействием, светом, ионизирующим излучением, ионами металлов (медь, железо, кобальт, никель и др.), сдвигом pH (гидроксильными или водородными ионами). В реакциях аутоокисления для их инициирования достаточно присутствия следов кислорода.

Для стабилизации легкоокисляющихся лекарственных веществ следует создать оптимальные значения pH растворов, исключить влияние кислорода, катализаторов в процессе изготовления, стерилизации и хранения лекарственных средств.

Чтобы уменьшить скорость реакции окисления и предотвратить окислительную порчу лекарственных веществ, необходимо **освободить** растворитель (дисперсионную среду) от свободного **кислорода**. Уменьшить содержание свободного кислорода в воде удается нагреванием её до 100 °С и быстрым охлаждением или **барботированием** через растворитель **инертных газов** (углерода диоксида, азота и др.)

Для повышения стойкости растворов легкоокисляющихся веществ: аминазина, аскорбиновой кислоты, витамина А, алкалоидов спорыньи и др. используют **метод “газовой защиты”**. Он заключается в том, что приготовление и наполнение растворов ведут в токе инертных газов. Этот метод более эффективен по сравнению с кипячением: содержание следов кислорода составляет 0,18 мг в случае газовой защиты и 1,4 мг после кипячения на 1 л раствора.

Для защиты ЛВ в растворе от фотолитического действия света применяют специальные светонепроницаемые материалы. Так раствор фенотиазина изготавливают при красном свете и хранят в упаковке из светозащитного стекла.

Однако для большинства лекарственных веществ опасно присутствие даже незначительного количества свободного кислорода в растворе, так как он может иницировать цепные реакции окислительного разложения. В этих случаях используют **стабилизацию** лекарственных веществ **химическими методами**, вводя вспомогательные вещества (стабилизаторы и антиоксиданты), подбирая соответствующие растворители, обеспечивающие стабильность препарата, и переводя нерастворимые ЛВ в растворимые соли или комплексы.

Применение антиоксидантов основано на их способности реагировать со свободными радикалами или препятствовать разложению гидропероксидов на свободные радикалы. К первой группе принадлежат фенол, аминифенол, парааминофенол, нафтолы, фенил-альфа-нафтиламин. К антиоксидантам, разрушающим гидропероксиды и, тем самым, замедляющим окислительные реакции относят соли сернистой кислоты и органические соединения серы (натрия сульфит, натрия метабисульфит, натрия бисульфит, натрия тиосульфат, тиоглицерол, тиосорбит, тиомочевина, тиогликолевая кислота, цистеина гидрохлорид, унитиол, ронгалит). Действие некоторых антиоксидантов может быть основано на их низком окислительно-восстановительном потенциале, за счет которого **антиоксиданты**, по-видимому, (в первую очередь) взаимодействуют с кислородом, сохраняя, таким образом, лекарствен

ное вещество (аскорбиновая и изоаскорбиновая кислоты, пропилгаллат, гидрохинон, хлорбутанол). В качестве жирорастворимых антиоксидантов для неводных растворов рекомендуют использовать альфа-токоферол, бутилксилол, бутилксианизол, пропилгаллат, аскорбинпальмитат, кверцетин, кислоту нордигидрогваятетовую и их синтетические смеси.

Аскорбиновая кислота легко окисляется с образованием фармакологически неактивной 2,3-дикетогулоновой кислоты. В щелочной среде и в присутствии тяжёлых металлов процесс окисления ускоряется. Раствор аскорбиновой кислоты 5% стабилизируют, вводя антиоксиданты (таблица 9). Так как раствор аскорбиновой кислоты имеет кислую реакцию (рН 2,6-2,8) и при введении вызывает болевые ощущения, то для нейтрализации прибавляют 23,85 г натрия гидрокарбоната на 1 л раствора.

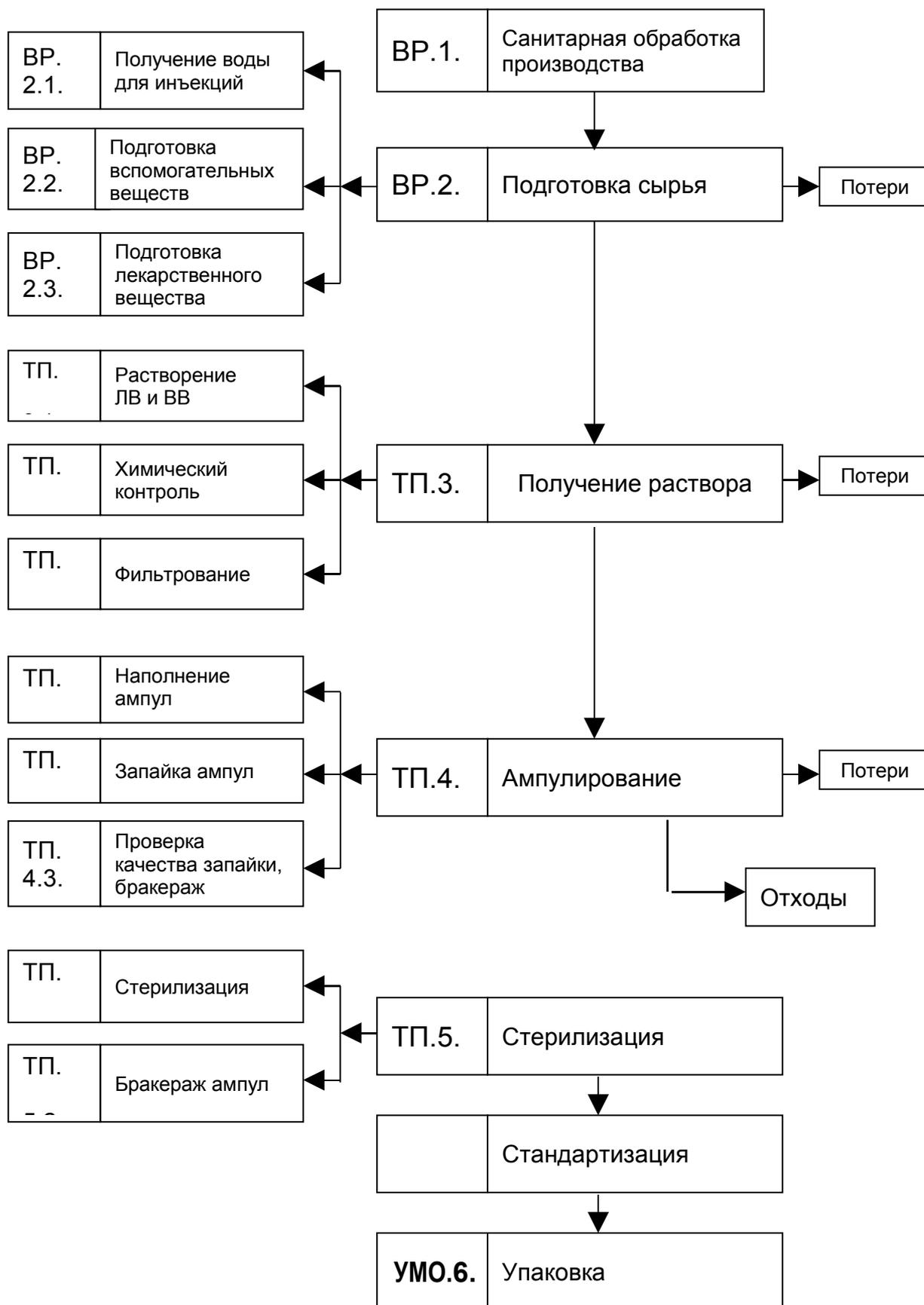


Рисунок 3. Технологическая схема производства инъекционных растворов в ампулах

Требования к микробиологической чистоте лекарственных средств

Категория	Применение	Требования (Госфармакопея XII издания)
1.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Для парентерального введения ▪ Глазные лекарственные средства ▪ Для нанесения на открытые раны и ожоги ▪ Другие лекарственные средства, к которым предъявляется требование «стерильность» 	Стерильность
2.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Для применения местно, трансдермально ▪ Для применения интравагинально ▪ Для введения в полости уха, носа ▪ Для введения в дыхательные пути (за исключением тех лекарственных средств, которые должны быть стерильными) 	Общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) - не более 10 в 1 г или в 1 мл Отсутствие бактерий семейства <i>Enterobacteriaceae</i> в 1 г или в 1 мл Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и 1 г или в 1 мл - Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г или в 1 мл
3.	Для приема внутрь или введения ректально А. Лекарственные средства из субстанций синтетического происхождения	Общее число аэробных бактерий не более 10 в 1 г или в 1 мл Общее число грибов - не более 10 в 1 г или в 1 мл Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г или в 1 мл
	Б. Лекарственные средства из субстанций природного происхождения (растительного, животного или минерального), за исключением лекарственных средств, включенных в Категорию 4	Общее число аэробных бактерий не более 10 в 1 г или в 1 мл Общее, число грибов - не более 10 в 1 г или в 1 мл Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г или в 1 мл Отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 г или в 10 мл Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г или в 1 мл Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г или в 1 мл - Энтеробактерий - не более 10 в 1 г или в 1 мл
	В. Детские лекарственные средства	Общее число аэробных бактерий не более 500 в 1 г или в 1 мл Общее число грибов - не более 50 в 1 г или в 1 мл Отсутствие бактерий семейства <i>Enterobacteriaceae</i> в 1 г или в 1 мл -Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г или в 1 мл Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г или в 1 мл
4.	Лекарственные средства, состоящие из одного вида сырья (фасованная продукция) или нескольких (сборы), а также растительное сырье «ангро» А. Лекарственные растительные средства или лекарственное сырье «ангро», применяемые в виде настоев и отваров, приготовленные с использованием термической обработки	Общее число аэробных бактерий не более 10 в 1 г или в 1 мл Общее число грибов - не более 10 в 1 г или в 1 мл - <i>Escherichia coli</i> - не более 10 в 1 г или в 1 мл
	Б. Лекарственные растительные средства или растительное сырье «ангро», применяемые без термической обработки	Общее число аэробных бактерий не более 10 в 1 г или в 1 мл Общее число грибов - не более 10 в 1 г или в 1 мл Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г или в 1 мл Отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 г или в 10 мл Энтеробактерий - не более 10 в 1 г или в 1 мл

Образовавшийся раствор натрия аскорбината имеет рН 6-7. В производственных условиях раствор аскорбиновой кислоты изготавливают на воде для инъекций, насыщенной углерода диоксидом.

Необходимость стабилизации антиоксидантами производных ароматических аминов, например раствора новокаинамида 10% объясняется тем, что он легко окисляется с образованием более ядовитых, окрашенных продуктов. **Раствор новокаинамида 10%** изготавливают с добавлением 5,0 г натрия метабисульфита на 1 л раствора.

Установлено, что изменение цвета **раствора натрия салицилата 10%** обусловлено окислением фенольного гидроксила в присутствии следов ионов марганца, от которых можно освободиться фильтрованием через слой активного угля и натриевой формы окисленной целлюлозы.

Раствор адреналина гидрохлорида легко окисляется за счёт содержания фенольных гидроксидов с образованием адренохрома. В качестве антиоксиданта используют натрия метабисульфит 1 г на 1 л раствора. Полный состав этого раствора представлен в таблице 10.

Эффективность антиоксидантов повышают **введением** в систему **комплексообразователей**: этилендиаминтетрауксусная кислоты, дигидроксиэтилглицина, лимонной и виннокаменной кислот, тиомочевины, унитиола, которые связывают следы тяжёлых металлов, присутствующих в растворе и катализирующих окисление лекарственных веществ.

Для повышения устойчивости **раствора тиамин хлорида 5%** добавляют унитиол 0,2%.

Окисление лекарственных веществ уменьшают, устраняя сенсibiliзирующее действие света, температуры. **Раствор фенотиазина** изготавливают при красном свете.

Таблица 10.

Растворы для инъекций с легкоокисляющимися лекарственными веществами, изготавливаемые со стабилизаторами-антиоксидантами

Наименование препарата, объём ампулы	НД	Стабилизатор на 1 л раствора, г	рН раствора	Примечание
Аскорбиновая кислота раствор 5%, 10% 1; 2; 5 мл	ФС 42-3516-98	Натрия гидрокарбонат 23,85, натрия метабисульфит 1,0 или натрия сульфит безводный 2,0	6,0-7,0	Комбинированная защита
Новокаинамид раствор 10% 2 мл	ФПС 42-0002-0667-00	Натрия метабисульфит 5,0	3,8-5,0	
Натрия салицилат раствор 10% 5 мл	ВФС 42-461-75	Натрия метабисульфит 1,0	5,0-6,0	
Раствор адреналина гидрохлорида 0,1% 1 мл	ФС 42-3737-99	Натрия метабисульфит 1,0 и натрия хлорид 8,0; хлоробутанолгидрата 5,0; динатриевая соль этилендиаминтетрауксусная кислота 0,5; глицерин 60,0; раствор хлороводородной кислоты 0,01 М до 1 л	3,0-4,0	Комбинированная защита
Тиамин хлорид раствор 5% 1 мл	ФПС 42-0119-1456-01	Унитиол 2,0	2,5-3,4	Газовая защита

Растворы глюкозы нестойки при хранении, рН среды является фактором стабильности глюкозы в растворе. При рН 1,0-3,0 из глюкозы образуется гетероциклический альдегид - оксиметилфурфурол, обуславливающий окрашивание раствора в желтый цвет и обладающий нефрогепатотоксическим действием. Между рН 3,0-5,0 все реакции разложения глюкозы замедлены. При рН выше 5,0 механизм разложения усложняется - происходит разрыв цепи глюкозы и образование органических кислот. Процесс ускоряют следы тяжелых металлов. С целью увеличения стабильности глюкозы растворы ее предварительно обрабатывают активированным углем и подкисляют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до рН 3,0-4,0 и добавляют натрия хлорид. Добавление стабилизатора создаёт в растворе условия, способствующие сдвигу равновесия в сторону более устойчивой к окислению циклической формы. В настоящее время считают, что **натрия хлорид** не способствует циклизации глюкозы, а в сочетании с **кислотой хлористоводородной создаёт буферную систему для глюкозы**. По более старой теории хлористоводородная кислота нейтрализует щелочность стекла, уменьшая опасность карамелизации глюкозы. Натрия хлорид по месту альдегидной группы образует комплексное соединение и тем самым предупреждает окислительно-восстановительные процессы в растворе.

Сменив термическую стерилизацию на стерилизующую фильтрацию, можно приготовить 5%-ный раствор глюкозы без стабилизатора со сроком годности три года. Большое значение имеет качество глюкозы. В соответствии с ФС 42-2419-86 производится глюкоза безводная, содержащая 0,5% воды, вместо 10%. Она отличается растворимостью, прозрачностью, цветом раствора. Срок годности пять лет.

Теоретические вопросы стабилизации глюкозы сложны и недостаточно изучены до настоящего времени.

Пути деструкции глюкозы. Углеродная цепь моносахаридов соединена с большим числом электроотрицательных гидроксильных групп, которые вызывают значительный индукционный эффект в цепи. Появление положительного заряда на атомах углерода способствует облегчению нуклеофильной атаки молекулы и разрыва углеродной связи. Поэтому моносахариды нестойки к щелочам и окислению.

Глюкоза в обычном состоянии находится в неактивной циклической форме и первым этапом деструкции следует считать раскрытие цикла и образование реакционной ациклической молекулы, которая под действием температуры или других внешних факторов подвергается дегидратации, окислению, изомеризации или полимеризации.

Таблица 11.

Стабилизация растворов глюкозы, натрия хлорида изотонического и кальция хлорида

Наименование	Объем контейнера, мл	1 М раствор HCl на 1 л раствора, мл	pH раствора	НД
Глюкоза раствор для инфузий 5% и 10%	250, 500 и 1000	До pH 3,0-5,0 и натрия хлорида 0,26 г	3,0-5,0	ФСП 42-0307-1444-01
Натрия хлорид раствор изотонический для инъекций 0,9 %	100, 250, 500 и 1000	До pH 5,0-7,5	5,0-7,5	ФСП 42-420002003600
Кальция хлорид раствор 10 %	Ампула 5 мл	До pH 6,5-7,0	6,5-7,0	ФС 42-2846-99

В кислой среде происходит дегидратация глюкозы с образованием на первой стадии эндиолов, из которых в свою очередь образуются диоксигексазоны, последние дегидратируются с образованием 5-оксиметилфурфурола (5-ОМФ).

При значениях pH 3,0-5,0 все процессы замедлены. 5-ОМФ образуется также при термообработке щелочных растворов глюкозы и его количество резко возрастает с увеличением щелочности. 5-ОМФ при нагревании подвергается окислению и полимеризации преимущественно без раскрытия цикла, с образованием фуранкарбоновых кислот.

Полимеризацией 5-ОМФ частично объясняется появление окраски термообработанных растворов глюкозы.

Наряду с дегидратацией глюкоза подвергается окислению в щелочной среде. В результате окисления по данным ГЖХ образуется набор высоко- и низкомолекулярных кислот:

- Лактон арабовой кислоты – 40%
- Арабовая кислота – 27%
- Глюкоза – 15%
- Лактон эритроновой кислоты – 1,3%
- Эритроновая кислота – 5,4%
- Треоновая кислота – 0,7%
- Глицериновая кислота – 9,7%
- Гликолевая кислота – 0,9%

Исключение из реакционной системы кислорода (замена его инертным газом) приводит к накоплению того же набора кислых продуктов, но в других соотношениях и с гораздо меньшей скоростью. Ионы железа окисляют глицериновую кислоту до диоксида углерода.

Процесс окисления глюкозы при высоких температурах (выше 150°C) сопровождается расщеплением на различные фрагменты: углерода оксид, углерода диоксид, формальдегид, уксусная, муравьиная и другие кислоты, альдегиды, кетоны.

Стабилизация растворов солей, образованных слабыми основаниями и сильными кислотами

Соли слабых оснований и сильных кислот стабилизируются хлористоводородной кислотой. Соли алкалоидов в водных растворах, как правило, дают слабокислую реакцию, которая обуславливается гидролизом солей алкалоидов, сопровождающимся образованием сильно диссоциированной кислоты.



По мере гидролиза силикатов, вымываемых из стекла, концентрация водородных ионов начинает уменьшаться, одновременно происходит накопление гидроксильных ионов (в том числе за счет миграции в раствор щелочных и щелочноземельных металлов) - в результате pH раствора увеличивается. Этот процесс активируется при стерилизации и хранении, вследствие чего возможно выпадение в осадок трудно растворимых оснований алкалоидов. К растворам солей алкалоидов следует своевременно добавлять кислоту: тогда создавшийся избыток водородных ионов понизит диссоциацию воды, подавит гидролиз солей и тем самым вызовет сдвиг равновесия реакции влево - в сторону, обратную гидролизу.

Так стабилизируют **растворы морфина гидрохлорида, новокаина, атропина сульфата, дибазола** и др. Количество 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, требуемое для стабилизации раствора, зависит от свойств лекарственных веществ, чаще всего норма расхода стабилизатора - 10 мл на 1 л.

Для стабилизации растворов новокаина добавляют кислоту хлористоводородную до pH 3,8-4,5. С увеличением концентрации новокаина увеличивается количество стабилизатора. **Растворы новокаина 0,25%, 0,5%, 1%, 2%** требуют добавления 3; 4; 9; 12 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М соответственно на 1 л раствора. Для стабилизации **растворов новокаина 5, 10%** недостаточно введения кислоты хлористоводородной до pH 3,8-4,5, так как при стерилизации наблюдается интенсивное окисление. Поэтому эти растворы стабилизируют, вводя антиоксиданты и комплексообразователи, по прописи:

Новокаина	50,0	или	100,0	г
Натрия метабисульфита или				
Калия метабисульфита			3,0	г
Кислоты лимонной			0,2	г
Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М			10	мл
Воды для инъекций	до		1	л.

Раствор новокаина 5% для спинномозговой анестезии изготавливают на цитратном буферном растворителе, добавляя стабилизатор поливинил 1,5 %.

Новокаин - гидрохлорид β - диэтиламиноэтилового эфира парааминобензойной кислоты. После стерилизации растворов новокаина pH раствора смещается в кислую сторону из-за образовавшейся свободной парааминобензойной кислоты. Если раствор имеет нейтральную или слабощелочную среду, то количество разложившегося новокаина составляет 2,3%, а при pH 8,0 - 11%. В литературе имеются сообщения о наличии анилина в растворах новокаина после стерилизации, за счёт декарбоксилирования парааминобензойной кислоты. При введении таких растворов возникает боль и отёк тканей.

Незначительное повышение pH в **растворах стрихнина нитрата, дибазола** приводит к образованию осадка.

В состав **дибазола раствора для инъекций 1 %** введены: дибазола 10 г, глицерина дистиллированного 108 г, спирта этилового 95 % 100 мл, кислоты хлористоводородной 0,1 М - 10 мл, воды для инъекций до 1 л.

Таблица 12.

Стабилизация растворов солей слабых оснований и сильных кислот - 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты

Наименование	Объём ампулы, мл	0,1 М раствор HCl на 1 л раствора, мл	pH раствора	НД
Новокаин гидрохлорид раствор для инъекций 0,25%, 0,5%, 1% или 2%	1; 5; 10	3,0; 4,0; 9,0; 12,0	3,8-4,5	ФСП 42-01520687-01
Дибазол раствор 1% для инъекций	1; 5	10,0	2,8-3,3	ФСП 42-00691325-01
Раствор атропина сульфата 0,1%	1	10,0	3,0-4,5	ГФ X, ст.77
Раствор стрихнина нитрата 0,1%	1	10,0	3,0-3,7	ГФ X, ст.640

Стабилизация растворов солей слабых кислот и сильных оснований

Препараты, представленные солями слабых кислот и сильных оснований, легко гидролизуются, образуя слабощелочную реакцию среды. Это приводит к образованию трудно растворимых соедине-

ний, дающих в растворах муть или осадок, что недопустимо для инъекционных растворов. Гидролитические процессы усиливаются в кислой среде, которая может создаваться за счёт растворения в воде углерода диоксида. Для подавления реакции гидролиза растворы стабилизируют 0,1 М раствором натрия гидроксида или натрия гидрокарбоната. По такому принципу стабилизируют *растворы натрия тиосульфата, никотиновой кислоты, кофеин-бензоата натрия, натрия нитрита* (табл. 13, 14).

Таблица 13.

Стабилизация растворов солей слабых кислот и сильных оснований – 0,1 М раствором натрия гидроксида

Наименование	Объём ампулы, мл	0,1 М раствор NaOH на 1 л раствора, мл	pH раствора	НД
Кофеин-бензоат натрия раствор 10% и 20% для инъекций	1,0	4,0	6,8-8,5	ФС 42-8254-98
Раствор натрия нитрита 1%	10,0	2,0	7,5-8,2	ГФ X, ст. 508
Раствор сульфацил-натрия 30 % для инъекций	?	До pH 7,5-8,5 и натрия метабисульфита 3,0 г	7,5-8,5	?

В слабощелочной среде более устойчивы **растворы натрия тиосульфата, кофеин-бензоата натрия и теофиллина**. Раствор натрия тиосульфата имеет среду, близкую к нейтральной, при незначительном понижении pH разлагается с выделением серы. Эуфиллин, являясь комплексной солью очень слабой кислоты (теофиллин) и слабого основания (этилендиамин), легко разлагается в кислой среде. Добавление сильной щёлочи к раствору эуфиллина также приводит к разложению соли. Для получения стабильного **раствора эуфиллина** необходимо использовать 24 г субстанции, содержащей этилендиамина 4,8 г, теофиллина 19,2 г и воды для инъекций до 1 л (ФСП 42-0030133001). Вода для инъекций для удаления следов углерода диоксида должна быть насыщена азотом.

Таблица 14

Стабилизация растворов солей слабых кислот и сильных оснований натрия гидрокарбонатом

Наименование	Объём ампулы, мл	NaHCO ₃ на 1 л раствора, г	pH раствора	НД
Натрия тиосульфат раствор для внутривенного введения 30%	5,0	20,0	7,8-8,4	ФСП 42-00691489-01

Соли, образованные сильной кислотой и сильным основанием, такие как натрия хлорид, кальция хлорид и др. (таблица 15), гидролизу не подвергаются и водные растворы имеют нейтральную реакцию среды.

Таблица 15.

Растворы для инъекций в ампулах, изготавливаемые без стабилизаторов

Наименование	Объём ампулы, мл	pH раствора	НД
Раствор гексаметилентетрамина 40% для инъекций	5,0	8,8-9,8	ФС 42-3474-98
Раствор магния сульфата 20%	5,0	6,2-8,0	ФС 42-3334-96
Раствор натрия гидрокарбоната 4%*	20,0	8,1-8,6	
Димедрол раствор для инъекций 1%	1,0; 2,0	5,0-6,5	ФС 42-00691488-01
Раствор эфедрина гидрохлорида 5%	1,0	4,5-7,0	ФС 42-3705-99

Повысить **антимикробную стабильность** препаратов возможно, сочетая асептические условия изготовления лекарств с их последующей стерилизацией. Когда отсутствует надёжная гарантия в отношении полной стерильности препаратов для парентерального применения, используют **консерванты**. Консерванты применяют тогда, когда физическими методами и технологическими приёмами невозможно предотвратить возможное микробное обсеменение и микробную порчу лекарств. **К консервантам предъявляется ряд требований:**

- фармакологическая индифферентность в используемой концентрации;
- широкий антимикробный спектр;
- отсутствие влияния на органолептические свойства ЛС;
- отсутствие химического взаимодействия с лекарственными и вспомогательными веществами;
- устойчивость при хранении;
- сохранение стерильности ЛС в течение длительного времени их применения (многократное использование).

Лекарственные средства для внутрисердечных, внутриглазных и инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл, не должны содержать консервантов. Классификация консервантов и их использование в производстве инъекционных и глазных капель приведены в таблице 16.

Следует помнить о том, что консерванты являются протоплазматическими ядами и могут оказывать канцерогенное, эмбриотропное и мутагенное действие на организм.

Таблица 16

Консерванты, используемые в производстве инъекционных растворов и глазных лекарственных форм

Наименование	Концентрация, %	Лекарственные формы, препараты
Металлоорганические соединения:		
Мертиолат	0,001–0,02	Растворы для инъекций, вакцины, γ-глобулин, глазные капли и мази. Устойчив в щелочной среде
Метафен	0,04	Глазные капли. Устойчив только в щелочной среде
Спирты:		
Этанол		Растворы для инъекций: конваллятоксина 0,03%, эризимины 0,033%, противошоковые и др.
Бензиловый спирт	0,5 – 0,9	Раствор нембутала 15% для инъекций и препаратов радиоактивных изотопов, глазные капли со стероидными препаратами
Хлорбутанолгидрат	0,5	Глазные капли
Фенолы:		
Фенол	0,25–0,5	Растворы для инъекций: эрготала 0,05%, коргликона 0,06%, адреналина гидрохлорида 0,1%, вакцины, сыворотки, анатоксины и др.
Фенол + мета-крезол (1: 2)	0,06 + 0,12	Монокомпонентный инсулин человека
Хлоркрезол	0,05–0,1	Глазные капли, растворы для инъекций
Хлорированные углеводороды		
Хлорбутол	0,2	Раствор проксиметакаина гидрохлорида 0,5% для инъекций, глазные капли, капли в нос
Хлоргексидина диацетат	0,1	Глазные капли, растворы крема, гели
Хлороформ	0,5	Сыворотки
Эфиры парагидроксибензойной кислоты:		
Нипагин	0,1	Растворы для инъекций: конваллятоксина 0,03%, строфантина К 0,05% и др.
Нипагин–нипазол (1:3)	0,03–0,1	Глазные капли пролонгированного действия
Соли четвертичных аммониевых соединений:		
Бензалкония хлорид	0,01–0,1	Глазные капли
Додецилдиметилбензиламмония хлорид	0,01	Глазные мази и капли. Обладает спороцидным действием

ФИЛЬТРОВАНИЕ как технологическая стадия получения инъекционных растворов предназначено для их очистки от механических включений, и, в ряде случаев, от микроорганизмов и пирогенных веществ. Около 15% брака в производстве инъекционных растворах приходится на механические включения и 10% брака - на микробиологические загрязнения. Даже сравнительно мелкие частицы

размером 5–8 мкм могут закупоривать капилляры кровеносных сосудов и стать причиной гранулём, тромбозов и пирогенной реакции. Для **термолабильных веществ**, которые нельзя подвергать паровой стерилизации, стерилизующая фильтрация является основным способом обеспложивания: из раствора удаляются не только жизнеспособные микроорганизмы, но и продукты их распада. Для удаления вирусов используют мембраны с размером пор менее 0,1 мкм.

В зависимости от механизма разделения смесей, а также структуры и конструкции различают **глубинное и мембранное фильтрование**.

Глубинное фильтрование – это наиболее старый способ отделения взвешенных частиц. Часто глубинные фильтры используются в качестве **предфильтров** или предварительных фильтров для задержки крупных частиц в мембранной фильтрации. Применение глубинного фильтра в качестве предфильтра одновременно с мембранным фильтром возможно при условии синхронной работы. В этом случае они будут забиваться за одно и тоже время. Каждый из них успеет выполнить ту функцию, для которой он предназначен.

В качестве **глубинных фильтров** используют целлюлозу, капрон, лавсан, ткани ФПП, а также зернистые материалы (диатомит, перлит, активный уголь) в виде волокон, зерен, листов, сплетенных или спаянных между собой. Толщина фильтрующего материала в глубинных фильтрах может быть от 40 до 240 мм, и удерживают частицы меньшего размера, чем размер пор фильтра. За размер пор в глубинных фильтрах принимают величину наименьших частиц, удерживаемых данным фильтром в количестве 100 %. Фильтр имеет малую пропускную способность из-за низкой скорости фильтрации, так как фильтруемая жидкость проходит длинный извилистый путь (больше, чем собственно толщина фильтрационного канала или фильтра), прежде чем покинет фильтр. Частицы, находящиеся в жидкости, удерживаются внутри фильтра за счёт *ситового механизма, адсорбции (задержка на волокнах за счёт электростатических и Ван-дер-ваальсовых сил) и инерции (задержка за счёт механического торможения на участке капилляра неправильной формы или изгибов)*. **Недостатки глубинных фильтров:** размер пор этих фильтров значительно больше величины улавливаемых частиц, поэтому при фильтровании необходимо соблюдать необходимые условия (рН среды, давление, температура и др.). Продолжительность фильтрования не должна превышать 8 часов (из-за возможного «пророста фильтра» - прорастания микроорганизмов, задержанных матрицей, и попадание их в фильтрат). Возможно загрязнение фильтрата незакреплёнными волокнами фильтра, которые, попадая в организм, вызывают различные патологические реакции. Используют комбинацию глубинных и мембранных фильтров.

Фильтры глубинные в силу их низкой пропускной способности вытесняются мембранными фильтрами. Микропористые мембранные фильтры лишены этих недостатков.

Мембранная фильтрация освобождает растворы не только от механических включений за счёт использования **предфильтров**, но гарантирует стерильность и апиrogenность раствора (размер пор фильтра 0,22 мкм) при максимальной асептической технологии с использованием оборудования с ламинарным потоком воздуха. Увеличить пропускную способность мембранной фильтрации возможно с помощью серии последовательно расположенных мембран. При этом размер пор каждой последующей мембраны должен быть меньше, чем у предыдущей. Мембранный фильтр представляет пористую перегородку, толщиной менее 0,1 мм с высокой степенью пористости (около 85%). Обычно плотность пор составляет 10^8 - 10^9 /см², что позволяет пропускать через них потоки жидкости с большой скоростью. *Фильтры мембранные* изготавливают из ацетата целлюлозы типа МФА, полиамида, акрила, поливинилхлорида, тефлона, лавсана, регенерированной целлюлозы типа МФЦ и других материалов в виде *патронов, дисков*. Толщина мембраны составляет от 50-150 мкм. Толщина мембраны зависит от технологии её изготовления и используемого материала: эфир целлюлозы - 90-170 мкм, трековые мембраны Нуклепор - 10 мкм. Мембранные фильтры имеют ситовой механизм удержания частиц и характеризуются постоянным размером пор.

По способу изготовления мембраны классифицируют как *плёночные* (из растворов и расплавов полимеров), *ядерные* (из многомерных плёнок), *порошковые и волокнистые*.

Мембранные фильтры выпускают следующие фирмы: «Миллипор корпорейшн», «Сарториус», «Дюрапор», «Владипор», ПО «Тасма» (Казань), Объединённый институт ядерных исследований (г. Дубна - ядерные фильтры с размером пор от 0,015 до 12 мкм), «Нуклепор корпорейшн» (трековые) и др. Фильтры предназначены для стерилизующей фильтрации воды и водных растворов лекарственных веществ, имеющих рН от 1,0 до 10,0 и не содержащих органических растворителей. Для повышения эффективности фильтрования используют, как было указано выше - предфильтры, а также фильтры с анизотропной структурой, создавая псевдооживленный слой или тангенциальный поток у поверхности фильтра, флокуляцию микрочастиц или воздействуя ультразвуком. Для стерилизации жидких лекарственных препаратов предпочтительно фильтрование под давлением, которое повышает производительность работы, предотвращает подтёки внутрь системы, направляет стерильный продукт непосредственно в приёмную посуду, проводит проверку целостности системы методом «точки пузырька», уменьшает возможность вспенивания растворов белков и предотвращает испарение растворителей.

Эффективность мембранной фильтрации составляет 10^{-3} .

Таблица 17.

Преимущества мембранной фильтрации перед глубинной фильтрацией

Мембранный фильтр	Глубинный фильтр
Задерживает частицы, размер которых больше пор	Задержка частиц внутри матрицы
Не выделяет волокна в фильтрат	Миграция среды
Имеет размер пор мембраны до 0,1 и менее мкм	Задерживает частицы до 0,7 мкм
Микроорганизмы остаются на мембране: культивирование и подсчёт колоний	Пророст микроорганизмов внутри фильтра
Разброс размеров пор в узком интервале	Разброс пор значительно больше
Герметичность и целостность фильтра (точка пузырька) до начала и после фильтрования	Определённые рН среды, температура, давление (время работы в течение 8 часов)

Мембранным фильтрам в виде пластин придают гофрированную форму и вставляют в фильтр-патрон – **трубчатый фильтр** (рис.4).



Рис. 4. Схема мембранной фильтрации и общий вид фильтр-патронов

Также комплект мембран **в виде дисков** с разными диаметрами пор (8; 5; 3; 1,2; 0,8; 0,65; 0,45; 0,3; 0,22; 0,1; 0,05; 0,025 мкм) вставляют в фильтры Сальникова или Зейтца. Некоторые типы бактерий, например, определённые виды микоплазм, настолько малы, что могут проникать сквозь мембраны с размерами пор 0,22 мкм. Поэтому для их отделения необходимо использовать мембраны с размером пор 0,1 мкм и менее, что значительно замедляет процесс фильтрации и приводит к его удорожанию. Дисковые мембраны используют, если количество фильтруемой жидкости бывает от малых до средних объёмов. Предпочтительна фильтрация под давлением. Перед фильтрованием фильтр-патроны или дисковые мембраны, вставленные в фильтодержатель (рис. 5), а также ёмкость для сбора фильтрата стерилизуют насыщенным водяным паром при 120 °С или горячим воздухом при 180 °С. Время стерилизации зависит от материала мембраны.



Рис. 5. Фильтодержатели и фильтровальные установки

Фирма «Гелман сайенсиз» выпускает высокопроизводительные установки из последовательно собранных неразъёмных фильтр-патронов со складчатыми мембранами. Они задерживают частицы

размером 0,22 и 0,45 мкм. Наряду с этим предлагаются фильтр-патроны для предварительной фильтрации растворов. Фирма «Гелман сайенсиз» поставляет **фильтр-патроны розового пользования** («капсулы») для **стерилизующей фильтрации**. Малая «капсула» фирмы «Гелман сайенсиз» фильтрует за 1 раз от 1 до 50 л раствора, задерживая пирогенные вещества, так как мембрана имеет размер пор 0,22 мкм. Большая «капсула» фильтрует до 200 л раствора за 1 раз и задерживает частицы в 1 мкм. Преимущество неразъёмных «капсул» состоит в том, что не требуется отдельного фильтродержателя. Эту функцию выполняет сама неразъёмная «капсула».

Таблица 18.

Преимущества фильтрования с помощью капсул по сравнению с дисковыми мембранами

Дисковые мембраны	Капсульные фильтр-патроны
Высокие капитальные затраты	Экономичны при использовании
Опасность попадания загрязнения внутрь фильтродержателя	Отсутствие опасности загрязнения
Отдельные мембраны не проверяют на целостность	Обязательная проверка целостности
Громоздки, трудны в обращении	Компактны, легко устанавливаются
Фильтродержатели часто нужно чистить и автоклавировать	Стерильны, не требуют специального ухода
Отдельная мембрана не маркируется	На каждой капсуле указан номер партии, размер пор, ограничения по температуре и давлению

Эффективность стерилизации фильтрованием проверяют прямым посевом пробы фильтрата в питательные среды (тиогликолевая и Сабуру).

Раствор после фильтрации поступает на 2-ую стадию - **АМПУЛИРОВАНИЯ**, которая предполагает использование подготовленных ампул и включает следующие операции:

- наполнение ампул раствором;
- запайка ампул, проверка качества запайки;
- контроль на отсутствие механических включений и проверка объёма наполнения.

Операцию наполнения ампул раствором осуществляют в помещениях 1-ого или 2-ого классов чистоты с соблюдением правил асептики. Наполнять ампулы растворами можно следующими способами: **шприцевым и вакуумным**. **Шприцевой способ** наполнения имеет больше преимуществ: точность дозирования $\pm 2\%$, промежуток времени перед наполнением и запайкой 5-10 секунд, можно наполнять ампулы (мелкого и крупного объёма заполнения) растворами, изготовленными на водных и неводных растворителях, после запайки нет загрязнений механическими включениями, увеличиваются сроки годности за счёт запайки в токе инертного газа. В аппарате «ШТРУНК» одновременно проводят заполнение ампул шприцевым методом и их запайку, производительность до 10000 ампул/ч.

Вакуумным способом заполняют одновременно большое количество ампул. Обязательно создают и поддерживают заданную степень разрежения для точного объёма их заполнения (ситуационные задачи 4, 5), так как ампулы должны содержать требуемое количество жидкости. Этот метод наполнения ампул высокопроизводителен.

После заполнения ампулы запаивают.

Качество запайки ампул проверяют, помещая в камеру кассету с ампулами капиллярами вниз. Из камеры откачивают воздух и создают разрежение. Из плохо запаянных ампул раствор выливается и его регенерируют.

Стадия ампулирования. На данной стадии проводят контроль на отсутствие механических включений в растворе для инъекций и контроль объёма наполнения (таблица 6).

Контроль на механические включения инъекционных лекарственных средств проводят на основании Руководящего документа РД 42-501-89, утверждённого МЗ России 07.07.1998 г. От каждой серии готового продукта отбирается выборка с учётом малого и большого объёма заполненного раствора для инъекций. Контроль должен проводиться в классе чистоты А. Подсчёт количества частиц может проводиться 3 методами:

- А) визуально;
- Б) счетно-фотометрическим;
- В) микроскопическим.

1. Визуальный метод контроля

Количество образцов, отбираемых от каждой серии инъекционного лекарственного средства, зависит от агрегатного состояния (раствор или сухое вещество), объёма раствора (малый или большой), объёма серии и метода контроля (разрушаемый или не разрушаемый). Механическая за-

грязнённость зависит от соотношения площади упаковки и объёма, а также от используемых упаковочных и укупорочных материалов.

На предприятиях контроль чистоты инъекционных растворов осуществляют трёхкратно. **Первичный** - внутрицеховой сплошной, вторичный – внутрицеховой выборочный и третий – выборочный контроль, осуществляемый контролёром ОКК. Первичному контролю подлежат 100 % ампул, флаконов, бутылок и других упаковок с инъекционными препаратами, приготовленными в асептических условиях или прошедшими стадию стерилизации, перед маркировкой и упаковкой. Первичный и вторичный контроль осуществляют просмотрщики цеха, участка. Номер просмотрщика вкладывается в упаковку продукции. **Для вторичного контроля** от каждой партии, прошедшей первичный контроль, отбирают среднюю пробу - 5% от партии до 2000 ампул, флаконов, бутылок и 250 штук от всех других партий. При обнаружении более 2% упаковок с механическими включениями всю партию возвращают для повторного первичного контроля. **Третий выборочный** контроль осуществляют контролёры ОКК. Для контроля отбирают среднюю пробу от каждой серии изготовленной продукции перед маркировкой и упаковкой.

Таблица 19.

Нормативы объёмов выборок для контроля растворов малого объёма на механические включения и параметры их оценки

Объём раствора, мл	Неразрушающий контроль по двум ступеням	Количество штук в		Количество ёмкостей, имеющих включения, штук			
		серии	выборке	приёмочное	браковочное		
SV - малый объём (менее 100 мл)		1201 -	80	2	5		
		3200	160	6	7		
		3201 -	200	6	10		
		10000	400	15	16		
		Свыше 10000	315	9	14		
			630	23	24		
		LV - большой объём (свыше 100 мл)		151 -	20	0	2
				280	40	1	2
				281 -	32	0	2
				500	64	1	2
501 -	50			0	2		
	1200			100	2	3	

2.Счётно-фотометрический метод контроля на механические включения

Анализ проводят на приборах, основанных на принципе светоблокировки и позволяющих автоматически определять размер частиц и число частиц соответствующего размера, используя анализаторы механических примесей фотометрически-счётные ФС - 151, ФС - 151-1 или АОЗ - 101. Отбор проб производят для растворов малого объёма - 8 флаконов (ампул) от каждой серии. Для растворов большого объёма: от каждой серии отбирают первую выборку в количестве 3 флаконов (объём менее 500 мл) или 2 флакона, если объём раствора 500 мл и более. Перед началом анализа препаратов проводят «холостой» опыт для контроля чистоты воздуха рабочей зоны, используемой химической посуды и растворителя. Отмеривают цилиндром 50 мл растворителя и переливают в стакан анализатора. Анализируют 4 пробы объёмом 10 мл, результат 1 пробы отбрасывают. Условия проведения анализа считают удовлетворительными, если в каждой из трёх проб содержится не более 2 частиц размером 25 мкм и более.

Таблица 20.

Нормативы объёмов выборки для контроля инъекционных растворов на механические включения

Объём растворов, мл	Первая выборка и её объём	Количество механических включений в одной ёмкости, штук *		Брак
		5 мкм	25 мкм и более	

Растворитель, 50 мл	4 раза по 10 мл	-	Не более 2	
SV (менее 100 мл)	8 штук (4 раза по 10 мл, перемешивают 2 минуты)	Не более 6000	Не более 600	Если количество частиц больше, то бракуют всю серию
LV (менее 500 мл)	3 штуки (100 мл, удаляют воздух мешалкой)	Не более 100	Не более 4	
LV (500 мл и более)	2 штуки (4 раза по 10 или 25 мл)	Не более 1	Не более 4	

Примечание: * Если нет других указаний в частных статьях.

Количество частиц, приходящееся в среднем на 1 ампулу препарата (раствора малого объёма), одного из нормируемых размеров (С ёмк.), рассчитывают по формуле:

$$C \text{ ёмк.} = \frac{C \text{ ср. пробы} \cdot V \text{ р-ра}}{V \text{ пробы} \cdot N \text{ емк}}, \text{ где}$$

C ср. пробы - среднее арифметическое количество частиц одного из нормируемых размеров, содержащихся в одной пробе;

V р-ра - общий объём анализируемого раствора, мл;

V пробы - объём 1 контролируемой пробы, мл;

N емк. - число ампул, взятых на анализ, штук.

3. Микроскопический метод контроля

Для проведения контроля необходимо иметь следующие принадлежности:

- фильтрационная установка (фирмы «Millipore») диаметром 25 мм со стеклянной воронкой;
- мембраны с сеткой (типа «HAWG» с размером пор 0,45 мкм) фирмы «Миллипор»;
- пипетки, пинцеты, предметные стёкла, чашки Петри, бинокулярный микроскоп типа МБС - 1 (с общим увеличением в 100 раз). Все вышеуказанные принадлежности должны быть свободны от механических примесей.

На поверхность предметных стёкол пипеткой наносят тонким слоем силиконовую эмульсию (КЭ - 10-16) для надёжного фиксирования мембраны. Перед началом работы проводят «холостой» опыт для контроля качества подготовки мембраны, воронки и воды очищенной. В воронку фильтродержателя наливают 30 мл воды очищенной, свободной от механических включений. Отфильтровывают воду под вакуумом. Затем вакуум отключают, с воронки аккуратно пинцетом снимают мембрану и помещают её на предметное стекло, которое оставляют в чашке Петри для подсушки мембраны.

Предметное стекло с мембраной помещают на предметный столик микроскопа с необходимым увеличением. Подсчёт частиц и определение их размеров проводят по всей поверхности мембраны, перемещая её слева направо и сверху вниз под объективом микроскопа. Под размером частиц подразумевают максимальный диаметр частиц или максимальный линейный размер. Допускается наличие не более 5 частиц размером более 25 мкм.

Ёмкость с раствором лекарственного вещества переворачивают 10 раз и содержимое помещают в воронку фильтродержателя. Затем ёмкость ополаскивают водой (без механических включений) и сливают в воронку. Аналогично поступают с остальными образцами данной серии. Раствор фильтруют под вакуумом. После окончания фильтрации мембрану и стенки воронки промывают 5 порциями по 5 мл воды очищенной (без механических включений). Содержимое воронки фильтруют под вакуумом и далее поступают как в «холостом» опыте. Подсчитывают общее и среднее (в расчёте на 1 ёмкость) количество частиц каждого диапазона.

Таблица 21.

Микроскопический метод определения механических включений

Объём раствора, мл	Количество частиц в 1 ёмкости, штук	
	5 - 25 мкм	Свыше 25 мкм
Вода очищенная без механических включений	-	Не более 5
SV (менее 100 мл)	Не более 5000	Не более 500
LV (менее 500 мл) *	Не более 50 **	Не более 3 **

Примечание. * Подсчитывают общее и среднее (в расчёте на 1 мл) количество частиц каждого диапазона. Из рассчитанного среднего количества частиц размером более 25 мкм вычитают число частиц того же диапазона, присутствующих в воде или растворителе при проведении «холостого» опыта.

** Если нет других указаний в частных статьях, в среднем в 1 мл анализируемого препарата количество частиц указано в таблице 21. Повторный анализ не проводят и серию бракуют.

Микроскопический метод позволяет выявить природу механических включений и устранить источник загрязнения инъекционных лекарственных средств. Являясь наиболее объективным, он может быть использован как арбитражный.

Фирма «Bausch + Strobel» выпускает высокоскоростные машины серии AFV для заполнения и герметизации ампул с насосами, имеющими конструкцию, позволяющую очищать и стерилизовать насосы на месте. Эта серия включает машины для заполнения четырёх ёмкостей одновременно (13000 ампул/ч), шести ёмкостей (20000 ампул/ч) и восьми ёмкостей (24000 ампул/ч). Дозирующее устройство оснащено бесклапанным ротационным поршневым насосом. Герметизация ампул проводится методом плавления и вытягивания стебля. Остатки расплавленного стекла собираются в специальный бункер. Над линией заполнения ампул располагается модуль фирмы «Envair», создающий вертикальный ламинарный поток стерильного воздуха. Машины для заполнения и герметизации фирмы «Bausch + Strobel» могут быть подсоединены к моечным машинам этой же фирмы (производительность 4 тысячи и 25 тыс. шт /ч) и стерилизационным туннелям и оснащены дополнительными приборами регистрации данных контроля и передачи их в компьютер. В результате этого формируется интегрированная автоматическая линия. Машина работает в условиях 1 –го класса чистоты.

3-я стадия - стерилизация. Герметично запаянные ампулы направляют на стерилизацию.

Стерилизация - это процесс умерщвления в объекте или удаление из него спор и микроорганизмов всех видов, находящихся на всех стадиях развития (ГФ Х1: Вып. 2. С. 19).

В фармацевтическом производстве монопольное положение занимают **термическая стерилизация (паровая) и асептическое изготовление растворов с применением мембранной фильтрации.** Микрофильтрация через мембрану служит профилактической мерой пирогенности готовых растворов, тогда как термическая стерилизация является гарантией стерильности.

От любого метода стерилизации требуется обеспечение **надёжности стерильности** инъекционных препаратов **не ниже 10^6** . Способ стерилизации должен основываться на возможном изменении свойств стерилизуемой системы не более максимально допустимого уровня, экономичности процесса, технологичности обработки, включая автоматизацию.

Термическая стерилизация паром под давлением **0,11 МПа** при температуре **120 °С** обладает следующим преимуществом перед другими способами стерилизации: стерилизация в ампулах исключает опасность вторичной контаминации, обеспеченность достаточно надёжной аппаратурой, экономичность. Время стерилизации инъекционных растворов, изготовленных на водных растворителях, зависит от объёма первичной упаковки:

до 100 мл - 8 мин;

свыше 100 до 500 мл - 12 мин.;

свыше 500 до 1000 мл - 15 минут.

Оптимальным режимом термической стерилизации является высокотемпературный, но кратковременный нагрев, при котором с высокой надёжностью инактивируются самые термостойкие из присутствующих в растворе микроорганизмы, но практически не успевают в заметной мере разложиться компоненты лекарства. Подобные варианты стерилизации невозможны только для систем, кинетика разложения которых близка к кинетике инактивации микроорганизмов. Среди лекарственных веществ к таким соединениям относятся в основном белки.

Экспериментально доказано, что для многих препаратов осуществление такого варианта тепловой стерилизации требует нагрева систем до 160-170 °С со скоростью 20-40 °С/с (на участке T = 100-110 °С) и столь же быстрого охлаждения, при этом не требуется выдержки при «температуре стерилизации», как это делается сегодня. Такие режимы существенно увеличивают надёжность стерилизации и снижают в сотни раз глубину разложения в сравнении со стандартным режимом (30 мин при 120 °С). Сегодняшней задачей является разработка оборудования для реализации этого метода и установление конкретных кинетических параметров термодеструкции препаратов, особенно термолабильных, представляющих первоочередной интерес для практики, с целью выбора оптимальных температурно-временных условий их стерилизации.

Повысить термостойкость лекарственных препаратов возможно, используя современное оборудование и исследовав зависимость скорости гидролиза лекарственных соединений от pH, солевого состава и других характеристик среды. Эти параметры также влияют и на термостойкость ряда микроорганизмов.

Надёжность термической (паровой) стерилизации проверяют, используя споры бактерий **Bacillus stearothermophilus** и **Bacillus subtilis**, имеющих наибольшую термостойкость, а также

вещества, изменяющие свой цвет или физическое состояние при стерилизации (обучающая задача 19 и таблица 9).

Наиболее точные результаты могут быть получены при использовании для этих целей **максимальных термометров**. Камеру парового стерилизатора полностью загружают флаконами с водой, в которые погружают от 2 до 7 (в зависимости от объёма рабочей камеры) максимальных термометров. Один термометр помещают между флаконами. Показания термометра снимают в момент выхода аппарата на режим, после чего цикл стерилизации прерывают. Такая проверка проводится 1 раз в 2 недели. Использование максимальных термометров позволяет получать точную информацию о температуре внутри стерилизационной камеры и флакона с раствором.

С помощью **химических и биологических тестов** можно получить информацию только о том, достигла ли температура внутри стерилизационной камеры значений, при которых стерилизация состоит, то есть 120 ± 1 °С. При этом температура может намного превышать указанные значения, что в отдельных случаях при стерилизации термолабильных лекарственных веществ нежелательно.

Более точные данные о температуре в стерилизационной камере можно получить, используя **индикаторные трубки со смесью кислоты бензойной с фуксином (10:1)**, выпускаемые лабораторией стекла при Клинской центральной районной больнице. После стерилизации, если по показаниям максимального термометра температура внутри камеры не превышает 119-121 °С, ясно выраженного изменения цвета и физического состояния индикатора не происходит. Если температура внутри камеры не превышает 122-125 °С, окраска становится светло-синей. При температуре выше 125 °С - содержимое трубок приобретает интенсивную фиолетовую окраску.

Удобно пользоваться **индикаторами одноразового применения ИПВС – «Медтест»**, разрешёнными к применению в РФ и работающими в соответствии с режимами, указанными в таблице 22. Производит такие индикаторы ЗАО «Медтест» г. Санкт-Петербурга.

Таблица 22.

Использование индикаторов одноразового применения ИПВС - «Медтест» для контроля качества термических методов стерилизации

Марка индикатора и контролируемый метод стерилизации	Режим стерилизации		Цвет термоиндикаторного слоя		Объём стерилизационной камеры, дм ³	Количество индикаторов
	Давление пара и температура	Время стерилизационной выдержки, мин	начальный	конечный		
ИПС - 120/45 Паровой метод	0,11 ± 0,02 МПа 120 ± 2°С	45 ± 3	Бурый, буро-коричневый	Тёмно - серый, с серыми вкраплениями	До 100 включительно	5
					Свыше 100 до 750 включительно	11
ИПС - 132/20 Паровой метод	0,2 ± 0,02 МПа 132 ± 2°С	20 ± 2	Светло - серый, серый металлик	Равномерно чёрный, чёрный с вкраплениями	Свыше 750	13
ИВС- 180/60 Воздушный метод	- 180 ± 3°С	60 ± 5	Светло-зелёный, салатный или изумрудный	Светло - жёлтый, жёлтый	До 80 включительно	5
					Свыше 80 (однокамерный стерилизатор)	15
ИВС- 160/150 Воздушный метод	- 160 ± 3°С	150 ± 5	Сине - чёрный	Грязно - бурый, буро-фиолетовый	Свыше 80 (двухкамерный стерилизатор)	30* (по каждой)

Примечание.* На участках индикаторов, свободных от термоиндикаторного слоя, проставляют простым карандашом номера, соответствующие номерам контрольных точек стерилизаторов (парового и воздушного).

Индикаторы представляют собой прямоугольные бумажные полоски с нанесённым индикаторным слоем. На индикаторе нанесена следующая информация: предприятие-изготовитель, метод и режим стерилизации, для которых предназначен индикатор, номер партии, слова «подпись», «дата». Индикаторы комплектуются цветным эталоном сравнения.

Принцип действия основан на необратимом контрастном изменении цветовой окраски термоиндикаторного слоя индикатора, подвергнутого циклу стерилизации, все критические параметры которого соответствовали нормам. Гарантийный срок эксплуатации индикаторов 18 месяцев от даты изготовления. Использованные индикаторы (изменившие окраску) сохраняют в качестве архивного документа в течение 6 месяцев.

Несоответствие цвета термоиндикаторного слоя индикатора после завершения цикла стерилизации в одной или нескольких контрольных точках и цвета эталона сравнения может быть вызвано следующими причинами:

- несоблюдением параметров режима работы стерилизатора ввиду неправильной установки, сбоя в работе или выхода стерилизатора из строя;
- нарушением правил загрузки стерилизационной камеры стерилизуемыми изделиями.

Стерилизация сверхвысокочастотным (СВЧ) излучением и ультразвуковая (УЗ) стерилизующая обработка не находят широкого применения в производстве инъекционных растворов вследствие значительной энергозатратности и риска сонохимических превращений и, следовательно, деградации компонентов лекарства.

Ультразвуковая (УЗ) стерилизующая обработка находит применение для стерилизации медицинских инструментов и весьма ограниченное - для получения стерильных систем: растворов, эмульсий, суспензий. Вопросы повышения стабильности лекарств решаются за счёт введения добавок. Другой путь повышения устойчивости лекарств при УЗ-воздействии: подбор таких условий стерилизующей УЗ-обработки, которые обеспечивают снижение вводимой в систему энергии на тех частотах ультразвука, которые одновременно со стерилизацией приводят к эффективным сонохимическим превращениям и, следовательно, к разложению компонентов лекарства.

Одним из способов повышения эффективности УЗ при стерилизации состоит в последовательной обработке системы ультразвуком различных частот. При этом первая стадия воздействия, по-видимому, сенсibiliзирует, но не активирует микроорганизмы и не вызывает сонохимических процессов. Вторая стадия, которая может приводить к порче лекарств, вызывает собственно инактивацию сенсibiliзированных на первой стадии микроорганизмов за время, существенно меньшее, чем при прямом действии УЗ на этой частоте. Тем самым глубина разложения составляющих препаратов может быть заметно снижена.

Стерилизация ультрафиолетовым излучением используется в небольших масштабах для стерилизации воды. **Обработка инфракрасным светом** может быть эффективным средством нагрева раствора и тем самым является, по сути, ещё одним вариантом тепловой стерилизации.

Радиационную стерилизацию можно отнести к достаточно изученным во всех аспектах приёмам стерилизации, особенно в отношении эффективности и безвредности облучённой продукции. Многочисленными исследованиями доказано отсутствие какой-либо специфической опасности облучённых препаратов в сравнении с теми же объектами, подвергнутыми другим видам обработки (тепловой). Изданы совместные рекомендации ВОЗ, МАГАТЭ и ФАО о возможности использования препаратов, облучённых дозами до 10 кГр без какой-либо проверки на безвредность. Последнее справедливо и при облучении дозой до 50 кГр, если доля облучённого продукта в суммарном потреблении не превышает 0,1% (то есть реально по порядку величины 1 г в день). ?????

В настоящее время достаточно чётко установлены типичные дозы излучения, необходимые для надёжной стерилизации (обычно 15-25 кГр). Разработано радиационное оборудование для высокопроизводительной стерилизации, решены вопросы безопасности работы установок для персонала и населения.

Достоинства радиационного метода:

технологичность (включая возможность организации непрерывного автоматизированного процесса);

универсальность - высокая эффективность стерилизации любого вида облучаемого материала при минимальной оптимизации условий облучения;

возможность достижения любой заданной надёжности стерилизации;

простота контроля эффективности процесса за счёт разработанных простых методов дозиметрии поглощённой энергии.

По экономическим показателям этот метод сегодня превосходит асептическое изготовление со стерильной фильтрацией, но несколько уступает тепловой стерилизации. Главный вопрос, определяющий в настоящее время возможность применения радиационной стерилизации в производстве инъекционных препаратов, - стабильность препаратов при дозах облучения, необходимых для стерилизации. Обычно облучение дозами 20-30 кГр приводит к заметному разложению инъекционных препаратов, а для большинства разбавленных растворов - к полной потере активности. Одним из способов повышения стабильности препаратов при облучении - введение добавок, стабилизирующих инъекционные препараты при радиационной стерилизации, в тех концентрациях, которые не изменяют биологические показатели многих препаратов. Другой путь повышения стабильности - предвари-

тельное замораживание подлежащих облучению препаратов, а сама радиационная стерилизация проводится при достаточно низких температурах (**криорадиационная стерилизация с программируемым замораживанием**).

Стерилизующее облучение обычно не снижает сроки годности препаратов, а в ряде случаев радиационно стерилизованные препараты более стабильны при хранении, чем те же объекты после тепловой стерилизации. Введение в производственный цикл радиационной стерилизации вместо тепловой может дать прямой экономический эффект, который увеличит срок годности лекарств.

Химическая (газовая) стерилизация основана на воздействии на объект стерилизантами (смеси этиленоксида и углерода диоксида). Вследствие высокой стоимости используется ограниченно для обработки термолабильных порошкообразных лекарственных средств в полимерной упаковке. Широкое внедрение метода сдерживается высокой токсичностью и мутагенностью как самого оксида этилена, так и продуктов его взаимодействия со многими материалами (в первую очередь, 2-хлорэтанола, этиленгликоля), а также возможность длительного присутствия достаточно высоких остаточных концентраций этих соединений в обрабатываемом материале. Для стерилизации инъекционных растворов данный метод не применяется.

4 СТАДИЯ - БРАКЕРАЖ АМПУЛИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ проводят после стерилизации. Он состоит в проверке герметичности ампул, объёма наполнения, отсутствия механических включений, полного химического контроля, наличия стерильности, апиrogenности инъекционных растворов и других показателей, предусмотренных НД (таблица 24).

Герметичность ампул проверяют в стерилизаторе АП-18 М, в камеру которого после стерилизации подают раствор метиленового синего (для водных растворов лекарственных веществ) или мыльный раствор (для масляных растворов) и создают избыточное давление пара. Перепад давлений большой и контроль чувствительнее. Растворы красителя или мыла из камеры сливают, и ампулы окрашенные отбраковывают. Ампулы снаружи промывают тёплой водой с моющим средством, а затем чистой водой.

Объём наполнения измеряют с помощью калиброванного шприца или в откалиброванном мерном цилиндре объёмом 250, 500, 1000 мл (ГОСТ 1770-74). Полученные результаты соотносят с требованиями ГФ XI (таблица 6).

Контроль на механические включения инъекционных лекарственных средств можно проводить визуально, счётно-фотометрическим и микроскопическим методами (описано на стадии ампулирования до проведения стерилизации).

Стерильность устанавливается по отсутствию тест-микроорганизмов в инъекционных растворах. Микробиологический контроль проводят в микробиологических лабораториях заводов, аккредитованных в соответствии с ОСТ 42-503-95.

При объёме раствора 1-4 мл посев – 1 мл, от 5 до 19 мл – 2 мл и т.д. В качестве испытуемых сред используют две среды: тиогликолевую и жидкую среду Сабуро. Инкубируют 14 суток при 30-35 °С (тиогликолевая среда) или 20-25 °С (среда Сабуро). Среды ежедневно просматривают. При обнаружении роста микроорганизмов хотя бы в одной пробирке испытания повторяют. При отсутствии роста при повторном посеве партия считается стерильной.

Апирогенность растворов проверяют биологическим методом по ГФ XI издания (обучающая задача 15, таблица 21). Если сумма повышений температуры у 3 кроликов находится в пределах от 1,5 °С до 2,2 °С, испытание повторяют дополнительно на 5 кроликах. Вода для инъекций или раствор лекарственного средства не пирогенны, если сумма повышений температуры у всех 8 кролей не превышает 3,7 °С.

МАРКИРОВКА И УПАКОВКА. Надписи на ампулы наносят методом горячего тиснения или используя электрокаплеструйную печать. Ампулы упаковывают в картонные коробки по 10 штук или контурные ячейковые упаковки по 5 штук. Оформление ампул к отпуску описано в таблице 23.

Ситуационные задачи

Задача 9

Составить рабочую пропись для заполнения 1000 ампул вместимостью 5 мл раствором новокаина 2%. Расходный коэффициент равен 1,1.

1. Определяют объём раствора с учетом расходного коэффициента

$$V = 5,3 \times 1000 \times 1,1 = 5830 \text{ мл}$$

2. Сколько потребуется новокаина гидрохлорида?

$$2 - 100$$

$$x - 5830 \quad x = 116,6 \text{ г.}$$

3. Определяют объём 0,1 М раствора хлороводородной кислоты, необходимый для стабилизации

$$12 \text{ мл} - 1000 \text{ мл}$$

$$x - 5830 \text{ мл} \quad x = 69,96 \text{ мл} \div 70 \text{ мл}$$

Натрия хлорида 0,3 г
Раствора хлороводородной кислоты 0,1 М 5,8 мл
Воды для инъекций до 1155 мл

Вариант 2

С 1 по 3-е действия проводят как в варианте 1.

Для удобства выполнения лабораторной работы можно воспользоваться заранее приготовленным стерильным раствором стабилизатора Вейбеля.

Пропись стабилизатора Вейбеля:

Натрия хлорида 5,2 г
Разбавленной хлороводородной кислоты (8,3 %) 4,4 мл
Воды для инъекций до 1 л.

Его добавляют в количестве 5% от общего объема раствора глюкозы независимо от ее концентрации.

4. Определяют объем стабилизатора:

$$\begin{array}{l} 5 - 100 \\ x - 1155 \quad x = 57,75 \text{ мл} = 57,8 \text{ мл} \end{array}$$

Рабочая пропись:

Глюкозы (с содержанием 10 % воды) 64,17 г
Стабилизатора Вейбеля стерильного 57,8 мл
Воды для инъекций до 1155 мл

Вариант 3

Точный объем воды можно рассчитать, пользуясь коэффициентом увеличения объема, который для водной глюкозы равен 0,69 мл / г (приложение 2).

С 1 по 3-е действия проводят как в варианте 1.

4-е действие проводят как в варианте 2.

5. Определяют увеличение объема раствора.

При растворении 64,17 г глюкозы водной объем раствора увеличится на x мл:

$$\begin{array}{l} 1,0 - 0,69 \\ 64,17 - x \quad x = 44,3 \text{ мл} \end{array}$$

6. Необходимый объем воды составляет: $1155,0 - 57,8 - 44,3 = 1052,9$ мл

Рабочая пропись:

Глюкозы (с содержанием 10 % воды) – 64,17 г
Стабилизатора Вейбеля стерильного 57,8 мл
Воды для инъекций 1052,9 мл

Вариант 4

С 1-го по 4-е действия проводят как в варианте 1.

5. Точный объем воды можно рассчитать, определив массу 5%-ного раствора (плотность 1,0182 - приложение 3).

$$1155 \times 1,0182 = 1176,02 \text{ г.}$$

6. Определяют массу 0,1 М раствора HCL

$$M = 5,8 \times 1,038 = 6,02 \text{ г}$$

7. Определяют массу воды

$$1176,02 - 64,17 - 0,3 - 6,02 = 1105,5 \text{ г.}$$

Рабочая пропись:

Глюкозы (с содержанием 10 % воды) 64,17г
Натрия хлорида 0,3г
Раствора HCL 0,1 М (плотность 1,038) 5,8 мл
Воды для инъекций 1105,5 мл.

Задача 12

Изготовить 25 мл раствора кальция хлорида 10%.

1. Сколько кальция хлорида потребуется?

$$\begin{array}{l} 10 - 100 \\ x - 25 \quad x = 2,5 \text{ г.} \end{array}$$

2. Кальция хлорид гигроскопичен, поэтому 10%-ный раствор изготавливают из раствора - концентрата 50%

$$\begin{array}{l} 50 - 100 \\ 2,5 - x \quad x = 5 \text{ мл} \end{array}$$

3. Определяют объем воды

$$25 - 5 = 20 \text{ мл}$$

Задача 13

Массо-объёмным способом изготовлен раствор кальция хлорида 10% для инъекций. Рефрактометрическим методом при температуре 20 °С определены показатели преломления воды – 1,3330 и изготовленного раствора – 1,3446. Удовлетворяет ли данный раствор требованиям НД по содержанию действующего вещества?

Метод рефрактометрии не рекомендуется использовать, если концентрация раствора менее 3%.

1. В приложении 1 находят фактор показателя преломления 10%-ого раствора кальция хлорида $F = 0,00115$.

2. Определяют концентрацию раствора

$$C = \frac{n_{p-pa} - n_{воды}}{F} = \frac{1,3446 - 1,3330}{0,00115} = 10,09\%$$

Ответ: Раствор удовлетворяет требованиям НД, так как содержание кальция хлорида укладывается в $\pm 3\%$.

Задача 14

Приготовлено 200 л раствора глюкозы. Анализ показал, что раствор соответствует концентрации 4,5%. Сколько следует добавить глюкозы для получения 5%-ного раствора?

1. Определяют массу глюкозы безводной:

$$x = \frac{V(b - c)}{100\rho - b} = \frac{200(5 - 4,5)}{100 \times 1,0182 - 5} = 1,03 \text{ кг, где}$$

x – масса глюкозы безводной, которую необходимо добавить, кг

V – объём приготовленного раствора, л

b – требуемая концентрация раствора, % (массо-объёмная)

c – фактическая концентрация раствора, % (массо-объёмная)

ρ – плотность раствора требуемой концентрации

2. Определяют массу глюкозы водной (10 %):

$$x = \frac{a \otimes 100}{100 - b} = \frac{1,03 \otimes 100}{100 - 10} = 1,14 \text{ кг}$$

Ответ: К приготовленному раствору требуется добавить 1,14 кг глюкозы водной (10 % влаги).

Задача 15

Трёх кроликам в ушную вену введён раствор глюкозы 5% в дозе 10 мг/кг массы тела. При последующих измерениях сумма повышений температуры равна 2,2 °С. Соответствует ли данный раствор требованиям апиrogenности?

Ответ: Так как сумма повышений температуры составляет 2,2 °С, то раствор глюкозы 5% проверяется дополнительно на пирогенность на 5 кроликах. Суммарная температура не должна превышать 3,7 °С. Если сумма равна 3,8 °С, раствор считается пирогенным.

Задача 16

С какой целью используют активированный уголь марки «А» в производстве инъекционных растворов? Дайте его характеристику. Как его обрабатывают перед очисткой инъекционных растворов?

Ответ: Активированный уголь марки «А» используют для очистки следующих инъекционных растворов:

1. Кальция хлорида и магния сульфата (в количестве 0,1 % от объёма раствора) - для адсорбции осадков железа окиси гидроксида и марганца гидроксида и более лёгкого их удаления из раствора фильтрованием.

2. Глюкозы (в количестве 0,4 % от объёма раствора) - для удаления следов тяжёлых металлов и окрашенных продуктов разложения.

3. Желатина (в количестве 3 % от объёма раствора) - для адсорбции пирогенных веществ.

Активный уголь марки «А» - сухой щелочной (ГОСТ 4453-74) имеет размер зёрен 1,5–2,7 мм, влажность не более 10%, рН=8,0. В производстве инъекционных растворов активный уголь марки «А» предварительно обрабатывают раствором хлороводородной кислоты (1,4%). Затем его последовательно промывают горячей водопроводной водой и очищенной водой до рН=4,5–5,0. В промытом угле должны отсутствовать хлориды, сульфаты, соли кальция и тяжёлых металлов; содержание солей железа – не более 0,003%.

Задача 17

Раствор апоморфина гидрохлорида 1% для инъекций после стерилизации и хранения изменил цвет и снизилась его активность. Объясните причины нестабильности инъекционного раствора и выберите оптимальную технологию, повышающую качество готового продукта.

Ответ: В молекуле апоморфина гидрохлорида содержатся 2 фенольных гидроксильных групп, которые легко окисляются кислородом воздуха в щелочной среде (стекло марки АБ-1). Водный раствор приобретает сине-зелёный цвет, активность препарата значительно снижается. Для получения устойчивого раствора апоморфина используют стабилизатор, состоящий из анальгина 0,5 г, обрывающего цепи окисления путём связывания перекисных радикалов, цистеина 0,2 г – вещества, разрушающего гидроперекиси, и 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной – 40 мл на 1 л раствора. Растворы устойчивы при хранении в течение нескольких лет.

Задача 18

После стерилизации раствора новокаина 2 % для инъекций стенки ампул (стекло марки АБ-1) замаслились. Объясните причины нестабильности инъекционного раствора и выберите оптимальную технологию, повышающую качество готового продукта.

Ответ: При значительном увеличении pH раствора новокаина (щелочное стекло) может наблюдаться выделение сильного свободного основания новокаина. Сложноэфирная группировка в молекуле новокаина в нейтральных и щелочных средах легко разрушается, что приводит к снижению анестезирующих свойств. Более устойчивый раствор получают, добавляя 12 мл 0,1 М раствора хлороводородной кислоты на 1 л раствора, что соответствует pH 3,8-4,5, при котором происходит подавление щелочного гидролиза. Для заполнения ампул раствором рекомендуется использовать стекло марки НС-3.

Задача 19

Какой способ проверки температурного режима стерилизации паром под давлением наиболее надёжен?

Ответ: Контроль параметров и эффективности термических методов стерилизации осуществляют с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов. Наиболее точные результаты могут быть получены при использовании для этих целей максимальных термометров.

Лабораторная работа № 2

РАСТВОР ГЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРАМИНА 40 % ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ИЗГОТОВЛЯЕМЫЙ БЕЗ ТЕПЛОВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Задание

1. Создайте ООД по изготовлению и оценке качества раствора гексаметилентетрамина 40% для инъекций (таблицы 23, 24).
2. Составьте рабочую пропись для получения 100-150 мл 40%-ного раствора гексаметилентетрамина.
3. Приготовьте раствор, определите концентрацию раствора, профильтруйте, проверьте качество раствора до стерилизации.
4. Заполните приготовленным раствором 10 ампул (ёмкость 5 или 10 мл), запаяйте, проверьте качество запайки, подвергните стерилизации.
5. Проверьте качество раствора после стерилизации.
6. Упакуйте и сдайте готовую продукцию.

Раствор гексаметилентетрамина 40 % для инъекций *Solutio Hexamethylentetramini 40 % pro injectionibus*

Состав (ФС 42-3474-98)

Гексаметилентетрамина 400 г
Воды для инъекций до 1 л

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость, pH 7,8-8,2.

Составление рабочей прописи (ситуационная задача 9).

Изготовление раствора. Водный раствор гексаметилентетрамина при 20 °С сравнительно устойчив (обладает антисептическими свойствами), но под воздействием высокой температуры легко гидролизует с образованием формальдегида и аммиака. Поэтому раствор готовят в асептических условиях и не подвергают тепловой стерилизации. Рассчитанное количество гексаметилентетрамина (предварительно очищенного от аминов, солей аммония, параформа кристаллизацией из

этанол) вносят в мерную колбу соответствующего объема, растворяют в воде для инъекций и доводят до требуемого объема. Количественное определение проводят методом рефрактометрии (концентрацию раствора определяют по показателю преломления - приложение 1). В случае необходимости раствор доводят до стандартной концентрации (ситуационные задачи 13 и 14).

Фильтрация раствора. Фильтруют через фильтр-грибок, затем через стерильный мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

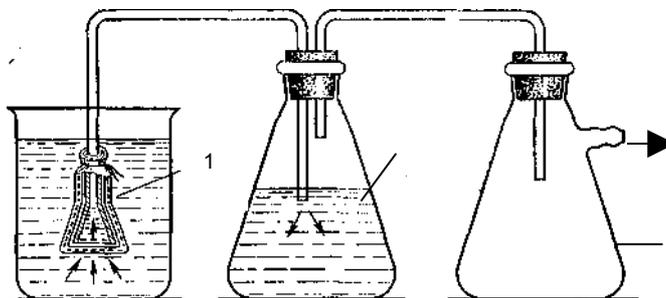


Рис. 2. Схема фильтрации растворов при помощи фильтра «грибок»: 1-воронка перфорированная с фильтрующим материалом; 2- колба с фильтратом; 3 –ресивер (ловушка); 4 – вакуумная линия

Наполнение ампул. Раствор разливают в 10 ампул по 5,3 мл или 10,5 мл. Ампулы должны быть стерильны, апиrogenны, не содержать механических включений, так как инъекционный раствор не стерилизуется в первичной упаковке.

Запайку ампул осуществляют методом оттяжки капилляра.

Контроль раствора в ампулах выполняют согласно ООД (таблица 24). Готовые ампулы этикетировывают и упаковывают (таблица 23). Дополнительная этикетка «Приготовлено асептически».

Лабораторная работа № 3

КАЛЬЦИЯ ХЛОРИД РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 10%, ТРЕБУЮЩИЙ СПЕЦИАЛЬНОЙ ОЧИСТКИ

Задание

1. Создайте схемы ООД по изготовлению и оценке качества раствора кальция хлорида 10% в ампулах (таблицы 23, 24).
2. Составьте рабочую пропись для получения 50-100 мл 10%-ного раствора кальция хлорида, изготовьте раствор, определите концентрацию раствора, профильтруйте, проверьте качество раствора до стерилизации.
3. Заполните приготовленным раствором 10 ампул вместимостью 5 мл, запаяйте, проверьте качество запайки, подвергните стерилизации.
4. Проверьте качество раствора после стерилизации.
5. Упакуйте и сдайте готовую продукцию.

Кальция хлорид раствор для инъекций 10% *Solutio Calcii chloridi 10 % pro injectionibus*

Состав (ФС 42-2846-99)

Кальция хлорида 100,0 г
Воды для инъекций до 1 л

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость, pH 5,5-7,0.

Составление рабочей прописи (ситуационная задача 9).

Изготовление раствора. Кальция хлорид, применяемый для инъекций, не должен содержать кальция сульфата и железа более допустимых пределов, что проверяют по полной растворимости препарата в 95% этаноле (ГФ Х ст.119). Если кальция хлорид не отвечает этим требованиям, то раствор готовят 10,5 – 11% и проводят специальную очистку. Раствор кальция хлорида 10% готовят из 50%-ного концентрированного раствора, так как кальция хлорид – сильно гигроскопичное вещество, расплывающееся на воздухе до сиропообразного раствора (ситуационная задача 12). В стерильный мерный цилиндр помещают требуемые количества раствора кальция хлорида 50% и воды для инъекций до объема 60 – 120 мл. Раствор сливают в стерильную колбу, прибавляют 0,28 г кальция гидроксида, закрывают колбу ватным тампоном, нагревают до кипения и оставляют на 7 суток (до следующего занятия). После осаждения железа гидроксида и кальция гидроксида к раствору добавляют 0,1% активного угля (подготовка активного угля - ситуационная задача 17). Раствор перемешивают и фильтруют через стерильный складчатый фильтр в стерильную колбу. Затем определяют и доводят pH раствора до стандартного показателя.

5 мл фильтрата (мерная пипетка) титруют 0,1 М хлороводородной кислотой в присутствии метилового красного до переходного цвета (рН 5,5). Определив объем фильтрата в мерном цилиндре, прибавляют из бюретки в соответствии с результатами титрования точно рассчитанное количество 1 М раствора хлороводородной кислоты. В отдельной порции полученного раствора (около 1—2 мл) проверяют рН по окраске его с раствором метилового красного: она должна быть переходной (не розовой и не желтой).

После регулировки рН раствора определяют концентрацию кальция хлорида рефрактометрическим методом по показателю преломления (ситуационная задача 13; приложение 1). Определив объем фильтрата, рассчитывают необходимое количество воды и разводят раствор до стандартной концентрации. В 1 мл раствора должно быть 0,097—0,103 г $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Фильтрация. Раствор фильтруют через стерильный фильтр «грибок», а затем через стерильный мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм в стерильную колбу.

Наполнение ампул. Профильтрованный раствор переносят в стерильную бюретку с наконечником — полый иглой и наполняют 10 ампул нейтрального стекла по 5,3 мл в соответствии с требованиями фармакопеи о фактическом объеме раствора в ампулах (ГФ XI.- С. 41).

Запайку ампул осуществляют способом оттяжки капилляра, проверяют качество запайки (табл.23).

Стерилизуют ампулы с раствором в паровом стерилизаторе при температуре 120 °С в течение 8 мин (ситуационная задача 19).

Контроль раствора в ампулах выполняют согласно заданию к лабораторной работе 3 и табл. 24. Готовые ампулы этикетировывают и упаковывают (табл.23).

Лабораторная работа № 4

РАСТВОР МАГНИЯ СУЛЬФАТА 20% ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ТРЕБУЮЩИЙ СПЕЦИАЛЬНОЙ ОЧИСТКИ

Задание

1. Создайте схемы ООД по изготовлению и оценке качества раствора магния сульфата 20% в ампулах (таблицы 23, 24).
1. Составьте рабочую пропись для получения 50-100 мл 20%-ного раствора магния сульфата, изготовьте раствор, определите концентрацию раствора, профильтруйте, проверьте качество раствора до стерилизации.
3. Заполните приготовленным раствором 10 ампул (емкость 5 мл), запаяйте, проверьте качество запайки, подвергните стерилизации.
4. Проверьте качество раствора после стерилизации.
5. Упакуйте и сдайте готовую продукцию.

Раствор магния сульфата 20% для инъекций *Solutio Magnesii sulfatis 20% pro injectionibus*

Состав (ФС 42-3334-96)

Магния сульфата 200 г
Воды для инъекций до 1 л

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость, рН 6,2—8,0

Составление рабочей прописи (ситуационная задача 9).

Приготовление раствора. Магния сульфат, применяемый для инъекций, не должен содержать марганца, содержание солей железа допускается не более 0,002% (ГФ X ст. 383). При отсутствии магния сульфата «сорта для инъекций» раствор готовят концентрации 20,5 – 21%, проводят очистку, добавляя магния оксид и активированный уголь (ситуационная задача 16). Из фармакопейного препарата магния сульфата и воды для инъекций готовят в стерильном мерном цилиндре 60 мл 20,5—21% раствора. Раствор сливают в стерильную колбу, прибавляют 0,1 г магния оксида, закрывают ватным тампоном, нагревают до кипения и оставляют на 7 суток (до следующего занятия). После осаждения марганца гидроксида и железа гидроксида к раствору прибавляют 0,1% активированного угля (подготовка активированного угля - ситуационная задача 16). Раствор перемешивают и фильтруют через стерильный складчатый фильтр в стерильную колбу. Затем определяют и доводят рН раствора до стандартного показания.

5 мл фильтрата (мерная пипетка) титруют 0,1 М хлороводородной кислотой в присутствии метилового красного до переходного цвета (рН 5,5). Измерив объем фильтрата мерным цилиндром, прибавляют к нему из бюретки в соответствии с результатами титрования точно рассчитанное количество 1 М хлороводородной кислоты. В отдельной порции полученного раствора (1—2 мл) проверяют отсутствие розовой окраски от фенолфталеина и розовой окраски от раствора метилового красного (в одной и той же порции).

Содержание магния сульфата в растворе определяют рефрактометрическим методом по показателю преломления (приложение 1). Определив объем фильтрата, рассчитывают необходимое количество

ство воды для инъекций и разводят раствор до стандартной концентрации. В 1 мл раствора соответственно должно быть 0,194 - 0,206 г $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Фильтрование раствора, **наполнение и запайку** ампул выполняют так же, как для раствора кальция хлорида.

Стерилизуют ампулы с раствором в паровом стерилизаторе при температуре 120 °С в течение 8 мин.

Контроль раствора в ампулах выполняют согласно заданию к лабораторной работе 4 и табл.24. Готовые ампулы этикетировывают и упаковывают (табл.23).

Лабораторная работа № 5

НОВОКАИН РАСТВОР 2% ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ИЗГОТОВЛЯЕМЫЙ СО СТАБИЛИЗАТОРОМ - 0,1 М РАСТВОРОМ ХЛОРИСОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ

Задание

1. Создайте ООД по изготовлению и оценке качества раствора новокаина 1% в ампулах (таблицы 23, 24).
1. Составьте рабочую пропись для получения 25 мл 2%-ного раствора новокаина.
2. Приготовьте раствор, определите концентрацию раствора, профильтруйте, проверьте качество раствора до стерилизации.
3. Заполните приготовленным раствором 10-20 ампул (емкость 2 или 1 мл), запаяйте, проверьте качество запайки, подвергните стерилизации.
4. Проверьте качество раствора после стерилизации.
5. Упакуйте и сдайте готовую продукцию.

Новокаин раствор 0,25%; 0,5%, 1% или 2% для инъекций *Solutio Novocaini 0,25%; 0,5%, 1% aut 2% pro injectionibus*

Состав (ФС 42-3124-95, ФСП 42-0120687-01)

Новокаина (2,5, 5, 10) 20 г
Раствора хлороводородной кислоты 0,1 М до рН 3,8-4,5
Воды для инъекций до 1 л

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость, рН 3,8-4,5.

Составление рабочей прописи (ситуационная задача 9)

Приготовление раствора. Рассчитанное количество новокаина помещают в стерильную мерную колбу вместимостью 25 или 50 мл, растворяют в воде для инъекций, подкисленной необходимым (рассчитанным) количеством стерильного 0,1 М раствора хлороводородной кислоты (отмеривают при помощи микробюретки или дозируют каплями). При работе в лабораторных условиях можно пользоваться 0,01 М раствором хлороводородной кислоты, которого берут в 10 раз больше по объему. Полученный раствор доводят водой до метки и тщательно перемешивают.

Количественное определение. Проводят по ГФ X ст. 468 методом нитритометрии (ГФ XI: Выпуск 1. - С. 190). Для быстрого выполнения лабораторной работы воспользоваться методом рефрактометрии (концентрацию раствора по показателю преломления - приложение 1); содержание новокаина в 1 мл раствора должно быть 0,0097—0,0103.

Фильтрование. После доведения до стандартной концентрации (ситуационные задачи 13 и 14) раствор фильтруют через стерильный вакуум-фильтр «грибок». Фильтрат освобождают от пирогенов, пропуская его через стерильную фильтр-насадку с ядерной мембраной из лавсана 0,22 мкм, соединённую с канюлей стерильного шприца типа «Рекорд». Раствор проверяют на прозрачность и отсутствие механических включений.

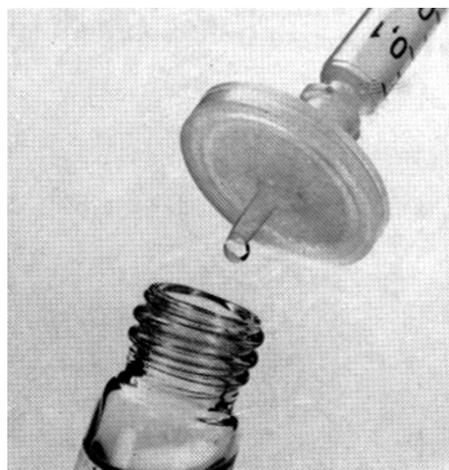


Рис. 7. Фильтр аналитический (ФА -25 С) с мембраной из лавсана (0,22 мкм)

для стерилизующей фильтрации, соединённый со шприцем типа «Рекорд»

Наполнение ампул раствором по 1,1 или 2,15 мл осуществляют вакуумным способом (рис. 1), предварительно определив глубину разрежения, обеспечивающую наполнение ампул в заданном объеме (ситуационная задача 5).

Ампулы, подготовленные к наполнению (лабораторная работа 1) и набранные в кассеты, погружают капиллярами в раствор новокаина 2 % в вакуум-аппарате (табл.23). В аппарате создают разрежение (а), внимательно следя за показаниями манометра, затем в аппарат впускают атмосферный воздух, который вдавливают в ампулу определенное количество раствора (б). После этого ампулы поворачивают капиллярами вверх и в аппарате снова создают разрежение. Раствор из капилляров вытекает (в), а в корпусе ампулы остается требуемое количество инъекционного раствора.

Фильтрование, наполнение, запайку ампул, стерилизацию, фасовку и упаковку выполняют как для раствора кальция хлорида 10% (табл. 23, 24).

Хранение. Список Б. В защищённом от света месте.

Лабораторная работа № 6

ГЛЮКОЗА РАСТВОР 10% ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ИЗГОТОВЛЯЕМЫЙ СО СТАБИЛИЗАТОРОМ ВЕЙБЕЛЯ

Задание

1.Создайте ООД по изготовлению и оценке качества раствора глюкозы 10% в ампулах (таблицы 23, 24).

1.Составьте рабочую пропись для получения 150 - 250 мл 10%-ного раствора глюкозы.

2.Приготовьте раствор, определите концентрацию раствора, профильтруйте, проверьте качество раствора до стерилизации.

3.Заполните приготовленным раствором 10 ампул (емкость 10 или 20 мл), запаяйте, проверьте качество запайки, подвергните стерилизации.

4.Проверьте качество раствора после стерилизации.

5.Упакуйте и сдайте готовую продукцию.

Глюкоза раствор 5%, 10%, 25% или 40% для инъекций Solutio Glucosi 5%, 10%, 25% aut 40% pro injectionibus

Состав (ФС 42-3299-96, ФСП 42-0307-1444-01)

Глюкозы безводной	50 г, 100 г, 250 г, 400 г
Раствора хлороводородной кислоты 0,1 М до рН 3,0 – 4,0	
Натрия хлорида	0,26 г, 0,26 г, 0,26 г, 0,26 г
Воды для инъекций	до 1 л

Описание. Бесцветная или слегка желтоватая, прозрачная жидкость, сладкого вкуса, без запаха.

Составление рабочей прописи (ситуационная задача 11)

Приготовление раствора. При отсутствии глюкозы сорта «для инъекций» раствор готовят несколько более высокой концентрации (на 0,5—1%) и проводят его очистку от пирогенных и красящих веществ путем добавления активированного угля (подготовка активированного угля – ситуационная задача 16).

Рассчитанное количество глюкозы помещают в стерильный мерный цилиндр, растворяют в воде для инъекций, раствор доливают водой до 60-120 мл. Полученный раствор переливают в стерильную колбу, нагревают до кипения и кипятят 15 мин, охлаждают до 60 °С, добавляют 0,4% активированного угля и периодически перемешивают в течение 30 мин. Затем уголь отфильтровывают через стерильный складчатый фильтр, собирая фильтрат в стерильную колбу. К фильтрату добавляют рассчитанное количество стерильного раствора стабилизатора Вейбеля (ситуационная задача 11).

Количественное определение глюкозы проводят по ГФ X ст. 312 рефрактометрическим методом по показателю преломления (приложение 1). Определив объем фильтрата, рассчитывают необходимое количество воды и доводят раствор до стандартной концентрации. Содержание глюкозы в 1 мл раствора соответственно должно быть 0,097-0,103 г, 0,242-0,258 г или 0,388-0,412 г.

Фильтрование раствора, наполнение и запайку ампул выполняют как для раствора кальция хлорида.

Стерилизуют ампулы с раствором, насыщенным паром при температуре 120 °С в течение 8 мин.

Контроль раствора в ампулах выполняют согласно заданию к лабораторной работе 6 и табл.24. Раствор глюкозы должен иметь рН 3,0-4,0; окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона № 5а.

Готовые ампулы этикетуют и упаковывают (табл. 23).

Лабораторная работа № 7

КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ РАСТВОР 10% ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ИЗГОТОВЛЯЕМЫЙ СО СТАБИЛИЗАТОРОМ - 0,1 М РАСТВОРОМ НАТРИЯ ГИДРОКСИДА

Задание

1. Создайте схему ООД по изготовлению и оценке качества раствора кофеин-бензоата натрия 10% в ампулах (таблицы 23, 24).
2. Составьте рабочую пропись для получения 25 мл 10%-ного раствора кофеин-бензоата натрия.
3. Приготовьте раствор, определите концентрацию раствора, профильтруйте, проверьте качество раствора до стерилизации.
4. Заполните приготовленным раствором 10 ампул (емкость 1 мл или 2 мл), запаяйте, проверьте качество запайки, подвергните стерилизации.
5. Проверьте качество раствора после стерилизации.
6. Упакуйте и сдайте готовую продукцию.

Кофеин-бензоат натрия раствор 10% для инъекций Solutio Coffeini-natrii benzoatis 10% pro injectionibus

Состав (ФС 42-3247-95, НД 42-8254-98)

Кофеин-бензоата натрия	100 г
Раствора едкого натра 0,1М	4 мл
Воды для инъекций	до 1 л

Описание. Бесцветная, прозрачная жидкость, рН 6,8 – 8,5.

Составление рабочей прописи (ситуационные задачи 9,11).

Приготовление раствора. В половинном количестве воды для инъекций, к которой добавляют рассчитанное количество стерильного 0,1 М натрия гидроксида (отмеривают при помощи микробюретки или дозируют каплями) растворяют кофеин-бензоат натрия. Для удобства работы в лабораторных условиях можно пользоваться 0,01 М натрия гидроксидом, которого берут в 10 раз больше по объему. Растворение проводят при перемешивании и слабом нагревании на водяной бане. Раствор количественно переносят в стерильную мерную колбу, доливают до метки водой для инъекций и тщательно перемешивают.

Количественное определение проводят по ГФХ ст. 174 или рефрактометрическим методом (концентрацию раствора по показателю преломления – приложение 1). В 1 мл раствора соответственно должно быть 0,058-0,062 г $C_7H_5NaO_2$.

Фильтрация раствора, наполнение и запайку ампул выполняют так же, как для раствора кальция хлорида.

Стерилизуют ампулы с раствором насыщенным паром при температуре 120 °С в течение 8 мин.

Контроль раствора в ампулах выполняют согласно заданию по лабораторной работе 7 и табл.24.

Готовые ампулы этикетуют и упаковывают (табл.23).

Лабораторная работа № 8

НОВОКАИНАМИД РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 10%, ИЗГОТОВЛЯЕМЫЙ СО СТАБИЛИЗАТОРОМ - НАТРИЯ МЕТАБИСУЛЬФИТОМ

Задание

1. Создайте схемы ООД по изготовлению и оценке качества раствора новокаинамида 10% в ампулах (таблицы 23, 24).
1. Составьте рабочую пропись для получения 25 мл 10%-ного раствора новокаинамида.
2. Приготовьте раствор, определите концентрацию раствора, профильтруйте, проверьте качество раствора до стерилизации.
3. Заполните приготовленным раствором 10 ампул (емкость 2 мл), запаяйте, проверьте качество запайки, подвергните стерилизации.
4. Проверьте качество раствора после стерилизации.
5. Упакуйте и сдайте готовую продукцию.

Новокаинамид раствор для инъекций 10% Solutio Novocainamidi 10% pro injectionibus

Состав (ФСП 42-0002-0667-00)

Новокаинамида	100 г
Натрия метабисульфита	5 г
Воды для инъекций	до 1 л

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость, рН 3,8–5,0.

Составление рабочей прописи (ситуационная задача 9).

Приготовление раствора. Рассчитанное количество натрия метабисульфита и новокаинамида помещают в стерильную мерную колбу, растворяют примерно в половинном количестве воды для инъекций, доливают до метки водой для инъекций и тщательно перемешивают.

Количественное определение проводят по ГФХ ст. 465 или рефрактометрическим методом (концентрацию раствора по показателю преломления см. приложение 1). В 1 мл раствора должно быть новокаинамида 0,097— 0,103 г, натрия метабисульфита — не более 0,005 г.

Фильтруют раствор через стерильный фильтр «грибок», а затем через стерильный мембранный фильтр (размер пор 0,22 мкм).

Наполнение и запайку ампул выполняют так же, как для раствора кальция хлорида.

Контроль раствора в ампулах выполняют согласно заданию по лабораторной работе 8 и табл.24.

Готовые ампулы этикетируют и упаковывают (табл.23).

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

Лабораторная работа № 9

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 5 %, ИЗГОТОВЛЯЕМЫЙ СО СТАБИЛИЗАТОРОМ - НАТРИЯ МЕТАБИСУЛЬФИТОМ (или НАТРИЯ СУЛЬФИТОМ БЕЗВОДНЫМ)

Задание

1. Создайте схемы ООД по изготовлению и оценке качества раствора кислоты аскорбиновой 5% в ампулах (таблицы 23, 24).
2. Составьте рабочую пропись для получения 25 мл 5%-ного раствора кислоты аскорбиновой.
3. Приготовьте раствор, определите концентрацию раствора, профильтруйте, проверьте качество раствора до стерилизации.
4. Заполните приготовленным раствором 10 ампул (емкость 1 мл), запаяйте, проверьте качество запайки, подвергните стерилизации.
5. Проверьте качество раствора после стерилизации.
6. Упакуйте и сдайте готовую продукцию.

Аскорбиновая кислота раствор для инъекций 5%,10% Solutio Acidi ascorbinici 5%, 10% pro injectionibus

Состав (ФС 42-3516-98)

Аскорбиновой кислоты	50 (100) г
Натрия гидрокарбоната	23,85г
Натрия метабисульфита	1 г

или

Натрия сульфита безводного 2 г

Воды для инъекций, насыщенной углекислым газом до 1 л

Описание. Прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

Составление рабочей прописи (ситуационная задача 9).

Приготовление раствора. В стерильную мерную колбу помещают рассчитанное количество натрия метабисульфита (или натрия сульфита безводного), натрия гидрокарбоната, кислоты аскорбиновой, растворяют в воде для инъекций, насыщенной углекислым газом, и доводят раствор до метки.

Количественное определение проводят по ГФ Х ст. 7 или рефрактометрическим методом (концентрацию раствора по показателю преломления - приложение 1). В 1 мл раствора должно быть 0,0475—0,0525 г кислоты аскорбиновой.

Фильтрование. После доведения до стандартной концентрации раствор фильтруют через стерильный фильтр «грибок», а затем через стерильный мембранный фильтр (максимальный размер пор 0,22 мкм) в стерильную колбу. Профильтрованный раствор насыщают углекислотой.

Наполнение ампул. Раствор разливают в стерильные ампулы нейтрального стекла (лучше НС-3) по 1,1 мл вакуумным способом в токе углекислого газа, при определенной глубине разрежения (обучающие задачи 6, 7). Подачу углекислого газа осуществляют из аппарата Киппа, присоединив его к воздушной камере аппарата для наполнения.

Запайку ампул осуществляют быстро, сразу после наполнения.

Контроль раствора в ампулах выполняют согласно заданиям по лабораторным работам 1-8 и табл.24. Раствор кислоты аскорбиновой должен иметь рН 6,0-7,0 (потенциометрически); окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона № 4 а.

Готовые ампулы этикетируют и упаковывают (табл. 23).

Хранение. В прохладном, защищенном от света месте.

Значение факторов и показателей преломления

$$C = \frac{n_1 - n_2}{F}, \text{ где}$$

C – концентрация, % массо-объемные;

n_1 – показатель преломления водного раствора препарата;

n_2 – показатель преломления воды очищенной;

F – фактор водного раствора препарата (величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации раствора на 1%)

Концентрация, % массо- объемные	Гексаметилентетрамин		Кальция хлорид		Глюкоза безводная		Новокаин	
	n	F	n	F	n	F	n	F
1	1,3346	0,00164	1,3342	0,001200	1,3344	0,00142	1,3352	0,00221
2	1,3363	0,00164	1,3354	0,00120	1,3358	0,00142	1,3374	0,00221
3	1,3380	0,00165	1,3366	0,00120	1,3373	0,00142	1,3396	0,00221
4	1,3390	0,00165	1,3377	0,00117	1,3387	0,00142	1,3418	0,00221
5	1,3413	0,00165	1,3388	0,001169	1,3401	0,00142	1,3440	0,00220
6	1,3429	0,00165	1,3400	0,00116	1,3415	0,00142	1,3462	0,00220
7	1,3446	0,00165	1,3411	0,00116	1,3429	0,00142	1,3484	0,00220
8	1,3463	0,00166	1,3422	0,00115	1,3444	0,00142	1,3506	0,00220
9	1,3480	0,00166	1,3434	0,00115	1,3458	0,00142	1,3528	0,00220
10	1,3497	0,00166	1,3445	0,00115	1,3472	0,00142	1,3550	0,00220
11	1,3513	0,00166	1,3457	0,00115	1,3486	0,00142		
12	1,3529	0,00166	1,3469	0,00115	1,3500	0,00142		
13	1,3547	0,00167	1,3480	0,00115	1,3515	0,00142		
14	1,3564	0,00167	1,3491	0,00115	1,3529	0,00142		
15	1,3581	0,00167	1,3502	0,00115	1,3543	0,00142		
16	1,3597	0,00167	1,3514	0,00115	1,3557	0,00142		
17	1,3614	0,00167	1,3524	0,00114	1,3571	0,00142		
18	1,3632	0,00168	1,3536	0,00114	1,3586	0,00142		
19	1,3649	0,00168	1,3547	0,00114	1,3600	0,00142		
20	1,3666	0,00168	1,3556	0,00113	1,3614	0,00142		
21	1,3683	0,00168	1,3568	0,00113	1,3628	0,00142		
22	1,3700	0,00168	1,3580	0,00114	1,3642	0,00142		
23	1,3719	0,00169	1,3591	0,00113	1,3657	0,00142		
24	1,3736	0,00169	1,3601	0,00113	1,3671	0,00142		
25	1,3753	0,00169	1,3611	0,00112	1,3685	0,00142		
26	1,3769	0,00169	1,3623	0,00113	1,3699	0,00142		
27	1,3786	0,00169	1,3633	0,00112	1,3713	0,00142		
28	1,3806	0,00170	1,3643	0,00112	1,3728	0,00142		
29	1,3823	0,00170	1,3655	0,00112	1,3742	0,00142		
30	1,3840	0,00170	1,3666	0,00112	1,3756	0,00142		
31	1,3857	0,00170	1,3677	0,00112	1,3770	0,00142		
32	1,3874	0,00170	1,3688	0,00112	1,3784	0,00142		
33	1,3894	0,00171	1,3698	0,00111	1,3799	0,00142		
34	1,3911	0,00171	1,3708	0,00111	1,3813	0,00142		
35	1,3929	0,00171	1,3719	0,00111	1,3827	0,00142		
36	1,3946	0,00171	1,3729	0,00111	1,3841	0,00142		
37	1,3963	0,00171	1,3738	0,00110	1,3855	0,00142		
38	1,3984	0,00172	1,3749	0,00110	1,3870	0,00142		
38	1,4002	0,00172	1,3759	0,00110	1,3884	0,00142		
40	1,4018	0,00172	1,3769	0,00109	1,3898	0,00142		

Значение факторов и показателей преломления

Концентрация, % массо- объемные	Кислота аскорбиновая		Кофеин-бензоат натрия		Магния сульфат		Новокаинамид	
	n	F	n	F	n	F	n	F
1	1,3346	0,00162	1,3350	0,00200	1,3339	0,00090	1,3353	0,00230
2	1,3360	0,00150	1,3370	0,00199	1,3348	0,00090	1,3376	0,00230
3	1,3376	0,00153	1,3390	0,00199	1,3357	0,00090	1,3399	0,00230
4	1,3390	0,00150	1,3410	0,00199	1,3366	0,00090	1,3422	0,00230
5	1,3408	0,00156	1,3430	0,00199	1,3375	0,00090	1,3445	0,00230
6	1,3423	0,00155	1,3449	0,00199	1,3384	0,00090-	1,3468	0,00230
7	1,3437	0,00153	1,3469	0,00199	1,3393	0,00090	1,3495	0,00230
8	1,3450	0,00150	1,3488	0,00198	1,3402	0,00090	1,3514	0,00230
9	1,3468	0,00153	1,3508	0,00198	1,3411	0,00090	1,3540	0,00230
10	1,3482	0,00152	1,3528	0,00198	1,3420	0,00090	1,3560	0,00230
11			1,3548	0,00198	1,3429	0,00090-		
12			1,3568	0,00198	1,3438	0,00090		
13			1,3586	0,00197	1,3447	0,00090		
14			1,3606	0,00197	1,3456	0,00090		
15			1,3626	0,00197	1,3465	0,00090		
16			1,3645	0,00197	1,3474	0,00090		
17			1,3665	0,00197	1,3483	0,00090		
18			1,3683	0,00196	1,3492	0,00090		
19			1,3702	0,00196	1,3501	0,03090		
20			1,3722	0,00196	1,3510	0,00090		
21					1,3519	0,00090		
22					1,3528	0,00090		
23					1,3537	0,00090		
24					1,3546	0,00090		
25					1,3555	0,00090		
26					1,3564	0,00090		
27					1,3573	0,00090		
28					1,3582	0,00090		
29					1,3591	0,00090		
30					1,3600	0,0009		

**Коэффициенты увеличения объёма водного раствора
при растворении лекарственных веществ**

Лекарственное вещество, г	Коэффициент увеличения объёма, мл/г
Гексаметилентетрамин	0,78
Глюкоза безводная	0,64
Глюкоза (содержание воды 10%)	0,69
Кальция глюконат	0,50
Кальция хлорид	0,58
Кислота аскорбиновая	0,61
Кофеин-бензоат натрия	0,65
Магния сульфат	0,50
Натрия хлорид	0,33
Новокаинамид	0,83
Эуфиллин	0,70

**Расчетные данные для приготовления концентрированных растворов
в массо-объемном измерении (на 1 л раствора)**

Лекарственное вещество	Концентрация раствора, %	Плотность, г/мл	Масса вещества, г	Количество воды, мл
Глюкоза	5	1,0182	50,0	968,0
Глюкоза	10	1,0341	100,0	934,0
Глюкоза	20	1,0680	200,0	869,0
Глюкоза	40	1,1498	400,0	749,0
Гексаметиленetetрамин	10	1,0212	100,0	921,0
Гексаметиленetetрамин	20	1,0421	200,0	842,0
Гексаметиленetetрамин	40	1,0880	400,0	688,0
Кальция глюконат	10	1,0441	100,0	944,0
Кальция хлорид	5	1,0202	50,0	970,0
Кальция хлорид	10	1,0411	100,0	941,0
Кальция хлорид	20	1,0780	200,0	878,0
Кальция хлорид	50	1,2066	500,0	707,0
Кислота аскорбиновая	5	1,0180	50,0	968,0
Кофеин-бензоат натрия	10	1,0341	100,0	934,0
Кофеин-бензоат натрия	20	1,0730	200,0	873,0
Магния сульфат	10	1,0481	100,0	948,0
Магния сульфат	20	1,0930	200,0	893,0
Магния сульфат	25	1,1159	250,0	866,0

Таблица 23.

ООД производства растворов для инъекций в ампулах

Стадии и операции технологического процесса	Описание действий	Чем воспользоваться	Контроль
Подготовка ампул к наполнению: - резка капилляров - мойка (наружная и внутренняя)	Смотри таблицу 8 по оценке ампульного стекла		
Сушка и стерилизация ампул	Вымытые ампулы сушат при температуре 120 – 130 °С - 20 мин., стерилизуют при 180 °С в течение 60 мин. Эти операции обычно совмещают	Шкаф воздушный (стерилизационный); чашки Петри; химические стаканы на 25-30 и 250 мл, пергаментная бумага	Термометр 250 °С
Приготовление раствора для инъекций	Готовят в асептических условиях в специально оборудованной комнате или настольном боксе	ГФ XI: Вып 2.- С. 140-143. Настольный бокс, асептический блок, воздухоочистители передвижные рециркуляционные (ВОПР), приточно-вытяжная вентиляция	ПДК озона (1 раз в 10 дней) определяют вблизи отопительных приборов на высоте не менее 2 м от пола. Прибор Кротова для бактериального анализа воздуха, модель 818 или пробоотборник ПАБ-2, импактор Андерсена. Лицевая маска, очки, перчатки
Составление рабочей прописи для получения заданного объема раствора	Составляют на основании указаний ГФ XI. Лекарственное вещество рассчитывают в единицах массы, а	Частные статьи ГФ XI: Вып. 2. – С. 140-143 Расходный коэффициент, объем наполнения ампул вязкими и	Нормы расхода сырья по регламенту

	растворитель – до получения определённого объёма раствора (для водных растворов). Если используют неводные растворители, то раствор для инъекций готовят по массе	невязкими растворами	
Подготовка растворителя	Воду для инъекций используют свежеперегнанную (хранится не более 24 ч.). Целесообразна специальная подготовка воды для инъекций: насыщение азотом или углеродом диоксида при получении растворов легкоокисляющихся веществ; насыщение азотом или другим инертным газом при получении растворов, чувствительных к углероду диоксида. Масла до приготовления из них инъекционных растворов должны быть стерильными (в укупоренных, стерильных флаконах при 120 °С- 2 ч).	Аквадистиллятор апи-рогенный электрический АЭ-10	Вода для инъекций должна отвечать всем требованиям, предъявляемым к воде очищенной и быть апи-рогенной. Кислотное число масла оливкового должно быть не более 0,2, число омыления 190-195, йодное число 79-88. Вязкость 38,47 спз. Мыла 0,001% (для инъекций) Плотность 0,910-0,915. Масло не должно содержать воду, белки.
Подготовка лекарственного вещества	Если лекарственное вещество не отвечает требованиям ГФ XI, дополнительной, специальной очистке подвергают приготовляемый раствор. Для депирогенизации натрия хлорида его стерилизуют сухим жаром при 180 °С – 2 ч, новокаин при 120°С – 2 ч., насыпав в стеклянную посуду, толщина слоя порошка должна быть не более 6 см	ГФ X ГФ XI Сухожаровой стерилизатор, фарфоровые чашки, стеклянные кристаллизаторы	Лекарственные вещества должны удовлетворять требованиям ГФ X и иметь квалификацию «хч», «чда», «для инъекций». Кальция хлорид, магния сульфат, кофеин – бензоат натрия, гексаметилентетрамин, глюкоза, кальция глюконат и другие должны употребляться в виде препаратов сорта «для инъекций». В субстанции допускается не более 10 аэробных бактерий, грибов суммарно в 1 г или 1 мл, при отсутствии бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus.
Изготовление раствора	Рассчитанное количество лекарственного вещества помещают в стерильную мерную колбу, растворяют в части растворителя, а	Мерные колбы вместимостью 25, 50, 100 мл, цилиндры, стаканы химические, бюретки, стеклянные палочки	Интервал времени от начала изготовления раствора до стерилизации не должен превышать 3-ёх часов. Опасно попадание в

	затем доводят водой для инъекций до метки. Масляные растворы для инъекций готовят по массе		масляные растворы для инъекций воды на всех операциях технологического процесса
Проверка концентрации ЛВ и рН раствора, содержания стабилизаторов, изотонирующих веществ (частные статьи)	Проводят согласно указаниям ФС и ФСП. Исправление концентрации раствора на основании данных анализа ведут согласно расчетам по правилу смешения или соответствующим формулам	рН – метр, рефрактометр, глазные пипетки, вода очищенная, салфетки марлевые, таблицы значения факторов и показателей преломления водных растворов препаратов (приложение 1-3), задачи 13--14	Отклонения в содержании лекарственного вещества в растворе не должно превышать $\pm 3\%$ (если нет других указаний в частных статьях)
Фильтрация раствора	Водные инъекционные растворы (небольшие количества) фильтруют через стерильный фильтр «грибок», масляные - через лабораторный друк-фильтр или стерильный бумажный фильтр, вложенный в стерильную стеклянную воронку и воронку горячего фильтрования	Фильтр «грибок» с колбой Бунзена, стерильная стеклянная воронка, воронка горячего фильтрования, лабораторный друк-фильтр, стаканы емкостью 50 мл, прибор УК – 2. Фотометрический счетчик ФС – 151, ФС – 151.1, бинокулярный микроскоп с окуляр-микрометром, фильтрационная установка фирмы «Миллипор». Мембраны с сеткой $d = 25$ мм, размер пор 0,45 мкм. Вода очищенная без механических включений	Не должно быть механических включений (МВ), определяемых визуально, счетно-фотометрическим и микроскопическим методами. Первичный контроль 100% ампул, прошедших стерилизацию или изготовленных асептически перед маркировкой и упаковкой. Вторичный контроль – 5% от партии, прошедшей первичный контроль. Установка фирмы «Миллипор». Выборочный контроль перед маркировкой и упаковкой. Контролер ОКК отбирает среднюю пробу
Наполнение ампул раствором:			
вакуумным способом	В стерильный химический стакан (или кристаллизатор) наливают профильтрованный раствор. Ампулы вместимостью 1 или 2 мл, набранные в кассеты, помещают над стаканом так, чтобы капилляры были погружены в раствор на одинаковую глубину. Стакан с раствором и кассетой с ампулами устанавливают в вакуум-эксикатор и создают необходимое разрежение. Затем выравнивают давление в аппарате, впуская фильтрованный воздух, и наполняют ампулы раствором. После наполнения ампулы помещают в пустой стакан капил-	Вакуум-эксикатор Кассета Стакан химический 50 мл Вакуумметр, трехходовой кран Вакуумный насос масляный ВН 461 М, ампулы 1 мл, 2 мл	Для обеспечения точного дозирования раствора необходимо создать оптимальный вакуум, учесть объем заполнения ампул: 1,1 мл и 2,15 мл для вязких растворов (таблица 6)

	лярами вверх и создают разрежение в вакуум- эксикаторе. Избыток раствора вытесняется из капилляров и по наружной поверхности стекает в стакан.		
шприцевым способом	Дозу раствора подают в ампулу через полую иглу шприца, соединенную с бюреткой, заполненной раствором для наполнения. Конец иглы необходимо опустить ниже плечиков ампулы, чтобы не загрязнять капилляр. Вынимая иглу, необходимо следить, чтобы на ее конце не образовалось висюльки капли, которая вызывает смачивание капилляра ампулы и при запайке может обугливаться	Бюретка, к нижнему концу которой присоединена полая игла с помощью резиновой трубки	Объем наполнения ампул (таблица 6). Не должно быть обугливания стенок капилляра при запайке ампул
Душирование капилляров ампул	Капилляры омывают паром, поступающим из Г-образной трубки, вставленной в колбу с пробкой. Вода в паровичке должна кипеть.	Электроплитка Колба 0,5 л Вода для инъекций Пробка с Г-образной стеклянной трубочкой, суженной до диаметра 2 мм	Только для водных растворов
Запайка ампул: способом оттяжки	Капилляр вносят в пламя горелки на некотором расстоянии от его конца и нагревают при непрерывном вращении ампулы до размягчения стекла. При достижении достаточной пластичности стекла проводят, не вынимая из пламени, отрыв капилляра пинцетом, при этом капилляр оплавливается	Пинцеты Спички спиртовки	Запайка не должна сопровождаться образованием крючка, вздутий на конце капилляра и обугливанием последнего
Контроль качества запайки	Запаянные ампулы набирают в кассеты, помещают над стаканом в вакуум-аппарат и создают разрежение, при этом раствор из плохо запаянных ампул будет вытекать	Вакуум-эксикатор Кассета Стакан 50 мл Насос масляный вакуумный ВН 461 М	Пустые ампулы отбраковывают, а раствор подлежит регенерации
Стерилизация ампул с раствором	Насыщенным водяным паром при избыточном давлении $0,11 \pm 0,02$ МПа, температура 120 ± 2 0С. Время стерилизации 8 мин в соответствии с указаниями ФС	Паровой стерилизатор Индикатор ИПС-120/45 одноразового применения Ампулы с химическими веществами Ампулы с биоиндикаторами Ситуационная задача	Отсутствие микрофлоры Измерительные приборы (термометр, манометр) Термотест (табл.9) Бензойная кислота с фуксином (10:1) Тест-культура Bacillus

		19	stearothermophilus - фиолетовый цвет
Этикетировка и упаковка	Методом горячего тиснения или с помощью электрокапельной струйной печати на каждую ампулу наносят несмываемой краской название раствора, его концентрацию, объём и серию. Упаковывают в коробки, помещая их в ячейки для каждой ампулы. На коробку наклеивают этикетку. Оформление в соответствии с МУ 9467-015-05749470-98	Картонные коробки с гофрированным вкладышем, этикетка	На этикетке указывают: завод - изготовитель, его адрес, название препарата на русском, латинском языках и международное непатентованное название, концентрацию препарата, количество ампул, объём раствора в ампуле, серию, стерильность словом СТЕРИЛЬНО; способы введения на русском языке: - внутримышечно и подкожно; внутривенно; внутримышечно; подкожно. Если раствор вводится всеми способами, то ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Таблица 24.

Оценка качества инъекционных растворов в ампулах после стерилизации

Операции	Описания действий	Чем воспользоваться	Контроль
Проверка целостности (герметичности) ампул	После стерилизации горячие ампулы с водным раствором погружают в холодный раствор метиленового синего или мыльный раствор (масляные растворы)	Фарфоровая чашка; 0,1% раствор метиленового синего, мыльный раствор	Наличие голубого окрашивания раствора, образование эмульсии указывают на не герметичность ампулы
Правильность наполнения	Проверку наполнения каждой серии ампул осуществляют измерением порознь ампул (емкостью 1, 2 и 5 мл - 20 штук соответственно, 10 и 20 мл - 10 штук соответственно) с помощью калиброванного шприца. Ампулы емкостью 50 мл и более - 5 штук - с помощью калиброванного цилиндра. Определение объема раствора проводят при температуре 20 ± 2 °С	Калиброванные шприцы емкостью 1, 2, 5, 10, 20 мл, калиброванные цилиндры емкостью 50 и 100 мл, ГФ XI. - Вып. 2. - С.141.	Объем раствора, взятый из ампулы шприцем, после вытеснения воздуха и заполнения иглы или после выливания в цилиндр не должен быть меньше номинального объема (табл. 6)

Окраска раствора	Определяют путем сравнения с эталонами цветности	ГФ XI. Вып.1.- С. 194-197. Основные растворы для приготовления эталонов цветности	Не должна превышать эталона, указанного в ФС или ФСП
Прозрачность раствора	Определяют визуально путем сравнения с растворителем или эталонами	ГФ XI. Вып.1.-С. 199-200, матовая электролампа 40 Вт на черном фоне	Отсутствуют нерастворенные частицы, кроме единичных волокон
Отсутствие механических включений в растворах малого объема	Ампулы (100%) просматривают визуально на черном и белом фоне на расстоянии 25 см от глаз. Объем выборок и результаты контроля оцениваются трёхступенчато. Проверка зрения у окулиста 1 раз в 6 месяцев	Электролампа в 60 Вт с рефлектором; черный и белый экран, УК -2	В растворе не должно быть механических включений, видимых невооруженным глазом. Через каждые 1,5 ч работы устанавливаются 10 – минутный перерыв
Качественный и количественный анализы действующих веществ	Проводят определение подлинности и количественного содержания лекарственного вещества	ФС или ФСП	Отклонения в содержании действующих веществ в растворе не должно превышать $\pm 3\%$ (если нет других указаний в ФС или ФСП)
pH раствора	Определяют потенциометрическим или колориметрическим методами	ГФ XI. - Вып.1. - С.113 - 120. Потенциометр или pH-метр; стандартные буферные растворы и индикаторы	Должен быть в пределах, указанных в частных ФС или ФСП по 5 штук
Стерильность	Осуществляют посев на питательные среды в стерильных условиях и выдерживают в термостате в течение 14 суток	ГФ XI.- Вып. 2.- С. 187-209 Термостат Тиогликолиевая среда - 30-35 °С. Среда Сабуро – 20-25 °С. Время инкубации - 14 суток для обеих сред	Отсутствие жизнеспособной микрофлоры. Контроль растворов для инъекций на стерильность и пирогенность осуществляют на заводах серийно
Апирогенность	Испытуемый раствор вводят в ушную вену трем кроликам (10 мл на 1 кг массы кролика) и измеряют температуру 3 раза с промежутком в 1 ч. Исходная температура в прямой кишке кролика - 38,5 - 39,5 °С	ГФ XI: Вып. 2. - С. 183-185 Кролики массой 2-3,5 кг - 3 штуки. От серии до 1000 ампул забирают 1 ампулу на определение пирогенности. От 1000 до 10000 штук и свыше 10000 - 2 и 3 ампулы соответственно	Раствор считают не пирогенным, если у одного кролика температура повышалась не более чем на 0,6 °С по сравнению с исходной температурой. Температура в сумме у трех кроликов не должна превышать 1,4 °С, если от 1,5 до 2,2 °С, то испытание повторяют на 5 кроликах. Сумма повышенных температур у 8 кроликов не должна превышать 3,7 °С.

Тестовый контроль по теме:
Изготовление и ампулирование инъекционных растворов из лекарственных веществ, требующих специальной очистки и стабилизации

Выберите один правильный ответ:

1. Для получения воды очищенной применяют методы:
 - а) обратный осмос, электродиализ, ионный обмен
 - б) прямой осмотический процесс, ультрафильтрацию
 - в) ректификацию, фильтрацию.
2. Стерилизация любого объекта, в обязательном порядке, заключается:
 - а) в умерщвлении патогенных видов микроорганизмов на изделии
 - б) в умерщвлении патогенных микроорганизмов на поверхности
 - в) в удалении из объекта спор и микроорганизмов всех видов, находящихся на всех стадиях развития
 - г) в применении термических и химических методов и средств.
3. Как менее эффективный из ГФ XI издания исключен метод стерилизации:
 - а) насыщенным водяным паром
 - б) сухим горячим воздухом
 - в) текучим паром
 - г) фильтрованием
 - д) химический (растворами и газами).
4. Интервал времени от начала изготовления инъекционных и инфузионных растворов до начала стерилизации не должен превышать:
 - а) 1,5 часа
 - б) 2 часа
 - в) 3 часа
 - г) 6 часов
 - д) 12 часов.
5. Для депирогенизации натрия хлорида перед изготовлением инъекционных растворов его предварительно:
 - а) стерилизуют насыщенным паром 120 °С 15 минут
 - б) обрабатывают углем активированным
 - в) подвергают термической стерилизации при 180 градусах по Цельсию в течение 2 часов.
6. Особенности депирогенизации натрия хлорида являются:
 - а) нагревание в открытой стеклянной или фарфоровой посуде
 - б) нагревание при 180 градусах по Цельсию в течение 2 часов
 - в) толщина слоя порошка не более 6-7 см
 - г) срок использования – в течение 24 часов
 - д) все перечисленные особенности.
7. В аптеку доставили посуду из инфекционного отделения больницы. Какие виды деятельности будут включать обработка посуды, изделий и объектов до стерилизации в соответствии с действующей инструкцией по санитарному режиму?
 - а) удаление белковых, жировых веществ
 - б) удаление механических включений
 - в) мойку
 - г) моющую и дезинфицирующую обработку
 - д) все вышеперечисленное.
8. Важным дополнительным требованием к качеству воды для инъекций, в сравнении с водой очищенной, является:
 - а) слабокислые значения рН
 - б) отсутствие хлоридов, сульфатов, ионов кальция и тяжелых металлов
 - в) сухой остаток не более 0.001%
 - г) отсутствие пирогенных веществ.
9. В качестве растворителя для изготовления инъекционных растворов в соответствии с ГФ могут применяться все перечисленные, за исключением:
 - а) воды деминерализованной
 - б) воды для инъекций
 - в) жирных масел
 - г) этилолеата.
10. Для изготовления 400 мл изотонического раствора натрия хлорида его следует взять:
 - а) 36,0 г
 - б) 3,6 г

в) 4,0 г.

- 11.** Особенности изготовления раствора новокаина для спинномозговой анестезии являются все, **за исключением:**
- а) предварительная стерилизация новокаина в порошке сухим горячим воздухом
 - б) асептические условия изготовления
 - в) стабилизация 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной
 - г) использование стерилизации фильтрованием
- 12.** В аптеках изготавливают инфузионные растворы:
- а) гемодинамические
 - б) регуляторы водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса
 - в) переносчики кислорода.
- 13.** К регуляторам водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса относятся все указанные препараты, **за исключением:**
- а) ацесоль
 - б) гемодез
 - в) изотонический раствор натрия хлорида
 - г) раствор натрия гидрокарбоната
 - д) раствор Рингера
 - е) раствор Рингера-Локка.
- 14.** К особенностям изготовления раствора натрия гидрокарбоната относится все, **за исключением:**
- а) повышенного требования к качеству исходного вещества
 - б) растворения при нагревании и тщательном перемешивании
 - в) заполнения флакона не более, чем на 80% объема
 - г) термической стерилизации.
- 15.** Полному химическому контролю, включая содержание изотонирующих и стабилизирующих веществ, подвергают растворы для инъекций и инфузий:
- а) все до стерилизации
 - б) после стерилизации контролируют концентрацию только действующих веществ и рН
 - в) все верно.
- 16.** При изготовлении инъекционных растворов технолог должен помнить, что опасность гемолиза имеет место при введении растворов:
- а) инфузионных
 - б) изотонических
 - в) гипотонических
 - г) гипертонических.
- 17.** Устройство УК-2 используют при технологическом контроле лекарственных форм, **за исключением:**
- а) растворов для инъекций
 - б) капель глазных
 - в) мазей.
- 18.** Вспомогательное вещество динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты относится к группе:
- а) пролонгаторов
 - б) консервантов
 - в) антиоксидантов - комплексообразователей
 - г) изотонирующих.
- 19.** Для стабилизации 1 л 40% раствора глюкозы необходимо добавить стабилизатора Вейбеля в объеме:
- а) 10 мл
 - б) 25 мл
 - в) 50 мл
 - г) 100 мл
 - д) 250 мл
- 20.** Раствор кофеин-бензоата натрия 10% для инъекций представляет собой раствор:
- а) соли слабого основания и сильной кислоты
 - б) соли сильного основания и слабой кислоты
 - в) требующий добавления антиоксиданта
 - г) не выдерживающий стерилизации термическим методом.
- 21.** Раствор новокаина гидрохлорида 2% для инфильтрационной анестезии представляет собой раствор:
- а) соли слабого основания и сильной кислоты, который стабилизирован 0,1 М кислотой хлористоводородной для предотвращения гидролиза сложноэфирной связи
 - б) соли сильного основания и слабой кислоты

в) требующий добавления антиоксиданта.

22. Раствор кислоты аскорбиновой 5% для инъекций – это раствор:
- а) легкоокисляющегося вещества, требующего для стабилизации добавления антиоксиданта
 - б) изотонической концентрации (изотонический эквивалент по натрию хлориду 0,18)
 - в) содержащий натрия гидрокарбонат для повышения значения рН
 - г) все верно.
23. 40% раствор гексаметилентетрамина для инъекций отличается от инъекционных растворов кофеин-бензоата натрия, натрия тиосульфата, дибазола тем, что его:
- а) изготавливают в асептических условиях
 - б) подвергают стерилизации термическим методом без добавления стабилизатора
 - в) стерилизуют фильтрованием с помощью мембранного фильтра с размером пор 0,22 мкм.
24. 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной используют для стабилизации инъекционного раствора:
- а) новокаина 0,25%
 - б) натрия парааминосалицилата 3%
 - в) кофеин-бензоата натрия 10%.
25. 0,1 М раствор натрия гидроксида используют для стабилизации инъекционных растворов, **за исключением:**
- а) новокаина 0,5%
 - б) кофеин-бензоата натрия 10%
 - в) натрия нитрита 1%.
26. Натрия сульфит используют для стабилизации инъекционного раствора:
- а) глюкозы 40%
 - б) натрия парааминосалицилата 3%
 - в) кофеин-бензоата натрия 10%
 - г) новокаина 1%.
27. К физическим методам стабилизации инъекционных растворов относят все, **за исключением:**
- а) раздельное ампулирование вещества и растворителя
 - б) подбор ампул из химически стойкого стекла
 - в) соблюдение принципа газовой защиты
 - г) замена стекла на полимер
 - д) метод дражирования.
28. Стабильность водных растворов легко окисляющих веществ достигается за счет:
- а) удаления кислорода из воды кипячением
 - б) насыщения растворителя инертным газом
 - в) введения прямых антиоксидантов
 - г) отсутствия следов тяжелых металлов (ионов железа, меди, марганца)
 - д) введением в раствор комплексонов
 - е) все вышеперечисленное верно.
29. Для стерилизации инъекционных растворов ГФ-ХI разрешает использовать все методы, **за исключением:**
- а) парового – насыщенным паром при избыточном давлении
 - б) химической стерилизации – газами и стерилизующими растворами
 - в) стерилизации фильтрованием
 - г) радиационного.
30. Химическая стерилизация растворами применяется для стерилизации:
- а) ваты и фильтровальной бумаги
 - б) пергамента
 - в) полимерных материалов.
31. Мерная колба при изготовлении инъекционных растворов **не применяется:**
- а) для разбавления раствора до определенного объема
 - б) для растворения лекарственного вещества в определенном объеме растворителя
 - в) для измерения точного объема воды.
32. В арбитражных целях содержание механических включений в ампулах определяют методами:
- а) визуально
 - б) счетно-фотометрическим
 - в) микроскопическим.
33. Контроль качества растворов в ампулах осуществляют по всем показателям, **за исключением:**
- а) пирогенности
 - б) стерильности
 - в) отсутствию механических включений
 - г) качественному и количественному анализу лекарственных веществ
 - д) изогидричности.

34. Растворители для инъекционных растворов должны обладать:
- химической чистотой
 - высокой растворяющей способностью
 - стабильностью при хранении
 - фармакологической индифферентностью
 - всем вышеперечисленным.
35. Ампулы **не наполняют** инъекционными растворами следующим способом:
- вакуумным
 - шприцевым
 - ультразвуковым
 - пароконденсационным.
36. К УФ-излучению наиболее чувствительны:
- вирусы и бактерии в вегетативной форме (палочки и кокки)
 - грибы и простейшие микроорганизмы
 - споровые формы бактерий.
37. Наибольшей устойчивостью к УФ-облучению обладают:
- споровые формы бактерий
 - вирусы и бактерии в вегетативной форме (палочки и кокки)
 - грибы и простейшие микроорганизмы.
38. ГФ XI издания рекомендует определять пирогенные вещества методом:
- in vitro с использованием лизата амебоцитов краба Лимулус
 - in vivo, основанного на измерении температуры тела кроликов до и после инъекции
 - спектрофотометрическим.
39. Для обнаружения пирогенных веществ можно использовать методы:
- химический
 - физический
 - биологический
 - все вышеперечисленные.
40. Высокоочищенную воду для инъекций экономически целесообразно получать методом:
- мембранного разделения
 - дистилляции
 - сепарации.
41. Недостаток Лимулус – теста на пирогенность по сравнению с фармакопейным методом:
- более чувствителен в 5-10 раз
 - экспресс-метод определения
 - специфичен в отношении эндотоксина грамотрицательных бактерий.
42. Фактический объем наполнения сосудов для инъекций должен быть:
- меньше номинального объема
 - больше номинального объема
 - равен номинальному объему.
43. Технология раствора гексаметилентетрамина 40% для инъекций отличается от изготовления инъекционных растворов кальция хлорида, новокаина, глюкозы тем, что используют
- паровой метод стерилизации
 - стерилизацию фильтрованием.
44. Разделение твердых и жидких фаз в технологии инъекционных растворов может осуществляться:
- адсорбцией
 - прессованием
 - отстаиванием
 - фильтрованием.
45. Для стерилизующей фильтрации используют:
- фильтр ХНИХФИ
 - глубинный фильтр
 - мембранный фильтр с порами 0,22 мкм
 - мембранный фильтр с порами 0,45 мкм.
46. Стерилизацию термолabileльных инъекционных растворов в первичной упаковке проводят:
- паром под давлением
 - газовой стерилизацией
 - стерилизацией фильтрованием.
47. Растворители для инъекционных растворов НЕ должны обладать:
- низкой температурой кипения
 - высокой растворяющей способностью
 - химической чистотой
 - стабильностью при хранении
 - фармакологической индифферентностью.

48. Основные требования, предъявляемые ГФ XI к инъекционным лекарственным формам:
- а) апирогенность, стабильность, отсутствие механических включений, стерильность
 - б) стабильность, апирогенность, стерильность, изогидричность
 - в) отсутствие механических включений, стерильность, апирогенность, низкая вязкость
 - г) изоосмотичность, апирогенность, стерильность, отсутствие механических включений.
49. Натрия сульфит используют для стабилизации инъекционного раствора:
- а) глюкозы 40%
 - б) кофеин-бензоата натрия 10 %
 - в) новокаина 0,25%
 - г) натрия парааминосалицилата 3%.
50. Эффективность стерилизации сухим горячим воздухом зависит:
- а) от температуры и времени стерилизации
 - б) степени теплопроводности стерилизуемых объектов
 - в) правильности расположения объекта внутри стерилизационной камеры
 - г) от всех перечисленных выше факторов.
51. Раствор кофеин-бензоата натрия 10% стабилизируют, добавляя:
- а) 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты
 - б) унитиол
 - в) 0,1 М раствор натрия гидроксида
 - г) натрия гидрокарбоната.
52. Раствор тиамин хлорида 5% стабилизируют, вводя:
- а) унитиол
 - б) натрия гидроксид
 - в) 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.
53. Растворы для инъекций стабилизируют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты, за исключением:
- а) новокаина 0,25%
 - б) дибазола 1%
 - в) натрия нитрита 1%
 - г) морфина гидрохлорида 1%.
54. В первую очередь механизм стабилизирующего действия натрия хлорида в растворе глюкозы объясняется тем, что:
- а) в сочетании с кислотой хлористоводородной он создаёт буферную систему для глюкозы
 - б) подавляет ход окислительно- восстановительной реакции
 - в) способствует циклизации глюкозы.
55. При изготовлении инъекционных растворов технолог должен помнить, что плазмолиз эритроцитов бывает при введении растворов:
- а) инфузионных
 - б) изотонических
 - в) гипертонических
 - г) гипотонических.
56. Магния сульфат, предназначенный для приготовления инъекционного раствора, подвергают очистке, удаляя:
- а) ионы марганца и железа
 - б) механические включения
 - в) ионы кальция.
57. Для очистки гексаметилентетрамина от недопустимых примесей (аминов, солей аммония и параформа) производят:
- а) перекристаллизацию из этанола
 - б) кипячение с добавлением магния оксида и угля активированного 0,1%
 - в) кипячение с добавлением кальция оксида или кальция гидроксида и угля активированного.
58. Кальция хлорид, предназначенный для приготовления инъекционного раствора, подвергают очистке, удаляя:
- а) ионы марганца
 - б) ионы железа и кальция сульфата
 - в) механические включения.
59. Раствор кальция глюконата 10% очищают от недопустимой примеси (кальция оксалата):
- а) вводя несколько кристаллов кальция оксалата в раствор и его последующим кипячением
 - б) перекристаллизацией этанолом
 - в) добавляя антиоксиданты.
60. Раствор сульфацила натрия для инъекций 30% требует стабилизации:
- а) раствором натрия гидроксида 1 М
 - б) 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты
 - в) унитиолом

- г) 0,1 М раствором натрия гидроксида
- д) натрия гидрокарбонатом.

2. Выберите несколько правильных ответов:

61. При изготовлении инъекционного раствора глюкозы 40% используют активный уголь с целью:
- а) адсорбции красящих веществ
 - б) депирогенизации раствора
 - в) фильтрования.
62. Условия изготовления раствора новокаина 5% для спинномозговой анестезии:
- а) стерилизация новокаина в воздушных стерилизаторах при 120 °С - 2 часа при толщине слоя в 1 см
 - б) на цитратном буферном растворителе в асептических условиях
 - в) добавляют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты
 - г) добавляя стабилизатор поливинол 1,5%.
63. Для стабилизации растворов новокаина 5%, 10%, 20% используют технологию, вводя:
- а) 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты 10 мл на 1 л раствора
 - б) натрия или калия метабисульфит
 - в) кислоту лимонную
 - г) поливинол.
64. Растворы для инъекций с легкоокисляющимися лекарственными веществами изготавливают с антиоксидантом - натрия метабисульфитом:
- а) тиамин хлорида
 - б) новокаинамида
 - в) натрия салицилата
 - г) адреналина гидрохлорида
 - д) новокаина гидрохлорида.
65. Растворы для инъекций, требующие стабилизации 0,1 М раствором натрия гидроксида:
- а) кофеин-бензоата натрия 10% и 20%
 - б) атропина сульфата 0,1%
 - в) натрия нитрита 1%
 - г) натрия тиосульфата 30%
 - д) новокаина гидрохлорида.
66. Растворы для инъекций, требующие стабилизации натрия гидрокарбонатом:
- а) гексаметилентетрамина 40%
 - б) никотиновой кислоты 1%
 - в) димедрола 1%
 - г) натрия тиосульфата 30%
 - д) натрия нитрита 1%.
67. Гипертонические растворы используют в медицинской практике:
- а) для снятия отёков
 - б) для оттока гноя при лечении гнойных ран
 - в) для противомикробного действия
 - г) как фибринолитик
 - д) как иммуномодулятор.
68. Недостатки глубоких фильтров:
- а) задержка частиц до 0,7 мкм внутри матрицы
 - б) миграция среды
 - в) пророст микроорганизмов внутри фильтра и загрязнение раствора
 - г) ограничения во времени стерилизации до 8 часов.
69. Преимущества мембранной фильтрации:
- а) ситовой механизм задержания частиц
 - б) не выделяет волокон в фильтрат
 - в) задержка пирогенов и вирусов при размере пор 0,22 мкм и 0,1 мкм соответственно
 - г) разброс пор в узком интервале
 - д) проверка герметичности и целостности фильтра до начала и после фильтрования.
70. Недостатки дисковых мембран для фильтрации инъекционных растворов:
- а) отдельные мембраны не проверяют на целостность и не маркируют
 - б) опасность попадания загрязнения внутрь фильтродержателя
 - в) постоянная чистка и стерилизация фильтродержателей
 - г) высокие капитальные затраты.
71. Требования, предъявляемые к консервантам:
- а) широкий спектр антимикробного действия при низких концентрациях

- б) стабильность в широком интервале рН и температуры среды в течение срока годности лекарственного средства
в) отсутствие способности к образованию устойчивой формы микроорганизмов
г) совместимость с лекарственными и вспомогательными веществами
д) фармакологическая индифферентность в используемой концентрации.

72. Установите соответствие

Для контроля стерильности лекарственных средств применяют среды:

Температура инкубации:

- 1) тиогликолевую
- 2) Сабуро

- а) 20-25 °С
- б) 30-35 °С

73. Установите соответствие

Стерильность лекарственных средств определяют методами:

Продолжительность инкубации посевов на питательных средах:

- 1) прямого посева
- 2) мембранной фильтрации

- а) 7 суток
- б) 14 суток
- в) 21 сутки

74. Установите соответствие

Питательные среды для контроля стерильности лекарственных средств:

Контаминирующие агенты:

- 1) тиогликолевая
- 2) Сабуро

- а) плесневые и дрожжевые грибы
- б) анаэробные и аэробные бактерии

Занятие № 4

Тема:

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ НА НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ГОТОВОГО ПРОДУКТА. ПЛАЗМОЗАМЕНЯЮЩИЕ РАСТВОРЫ

Цель занятия: На основе теоретических знаний технологического процесса и стандартизации приобрести умения и навыки для изготовления инъекционных растворов в ампулах на неводных растворителях и плазмозамещающих растворах, а также оценки качества полученной продукции

Целевые виды деятельности

Уметь:

- Составлять технологическую схему производства инъекционных растворов на неводных растворителях и плазмозамещающих растворах.
- Рассчитывать количество лекарственного вещества, растворителя и составлять рабочую пропись.
- Изготавливать растворы для инъекций на неводных растворителях и плазмозамещающие растворы.

- Осуществлять контроль качества полупродукта и готового продукта.
- Оформлять готовую продукцию и хранить её согласно НД.

Знать:

Требования, предъявляемые к неводным растворителям для инъекций. Классификация, характеристика.

1. Требования, предъявляемые к персоналу, чистоте помещения, лекарственным и вспомогательным веществам, первичной упаковке.
2. Условия, необходимые для изготовления инъекционных растворов на неводных растворителях.
3. Методы получения жирных масел, используемых для изготовления инъекционных растворов, их характеристика.
4. Требования, предъявляемые ГФ-Х1 к чистоте жирных масел, используемых для изготовления инъекционных растворов.
5. Методы стерилизации вспомогательных материалов, посуды, масел, используемых для изготовления инъекционных растворов.
7. Особенности изготовления инъекционных растворов на неводных растворителях.

Вопросы для самоподготовки

1. Неводные растворители. Классификация, характеристика. Соразтворители.
2. Спирты одно- и многоатомные, классификация, характеристика.
3. Сложные эфиры. Классификация, характеристика.
4. Амиды, оксимазон, димексид. Классификация, характеристика.
5. Растительные масла. Классификация, характеристика.
6. Особенности производства масляных растворов камфоры, синтетических половых гормонов и их аналогов.
7. Плазмозаменяющие растворы. Требования, классификация.
8. Регуляторы водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия. Осмодиуретики.
9. Технология противошоковых и дезинтоксикационных растворов (полиглюкин, реополиглюкин, гемодез).
10. Дезинтоксикационные растворы (гемодез).
11. Препараты для парентерального питания. Классификация. Белковые гидролизаты, растворы аминокислот.
12. Эмульсии для парентерального питания (ГФ XI. Вып.2. – С. 161-162). Номенклатура (венолипид, интралипид, эмульсан, липофундин, липидин и др.). Особенности технологии.
13. Эмульсии с функцией переноса кислорода.
14. Плазмозаменители комплексного действия. Классификация.
15. Суспензии для инъекций (ГФ XI. Вып.2. – С.154). Масляные суспензии (бисмоверол, бийохинол), водные суспензии зимозана, инсулина, гидрокортизона ацетата для инъекций и др.
16. Порошки и пористые массы для стерильных растворов и суспензий. Особенности технологии, лиофилизация. Фасовка порошков во флаконы и ампулы. Проведение визуального контроля сухих лекарственных средств для инъекций на механические включения. Номенклатура (лидаза, кокарбоксилаза, пенициллин и др.).

Цель самоподготовки

Уметь:

- Пользоваться схемой ООД по теме “Изготовление инъекционных растворов на неводных растворителях и оценка полученной продукции. Плазмозаменяющие растворы”.
- Теоретически обосновывать каждое действие ООД.
- Рассчитывать требуемое количество ЛВ и вспомогательных веществ, для изготовления стабильного ЛС.
- Изготовить и оценить качество полупродукта и готового продукта.

Задание для самоподготовки

1. Изучить теоретические вопросы по изготовлению инъекционных растворов на неводных растворителях, плазмозамещающих растворов и оценке их качества, используя лекционный материал, методическое пособие и рекомендуемую литературу.
2. Уяснить цели и задачи лабораторного занятия и самоподготовки.

3. Составить схему ООД, обосновать изготовление растворов для инъекций по массе на неводных растворителях (нелетучих).
4. Решить ситуационные задачи и ознакомиться с тестовым контролем по данной теме.

Литература

Основная

1. Государственная фармакопея СССР. X1 издание: Вып.2.- М.: Медицина, 1990. – С.138; С.140-143; С.154; С 161.
2. Промышленная технология лекарств: [Учебник. Том 2 /В.И.Чуешов, М.Ю.Чернов, Л.М.Хохлова и др.]; Под редакцией В.И.Чуешова. – Х.: МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002.- С.504-510; 525; 566-567; 569-578;
3. Руководство к практическим занятиям по заводской технологии лекарственных форм/ авт.: Г.П.Грядунова, Л.М.Козлова, Т.П.Литвинова; Под редакцией А.И.Тенцовой. – М.:Медицина, 1986. – С.139-141; 235-258.
4. Технология лекарственных форм: [Учебник. Том 2 /Р.В.Бобылев, Г.П.Грядунова, Л.А.Иванова и др.]; Под редакцией Л.А.Ивановой.- М.:Медицина, 1991. – С.317-320; 346-351.

Дополнительная

1. Бикбулатов Н.Т., Туркевич Н.М., Уждавини Э.Р. и др. Биологическая активность сульфоксидов // Фармация, 1988. - № 6. – С.32 – 33.
2. Власенко Л.М., Рубцов А.Ф. Определение растворимости сердечных гликозидов в органических растворителях и воде// Фармация, 1977. - № 6. – С. 45-47.
3. Волковинская Л.П., Фабричная Т.И., Пожарская А.М. Применение бензилбензоата для получения инъекционных растворов гормональных препаратов // Хим.- фарм. журнал, 1968. - № 11. – С. 60-61.
4. Гаврилов О.К., Афонин Н.И. Биологически активные эмульсии в эксперименте и клинике. - М., 1983. - С. 58-60.
5. Гандель В.Г., Ажгихин И.С., Печенников В.М. Избранные очерки современной теории и практики производства лекарств. – Пермь: Кн. Изд-во, 1975. – 284 с.
6. ГОСТ 19809-85, ГОСТ 19810-85, ГОСТ 19808-86.
7. Еремин В.Е., Вакушин Б.И. Изучение возможности замены растительных масел на этилолеат в производстве растворов для инъекций// Хим.- фарм. журнал, 1977. - № 10. – С.116-119.
8. Изменение № 3 к статье Государственной фармакопеи XI издания «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» (ГФ XI: Вып. 2. – С. 187) // Фармация, 2003. - № 3. – С. 3 - 4.
9. Кобринский Е.М., Фрейдин А.А., Маевский Е.И. и др. Фторуглеродные газопереносящие среды. - Пушино, 1984. - С. 79-85.
10. Конев Ф.А., Бугрим Н.А., Филипповский Н.А., Селецкий М.А. Ампулирование растворов для инъекций. – М.: Медицина, 1967.
11. Коростин В.И., Лопатин П.В., Кудачова Н.А., Кондратьева Т.С. Исследование инъекционных растворов фенестерина, приготовленных на неводных растворителях//Фармация, 1975. - № 1. – С.43-46.
12. Лопатин П.В., Сафонов В.П., Литвинова Т.П. и др. Использование неводных растворителей для приготовления инъекционных растворов// Хим.- фарм. журнал, 1972. - № 11.- С. 36-47.
13. Национальный стандарт Российской Федерации «Правила производства и контроля качества лекарственных средств Good manufacturing practices for medicinal products (GMP) ГОСТ Р 52249-2004.
14. Николаева Н.М., Глузман М.Х. Условия стабилизации этилолеата при хранении// Фармация, 1977. - № 1.- С.25-28.
15. Оксина О.Э., Клычева Т.Д., Афонин Н.И. Анализ эмульсий перфторорганических соединений с помощью ВЭЖХ// Химико-фармацевтический журнал, 1987. - № 12. - С.1509 - 1512.
16. Побочное действие лекарственных веществ. Экспресс-информация: М., 1989. – Выпуск 1. – С. 1-3.
17. Рохленко А.А. Поверхностные явления и поверхностно-активные вещества. - Л., 1984. - С. 162-206.
18. Рохленко А.А., Мацеевский Г.А. Экспресс-метод дисперсионного анализа эмульсий кровезаместителей//ико-фармацевтический журнал, 1987. - № 12. - С. 1506-1509.

19. Сафонов В.П., Лопатин П.В., Литвинова Т.П. Использование неводных растворителей для приготовления растворов некоторых пептидов N-ацетилсарколизина//Фармация, 1973. - № 1. – С. 16 – 20.
20. Сидяров Д.П., Алексеева В.К., Апросин Ю.Д. Биологически-активные эмульсии в трансфузиологии. - М., 1980. - С. 7 - 9.
21. Стандарт отрасли. ОСТ 64-2-485-85.
22. Стандарт отрасли. ОСТ 42-510-98. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств. (GMP).
23. Современная система обеспечения качества лекарственных средств: Учебно-методическое пособие.- Томск: Изд-во НТЛ, 2002. – 72 с.
24. Типовые тестовые задания для итоговой государственной аттестации выпускников высших медицинских и фармацевтических учебных заведений по специальности 040500 «Фармация»/ Под редакцией академика РАМН, профессора А.П. Арзамасцева, члена – корреспондента РАМН, профессора П.Ф.Литвицкого. – М.: ВУНМЦ, 2004. – 204 с.

Информационный материал

НЕВОДНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ

Все растворители, применяемые для изготовления инъекционных растворов, подразделяют на три класса: водные, неводные и соразтворители. К классу неводных растворителей могут быть отнесены растворители, в которых основным компонентом является какое-либо органическое соединение, позволяющее получать пригодные для инъекций растворы лекарственных веществ (растительные масла, полиэтиленгликоли).

К классу смешанных растворителей относятся смеси растворителей, позволяющие получать инъекционные растворы тогда, когда с помощью отдельных растворителей получить стойкий раствор не удается или когда хотят обеспечить получение ряда заданных характеристик раствора, например, время пребывания действующего вещества в кровеносном русле. С помощью неводных растворителей можно приготовить инъекционные растворы веществ, которые нестабильны в воде или не растворимы в ней, получить растворы с повышенным сроком годности, а также решать вопросы технологических и фармакологических проблем.

Требования, предъявляемые к неводным растворителям:

- 1 - фармакологическая безвредность (ограниченные острая и хроническая токсичность, отсутствие местного раздражающего действия);
- 2 - отсутствие эффекта повышения токсичности при адекватном терапевтическом действии раствора и лекарственного вещества;
- 3 - химическая совместимость;
- 4 - технологичность;
- а) высокая растворяющая способность;
- б) возможность стерилизации;
- в) низкая вязкость;
- г) отсутствие взаимодействия с аппаратурой;
- д) отсутствие огнеопасности;
- 5 – доступность.

Классификация неводных растворителей:

- 1- одноатомные спирты (этиловый, бензиловый);
- 2 - многоатомные спирты (пропиленгликоль, бутиленгликоль, полиэтиленгликоли, глицерин);
- 3 - простые эфиры (моноэтиловый эфир гликоля);
- 4 - сложные эфиры (этилолеат, бензилбензоат, изопропилмиристат);
- 5 - амиды (N-метилацетамид, N,N - диметилацетамид, N-β-гидроксиэтиллакт-амид);
- 6 - гетероциклическое соединение (оксимазон);
- 7 - сульфоксиды (димексид);
- 8 - растительные масла (оливковое, персиковое, миндальное, абрикосовое).

Одноатомные спирты

Этиловый спирт – прозрачная, бесцветная, подвижная жидкость с характерным запахом и вкусом. Этанол смешивается во всех соотношениях с водой, глицерином, эфиром, хлороформом.

При подкожном введении вызывает сильную боль, некроз, оказывает собственное фармакологическое действие, как самостоятельный растворитель не применяется, является составной частью многих инъекционных растворов. В концентрации (2-70%) служит хорошим растворителем сердечных гликозидов. Например, раствор дигитоксина для внутримышечного или внутривенного введения содержит 2-5% этилового спирта, раствор дигоксина - 10% этанола. Инъекционный раствор гидрокортизона для внутривенного введения содержит 50% этанола.

Бензиловый спирт – бесцветная жидкость со слабым приятным запахом, растворим в этаноле и других органических растворителях. Растворимость в воде 0,4%, не имеет большого значения как растворитель, так как в концентрациях свыше 5% раздражает ткани. Его добавляют от 1 до 4% в инъекционный раствор для придания бактериостатического действия. При введении бензилового спирта ткани теряют чувствительность в месте введения. Уменьшаются болевые ощущения. С добавлением бензилового спирта выпускают инъекционные растворы прогестерона, простагландина.

Многоатомные спирты

Многоатомные спирты - хорошие растворители для многих лекарственных веществ (алкалоидов, витаминов, антибиотиков, барбитуратов, сульфаниламидов). Растворы перечисленных веществ более стабильны, чем водные.

Пропиленгликоль (ПГ) – Мм 76,1 - широко используется при изготовлении инъекционных лекарств. Это прозрачная, бесцветная вязкая жидкость, хорошо смешиваемая с водой, спиртами. Не смешивается с жирными маслами. В нормальных условиях ПГ устойчив, при высоких температурах окисляется до пропионового альдегида, пировиноградной, молочной и уксусной кислот. Применяется обычно в концентрациях 60% для внутримышечных инъекций; до 50% - для внутривенных инъекций. В неразбавленном виде вызывает чувство жжения, разбавленные растворы такого ощущения не вызывают. С помощью ПГ (с добавками этилового и бензилового спиртов, воды, этиленгликоля, бутиленгликоля) готовят растворы барбитуратов, алкалоидов, сердечных гликозидов, кортикостероидов, антибиотиков для инъекций. ПГ способствует пролонгированию действия ряда ЛВ.

До недавнего времени ПГ считали безопасным соединением, что не соответствует действительности. В медицинской практике зарегистрированы случаи необратимой глухоты, раздражения кожи и молочно-кислого ацидоза при назначении препаратов, изготовленных на ПГ. При внутривенном введении раствора глицерина, изготовленного на 50 %-ном растворе ПГ, наблюдались обратимые неврологические нарушения. Отмечено взаимодействие ПГ с гепарином, при этом нейтрализуется действие антикоагулянта.

Бутиленгликоль используется в смеси с пропиленгликолем. Удлиняет действие морфина гидрохлорида, меперидина, мепробамата, метадона по сравнению с водными инъекционными растворами.

Полиэтиленгликоли (ПЭГ) - продукты полимеризации этиленоксида. Имеют молекулярную массу от 200 до 20000. В качестве растворителей для инъекционных лекарств применяют ПЭГ с низкой молекулярной массой - от 200 до 600. Эти жидкости легко смешиваются с водой. Токсичность гликолей убывает с увеличением молярной массы. Повысить стойкость антибиотиков, стероидных гормонов, чрезвычайно чувствительных к реакциям гидролитического разложения, возможно, используя смесь 10% этанола, 30-40% воды с ПЭГ. На полиэтиленгликоле готовят стерильные растворы солей гидрокортизона, эритромицина.

Глицерин - прозрачная вязкая жидкость с высокой температурой кипения, сладкого вкуса, без запаха. Во всех соотношениях смешивается с водой и спиртом. Глицерин поглощает влагу из воздуха (до 40 % по массе). При смешении с водой выделяется тепло и наблюдается контракция (уменьшение объёма). Глицерин для инъекций используют в концентрациях 2-50 %. Глицерин (2,25 – 2,5 %) входит в состав жировых эмульсий для парентерального питания в качестве изотонической добавки.

Сложные эфиры

Обладают небольшой вязкостью, хорошо растворяют ряд лекарственных веществ.

Этилолеат - (ЭО) светло - желтая маслянистая жидкость с резким запахом, нерастворимая в воде, хорошо смешивается с жирными маслами, эфиром, спиртом. По рекомендации Международной фармакопеи применяется как растворитель для тестостерона пропионата, эстрадиола монобензоата, менадиола, дезоксикортикостерона ацетата. Кафедрой фармакологии СибГМУ этилолеат предложен в качестве растворителя для камфоры рацемической. ЭО не обладает тератогенным и канцерогенными свойствами при отдаленных последствиях. По сравнению с растительными маслами обладает большей растворяющей способностью, быстрее всасывается в ткани при внутримышечном введении, обеспечивая быстрое поступление растворенного в нем лекарственного вещества. Часто используют с добавлением 2-3 % бензилового спирта.

Бензилбензоат (ББ) - М.м. 212,25 - прозрачная, бесцветная жидкость, маслянистая, смешивается со спиртом, хлороформом, эфиром, жирными маслами. Обладает депрессивным действием на организм, что ограничивает его применение. ГФ-Х разрешает применять его при производстве раствора

прогестерона в масле 1 % или 2,5 % для инъекций (Ст. 553). Например, при изготовлении раствора оксипрогестерона карбоната 12,5 % и раствора прогестерона 2,5 % в маслах добавляют 30 % и 20 % (объемных) ББ соответственно.

Изопропилмиристан - маслянистая жидкость, хорошо смешивается с маслами, не смешивается с водой. Применяется как соразтворитель в производстве масляных растворов лекарственных веществ, нерастворимых в воде.

Амиды

Амиды применяются реже остальных групп растворителей.

N - метилацетамид - твердое, растворимое в воде вещество с температурой плавления 26-28 °С. Чаще применяют 50 % растворы N - метилацетамида при получении инъекционных барбитуратов.

N, N - диметилацетамид – Мм 87,12 – бесцветная, гигроскопичная жидкость нейтральной реакции, смешивается в любых соотношениях с водой, спиртом, хорошо растворяется в органических растворителях и минеральных маслах. Применяется в виде 50 % водного раствора антибиотиков и барбитуратов для инъекций.

N - β -гидроксиэтиллактамид - бесцветная, прозрачная, сиропообразной консистенции жидкость, хорошо смешивается с водой. Применяется в виде 50 % водного раствора при получении инъекционных растворов барбитуратов и антибиотиков.

Гетероциклические соединения - оксимазон

Оксимазон - прозрачная жидкость применяется в виде 10 % и 20 % водных растворов. Хорошо растворим в этаноле, хлороформе, ацетоне, метилхлориде.

Сульфоксиды - Димексид (диметилсульфоксид - ДМСО)

Димексид - Мм 78,13 - бесцветная, густоватая жидкость, гигроскопичная, с легким запахом. Неограниченно смешивается с водой, этанолом. Лекарственные вещества хорошо растворяются в ДМСО (например, ацетилсалициловая кислота растворяется свыше 100%). Лечебные свойства ДМСО связаны с его отличными проводниковыми возможностями. ДМСО может транспортировать эндогенные и лекарственные вещества в ткани организма, усиливая их действие. Неэффективно растворять в ДМСО лекарственные вещества, нерастворимые в воде или липидах. При подкожном введении такого раствора ДМСО всасывается в кровь, а кристаллики лекарственного вещества остаются в подкожной клетчатке. В США разрешено испытание внутривенного введения ДМСО в клинике при тромбоэмболических заболеваниях. ДМСО благоприятно влияет на систолическое артериальное давление, внутричерепное давление и поддерживающее перфузионное давление.

Растительные масла

Растительные масла начали применять в качестве неводных растворителей около ста лет тому назад. Длительность применения растительных масел в качестве растворителей для инъекций позволила найти достаточно эффективные и надежные методы очистки, хранения, стерилизации, а также изучить их фармакологические свойства. Масла применяют для внутримышечных или подкожных инъекций. В последние годы ряд авторов предлагают ультраэмульсии растительных масел для парентерального питания. Растворимость некоторых веществ увеличивают добавлением соразтворителей (бензилбензоат, бензиловый спирт и другие). В тех случаях, когда вещество растворяется только в масле или последнее является стабилизирующим агентом лекарства, применение масел оправдано. ГФ-ХI предписывает использовать для изготовления инъекционных растворов миндальное, персиковое, оливковое масла. Масла для инъекций должны быть хорошо обезвожены, не содержать минеральных примесей, белка. Их кислотное число не должно превышать 2,5. Масла, содержащие избыток свободных жирных кислот, подвергают нейтрализации. Масла имеют ряд недостатков: высокую вязкость, наличие твердых глицеридов пальмитиновой и стеариновой кислот, приводящих к образованию осадков при пониженных температурах. Все масла до изготовления из них растворов необходимо стерилизовать в паровом стерилизаторе при 120 °С в течение 2 часов. В масляной среде микроорганизмы и споры погибают не так быстро, как в воде или парах воды.

Таблица 25.

Характеристика растительных масел для инъекций

Название масла	Кислотное число	Йодное число	Число омыления	Плотность	Вязкость при 37 °С, спз
Миндальное	2,5	93-105	190-195	0,913-0,918	34,9
Персиковое	2,5	96-103	187-195	0,914-0,920	-

Оливковое	0,2	79-88	190-195	0,910-0,915	38,47
Подсолнечное	0,5	125-136	188-194	0,917-0,924	-

Масла применяют для изготовления инъекционных растворов: витаминов, гормонов, камфоры и других.

Для повышения стабильности растворов, изготовленных на неводных растворителях, добавляют антиоксиданты: лецитин, фенил-альфа-нафтиламин, пропилгаллат, производные альфа-токоферола.

ПЛАЗМОЗАМЕНЯЮЩИЕ РАСТВОРЫ

В современной медицине большое внимание уделяется трансфузионной терапии, и весьма актуальной стала проблема плазмозаменяющих растворов, способных повысить эффективность других мероприятий при кровопотере, травматическом, ожоговом и операционных шоках, нарушениях водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния организма.

Название плазмозаменяющий раствор впервые предложил И.Р.Петров.

Плазмозаменяющие растворы - это растворы, которые по составу веществ способны поддерживать жизнедеятельность клеток, органов и не вызывать существенных сдвигов физиологического равновесия в организме.

Классификация плазмозаменяющих растворов **по функциональным свойствам:**

I. *Регуляторы водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия* (растворы Рингера, Рингера-Локка, лактасоль, ацесоль, дисоль, трисоль, хлосоль, квартасоль и другие); *солевые растворы, осмодиуретики* (маннитол, сорбитол).

Осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании.

II. *Гемодинамические (противошоковые) плазмозаменители* (полиглюкин, реополиглюкин, декстран, желатиноль). Предназначены для лечения шока различного происхождения и восстановления нарушений гемодинамики, в том числе микроциркуляции, при использовании аппаратов искусственного кровообращения для разведения крови во время операций и т.д.

III. *Дезинтоксикационные плазмозаменители:*

- на основе низкомолекулярного поливинилпирролидона - гемодез.

- на основе низкомолекулярного поливинилового спирта - полидез.

Способствуют выведению токсинов при интоксикациях различной этиологии.

IV. *Препараты для парентерального питания:*

- *белковые гидролизаты* (гидролизин, аминокептид);

- *растворы аминокислот* (полиамин). Служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям.

- *жировые эмульсии* (венолипид, интралипид, эмульсан, липофундин, липидин). Они являются богатым источником энергии, высококалорийны, содержат полиненасыщенные жирные кислоты, осмотически неактивны, обладают малой степенью выведения субстрата с мочой и фекалиями.

V. *Эмульсии для кровезамещения с функцией переноса кислорода* (флуосол-ДА, перфторан, оксиферол, адамантеч, монтанокс, искусственные эритроциты). Предназначены для восстановления дыхательной функции крови.

VI. *Плазмозаменители комплексного действия.* Обладают широким спектром действия, могут включать несколько групп плазмозаменяющих растворов.

А.Н.Филатов и Ф.Б.Баллюзек (1972 г) подразделили плазмозаменяющие растворы **по физико-химическим признакам:**

- *кристаллоиды (солевые растворы:* лактосол, раствор Рингера, раствор натрия хлорида 0,9%; *углеводы и спирты:* раствор глюкозы, маннитол, сорбитол);

- *коллоиды (полисахара и полиспирты:* полиглюкин, реополиглюкин, полидез; *синтетические полимеры* - гемодез; *биополимеры* - желатиноль);

- *белки* (альбумин, протеин, эригем);

- *комплексные сложные растворы* (перфузионные коктейли, универсальный трансфузиат).

Требования, предъявляемые к плазмозаменяющим растворам:

1. Плазмозаменители должны быть *стерильны, нетоксичны, апирогенны, стабильны* при длительном хранении.
2. Должны быть *не анафилактогенными* и не вызывать сенсibilизации организма при повторных введениях.

3. Должны полностью *выводиться из организма*, не нарушая функций органов, или метаболизироваться ферментными системами.
4. Должно соблюдаться физиологическое соответствие между составом жидкости организма и инъекционной жидкостью, которая должна быть *изотонична, изоионична и изогидрична*.
5. *Вязкость*. Для обеспечения вязкости необходимо вводить человеческую кровь, гетерогенные белки, высокомолекулярные соединения растительного происхождения, синтетические высокополимеры. Декстран и поливинилпирролидон обеспечивают вязкость плазмозамещающих растворов, которые используют в качестве противошоковых и дезинтоксикационных средств.
6. Выдерживать *стерилизацию автоклавированием*.

Изотония - соответствие осмотического давления вводимого раствора осмотическому давлению жидкостей организма (крови, плазмы, лимфы, слёзной жидкости и др.). Осмотическое давление плазмы крови и слёзной жидкости организме в норме - 7,4 атм ($72,82 \cdot 10^{-4}$ Па). Если раствор при введении будет иметь другое осмотическое давление сыворотки, возникает резко выраженное чувство боли. Концентрация и осмотическое давление различных жидкостей в организме поддерживаются действием так называемых осморегуляторов.

При введении гипертонических растворов эритроциты теряют свою форму, сморщиваются, наступает *плазмолиз*. Гипертонические растворы используются для снятия отёков. Гипертонические растворы натрия хлорида 3%, 5%, 10% применяют для оттока гноя при лечении гнойных ран. Гипертонические растворы могут оказывать противомикробное действие.

При введении гипотонического раствора жидкость проникает внутрь эритроцита, который разбухает и разрывается - наступает *гемолиз*. Инеродное тело погибшего эритроцита или клетки вызывает закупорку капилляров, а затем паралич отдельных органов или смерть. Гипотонические растворы вводят в небольшом количестве, но лучше всего прописать изотонические растворы.

Поэтому провизор-технолог должен уметь рассчитывать изотоническую концентрацию.

Существует несколько способов расчёта изотонических концентраций: метод, основанный на законе Вант-Гоффа или уравнении Менделеева-Клапейрона; метод, основанный на законе Рауля (по криоскопическим константам); метод с использованием изотонических эквивалентов по натрию хлориду.

Для изотонирования растворов ГФ рекомендует использовать изотонический эквивалент лекарственного вещества по натрию хлориду.

Изотонический эквивалент (Е) по натрию хлориду показывает количество натрия хлорида, создающее в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1 г лекарственного вещества.

Изотонические эквиваленты по натрию хлорида и депрессии температур замерзания 1% растворов лекарственных веществ представлены в таблице 30.

Например, 1 г глюкозы безводной по своему осмотическому эффекту эквивалентен 0,18 г натрия хлорида. Это означает, что 0,18 г натрия хлорида и 1,0 г глюкозы безводной создают одинаковое осмотическое давление и в равных условиях изотонируют одинаковые объёмы водного раствора. Зная эквиваленты по натрию хлориду, можно изотонировать любые растворы, а также определять изотоническую концентрацию. Расчёты изотонических концентраций представлены в ситуационных задачах № 27-29.

Изоиония - раствор должен иметь определённую концентрацию, состав и соотношение ионов жизненно важных веществ в таком соотношении, в котором они находятся в плазме крови (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , PO_4^{3-} и др.). В крови содержится более 40 элементов, выполняющих важную физиологическую роль.

Изогидрия - раствор, в котором pH соответствует pH плазмы крови или других жидкостей организма, в которые вводят этот раствор.

Концентрация водородных ионов в разных жидкостях организма различна:

- кровяная сыворотка имеет pH 7,34-7,36;
- спинномозговая жидкость pH 7,71-7,85.

ГФ рекомендует добавлять различные стабилизаторы в приготовляемый раствор.

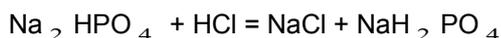
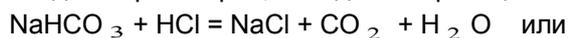
Для поддержания определённого значения pH, равного значению pH плазмы крови, используют:

1. Карбонатную систему ($\text{NaHCO}_3 + \text{CO}_2$).
2. Фосфатную систему ($\text{Na}_2\text{HPO}_3 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$).
3. Белковые системы амфолитов.

Для сохранения нейтральной реакции добавляют одно- и двузамещённые фосфаты, для кислой - смесь слабой кислоты со своей солью, например, уксусную кислоту и натрия ацетат.

Часто добавляют фосфаты и гидрокарбонаты, которыми в организме регулируется определённое значение pH. Например, в организм попадает кислота, которая вступает в реакцию с натрием гидрокарбонатом (буфер) и образуется натрий хлорид, вода и углерода диоксид. Кислая среда исчезает в результате образования соли, являющейся составной частью кровяной сыворотки, а углерода диоксид легко выводится из организма.

Если в крови образуется небольшое количество кислоты, то значение рН почти не изменяется при введении растворов, вследствие реакции:



Углерода диоксид улучшает дыхание и кровообращение за счёт возбуждения дыхательных и сосудодвигательных центров.

Таким образом, **плазмозаменяющими растворами называют такие растворы, которые по своему осмотическому давлению, ионному составу и значению рН близки к плазме крови.**

I группа - Регуляторы водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия

К этой группе принадлежат растворы Рингера, Рингера-Локка, ацесоль, дисоль, трисоль, квартасоль, хлосоль, лактасол, и др., а также осмодиуретики (маннитол, сорбитол). Эти растворы применяют при лечении больных острыми желудочно-кишечными инфекциями, сопровождающимися обезвоживанием, интоксикацией, ацидозом, дефицитом электролитов крови. В таблице 26 приведены составы, наиболее часто применяющихся плазмозамещающих жидкостей.

Таблица 26.

Составы плазмозамещающих жидкостей

Название раствора	Содержание входящих в раствор солей											Прочие добавки
	Натрия хлорид	Калия хлорид	Натрия гидрокарбонат	Калия ацетат	Кальция хлорид	Магния хлорид	Магния сульфат	Натрия лактат	Натрия фосфат	Натрия гидрофосфат	Глюкоза	
Раствор Рингера	9,0	0,2	0,2	-	0,2	-	----	-	-	-	-	-
Раствор Рингера—Локка	9,0	0,2	0,2	-	0,2	-	-	-	-	-	1,0	-
Раствор Тироде	8,0	0,2	1,0	-	0,2	0,1	-	-	0,05	-	1,0	-
Солевой инфузин ЦОЛИПК ¹	8,0	0,2	0,8	-	0,25	-	0,05	-	0,13	-----	-	СО ₂ до рН 6,0-6,4
Жидкость ЛИПК ²	15,0	0,2	0,1	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-
Раствор Атцлера—Лемана	8,0	0,2	1,2	-	0,2	0,1	-	-	-	-	-	0,7 г гуммиарабика
Жидкость Петрова	15,0	0,2	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	10 % крови
Серо-трансфузин ЦОЛИПК	7,5	0,2	-	-	-	0,1	-	-	0,05	0,476	10,0	при применении смешивают с человеческой сывороткой в пропорции 4:1-
Ацесоль	5,0	1,0	-	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Дисоль	6,0	-	-	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Квартасоль	4,75	1,5	1,0	2,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Лактасол	6,2	0,3	0,3	-	0,16	0,1	-	3,36	-	-	-	-
Трисоль	6,0	1,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Хлосоль	4,75	1,5	-	3,6	-	-	-	-	-	-	-	-

1 - Солевой инфузин ЦОЛИПК предложен Центральным ордена Ленина институтом переливания крови (И. А. Федоров и П. С. Васильев).

2 - ЛИПК — Ленинградский институт переливания крови (И. Р. Петров и А. М. Филатов).

Для терапии лёгкого ожогового шока и кровопотерь рекомендуется **лактасол**, способный нормализовать кислотно-щелочное равновесие в организме. Состав его представлен также в таблице 26. Принципиальным отличием лактосола от других солевых растворов является то, что он содержит носитель резервной щёлочности - натрия лактат. Натрия лактат обладает буферными свойствами, так как в организме метаболизирует в гидрокарбонат. Высокая терапевтическая активность лактосола объясняется коррекцией кислотно-щелочного равновесия крови, наряду с компенсацией нарушений водно-электролитного баланса.

Лактасол свободно проникает через капиллярную мембрану в межклеточное пространство. Дефицит объёма циркулирующей крови восполняется препаратом не более, чем на 30% введённого количества. Срок годности 2 года. При транспортировке допускается замораживание раствора.

В практике инфузионной терапии важная роль принадлежит **осмодиуретикам**: маннитолу и сорбитолу.

Раствор маннита 15% относится к группе шестиатомных сахаров (спиртов, поэтому маннитол). Представляет собой гипертонический раствор маннита в изотоническом растворе натрия хлорида. Сильный диуретик, применяется для предупреждения и лечения острой почечной недостаточности при ранениях, травмах, ожогах, хирургических вмешательствах. Обладает дезинтоксикационными и дегидрационными свойствами. Выпускается в виде лиофилизированного порошка по 30 г, упакованного в бутылку ёмкостью 500 мл, и в виде 15% раствора по 400 или 500 мл в бутылке.

Одно из ведущих мест отдано сорбиту в качестве эффективного осмодиуретика. **Сорбит для инъекций** выпускается: в виде лиофилизированного порошка по 10,0; 30,0 или 90,0 г, упакованных во флаконы ёмкостью 50; 100; 250 мл и в бутылки ёмкостью 500 мл. Вторая упаковка - 20% раствор сорбита для инъекций в бутылках по 500 мл. Срок годности 2 года. Применяется в качестве источника углеводов при сахарном диабете, во всех фазах ожогового и травматического шока (внутривенно по 1-2 г на кг массы тела). Сорбит усиливает выделение почками воды, ионов хлора, потенцирует действие мочегонных препаратов. Повышает антитоксическую функцию печени, увеличивает содержание гликогена в печени и образование эндогенного холина.

Инъекции сорбита повышают артериальное давление, увеличивают минутный объём сердца.

II группа - Гемодинамические (противошоковые) плазмозаменители

Противошоковые растворы представлены:

1 - препаратами декстрана:

- **среднемолекулярного** - полиглюкин, макродекс, интрадекс, декстран;

- **низкомолекулярного** - реополиглюкин.

2 - препаратами желатина - желатиноль, геможель, плазможель.

При потере 10% крови вступают в действие компенсаторные механизмы. Человек может компенсировать 30% потери крови, то есть 1,5 л (шок III степени). Если кровопотеря наблюдается больше, то начинают действовать патологические процессы, которые приводят к замедлению кровотока и увеличению вязкости крови в 10-20 раз. При этом наблюдается гипоксия тканей. Требуется срочное введение противошоковых плазмозаменителей, лучшими из которых являются препараты декстрана.

Полиглюкин - стерильный 6 % раствор среднемолекулярной фракции частично гидролизованного декстрана с Мм 50-70 тысяч в изотоническом растворе натрия хлорида. Синтезирован в 1954 году в Центральном институте гематологии и переливания крови из сахарозы с помощью штамма СФ-4. Полиглюкин рекомендуют применять с профилактической и лечебной целью при шоке различной этиологии (посттравматическом, послеоперационном, ожоговом; возникшем в результате интоксикации или сепсисе и др.), острой кровопотере. Вводят внутривенно, иногда внутриартериально, струйно, а затем капельно. Скорость введения определяется состоянием больного. В один приём можно вводить до 2 л полиглюкина. Циркулирует в крови до 3 суток.

Выпускают полиглюкин в бутылках из нейтрального стекла. Хранят при температуре от - 10 °С до + 20 °С. Срок годности 5 лет.

Реополиглюкин - стерильный 10% раствор низкомолекулярной фракции декстрана, Мм 30-40 тысяч. По сравнению с полиглюкином улучшает реологические свойства крови (уменьшает вязкость крови, предупреждает агрегацию эритроцитов или способствует их дезагрегации, увеличивает кровоток в тканях), что имеет значение для борьбы с шоком. Оказывает хорошее гемодинамическое действие. Основное количество реополиглюкина выводится в течение 8-12 часов. Циркулирует в крови до 3 суток.

Применяют реополиглюкин при шоке, нарушениях артериального и венозного кровообращения, для дезинтоксикации при ожогах. Реополиглюкин с глюкозой назначают в случае понижения функциональной способности почек, нельзя использовать для лечения больных диабетом. Реополиглюкин с глюкозой выпускают во флаконах по 50, 100, 200 мл и в бутылках по 400 мл. Срок годности 6 лет.

Второй лекарственной формой реополиглюкина является раствор декстрана в 0,9% растворе натрия хлорида. Хранят при температуре от + 10 °С до + 25 °С. Срок годности 4 года, после чего проводят переконтроль и, в случае соответствия установленным требованиям, используют в течение года.

Препараты на основе желатина. Механизм действия препаратов желатина и их эффективность зависят от величины Мм и фракционного состава. **Желатиноль** - 8% раствор частично гидролизованного желатина в изотоническом растворе натрия хлорида. Это прозрачный коллоидный раствор янтарного цвета, сильно вспенивающийся при взбалтывании. Изготавливают путём тепловой обработки желатина и добавления янтарного ангидрида и натрия хлорида, стерилизуют фильтрацией. Содержит пептиды с Мм 5-100 тысяч. Препарат не имеет свободных аминокислот. По эффективности уступает полиглюкину при лечении тяжёлого шока, так как низкомолекулярные фракции быстро покидают сосудистое русло. Одноразовая доза до 2 л.

Желатиноль применяют при лечении геморрагического, операционного и травматического шока I и II степеней, при ожогах с целью дезинтоксикации. Выпускают в бутылках по 450 мл, хранят при температуре от + 4 °С до + 6 °С. Срок годности 3 года.

III группа - Дезинтоксикационные плазмозаменители

Многие заболевания и патологические состояния сопровождаются интоксикацией организма (отравления различными ядами, инфекционные заболевания, ожоги, острая почечная и печёночная недостаточность). В качестве дезинтоксикационных плазмозаменителей используют растворы низкомолекулярного поливинилпирролидона и низкомолекулярный поливиниловый спирт.

Гемодез - водно-солевой 6% раствор низкомолекулярного поливинилпирролидона, Мм 12600 ± 2700. Состоит из низкомолекулярного поливинилпирролидона - 60,0 г, натрия хлорида - 5,5 г, калия хлорида - 0,42 г, кальция хлорида - 0,50 г, магния хлорида - 0,005 г, натрия гидрокарбоната - 0,23 г, воды для инъекций до 1 л.

Применяют для лечения интоксикаций, возникающих при самых различных заболеваниях и патологических состояниях; при отравлениях эндогенными и экзогенными ядами, токсикоинфекциях, ожогах, острой почечной и печёночной недостаточности и др. Механизм действия гемодеза основан на способности низкомолекулярного поливинилпирролидона связывать и выводить токсины. Кроме того, гемодез обладает и диуретической активностью, что усиливает его дезинтоксикационный эффект.

Вводят внутривенно капельно по 300-500 мл на один приём. Хранят при температуре от 0 °С до + 20 °С, однако повторное замораживание до - 45 °С не влияет на качество препарата. Основной срок годности - 5 лет, дополнительный - 1 год.

Полидес - 3% раствор низкомолекулярного поливинилового спирта в изотоническом растворе натрия хлорида. Мм 10000 ± 2000. Разработан в институте гематологии и переливания крови (г. Санкт-Петербург). По фармакологическим свойствам и механизму действия полидес близок к гемодезу. Выводится из организма почками в течение 1 суток после введения.

Применяют полидес при интоксикациях различного происхождения (ожоговая токсемия, перитонит, непрохождение кишечника, поражения печени и т.д.). Вводят капельно, внутривенно по 250-500 мл в течение 3-5 дней. Возможно, вводить в комбинации с препаратами для парентерального питания (гидролизаты белков, растворы глюкозы и др.).

Выпускают во флаконах 100, 250 мл и бутылках по 450 мл. Хранят при температуре не ниже + 10 °С, заморозание препарата не допускается.

IV группа - Препараты для парентерального питания

Под парентеральным питанием понимают длительное (до нескольких месяцев) применение питательных растворов, вводимых внутривенно, подкожно, внутривентриально, внутрикостно, то есть когда приём пищи естественным путём невозможен или ограничен. Препараты для парентерального питания по Н.Ф.Кошелеву можно подразделить на средства, доставляющие части питания:

- 1 - энергетическую;
- 2 - солевую
- 3 - витаминную.

К белковым гидролизатам принадлежат раствор гидролизина и гидролизат казеина.

Раствор гидролизина получают кислотным гидролизом белков крови крупного рогатого скота. Содержит смесь L- аминокислот, в том числе около 2,7% незаменимых и около 1,7% заменимых, простейшие пептиды и глюкозу. Основным показателем качества является содержание общего и аминного азота, а также наиболее легко разлагающейся аминокислоты - триптофана. В 100 мл препарата должно быть не менее 15 мг триптофана.

Применяют раствор гидролизина при заболеваниях, сопровождающихся белковой недостаточностью, при необходимости усиленного белкового питания, а также когда энтеральное питание невозможно. Раствор вводят только капельно (внутривенно, подкожно, через зонд в желудок или тонкий кишечник) по 800-1500 мл в сутки.

Противопоказан при острых нарушениях гемодинамики (шок, массивная кровопотеря). Выпускают в бутылках по 450 мл, хранят при температуре от + 4 °С до + 20 °С. Срок годности 5 лет.

Гидролизат казеина - продукт кислотного гидролиза белка и казеина, представляет раствор L - аминокислот, простейших пептидов и комплекса неорганических солей в физиологических концентрациях. Содержит около 3,2 -3,3% незаменимых аминокислот и заменимых - 2,2-2,3 %, триптофана не менее 15 мг в 100 мл.

Показания и противопоказания как у гидролизина.

Аминопептид и аминокровин являются также продуктами гидролиза белков крови.

Аминопептид - 6-9 % раствор аминокислот и простейших пептидов. Создан в ВМА им. С.М.Кирова. Отличие от других гидролизатов: получают путём ферментативного гидролиза белков цельной крови крупного рогатого скота, фибриновых сгустков или сухого альбумина. В качестве гидролизующего агента использованы ферменты поджелудочной железы свиньи. Выпускают в бутылках по 450 мл. Показания к применению, что и у других белковых гидролизатов.

Аминокровин - гидролизат донорской крови, представляет собой 10,5%-ный раствор L -аминокислот и простейших пептидов в 5% растворе глюкозы. Его получают на станциях переливания крови, подвергая гидролизу сгустки гомогенной крови и эритроцитарной массы, оставшихся после заготовки плазмы, цельной и плацентарной крови, хлороводородной кислотой. К приготовленному раствору

свободных аминокислот и пептидов (после очистки и деминерализации с помощью анионита) добавляют глюкозу до 5% содержания. Разливают в бутылки по 400 мл, закупоривают пробкой под обкатку и стерилизуют при 105 °С - 30 минут. Срок годности 3 года, хранят при температуре от + 4 °С до + 6 °С.

Восполнять азотистые потери возможно, вводя в организм растворы синтетических смесей кристаллических аминокислот. К таковым относится **полиамин**. Полиамин - искусственная смесь синтетических аминокислот. Достоинством искусственных смесей является отсутствие каких-либо токсических примесей, прежде всего аммиака. Возможно, варьировать аминокислотный состав препарата. К сожалению, закупаем аминокислотные смеси в Японии, что стоит дорого. Необходимо ускорить создание отечественных аминокислот. Технология получения полиамина состоит в последовательном растворении исходных ингредиентов в апирогенной воде, фильтрации, розливе в сосуды в токе инертного газа. Закупоривают под обкатку и стерилизуют при 102 °С - 45 минут. Выпускают во флаконах по 100, 200 мл и в бутылках по 400 мл. Вводят внутривенно капельно. Хранят и транспортируют препарат при температуре от - 10 °С до + 30 °С, срок хранения 2 года.

Таблица 27.

Препараты для парентерального питания - белковые гидролизаты и раствор кристаллических аминокислот

Ингредиенты	Раствор гидролизина	Гидролизат казеина	Аминопептид	Аминокровин	Полиамин
Аланин	4,1	1,3	1,6 - 2,2	6,0	6,4
Аргинин	1,9	1,4	1,3 - 1,5	2,5	6,4 ()
Аспарагиновая кислота	3,0	1,5	1,0 - 1,4	3,5	-
Валин	4,4	2,5	1,9 - 2,4	5,3	4,9
Гистидин	3,3	1,1	1,2 - 1,6	5,0	3,2()
Глутаминовая кислота	2,7	7,7	0,38 - 0,6	3,5	-
Глицин	2,0	0,8	0,4 - 0,56	3,4	8,0
Изолейцин	0,3	2,0	3,3 - 3,6	0,2	4,4
Лейцин	5,4	4,1	2,6 - 2,9	6,5	9,8
Лизин	5,5	3,7	0,8 - 1,1	7,2	11,5 ()
Метионин	0,8	1,1	0,74 - 3,9	0,5	5,7
Пролин	1,7	4,6	1,4 - 2,4	2,6	6,4
Серин	2,4	2,3	0,25 - 1,1	2,2	-
Тирозин	1,0	1,5	1,6 - 1,8	1,3	-
Триптофан	0,2	0,2	1,2 - 1,9	0,2	1,44
Фенилаланин	2,6	2,0	1,5 - 2,2	3,5	7,0
Пептиды	30,7	35,0	12,0 - 31,0	50,0	-
Треонин	2,0	1,6	-	1,7	4,3
Глюкоза	20,0	-	-	50,0	-
Д - сорбит	-	-	-	-	50,0
Натрия хлорид	-	5,5	-	-	-
Кальция хлорид	-	0,4	-	-	-
Калия хлорид	-	0,4	-	-	-
Магния хлорид	-	0,005	-	-	-
Вода для инъекций	До 1 л	До 1 л	До 1 л	До 1 л	До 1 л
рН раствора	6,4 - 7,4	5,7 - 6,7	5,7 - 6,7	6,4 - 7,4	6,0 - 7,2

Жировые эмульсии для парентерального питания впервые разработаны в 1950 году. Обеспечивают организм не только высокой энергией, но и незаменимыми аминокислотами. Жировые эмульсии не вызывают изменения свёртывающей системы крови, кислотно-щелочного равновесия, показателей периферической крови. Обладают белоксберегающим эффектом. Противопоказания: патологическое увеличение уровня жиров в крови, а также изменения свёртывающей системы крови. Эмульсии в качестве дисперсной фазы содержат очищенные растительные масла (соевое, подсолнечное и др.). Растительные жиры и фосфолипиды содержат незаменимые жирные полиненасыщенные кислоты (линолевую, линоленовую, арахидиновую), составляющие мембранные липиды и относящиеся к простагландинам. Дисперсионная среда - вода для инъекций. Глицерин вводят в состав эмульсии как

изоосмотическую добавку, иногда для этих целей применяют ксилит, сорбит. В качестве эмульгаторов используют фосфолипиды, выделенные из яичного желтка, мозга крупного рогатого скота, сои, подсолнечника и содержащие полезные для организма фосфорсодержащие энергетические соединения. Эмульгатор не должен содержать веществ с высокой гемолитической активностью. Состав эмульгатора подбирается в зависимости от состава эмульсии и концентрации нейтральных липидов, содержащих фосфатидилхолин, сфингомиелин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин. Эмульсии доводят до pH 6,0 - 9,0 натрия гидрокарбонатом. Получают эмульсии для парентерального питания (размер частиц не более 0,8 - 1 мкм) с помощью методов механического и ультразвукового диспергирования.

Для стерилизации используют как термическую обработку, которая снижает стабильность жировых эмульсий при хранении, так и ультрафильтрацию через мембранные фильтры с разным размером пор от 10 мкм до 0,2 мкм. Состав жировых эмульсий для парентерального питания представлен в таблице 28.

Таблица 28.

Состав жировых эмульсий для парентерального питания типа м/в

Наименование	Масло очищенное, % по массе	Эмульгатор, % по массе	Глицерин, % по массе	Стабильность, %
1. Венолипид Япония	Соевое 10,0	Яичные фосфолипиды 1,2	2,5	94,0
2. Интралипид Швеция	Соевое 20,0	Яичный лецитин 1,2	2,5	58,0
3. Липофундин Финляндия	Соевое 20,0	Соевые или яичные фосфолипиды 1,5	2,5	54,0
4. Эмульсан Е 20 Финляндия	Соевое 20,0	Яичный лецитин 1,2	2,25	-
5. Липидин Украина	Подсолнечное 20,0	Растительный фосфатидилхолин 1,0	2,5	54,0

Оценку качества эмульсий для парентерального питания проводят: визуально, размер микрочастиц масла в эмульсии проверяют с помощью иммерсионного микроскопа, контролируют стерильность, апиrogenность, pH эмульсии, общую токсичность.

V группа - Эмульсии с функцией переноса кислорода

Понятно стремление исследователей смоделировать на плазмозаменителях важнейшую функцию крови: транспорт кислорода в организме. В настоящее время искусственные переносчики кислорода синтезированы на основе эмульсий фторуглеродов. В природе они не существуют, их получают путём замещения атомов водорода в молекуле углеводородов на атомы фтора. Преимущества этих соединений: инертны, устойчивы к окислению и действию агрессивных сред, мало токсичны. С водой не смешиваются, растворяют до 7 % кислорода. Являясь веществами, нерастворимыми в воде, при введении в кровеносное русло могут вызвать эмболию сосудов. Чтобы избежать этого грозного осложнения, изготавливают 10 - 20 % водные эмульсии этих соединений с размером частиц 0,05 - 0,2 мкм, используя ультразвук. Эмульсии неустойчивы. В качестве эмульгаторов используют фосфолипиды яичного желтка (спиртовой раствор липида, содержащий 18-21% фосфатидилэтаноламина, 15-18% холестерина и 47-55% фосфатидилхолина) и фосфолипиды растительных масел, а также синтетические эмульгаторы: плюроник Ф-68, проксанол П-268 и другие. Требования к эмульгаторам: безвредны, апиrogenны, негемолитичны, синтетические эмульгаторы при определённых концентрациях могут осаждать белки плазмы. Эмульсии фторуглеродов не обладают достаточным коллоидно-осмотическим давлением. В организм животных пытались вводить эмульсии фторуглеродов в смеси с раствором гемодинамического действия (реополиглюкин, желатиноль, альбумин) и электролиты с глюкозой, при этом получены обнадеживающие результаты.

В настоящее время созданы фторуглеродные плазмозаменители: «флюосол-ДА-20» (Япония), «оксиферол» (фирма «Дюпон»), «адамантеч» (США), «монтанокс» (Франция), «перфторан» и «перфукол» (Россия). В таблице 30 представлены сравнительные параметры «флюосол-ДА-20» и «перфторана». Перфторуглеродные эмульсии по кислородной ёмкости уступают донорской крови. Кислородная ёмкость крови соответствует 20 объёмных процентов, эмульсии - порядка 7. Другие плазмозаменители (полиглюкин, желатиноль, лактосол, в том числе и плазма крови) имеют кислородную ёмкость около 2 %. Эффективность газообмена зависит от размера (шарик перфторуглерода в эмульсии 0,1 мкм, а средний диаметр эритроцита 7-8 мкм - рисунок 8). В центре рисунка 8 - гантелевидный профиль эритроцита, вокруг него - капельки перфторуглерода; рисунок сделан на основе электронно-микроскопических снимков, полученных с использованием криоскальвания.

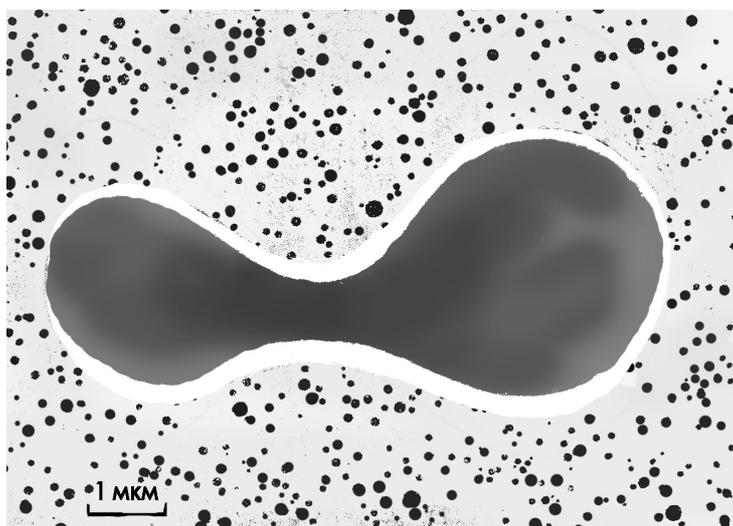


Рис. 8. Соотношение размера эритроцита и капелек эмульсии перфторуглеродов

С учётом разности массы гемоглобина и перфторуглерода и способа отдачи кислорода появляется разность поверхностей, по которым идёт газообмен. Способ отдачи кислорода у них различен: у гемоглобина - химическое связывание, у перфторуглеродов - физическое растворение. При внутривенном введении «перфторана» - при массивных кровопотерях до 80% - больного необходимо содержать в первые двое-трое суток в атмосфере кислорода с давлением кислорода 300÷500 мм. рт. ст.

Оценку качества эмульсий перфторорганических соединений проводят ультразвуковым методом анализа, измеряя средний размер капель эмульсий от 0,5 мкм до 500 и 100 нм ($\pm 10\%$ ошибка).

В качестве переносчиков кислорода пробовали использовать **хелатные соединения**: кобальтгистидин, ацетат-железо-индиго и другие. В водных средах эти соединения необратимо окисляются и не могут многократно присоединять кислород.

Третьим направлением являются попытки **микрокапсулировать гемоглобин в липосомы** и разные полимерные капсулы с целью создания искусственных эритроцитов.

Таблица 29.

**Сравнительная характеристика фторуглеродных кровезаменителей
«флюосол - ДА - 20» («Грин кросс корпорейшн, Япония») и
«перфторан» (Институт биофизики АН СССР - ИНЭОС АН СССР, Пущино)**

Параметры	Флюосол - ДА - 20	Перфторан
Виды используемых перфторорганических соединений (ПФОС)	Перфтордекалин (ПФД) Перфтортрипропиламин (ПФТПА)	Перфтордекалин (ПФД) Перфторпараметилциклогексилпиперидин (ПМЦП)
Содержание видов ПФОС	ПФД - 7 частей ПФТПА - 3 части	ПФД - 2 частей ПМЦП - 1 часть
Кислородная ёмкость	7 об.%	7 об.%
Вязкость относительно воды	3	2,3
Сохранность без замораживания при 4 ÷ 8 °С	До 24 часов	30 - 40 суток
Период полувыведения из органов при дозе 50 мл/кг	30 ÷ 60 дней	60 ÷ 90 дней
Средний размер частиц (мкм)	0,1 - 0,2	0,08 - 0,12
ЛД ₅₀ для ПАВ	10 - 12 г/кг	14 - 16 г/кг
ЛД ₅₀ для препарата	120 мл/кг	Более 140 мл/кг
Тератогенность при 10 мл/кг у суммарной дозы 110 мл/кг	Отсутствует	Отсутствует
Наличие оксиэтилкрахмала	Содержится	Отсутствует, но совместим с ним
Вид лекарственной формы	Несколько фасовок смешивают перед употреблением	Готовая лекарственная форма в 1 флаконе

Водные эмульсии ПФОС представляют сложную смесь, содержащую ПФОС, эмульгатор (синтетический, природный или их смесь), криопротектор (глицерин, сорбит и т.д.) и солевые добавки. Способ применения эмульсий ПФОС - внутривенно.

VI группа - Комплексные (полифункциональные) плазмозаменители

Исследования в области плазмозаменителей создали теоретические предпосылки для разработки полифункциональных препаратов, способных объединить в себе свойства плазмозаменителей разных групп. Успех зависит от удачно подобранного состава.

Последние две группы препаратов находятся в стадии разработки.

Ситуационные задачи

Задача 20

Составить рабочую пропись для получения 25 мл раствора камфоры в оливковом масле 20% для инъекций.

1. Переводят объём в массу:

$$m = 25 \cdot 0,915 = 22,875 \text{ г}$$

2. Камфоры:

$$\begin{array}{r} 20 \text{ --- } 91,5 \\ x \text{ --- } 22,875 \end{array} \quad x = \frac{20 \cdot 22,875}{91,5} = 5,0 \text{ г}$$

3. Масла оливкового:

$$22,88 - 5,0 = 17,88 \text{ г}$$

Рабочая пропись:

Камфоры 5,00 г
Масла оливкового 17,88 г

Задача 21

Составить рабочую пропись для получения 100 ампул вместимостью 2 мл раствора камфоры 20% в оливковом масле. Расходный коэффициент равен 1,1.

1. По объёму раствора необходимо:

$$V = 100 \cdot 2,25 \cdot 1,1 = 247,5 \text{ мл (ГФ X ст. 129)}$$

2. По массе с учётом массо-объёмной концентрации:

$$m = 247,5 \cdot 0,915 = 226,46 \text{ г}$$

3. Камфоры:

$$\begin{array}{r} 20 \text{ --- } 91,5 \\ x \text{ --- } 226,46 \end{array} \quad x = \frac{20 \cdot 226,46}{91,5} = 49,5 \text{ г}$$

4. Масла оливкового: 226,46 - 49,5 = 176,96 г

Рабочая пропись:

Камфоры 49,5 г
Масла оливкового 176,96 г

Задача 22

Составить рабочую пропись для получения 1 л раствора глицерина 10% для инъекций в условиях аптеки.

1. Переводят объём раствора глицерина 10% в массу:

$$m = 1 \cdot 1,0221 = 1,0221 \text{ кг}$$

2. Глицерина 100 %:

$$10 \cdot 1022,1$$

$$x = \frac{10 \cdot 1022,1}{100} = 102,21 \text{ г}$$

Рабочая пропись:

Глицерина высшего сорта в пересчёте на безводный (ФС 42-2204-84) 102,21 г
Натрия хлорида 9,0 г
Воды для инъекций до 1 л

Задача 23

Какова технология и сроки годности раствора глицерина 10% для инъекций, изготовленного в условиях аптеки?

Ответ: Раствор готовят в асептических условиях массо-объёмным методом: Отвешивают 102,21 г глицерина 100% и смешивают его с 750 мл воды для инъекций, добавляют 9 г стерильного натрия хлорида, перемешивают до полного растворения и доводят водой для инъекций до требуе-

мого объема - 1 л. В растворе определяют содержание глицерина, натрия хлорида и величину рН. Фильтруют и разливают по 200 мл во флаконы для крови, укупоривают резиновыми пробками и после визуального контроля металлическими колпачками под обкатку. Стерилизуют насыщенным паром под давлением при 120 °С в течение 12 мин (ВФС 42-1501-85). Срок хранения в условиях аптеки в течение 30 суток.

Задача 24

Какие препараты висмута в виде масляных суспензий используют для лечения разных форм сифилиса?

Ответ: Для лечения разных форм сифилиса используют следующие препараты висмута:

Бийохинол (Biiiochinolum) – 8% взвесь йодовисмутата хинина в нейтрализованном персиковом масле;

Бисмоверол (Bismoverolum) – 7% взвесь основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в персиковом или оливковом масле.

Задача 25

Каким водным раствором препарата висмута можно заменить введение бисмоверола или бийохинола? В какой лекарственной форме он выпускается химико-фармацевтической промышленностью?

Ответ: В комбинированной терапии сифилиса применяют стерильный водный раствор пентабисмола 2% (Solutio Pentabismoli 2% pro injectionibus), выпускаемого в ампулах по 2 мл.

Сравнительно с масляными препаратами висмута он быстро всасывается при внутримышечном введении.

Задача 26

Составить рабочую пропись для изготовления 200 мл изотонического раствора новокаина гидрохлорида. Изотонический эквивалент по натрию хлориду 0,18 (таблица 30).

1. Рассчитывают количество новокаина, необходимое для изготовления изотонического раствора:

$$m = \frac{0,52 \cdot V}{\Delta t \cdot 100} = \frac{0,52 \cdot 200}{0,104 \cdot 100} = 10,0 \text{ г}$$

2. По таблице 30 находят, что Е новокаина по натрию хлориду равен 0,18 г, то есть 1 г новокаина и 0,18 г натрия хлорида изотонируют одинаковые объемы водных растворов.

1 г новокаина - 0,18 г натрия хлорида

10,0 г - x

x = 1,8 г натрия хлорида

3. Для изготовления 200 мл изотонического раствора натрия хлорида потребовалось бы 1,8 г натрия хлорида.

Следовательно, раствор изотоничен.

Рабочая пропись:

Новокаина гидрохлорида	10,0 г
Натрия метабисульфит	0,6
Кислоты лимонной	0,04
Натрия хлорида	1,8 г
Воды для инъекций	до 200 мл

Задача 27

Составить рабочую пропись для изготовления 200 мл изотонического раствора новокаина гидрохлорида 2%.

1. Для изготовления 200 мл изотонического раствора натрия хлорида потребовалось бы 1,8 г:

0,9 - 100

x - 200 x = 1,8 г натрия хлорида

2. Прописанные 4,0 г новокаина эквивалентны 0,72 г натрия хлорида:

1,0 г новокаина - 0,18 г натрия хлорида

4,0 г новокаина - x

x = 0,72 г

3. Следовательно, натрия хлорида необходимо взять:

1,8 - 0,72 = 1,08 г натрия хлорида

Рабочая пропись:

Новокаина гидрохлорида	4,0 г
0,1 М раствор nCl	2,4 мл
Натрия хлорида	1,08 г
Воды для инъекций	до 200 мл

Задача 28

Составить рабочую пропись для изготовления 1000 ампул по 2 мл изотонического раствора папаверина гидрохлорида 2%. Расходный коэффициент 1,2.

1. Определяют общий объём раствора:

$$V = 1,2 \cdot 1000 \cdot 2,15 = 2580 \text{ мл}$$

2. Папаверина гидрохлорида потребуется - 51,6 г

$$2 - 100$$

$$x - 2580 \quad x = 51,6 \text{ г}$$

3. Прописанные 51,6 г папаверина эквивалентны 5,16 г натрия хлорида:

$$1 \text{ г папаверина} - 0,1 \text{ г натрия хлорида}$$

$$51,6 \quad - \quad x$$

$$x = 5,16 \text{ г натрия хлорида}$$

4. Для изготовления 2580 мл изотонического раствора понадобилось 23,22 г натрия хлорида:

$$0,9 \text{ г натрия хлорида} - 100 \text{ мл}$$

$$x \quad - \quad 2580 \text{ мл}$$

$$x = 23,22 \text{ г натрия хлорида}$$

5. Следовательно, натрия хлорида необходимо добавить:

$$23,22 - 5,16 = 18,06 \text{ г}$$

Рабочая пропись:

Папаверина гидрохлорида 51,6 г

Натрия хлорида 18,06 г

Воды для инъекций до 2580 мл.

Задача 29

Изотонировать глюкозой безводной 1000 мл инъекционного раствора морфина гидрохлорида 1 %.

Осмотическое давление в водных растворах одного или нескольких веществ (которое равно осмотическому давлению 0,9 %-ного раствора натрия хлорида) выражают следующим уравнением:

$$m_1 E_1 + m_2 E_2 + \dots + m_n E_n + m_x E_x = 0,009 V, \quad \text{откуда}$$

$$m_x = \frac{0,009 V \cdot E_x - (m_1 E_1 + m_2 E_2 + \dots + m_n E_n)}{E_x} \quad (1)$$

где m_x - масса искомого вещества, г;

E_x - изотонический эквивалент по натрия хлориду искомого вещества;

$m_1, m_2 \dots$ - массы прописанных веществ;

$E_1, E_2 \dots$ - изотонические эквиваленты веществ по натрия хлориду;

V - объём раствора.

По формуле (1) определяют количество различных лекарственных или вспомогательных веществ, которые требуется добавить к раствору до изотонии глазных капель, водных инъекций, примочек, полосканий.

$$m_{\text{глюкозы}} \rightarrow = \frac{1}{E_{\text{глюкозы}}} (0,009 \cdot V \cdot m_1 E_1) = \frac{1}{0,18} (0,009 \cdot 1000 \cdot 1 \cdot 0,15) = 41,7 \text{ г}$$

Рисунок 1

Ответ: Для изотонирования 1 л инъекционного раствора морфина гидрохлорида 1 % необходимо добавить 41,7 г глюкозы безводной сорта «Для инъекций».

Задача 30

Изготовить 1 л изотонического раствора «Ацесоль».

1. В состав раствора «Ацесоль» входят (таблица 26):

Натрия хлорид 5,0 г
 Калия хлорид 1,0 г
 Натрия ацетат 2,0 г
 Вода для инъекций до 1,0 л

2. Определить осмотическое давление в инъекционном растворе возможно по формуле:

$$P = \frac{(5 \cdot 1 + 1 \cdot 0,76 + 2 \cdot 0,46) \cdot 7,4100}{0,91000} = 5,49 \text{ атм} \quad (2)$$

Раствор «Ацесоль» гипотоничен.

3. Изготавливают изотонический раствор, сохраняя соотношение солей: натрия хлорид - калия хлорид - натрия ацетат 5:1:2 (или 1:0,2:0,4).

4. Для изготовления изотонического раствора количество веществ, входящих в его пропись, рассчитывают по формуле:

$$m_{1,2,3} = \frac{0,009 \cdot V \cdot m_{1,2,3}}{m_1 \cdot E_1 + m_2 \cdot E_2 + m_3 \cdot E_3} \quad (3)$$

где m - масса искомого вещества, г

m_1 - масса натрия хлорида в растворе «Ацесоль», г

m_2 - масса калия хлорида в растворе «Ацесоль», г

m_3 - масса натрия ацетата в растворе «Ацесоль», г

E_1, E_2, E_3 - соответствующие изотонические эквиваленты по натрию хлориду,

V - объём раствора.

$$m_{\text{натрия хлорида}} = \frac{0,009 \cdot 1000 \cdot 5}{5 \cdot 1 + 1 \cdot 0,76 + 2 \cdot 0,46} = 6,736 \text{ г}$$

$$m_{\text{калия хлорида}} = \frac{0,009 \cdot 1000 \cdot 1}{6,68} = 1,347 \text{ г}$$

$$m_{\text{натрия ацетата}} = \frac{0,009 \cdot 1000 \cdot 2}{6,68} = 2,694 \text{ г}$$

(Сумма $5 \cdot 1 + 1 \cdot 0,76 + 2 \cdot 0,46 = 6,68$).

Чтобы сохранялось соотношение солей 1:0,2:0,4 и раствор был изотоничным, к нему следует добавить:

Натрия хлорида $6,736 - 5,0 = 1,74$ г,

Калия хлорида $1,347 - 1,0 = 0,35$ г,

Натрия ацетата $2,694 - 2,0 = 0,69$ г.

Расчёт по формуле (3) можно проводить для гипертонических растворов с целью уменьшения количества веществ и приведения растворов к норме (изотонии).

Формулы 1, 2, 3 предложены кандидатом фармацевтических наук П.А.Логвиным (кафедра технологии лекарств Запорожского медицинского института).

Таблица 30.

Изотонические эквиваленты по натрию хлориду (г) и депрессии температур замерзания 1% раствора лекарственного вещества (в °С)

Наименование лекарственных веществ	Эквивалент по					Δt °С 1% раствора лекарственного вещества
	Натрию хлориду	Натрию нитрату	Натрию сульфату	Глюкозе	Кислоте борной	
Адреналина гидрохлорид	0,27	0,41	1,17	1,50	0,51	0,155
Атропина сульфат	0,10	0,15	0,44	0,56	0,19	0,057
Гексаметилентетрамин	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47	0,144
Глюкоза безводная	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104

Дикаин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Димедрол	0,20	0,30	0,78	1,11	0,38	0,115
Калия хлорид	0,76	1,15	3,30	4,22	1,43	0,437
Кальция хлорид (6 H_2O)	0,36	0,55	0,57	2,00	0,68	0,207
Кислота аскорбиновая	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Кислота борная	0,53	0,80	2,30	2,94	1,00	0,305
Кофеин-бензоат натрия	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43	0,132
Магния сульфат	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Морфина гидрохлорид	0,15	0,23	0,65	0,83	0,28	0,086
Натрия гидрокарбонат	0,65	0,99	2,83	3,61	1,23	0,374
Натрия хлорид	1,00	1,52	4,35	5,56	1,89	0,575
Натрия ацетат	0,46	0,69	2,00	2,55	-	0,265
Новокаина гидрохлорид	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Папаверина гидрохлорид	0,10	0,15	0,44	0,56	0,19	0,057
Пилокарпина гидрохлорид	0,22	0,33	0,96	1,22	0,42	0,126
Сульфацил-натрий	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43	0,132
Тиамин хлорид	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40	0,121
Цинка сульфат	0,12	0,18	0,52	0,67	0,23	0,069
Эуфиллин	0,17	0,26	0,74	0,94	0,32	0,098
Эфедрина гидрохлорид	0,28	0,42	1,22	1,56	0,53	0,161

Примечания:

Изотонический эквивалент по натрию хлориду показывает количество натрия хлорида, создающее в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1 г данного препарата.

Изотоническая концентрация натрия хлорида составляет 0,9%.

Депрессия (понижение) температуры замерзания 1% раствора лекарственного вещества (Δt °) показывает, на сколько градусов понижается температура замерзания 1% раствора лекарственного вещества по сравнению с температурой замерзания чистого растворителя.

Лабораторная работа № 10

ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА КАМФОРЫ В ОЛИВКОВОМ МАСЛЕ 20% ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Задание:

- 1.Создайте схемы ООД по изготовлению и оценке качества раствора камфоры в оливковом масле 20% в ампулах (таблицы 23, 24).
- 1.Составьте рабочую пропись для получения 25 мл 20%-ного раствора камфоры в масле, изготовьте раствор, определите концентрацию раствора, профильтруйте, проверьте качество раствора до стерилизации.
- 3.Заполните приготовленным раствором 20 ампул (емкость 1 мл), запаяйте, проверьте качество запайки, подвергните стерилизации.
- 4.Проверьте качество раствора после стерилизации.
- 5.Упакуйте и сдайте готовую продукцию.

**Раствор камфоры в оливковом масле 20% для инъекций
Solutio Camphorae in olea olivarum 20% pro injectionibus**

Состав: (ФС 42-1963-99)

Камфоры 200, 0 г

Масла оливкового до 1 л

Описание. Маслянистая прозрачная жидкость светло-желтого цвета с запахом камфоры.

Составление рабочей прописи (обучающие задачи 20, 21).

Приготовление раствора. Особенность приготовления масляных растворов заключается в необходимости предварительной стерилизации масел. Стерилизацию проводят в герметично закупоренном флаконе при температуре 120 °С в течение 2 ч в паровом стерилизаторе или воздушном стерили-

заторе при температуре 180 или 200 °С в течение 30 или 15 мин соответственно (масса масла до 100 г).

Камфору предварительно растирают в стерильной ступке и растворяют в полуохлажденном масле (температура 40 °С) при перемешивании. Масляный раствор доводят до стандартной концентрации (ГФ-Х, С.156).

Фильтрование раствора целесообразно проводить на лабораторном друк-фильтре под давлением фильтрованного (стерильного) воздуха. При его отсутствии фильтруют через бумажный фильтр, вложенный в стерильную стеклянную воронку, помещённую в фильтр для горячего фильтрования, при температуре не выше 40°С, учитывая летучесть камфоры.

Наполнение ампул осуществляют шприцевым способом. Раствор переносят в стерильную бюретку с наконечником — полрой иглой и разливают в стерильные (сухие) ампулы вместимостью 1 мл по 1,15 мл в соответствии с требованиями фармакопеи о фактическом объеме раствора в ампулах (ГФ XI. – С. 141).

Запайку ампул проводят способом оттяжки капилляра, качество запайки проверяют в вакуумном аппарате (табл.23).

Стерилизуют при 120 °С 0,5 часа. Проверку целостности ампул после стерилизации проводят, помещая горячие ампулы в холодный раствор мыла. Если ампулы имеют микротрещины, то внутри ампулы образуется эмульсия (табл. 24).

Контроль раствора в ампулах выполняют согласно заданию к лабораторной работе 9 и табл.24. Количественное определение проводят по ГФ X ст. 129. Содержание камфоры в 1 мл раствора должно быть 0,19—0,21 г.

Готовые ампулы **этикетировать и упаковывают** (табл.23). «Перед употреблением нагреть до 30-40 °С»

Хранение. В защищенном от света месте.

Тестовый контроль по теме:

Изготовление инъекционных растворов на неводных растворителях и плазмозамещающих растворов, оценка качества готового продукта

Выберите правильный ответ, обозначенный буквенным индексом

А	В	С	Д	Е
Если верно 1, 2, 3	Если верно 1, 3	Если верно 2, 4	Если верно 4	Если верно всё

1. В качестве соразтворителей для изготовления инъекционных растворов используют спирты:

- 1 – этиловый
- 2 – бензиловый
- 3 – пропиленгликоль
- 4 – октиловый
- 5 – муравьиный.

2. Инъекционные растворы готовят на неводных растворителях, если лекарственное вещество:

- 1 – нерастворимо или трудно растворимо в воде
- 2 – быстро гидролизуется в водных растворах
- 3 – для пролонгирования действия
- 5 – имеет неприятный цвет.

3. ГФ рекомендует использовать для инъекционных растворов консерванты:

- 1 – кислоту сорбиновую
- 2 – нипагин, нипазол
- 3 – кислоту бензойную
- 4 – хлоркрезол.

4. В качестве консервантов ГФ рекомендует использовать для инъекционных растворов:

- 1 – парабены
- 2 – хлоробутанолгидрат
- 3 – спирт бензиловый
- 4 – кислоту салициловую
- 5 - кислоту бензойную.

5. К масляным суспензиям для парентерального применения относят:

- 1 – бийохинол
- 2 – эмульсан

- 3 – бисмоверол
- 4 – венолипид
- 5 - липидин.

6. К эмульсиям для парентерального применения принадлежат:

- 1 – липидин
- 2 – венолипид
- 3 – интралипид
- 4 – бийохинол
- 5 - бисмоверол.

7. В сложные протившоковые растворы вводят 96% этанол:

- 1 – для увеличения стабильности
- 2 – как консервант
- 3 – для улучшения растворимости лекарственных веществ
- 4 - как энергетическую добавку.

8. В качестве изотонирующего компонента для плазмозаменяющих растворов разрешено использовать:

- 1 – натрия хлорид
- 2 – натрия нитрат
- 3 – натрия сульфат
- 4 – глюкозу.

9. В инъекционные растворы вводят консерванты:

- 1 – при изготовлении растворов с термолабильными веществами
- 2 – для химической стерилизации раствора
- 3 – для сохранения стерильности
- 4 - для изотоничности.

10. Выбор эмульгатора и его количество зависит:

- 1 – от природы и свойств эмульгатора
- 2 – от природы и свойств масла
- 3 – от концентрации эмульсии
- 4 – пути введения эмульсии.

11. Натрия хлорид может быть использован как:

- 1 – изотонирующий компонент
- 2 – электролит в составе инфузионных растворов
- 3 – компонент комплексного стабилизатора
- 4 – всё перечисленное выше.

12. Установите соответствие

Протившоковые растворы:

Лекарственные препараты:

1 – полиглюкин

2 – желатиноль

3 - реополиглюкин

4 - гемодез

5 – венолипид

13. Установите соответствие

Дезинтоксикационные растворы:

14. Установите соответствие

Препараты для парентерального питания:

Лекарственные препараты:

1 – раствор Рингера-Локка

2 – жидкость Петрова

3 – раствор натрия хлорида 0,9%

4 - раствор глюкозы 40%

5 – раствор перфторуглерода.

15. Установите соответствие

Регуляторы водно-солевого и кислотно-основного равновесия:

16. По ГФ расчёт изотонирования концентраций проводят:

- 1 - термостатическим методом
- 2 - используя изотонический коэффициент
- 3 - криоскопическим методом
- 4 - используя изотонический эквивалент по натрию хлориду. _

17. К плазмозаменяющим растворам с функцией **переноса кислорода** принадлежат:

- 1 - эригем
- 2 - флуосол-да
- 3 - липосомы с гемоглобином
- 4 - искусственные эритроциты.

18. Для парентерального питания используют **белковые гидролизаты**:

- 1 - полиамин
 - 2 - аминокептид
 - 3 - полидез
 - 4 - аминоксол.
- 19.** К регуляторам водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия относятся **осмодиуретики**:
- 1 - маннитол
 - 2 - реомакродекс
 - 3 - сорбитол
 - 4 - полидез.
- 20.** Для парентерального питания используют **растворы аминокислот**:
- 1 - полиамин
 - 2 - мориамин
 - 3 - фриамин
 - 4 - декстран
 - 5 - липидин.
- 21.** В суспензиях для парентерального применения размер частиц лекарственного вещества должен быть не более:
- 1 - 40 мкм
 - 2 - 30 мкм
 - 3 - 20 мкм
 - 4 - 10 мкм
 - 5 - 5 мкм.
- 22.** Скорость оседания частиц в суспензиях обратно пропорциональна:
- 1 - радиусу частиц
 - 2 - разности плотностей фазы и среды
 - 3 - величине ускорения свободного падения
 - 4 - вязкости дисперсионной среды
 - 5 - скорости диспергирования.
- 23.** Седиментационная устойчивость дисперсной фазы в лекарственных формах, представляющих собой микрогетерогенные системы, прямо пропорциональна:
- 1 - размеру частиц
 - 2 - величине ускорения свободного падения
 - 3 - разности значений плотности фазы и среды
 - 4 - вязкости дисперсионной среды
 - 5 - времени хранения.
- 24.** При ультразвуковом диспергировании **не происходит**:
- 1 - мощное гидравлическое воздействие с разрушением нестойких веществ
 - 2 - последовательное создание зон сжатия и разрежения
 - 3 - образование кавитационных пузырьков в фазе разрежения
 - 4 - образование кавитационных пузырьков в фазе сжатия
 - 5 - образование кавитационных полостей на границе раздела фаз.
- 25.** Для лиофильной сушки термолabileльных лекарственных веществ для инъекций используют методы:
- 1 - термический
 - 2 - инфракрасный
 - 3 - псевдооживления
 - 4 - сублимационный
 - 5 - ультразвуковой.
- 26.** Способы наполнения ампул масляными растворами для инъекций:
- 1 - вакуумный
 - 2 - ультразвуковой
 - 3 - пароконденсационный
 - 4 - шприцевой
 - 5 - термический.
- 27.** Суспензии для инъекций возможно изготавливать:
- 1 - из стерильных порошков в асептических условиях
 - 2 - используя термическую стерилизацию
 - 3 - используя ультразвуковую стерилизацию
 - 4 - с применением неводных растворителей
 - 5 - используя воду для инъекций.
- 28.** Преимущества эмульсий для парентерального питания:
- 1 - являются источником энергии
 - 2 - высококалорийны
 - 3 - осмотически неактивны
 - 4 - высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот

5 - апирогенны, нетоксичны, гемолитически не активны.

29. Для изготовления жировых эмульсий для парентерального питания используют высокоочищенные растительные масла:

- 1 - соевое масло
- 2 - хлопковое масло
- 3 - подсолнечное масло
- 4 - касторовое масло
- 5 - льняное масло.

30. В технологии эмульсий для парентерального питания важны:

- 1 - подбор количества эмульгаторов
- 2 - порядок смешивания ингредиентов
- 3 - рН системы
- 4 - температура
- 5 - метод стерилизации.

31. Утверждение, что **плазмозаменяющие растворы** - такие растворы, которые по своему осмотическому давлению, ионному составу и значению рН близки к плазме крови:

- 1 - ошибочно
- 2 - неполное определение
- 3 - неверно
- 4 - верно
- 5 - затрудняюсь ответить.

32. Качество суспензий для инъекций контролируют, определяя:

- 1 - объём, отклонение от объёма
- 2 - время диспергирования
- 3 - стерильность
- 4 - ресуспендируемость
- 5 - вязкость среды.

33. Эмульсии для парентерального применения **не вводят**:

- 1 - внутривенно
- 2 - в капилляры
- 3 - лимфатические сосуды
- 4 - спинномозговой канал
- 5 - артерии.

34. Суспензии для парентерального применения **не вводят**:

- 1 - внутривенно
- 2 - в капилляры
- 3 - лимфатические сосуды
- 4 - спинномозговой канал
- 5 - артерии.

Занятие № 5

Тема:

ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: На основе теоретических знаний технологического процесса и стандартизации приобрести умения и навыки для изготовления глазных лекарственных средств, а также оценки качества полученной продукции

Целевые виды деятельности

Знать:

1. Требования, предъявляемые к глазным лекарственным средствам и способам их обеспечения.
2. Свойства лекарственных и вспомогательных веществ, входящих в состав глазных лекарственных средств.
3. Технологические особенности изготовления глазных капель, офтальмологических растворов для орошения, глазных мазей и др.
4. Способы стерилизации глазных лекарственных средств.
5. Оценка качества глазных лекарственных средств.
6. Фасовка, упаковка глазных лекарственных средств.

Уметь:

1. Рассчитывать изотонические концентрации лекарственных веществ в офтальмологических растворах для орошения, глазных каплях.
2. Изготавливать глазные капли, офтальмологические растворы для орошений, используя консервирование, изотонирование и стабилизацию, в соответствии с требованиями GMP.
3. Изготавливать глазные мази в соответствии с требованиями GMP.
4. Пролонгировать действие глазных капель, глазных мазей.
5. Контролировать качество глазных лекарственных средств по стадиям технологического процесса.
6. Упаковывать продукцию с обеспечением условий её хранения.

Вопросы для самоподготовки:

1. Лекарственные формы для глаз. Глазные капли (ГФ XI. Вып. 2. - С. 138 -139). Особенности технологии и требования для промышленного производства глазных лекарственных форм (стабильность, стерильность, комфортность). Пролонгирование глазных капель.
2. Суспензии и эмульсии для глаз (дексаметазона 0,1% глазная суспензия, преднизолон для офтальмологии, эффлюдимекс, глазная эмульсия пилокарпина и др.).
3. Глазные мази (ГФ XI. Вып.2. – С. 146), гели. Производство мазей с антибиотиками. Технология, оценка качества. Номенклатура.
4. Глазные таблетки, присыпки, карандаши. Характеристика, номенклатура.
5. Глазные лекарственные плёнки. Характеристика плёнообразователей. Технология. Оценка качества. Номенклатура. Терапевтическая система "Ocuser".
6. Виды и перспективы упаковок лекарственных форм для глаз (минимсы, тубик-капельницы, контурные ячейковые упаковки, тубы, полимерные одноразовые упаковки для мазей и др.).
7. Шприц-тубики (атропин сульфат, промедол, морфин гидрохлорид и др.).

Задание для самоподготовки:

1. Изучите теоретические вопросы по изготовлению глазных лекарственных средств, используя методическое пособие, лекционный материал и рекомендуемую литературу.
2. Уясните цели и задачи лабораторного занятия.
3. Составьте ООД по изготовлению глазных лекарственных средств в соответствии с индивидуальным заданием и ООД по оценке качества готовой продукции.
4. Решите ситуационные задачи и ознакомьтесь с тестами для самоконтроля усвоенных знаний.

Литература:

Основная

1. Государственная фармакопея СССР. – М.: Медицина, а) 1961. - IX издание. - 911 с. б) 1968. - X издание. - 1078 с. в) 1990. - XI издание. - Выпуск 2. - С.19-24;140-143;183-185;187-209.
2. Промышленная технология лекарств: [Учебник. Том 2/ В.И.Чуешов, М.Ю.Чернов, Л.М. Хохлова и др.]; Под ред. В.И.Чуешова. - Х.: МТК – Книга; Изд-во НФАУ, 2002.- С. 578-607.
3. Руководство к практическим занятиям по заводской технологии лекарственных форм /авт.: Г.П. Грядунова, Л.М. Козлова, Т.П. Литвинова; Под ред.А.И. Тенцовой.- М.: Медицина, 1986. - С.235-258.
4. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2 / Р.В. Бобылев, Г. П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; под ред. Л.А. Ивановой. - М.: Медицина, 1991.

Дополнительная

1. Бессонова Н.И., Беседина И.В., Гусева Л.Н. и др. Приготовление и анализ ирригационного раствора, применяемого в офтальмологии// Фармация, 1988. - № 6. - С. 55 - 56.
2. Гендролис А. - Ю.А. Глазные лекарственные формы в фармации. - М.: Медицина, 1988. - 256 с.
3. Дёмина Н.Б., Чиркова М.Н., Астахова А.В. и др. Системы ухода за контактными линзами//Химико-фармацевтический журнал, 2001. - № 2. – С. 32-36.
4. Иванова Л.А. Коллаген и перспективы его использования в технологии лекарственных форм//Фармация, 1990. - С. 81 - 83.
5. Иванова Л.А., Королева В.Г., Контридзе В.С. Фармакокинетическое изучение интраокулярных плёнок и колпачков с гентамицина сульфатом на основе коллагена// Фармация, 1979. - № 4. - С. 31 - 34.
6. Матюшина Г.П., Попков В.А., Краснюк И.И. и др. Разработка растворов по уходу за мягкими контактными линзами// Фармация, 2004. - № 2. - С. 23-25.

7. Перцев И.М., Христенко Л.А., Рачев Д. и др. Изучение физико-механических свойств глазных лекарственных плёнок// Фармация, 1983. - № 6. - С. 38 - 41.
8. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1 / Т.С.Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И.Зеликсон и др.; под ред. Т.С.Кондратьевой. - М.: Медицина, 1991. - С. 416 - 437.
9. Хромов Г.Л., Ерофеева Л.Н., Майчук Ю.Ф. и др. Экспериментальное изучение полимерных глазных лекарственных плёнок с канамицином. III // Химико-фармацевтический журнал, 1975. - № 2. - С.31 - 34.
10. Шараф Х., Саушкина А.С., Савченко Л.Н. и др. Разработка технологии и изучение глазной мази сульфацил-натрия на основе геля полиэтиленоксида 1500// Фармация, 2001. - № 5. - С. 7 - 9.

Информационный блок

В офтальмологии применяют глазные лекарственные средства, из которых основными являются:

- жидкие (капли, примочки, жидкости для обработки контактных линз, инъекции: офтальмологические, субконъюнктивальные, ретробульбарные)
- мягкие (мази, суспензии, эмульсии),
- твёрдые (плёнки, присыпки, тритурационные таблетки, карандаши),
- глазные спреи.

Глазные лекарственные средства представляют собой стерильные жидкости, мягкие или твёрдые препараты, предназначенные для нанесения на глазное яблоко и / или конъюнктиву или введения в конъюнктивальный мешок.

При лечении необходимо учитывать, что лекарственный препарат на пути проникновения в глаз встречает барьер в виде липофильно-эпителиального слоя роговицы, способный пропускать вещества лишь в одном направлении.

Плётка слёзной жидкости на глазу состоит из нескольких слоёв. Непосредственно к эпителию прилегает липофильный слой, за ним следует дезинфицирующий слой и затем тонкий маслянистый слой, защищающий слёзную жидкость от быстрого испарения.

После длительного закрытия глаз (восьмичасовой сон) увеличивается:

- концентрация водородных ионов в слёзной жидкости по сравнению с обычным состоянием открытых глаз,
- температура роговицы в закрытом глазу соответствует 35-36 °С, в открытом - до 30 °С.

Биодоступность глазных лекарственных препаратов зависит от состояния эндотелия и эпителия, от скорости выделения слёзной жидкости, от концентрации водородных ионов вводимого вещества. Кроме этого необходимо учитывать, что лекарственные вещества, введённые в лекарственную форму, вступают в сложное взаимодействие с носителями, усиливая или ослабляя своё терапевтическое действие, а также образуют комплекс с белками (при многих патологических состояниях) в жидкости глаза. Это приводит к уменьшению активности таких препаратов, как пилокарпин, метилпреднизолон и другие.

Требования, предъявляемые к глазным каплям

1. Стерильность. Слёзная жидкость при заболевании глаза почти не содержит лизоцима, поэтому необходимо защищать конъюнктиву глаза от инфицирования, которое может вызвать потерю зрения. Стерильность глазных капель достигается стерилизацией при избыточном давлении 0,11 МПа и температуре 120 °С - 8 минут, применением асептики, бактериальной фильтрацией и добавлением консервантов (таблица 16), чтобы не было обсеменения раствора при открытии упаковки.
2. Не содержать механических включений.
3. Стабильность в процессе производства, хранения и транспортировки.
4. Глазные капли должны быть прозрачны, комфортны (изотоничны по отношению к слёзной жидкости, иметь оптимальное значение рН).
5. Пролонгирование действия лекарственных веществ.

Основные требования, способы и средства обеспечения глазных капель и растворов представлены в таблице 31.

Глазные капли - жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные или масляные растворы, тончайшие суспензии лекарственных веществ, предназначенные для инстилляций в глаз.

Фармацевтическая промышленность выпускает глазные капли с витаминами, солями алкалоидов, антибиотиками, цинка сульфатом, натрия-сульфацилом и др. Глазные капли упаковывают в минимсы, капельницы принудительного каплеобразования (ЛНПО «Прогресс»), тубик-капельницы из полиэтилена, в стеклянных флаконах с пробкой-пипеткой из нестабилизированного полиэтилена низкой плотности.

По устойчивости лекарственных веществ к температурному воздействию выбирают способ стерилизации глазных капель:

1. - Растворы лекарственных веществ, подвергаемые тепловой стерилизации **без добавления стабилизаторов** (натрия хлорид, фурацилин, кислота борная и др.).

2. - Растворы лекарственных веществ, подвергаемые тепловой стерилизации **после добавления стабилизаторов** (сульфацил-натрия, этилморфин гидрохлорид, салюзид растворимый и др.).

3. - Растворы лекарственных веществ, не выдерживающие тепловой стерилизации (лидаза, трипсин, дезоксирибонуклеаза, пенициллин и др.) и изготавливаемые **асептически с использованием стерилизующей фильтрации**.

Глазные капли содержат консерванты, механизм действия которых сводится к нарушению клеточной мембраны, коагуляции белка, блокированию свободных сульфгидрильных групп, пролонгаторы и буферные растворители. Консерванты добавляют в лекарственную форму перед стерилизацией раствора. Роль асептики возрастает при изготовлении присыпок с термолабильными лекарственными веществами, глазных эмульсий и суспензий. В стерильном помещении взвешивают термолабильные вещества, которые растворяют в предварительно простерилизованном растворителе или в основе для мази в стерильной ёмкости, при необходимости добавляя стабилизаторы и консерванты.

Таблица 31.

Обеспечение качества глазных капель и растворов

Показатель качества	Способы и средства обеспечения
1. Стерильность (до вскрытия упаковки)	Изготовление в асептических условиях, стерилизация паром под давлением и стерилизующая фильтрация
2. Стабильность в процессе изготовления и применения: а) микробиологическая б) химическая	Включение в состав раствора консервантов Включение в состав раствора буферных растворителей, антиоксидантов и других стабилизаторов
3. Комфортность (соответствие осмотического давления и значения pH глазных растворов слёзной жидкости)	Включение в состав раствора изотонирующих веществ, буферных растворителей
4. Пролонгирование действия	Включение пролонгаторов
5. Отсутствие механических включений	Фильтрация
6. Рациональная упаковка	Минимсы, тубик-капельница, флакон-капельница

Особое внимание должно быть уделено химической стойкости стекла (упаковке), pH среды, температуре стерилизации. Глазные капли изготавливают на буферных растворителях, которые повышают химическую стабильность, терапевтическую активность, уменьшают раздражающее действие. **Выбор буферного растворителя** зависит от физико-химических свойств лекарственного вещества. По этому признаку их разделяют на две группы:

1 - Препараты, в растворах которых **pH около 5,0** (изотонический раствор кислоты борной - в концентрации 1,9 %. Раствор имеет малую кислотность, хорошо нейтрализует щёлочь, извлекаемую из стекла, не вызывает чувства боли). На этом растворителе изготавливают растворы пилокарпина гидрохлорида, дикаина, совкаина, солей цинка.

2 - Препараты, в растворах которых **pH около 6,8**: фосфатный буфер с pH= 6,8, изотонированный натрия хлоридом. Состав буфера, на котором готовят растворы солей атропина, пилокарпина, скополамина:

Раствора натрия фосфата однозамещённого 0,8 % - 30 мл

Раствора натрия фосфата двухзамещённого 0,94 % - 70 мл

Натрия хлорида - 0,43 г.

Возможно использовать боратно-ацетатный и боратно-пропионатный буферные растворы. Состав и pH буферного раствора должен обеспечивать стабильность лекарственного препарата и проявление максимального терапевтического эффекта.

Для стабилизации глазных капель в них вводят антиоксиданты, стабилизаторы, добавляют высокополимеры, комплексоны, изготавливают в атмосфере инертного газа, а также подвергают лиофильной сушке во флаконах, содержимое которых растворяют перед применением (интермедин, ацетилхоллин и др.).

На Каунасском заводе эндокринных препаратов был получен лиофилизированный вицеин в виде белого аморфного порошка, содержащий 0,2 г цистеина, 0,1 г глутаминовой кислоты, 0,1 г гликокола, 0,5 мл 1% раствора натриевой соли аденозинтрифосфорной кислоты, 0,02 тиамин бромид, 0,02 г никотиновой кислоты, 1,5 г калия йодида, 0,2 г кальция хлорида, 0,3 г магния хлорида, который перед употреблением растворяли в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида. Применяют для лечения старческих, миопических, лучевых и контузионных форм катаракты в начальной стадии.

Глазные капли, примочки и ирригационные растворы должны быть **изотоничны** слёзной жидкости человека и соответствовать осмотическому давлению растворов натрия хлорида в концентрации $0,9 \pm 0,2$ %.

В зависимости от величины осмотического давления глазные капли можно разделить на три группы:

1 - Глазные капли, осмотическое давление которых **ниже 0,7 %** эквивалентной концентрации натрия хлорида - гипотонические растворы **изотонируются** рассчитанным количеством натрия хлорида. Особенно важно изотонировать промывания для глаз.

2 - Глазные капли, осмотическое давление которых **выше 1,1 %** эквивалентной концентрации натрия хлорида - гипертонические растворы **не изотонируются**.

3 - Глазные капли, осмотическое давление которых находится в пределах **0,7 - 1,1 %** эквивалентной концентрации натрия хлорида - **не изотонируются**, так как они изотоничны.

Изотонирование натрия хлоридом, натрия сульфатом, натрия нитратом проводится без указания врача, а борной кислотой и глюкозой - только по согласованию с врачом.

Вопросы изотонирования, стабилизации, стерилизации и консервирования являются общими при изготовлении глазных капель и инъекционных растворов. Методы расчётов изотонической концентрации глазных капель такие же, как и растворов для инъекций.

Глазные капли с этакридина лактатом изотонируют 2 % раствором кислоты борной, так как этакридин лактат несовместим с натрия хлоридом и выпадает в осадок.

Глазные капли ТИО-ТЭФ готовят на растворе Рингера. Тиофосфамид прописывают в концентрации 1:500, 1:1000, 1:2000, используют в онкологии.

Водный раствор прополиса 0,3 - 1 % применяется в офтальмологии как обезболивающее, противовоспалительное, бактерицидное средство, для ускорения эпителизации, лечения гнойных, ожоговых поражений глаз. На основе водного раствора прополиса 0,5 % разработаны глазные капли пропомикс, выпускаются в тубик-капельницах. Применяют для лечения конъюнктивита, травматических поражений, химических и термических ожогов роговицы.

Глазные капли изготавливают, используя в качестве растворителя лекарственных веществ **масло вазелиновое** (раствор пиррофоса масляный 0,01 % и 0,02 %), **масло персиковое или оливковое** (5 % раствор хлорофосфата). Масляные растворы глазных капель дольше контактируют с роговицей, не выливаются, вызывают мутность зрения. Резорбция идёт медленно, возможно достижение депо-эффекта. Хранят по списку «А», применяют при глаукоме.

Глазные растворы применяют в виде примочек, ирригационных растворов, растворов для очистки, дезинфекции и хранения мягких контактных линз. Технология глазных примочек и промываний аналогична глазным каплям. Особое внимание обращают на изотоничность глазных растворов, так как с глазом соприкасается большой объём жидкости.

Средства для очистки и дезинфекции мягких контактных линз содержат:

- микробицидный агент (полигексаметиленгуанидин фосфат - ПГМГ фосфат - дезинфицирующее средство);

- консервант;

- поверхностно-активное вещество удаляет липидные и неорганические отложения с поверхности линзы, а также прочно связанные белковые загрязнения. Смазывают поверхность глаза и обеспечивают комфорт при ношении линз;

- хелатный агент - трилон Б - очищает линзы от кальциевых отложений;

- буферную систему: боратный и фосфатный буферы;

- изотонирующую соль - натрия хлорид.

Препараты для очистки и дезинфекции мягких контактных линз представляют собой растворы следующих составов, предложенные Г.П.Матюшиной с соавторами:

Состав 1

ПГМГ фосфат 0,04-0,2 %
Натрия фосфат
однозамещённый 0,05 %
Натрия фосфат
двухзамещённый 1,0 %
Трилон Б 0,25 %
Натрия хлорид 0,2-0,3 %
Вода очищенная до 100 %
pH = 7,2

Состав 2

ПГМГ фосфат 0,04-0,2 %
Кислота борная 0,6 %
Натрия тетраборат 0,3 %
Трилон Б 0,25 %
Натрия хлорид 0,2-0,3 %
Твин - 20 0,005-0,01 %
Вода очищенная до 100 %
pH = 7,5

Для промывки, увлажнения и хранения контактных линз используют универсальный изотонический раствор РеНьюМультиПлюс от «Бауш энд Ломб» (Италия), в который входят активные компоненты: полиаминопропил бигуанид 0,0001%, гидроксиалкилфосфонат 0,03 % и полоксамин 1 %, а также кислота борная, динатрий эдетат, натрий тетраборат и натрия хлорид. Препарат уничтожает патогенные микроорганизмы с поверхности мягких контактных линз, снимает протеиновые и другие загрязнения.

Для пролонгирования терапевтического действия глазных капель используют натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы 0,5 - 2 %, поливинол 1,5 %, аубазидан 0,1 - 0,3 %, полиглюкин, полиакриламид 1 % (pH = 5-7), полиэтиленоксид 400 (25 %).

Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы хорошо растворима в воде, легко смешивается со слезной жидкостью.

Поливинол не раздражает слизистую оболочку глаза, не нарушает целостности эпителия роговицы, ускоряет эпителизацию эрозии роговицы. Поливинол совместим с антибиотиками, цинка сульфатом, солями алкалоидов, сульфаниламидами. В Германии изготавливают препарат «Ликвифильм» - искусственные слёзы, содержащие поливинол и хлоробутанол (1 мл препарата содержит 0,014 г и 0,005 г активных веществ соответственно) по 10 мл во флаконе-капельнице. При ношении твёрдых контактных линз содействует лучшему орошению глаза.

Не рекомендуется использовать поливинол с кислотой борной, резорцином, натрия тетраборатом, так как эти вещества образуют с поливинолом гели.

Для пролонгирования действия в глазные капли гентамицина сульфата 0,3 % введены полиглюкин с молекулярной массой 60000 ± 10000, трилон Б и вода для инъекций. Капли обладают выраженным бактерицидным действием и высокой стабильностью.

1 % раствор полиакриламида способствует продукции интерферона (эффективное средство противовирусной терапии), не имеет токсического воздействия на макроорганизм. На нём, возможно, изготавливать глазные капли, содержащие пилокарпин гидрохлорид, дикаин, скополамин гидробромид, флореналь.

25 %-ный раствор ПЭО 400 продлевает терапевтический эффект, увеличивает биодоступность дикаина, новокаина и других лекарственных веществ.

Установлено, что ранее применявшаяся метилцеллюлоза тормозит процессы регенерации эпителия роговицы, а при субконъюнктивальном введении вызывает разрастание тканей, поэтому в настоящее время её стараются не использовать в производстве глазных капель.

Глазные суспензии и эмульсии. Глазные суспензии представляет собой тончайшую взвесь порошков в водной или масляной дисперсионной среде. Изготавливают дисперсионным или конденсационным способами. Размер частиц не более 10 мкм, что не вызывает дискомфорта при введении. В состав суспензий со стероидными гормонами рекомендуется вводить раствор натрия хлорида 0,1 - 0,15 % и ПЭО 400 для предотвращения образования хлопьев, плохо смачивающихся дисперсионной средой.

Препарат «Эффлюдимекс» представляет стерильную суспензию для глаз (в 1 мл содержится фторометалона 10 мг, поливинола 14 мг, динатрия эдетата 1,27 мг, бензалкония хлорида 0,04 мг) по 5 мл в пластмассовой тубик-капельнице. Содержит эффективный противовоспалительный стероид - фторометалон, препятствующий образованию отёков, отложению фибрина, коллагена, рубцеванию, расширению капилляров.

В офтальмологии используют дексаметазон глазную взвесь (1 мл содержит 1 мг дексаметазона и бензалкония хлорид) по 10 мл во флаконе для лечения негнойного и аллергического конъюнктивита, кератита, склерита.

Эмульсии глазные изготавливают на стерильных неводных растворителях, содержащих от 10 до 80 % раствора индифферентного масла, эмульгатор смешанного действия и раствор лекарственного вещества. Водная фаза эмульсии имеет pH 4,5 - 7,0. Для лечения глаукомы предложена глазная эмульсия пилокарпина.

Глазные мази применяют для обезболивания, уменьшения воспалительных процессов, снижения внутриглазного давления, расширения или сужения зрачка. Их наносят в виде ровной сплошной плёнки на конъюнктиву глаза, закладывая за нижнее веко стерильной глазной палочкой. Промышленность выпускает глазные мази разнообразного состава (таблицы 32, 33).

Мазевая основа для глазных мазей должна быть нейтральной, стерильной, легко распределяться на слизистой оболочке глаза, не содержать механических включений. Показатель величины водородных ионов (pH) мази должен соответствовать pH слёзной жидкости, чтобы не возникали слезотечение и быстрое вымывание лекарственного вещества.

Жиры и масла, входящие в состав мазевой основы, стерилизуют при 120 °С в течение двух часов в герметично закупоренных сосудах. Технология глазных мазей аналогична технологии обычных мазей, с соблюдением условий асептики. При изготовлении глазных мазей, как и глазных капель, необходимо вводить консерванты: бензалкония хлорид 1:10000, смесь нипагина и нипазола (0,12 %: 0,2 % соответственно), кислоту сорбиновую 0,1- 0,2 % и другие (таблица 16).

ГФ рекомендует использовать в качестве основы сплав вазелина сорта «для глазных мазей» и безводного ланолина 9:1 (таблица 33), мази глазные с антибиотиками чаще готовят на основе ланолин безводный с вазелином 4:6 (таблица 32).

Офтальмологические мази на эмульсионных гидрофильных основах (метилцеллюлозные гели) физиологически индифферентны, позволяют снизить дозу лекарственного вещества и его побочное действие. Время нахождения этих мазей в конъюнктивальном мешке меньше, чем у гидрофобных мазей и соответственно проявляют меньшую продолжительность терапевтического действия.

Мази на полиэтиленоксиде или гликольсодержащей основе высоко осмолярны, оказывают раздражающее действие, вызывают резкий перепад осмотического давления, поэтому не рекомендуются к применению.

На основе карбопола - геля редкосшитого сополимера акриловой кислоты - изготавливают мази с кортизоном, дексаметазоном, тетрациклином, витаминами B₂, B₆, B₁₂, A, E, D.

А.И.Тихонов и соавторы рекомендуют для лечения химических и термических поражений слизистой оболочки глаз использовать мазь с прополисом 1 % в комбинации с пропомиксом.

Степень дисперсности вводимых лекарственных веществ должна быть оптимальной. Это достигается предварительным растворением или тщательным диспергированием лекарственного вещества с небольшим количеством жидкости, подходящей к основе.

Таблица 32.

Мази глазные с антибиотиками, изготовленные на основе ланолин безводный - вазелин 4:6

Наименование	НД
1. Мазь дибиомициновая	ВФС 42-27-72
2. Мазь дитетрациклиновая	ВФС 42-248-73
3. Мазь неомициновая 0,5% или 2%	ФС 42-999-75
4. Мазь окситетрациклиновая	ФС 42-1206-78
5. Мазь хлортетрациклиновая	ВФС 42-26-72
6. Мазь эритромициновая	ФС 42-1163-78

Для упаковки глазных мазей используют металлические тубы с лакированной внутренней поверхностью и минимсы, содержащие одну дозу мази.

Таблица 33.

Мази глазные с антибиотиками, изготовленные на основе ланолин безводный - вазелин 1:9

Наименование	НД
1. Мазь левориновая	ФС 42-1144-78

Оценку качества глазных мазей проводят в соответствии с НД по тем же показателям, что и мази дерматологические, а также проверяют микробиологическую чистоту (стерильность), отсутствие механических включений.

Офтальмологические стержни изготавливают из акрилового полимера. На один конец стержня длиной около 5 см наносят лекарственное вещество. Упаковывают в воздухонепроницаемую плёнку, стерилизуют радиационным методом. Стержень не содержит консервантов. Его наносят на конъюнктиву глаза на 2-3 секунды, слёзная жидкость растворяет лекарственное вещество с поверхности.

Карандаши изготавливают плавлением соли и последующим выливанием в специальные формы, где они застывают. Можно изготавливать их выкатыванием, смешивая лекарственное вещество с тестообразной основой.

Глазные таблетки стерильные применяют, закладывая за нижнее веко (таблетки цинка сульфата 0,3 мг), или растворяют их *tempore* для получения глазных капель (таблетки рибофлавина 1 мг, аскорбиновой кислоты 100 мг) или глазных примочек. Изготавливают глазные таблетки формованием увлажнённых масс в асептических условиях. Процесс изготовления глазных таблеток описан в учебно-методическом пособии по теме «Таблетки».

Присыпки изготавливают из стерильных порошков высокой степени дисперсности в асептических условиях для припудривания глаз.

Контактные линзы классифицируются на 5 групп: жёсткие, полужёсткие, эластомерные, мягкие гидрофильные и биополимерные.

Гидрофильные контактные линзы могут включать от 35 до 80 % воды. Для обеспечения равномерного высвобождения действующих веществ уменьшают гидрофильность, вводя гидрофобные компоненты или включая лекарственные вещества в мономерную смесь и др. Контактные линзы улучшают остроту и корректируют рефракционные недостатки зрения.

Для лечебных целей в Японии предложены контактные линзы в форме чашечек из полиглицерил-метакрилата, заполненные пилокарпином гидрохлоридом, который медленно высвобождается, обеспечивая пролонгированное действие.

В офтальмологии применяют терапевтические системы с контролируемым высвобождением лекарственных веществ. «**Ocusert**» - глазная диффузионная система разработана в США фирмой «Alza», внедрена в 1974 г в медицинскую практику. Имеет эллиптическую форму, размер 5,5X 13 мм, толщина 0,3-0,5 мм. Между двумя слоями этиленвинилацетатных мембран находится гель пилокарпина с альгиновой кислотой. Мембраны жёстко соединены по краям кольцом, окрашенным в белый цвет титана диоксидом, что позволяет видеть контур системы при введении в жидкие среды. Высвобождает пилокарпин со скоростью 20 мкг/ч и 40 мкг/ч (Pilo 20 и Pilo 40 соответственно). Проявляет гипотензивное действие в течение семи суток. Не изменяет pH слёзной жидкости. Имеет следующие недо-

статки: не рассасывается, проблема с введением и извлечением из глаза (только с помощью медицинского персонала), дискомфорт, возможна утечка лекарственного вещества при нарушении целостности системы, дороговизна.

Глазные лекарственные плёнки - механически прочные твёрдые пластинки овальной формы с ровными краями и плоскими поверхностями длиной 6 - 9 мм, шириной 3 - 4,5 мм, толщиной 0,35 мм. Средняя масса 15 мг. Разработаны сотрудниками Всесоюзного научно-исследовательского и испытательного института медицинской техники, Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца и кафедры технологии лекарственных форм 1 ММИ им. И.М.Сеченова в связи с полётом в космос. В состав глазных плёнок вводят плёнкообразователи:

- природные вещества животного и растительного происхождения (желатин, коллаген, хитин, пектин, агар);
- крахмалосодержащие производные (ацетилкрахмал, оксиэтилкрахмал, оксипропилкрахмал);
- производные целлюлозы (метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, оксиэтил- и оксипропилметилцеллюлоза);
- водные растворы поливинола, сополимера акриламида (60 частей) с винилпирролидоном (20 частей), этилакрилатом (20 частей) и пластификатором олигоэфиром-50 (полиэтиленгликольдисукцинат).

Изготавливают глазные лекарственные плёнки, диспергируя лекарственные вещества в смесь плёнкообразователя и пластификатора, для введения в конъюнктивальную полость глаза. Они биорастворимы, заменяют частые инстилляционные водных глазных капель, пролонгируют действие лекарственных веществ, позволяют проводить лечение в полевых условиях.

Глазным пинцетом глазную плёнку вводят за нижнее веко. Слёзная жидкость смачивает плёнку, которая увеличивается в объёме. Через 7-10 минут она превращается в вязкий раствор полимера, равномерно распределяется по передней поверхности глазного яблока и конъюнктиве век в виде тончайшей плёнки. Растворимость плёнок составляет 35-90 минут и зависит от состава основы. Пролонгируют действие до 24 часов. Не затуманивают зрение, стерильны.

Глазные плёнки получают в несколько стадий. В реактор вносят сополимер полиакриламида с этилакрилатом и поливинилпирролидоном и смешивают с 96 % этанолом (для разрыхления полимера). Затем добавляют часть воды и перемешивают при нагревании до 50 °С. Раствор полимера охлаждают до 30 °С и фильтруют на нутч-фильтре через слой бязи.

В другой ёмкости изготавливают водный раствор лекарственного вещества и добавляют его к раствору полимера. Гомогенизируют в течение 1 часа мешалкой, центрифугируют 2 часа для удаления пузырьков воздуха. На поверхность барабана, обработанную этанолом, наносятся два слоя подготовленного раствора. Толщина плёнки регулируется щелью. Затем плёнка в виде ленты сушится в сушильной камере с 5 зонами сушки. Производят нагрев до 48 °С и охлаждение до 38 °С. Остаточная влажность у плёнки 10 % и она легко снимается с ленты. Плёнку накатывают на барабан диаметром 30 см и оставляют на 8 часов для выравнивания деформационных напряжений. Затем режут на полосы и высекают глазные плёнки на вырубном штампе. Поток тёплого воздуха с плёнок удаляют заусеницы и неровности. Фасуют в контурно-ячейковую упаковку и стерилизуют гамма лучами или окисью этилена. Стерильность сохраняется в течение 1 года. Контроль качества проводят по блеску, сплошности, шероховатости поверхности, эластичности, прочности и адгезии. **Номенклатура глазных плёнок:** с дикаином, сульфацилпиримидином натрия, дикаином, атропином, пилокарпином гидрохлоридом, флореналем, с фенольным гидрофильным препаратом прополиса (последние разработаны А.И.Тихоновым) и др.

Интраокулярные лекарственные плёнки **на основе коллагена** с гентамицином или канамицином сульфатом и тримекаином пролонгируют действие до 10 суток.

Ламели предложены в 70-х годах прошлого столетия офтальмологом Альменом. Представляют собой овальные стерильные желатиновые диски диаметром 3 мм, в которые введены лекарственные вещества. Изготавливают в асептических условиях, стерилизуют окисью этилена. Используют для однократного введения в конъюнктивальный мешок. Ламели хотя и включены в фармакопеи ряда стран, но широкого распространения не получили.

Перспективно использовать в офтальмологии **фармацевтические аэрозоли**. Использование их повышает терапевтическую активность лекарств за счёт высокой степени дисперсности и быстрого всасывания лекарственных веществ.

Ситуационные задачи

Задача 31

Составить рабочую пропись для изготовления 100 мл глазной примочки, содержащей натрия гидрокарбонат.

1. Определяют массу натрия гидрокарбоната для изотоничного раствора по формуле (таблица 30):

$$m = \frac{0,52V}{\Delta T \cdot 100} = \frac{0,52 \cdot 100}{0,374 \cdot 100} = 1,39 \text{ г}$$

2. Прописанное количество 1,39 г натрия гидрокарбоната эквивалентно 0,9 г натрия хлорида:

1,0 натрия гидрокарбоната - 0,65 г натрия хлорида
1,39 - x

x = 0,9 г натрия хлорида

3. Раствор изотоничен.

Рабочая пропись:

Натрия гидрокарбоната 1,39 г
Натрия хлорида 0,9 г
Воды для инъекций до 100 мл

Задача 32

Составить рабочую пропись для изготовления глазных капель, содержащих раствора атропина сульфата 1 % - 100 мл.

1. Прописанное количество 1,0 г атропина сульфата эквивалентно 0,1 г натрия хлорида (таблица 30).

2. Для изотонирования глазных капель требуется добавить 0,8 г натрия хлорида:
0,9 - 0,1 = 0,8 г натрия хлорида.

Рабочая пропись:

Атропина сульфата 1,0 г
Натрия хлорида 0,8 г
Воды для инъекций до 100 мл

Задача 33

Из какого материала изготавливают тубик-капельницы и как стерилизуют их перед заполнением?

Ответ: Тубик-капельница - сосуд вместимостью 1,5 мл, изготовленный из полиэтилена высокого давления. Состоит из запаянного корпуса, заполненного в асептических условиях стерильным раствором, и защитного колпачка с прокалывающим устройством.

Перед заполнением тубик-капельницы тщательно моют водой очищенной и стерилизуют смесью окиси этилена с диоксидом углерода в течение двух часов, а затем изделия дегазируют, то есть выдерживают в стерильном вентилируемом помещении до допустимых остаточных количеств окиси этилена.

Лабораторная работа № 11

**ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ С ЦИНКА СУЛЬФАТОМ,
БОРНОЙ КИСЛОТОЙ И МЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗОЙ**

Задание

1. Создайте ООД по изготовлению и оценке качества глазных капель.
2. Составьте рабочую пропись для получения 20 мл глазных капель.
3. Приготовьте глазные капли пролонгированного действия, определите содержание лекарственных и вспомогательных веществ, профильтруйте, проверьте качество капель до стерилизации.
4. Заполните приготовленным раствором 2 флакона по 10 мл, укупорьте, простерилизуйте раствор.
5. Проверьте качество глазных капель после стерилизации.
6. Упакуйте и сдайте готовую продукцию.

**Раствор цинка сульфата 0,25% и кислоты борной 2 % с метилцеллюлозой
Solutio Zinci sulfatis 0,25% et Acidi boricі 2 % cum Methylcelluloso**

Состав (ФС 42-124-97)

Цинка сульфата 2,5 г
Кислоты борной 20,0 г
Нипагина 1,0 г
Метилцеллюлозы водорастворимой 10,0 г
Воды для инъекций до 1 л.

Описание. Прозрачная бесцветная или слегка опалесцирующая жидкость. Мутность препарата не должна превышать эталона № 3. Имеет рН 4,5-5,5 (потенциометрически).

Цинка сульфата должно быть 0,237 - 0,262 %, борной кислоты 1,9 - 2,1 %.

Составление рабочей прописи (ситуационная задача 32).

Изготовление раствора. Технологический процесс изготовления глазных капель пролонгированного действия складывается из следующих стадий:

- 1 - Отвешивание и отмеривание входящих в состав глазных капель ингредиентов.
- 2 - Изготовление глазных капель:
- Раствора метилцеллюлозы 1%.

- Изготовление раствора остальных ингредиентов. Контроль качества на механические включения.
- Перемешивание приготовленных растворов.
- 3 - Укупорка, маркировка глазных капель.
- 4 - Стерилизация глазных капель. Контроль режима стерилизации.
- 5 - Стандартизация глазных капель.
- 6 - Эtiquетировка, фасовка, упаковка глазных капель.

Глазные капли изготавливают в асептических условиях, 2-ом классе чистоты (В).

Вначале готовят **раствор метилцеллюлозы**: 0,2 г метилцеллюлозы заливают 5 мл воды для инъекций, нагретой до 90° С, и оставляют для набухания. Через 2 часа добавляют оставшееся количество воды - 5 мл, тщательно перемешивают и оставляют в холодильнике на 12 часов до полного растворения метилцеллюлозы. Раствор фильтруют через стерильный стеклянный фильтр № 2 под вакуумом. Проверяют на отсутствие механических включений.

Затем готовят **раствор остальных компонентов**. В 9 мл горячей воды для инъекций растворяют 0,02 г нипагина, энергично взбалтывают. Затем в тёплый раствор добавляют 0,4 г кислоты борной и 0,05 г цинка сульфата, растворяют. После охлаждения раствор доводят до объёма 10 мл, фильтруют. Оценивают по отсутствию механических включений, определяют качественный и количественный состав, вспомогательные вещества. Оба раствора объединяют, тщательно перемешивают, проверяют объём раствора. Разливают во флаконы по 10 мл (стерильные, нейтрального стекла), которые укупоривают резиновыми пробками и металлическими колпачками «под обкатку». Стерилизуют капли при 120° С - 8 минут.

Контроль готовой лекарственной формы проводят, проверяя герметичность, целостность флакона, объём наполнения, прозрачность, цветность, отсутствие механических включений, стерильность раствора. Проводят этикетировку, фасовку и упаковку глазных капель.

Применение: Мягкое антисептическое, противовоспалительное средство.

Лабораторная работа № 12

МАЗЬ ФЛОРЕНАЛЯ 0,5% ГЛАЗНАЯ

Задание

1. Создайте ООД по изготовлению и оценке качества мази с флореналем 0,5%.
2. Составьте рабочую пропись для получения 20 г мази с флореналем 0,5%.
3. Приготовьте мазь, оцените качество.
4. Упакуйте и сдайте готовую продукцию.

Мазь флореналья 0,5% глазная Unguentum Florenali 0,5% ophthalmicum

Состав (ФС 42-2095-83)

Флореналья	0,5 г
Масла вазелинового	1,0 г
Вазелина медицинского («Для глазных мазей») до	100,0 г

Описание. Мазь зеленовато-жёлтого цвета. Флореналья должно быть 0,4975 - 0,5025 %.

Составление рабочей прописи на 20 г мази.

Технологический процесс получения мази. В асептических условиях растирают флореналь с половинным количеством вазелинового масла, затем добавляют при растирании остальное его количество и по частям вазелин (для глазных мазей) до получения однородной массы.

Хранение: список Б, при температуре не выше + 20 °С.

Применение: при аденовирусном конъюнктивите, кератоконъюнктивите, кератите, вызванном вирусом простого герпеса и Herpes zoster.

Тестовый контроль по теме: **Глазные лекарственные средства**

Выберите правильный ответ, обозначенный буквенным индексом

А	В	С	Д	Е
Если верно 1, 2, 3	Если верно 1, 3	Если верно 2, 4	Если верно 4	Если верно всё

1. Глазные капли представляют собой стерильные:
 - 1 – тончайшие суспензии
 - 2 – эмульсии

- 3 – масляные растворы
 - 4 – водные растворы
 - 5 - лиофилизированные порошки, растворяемые *ex tempore*.
2. При изготовлении глазных мазей и мазей с антибиотиками ГФ рекомендует использовать основы:
- 1 – липофильные
 - 2 – гидрофильные
 - 3 – эмульсионные
 - 4 – абсорбционные
 - 5 - эсилоновые.
3. В качестве изотонирующего компонента для глазных капель ГФ разрешает использовать:
- 1 – натрия хлорид
 - 2 – натрия нитрат
 - 3 – натрия сульфат
 - 4 – сорбиновую кислоту
 - 5 - цетилпиридиния хлорид.
4. Эффективными пролонгаторами для глазных капель являются:
- 1 – натрий карбоксиметилцеллюлоза
 - 2 – поливинол
 - 3 – аубазидан
 - 4 – полиглюкин
 - 5 - полиакриламид.
5. ГФ предъявляет к глазным каплям все перечисленные требования **за исключением**:
- 1 – стерильности
 - 2 – изотоничности
 - 3 – отсутствия механических включений
 - 4 – апирогенности
 - 5 - стабильности.
6. Перспективными лекарственными формами в офтальмологии считают:
- 1 – мази
 - 2 – таблетки
 - 3 – глазные капли
 - 4 – фармацевтические аэрозоли
 - 5 - присыпки.
7. **Чаще всего** глазные капли стерилизуют:
- 1 - паром под давлением 0,11 МПа при 120 °С
 - 2 - тиндализацией
 - 3 - стерилизующей фильтрацией в асептических условиях
 - 4 - радиационным методом
 - 5 - ультразвуковым методом.
8. В качестве растворителей для глазных капель используют стерильные буферные растворы:
- 1 - изотонический раствор борной кислоты (рН ниже 5,0)
 - 2 - борно-пропионатный буфер
 - 3 - фосфатный буфер (рН 6,8), изотонированный натрия хлоридом
 - 4 - борно-ацетатный буфер.
9. Для обработки и хранения контактных линз используют растворы, содержащие:
- 1 - антисептики
 - 2 - неионогенные поверхностно-активные вещества
 - 3 - поливинол, производные целлюлозы
 - 4 - полиэтиленоксиды
 - 5 - изотонические буферные растворители.
10. В глазных суспензиях размер частиц лекарственного вещества должен быть не более:
- 1 - 100 мкм
 - 2 - 50 мкм
 - 3 - 40 мкм
 - 4 - 10 мкм
 - 5 - 30 мкм.
11. Стабилизатор добавляют при изготовлении глазных капель:
- 1 - рибофлавина
 - 2 - пилокарпина гидрохлорида
 - 3 - колларгола
 - 4 - натрия сульфацила
 - 5 - протаргола.
12. Стерилизуют термическим методом глазные капли, содержащие:
- 1 - бензилпенициллин
 - 2 - резорцин

- 3 - колларгол
- 4 - левомецетин
- 5 - стрептомицин.

13. Глазные капли, содержащие 0,2 г пилокарпина в 10 мл воды очищенной (изотонический эквивалент по натрию хлориду = 0,22) слёзной жидкости:

- 1 - изотоничны
- 2 - гипертоничны
- 3 - изоосмотичны
- 4 - гипотоничны.

14. Глазные лекарственные плёнки **в первую очередь** обеспечивают:

- 1 - механическую прочность
- 2 - эластичность
- 3 - стерильность
- 4 - пролонгированное действие
- 5 - стабильность хранения.

15. Глазные мази с антибиотиками в промышленности изготавливают на основах:

- 1 - вазелин-ланолин безводный 9:1
- 2 - геля карбопола
- 3 - вазелин - ланолин безводный 6:4
- 4 - вазелин-ланолин-масло оливковое 1:1:1
- 5 - консистентной эмульсии «вода-вазелин»

16. Не изотонируют глазные капли, осмотическое давление которых:

- 1 - выше 1,1% эквивалентной концентрации натрия хлорида
- 2 - ниже 0,7% эквивалентной концентрации натрия хлорида
- 3 - от 0,7 до 1,1% эквивалентной концентрации натрия хлорида.

17. Глазные капли с этакридина лактатом изотонируют:

- 1 - натрия хлоридом
- 2 - глюкозой
- 3 - натрия нитратом
- 4 - борной кислотой
- 5 - натрия сульфатом.

18. Глазные капли ТИО-ТЭФ изготавливают на растворителе:

- 1 - вода апиrogenная
- 2 - вода очищенная
- 3 - масло персиковое
- 4 - раствор Рингера
- 5 - масло оливковое.

19. По согласованию с врачом изотонирование глазных капель проводят, если в них вводят следующие вещества:

- 1 - натрия хлорид
- 2 - глюкозу
- 3 - натрия нитрат
- 4 - борную кислоту
- 5 - натрия сульфат.

20. Растворы для очистки, дезинфекции и хранения мягких контактных линз **в первую очередь** должны быть:

- 1 - стерильны
- 2 - стабильны
- 3 - очищены от механических включений
- 4 - изотоничны
- 5 - апиrogenны.

21. Вызывают дискомфорт глазные капли со значением pH:

- 1 - ниже 4,5
- 2 - от 4,5 до 6,0
- 3 - более 9,0
- 4 - от 6,0 до 9,0
- 5 - от 7,4 до 9,0

22. Буферные растворители, включаемые в состав глазных капель, обеспечивают:

- 1 - стерильность
- 2 - комфортность
- 3 - пролонгирование действия
- 4 - стабильность
- 5 - высокую биодоступность.

23. В глазные капли добавляют натрия хлорид:

- 1 - для связывания солей тяжёлых металлов

- 2 - предотвращения окисления
 - 3 - предотвращения гидролиза
 - 4 - достижения изотоничности
 - 5 - достижения стерильности.
- 24.** В качестве дисперсионной среды при изготовлении глазных капель используют:
- 1 - воду для инъекций
 - 2 - жирные масла
 - 3 - воду очищенную стерильную
 - 4 - воду стерильную
 - 5 - дихлорэтан.
- 25.** Глазные капли, **не изотоничные** слёзной жидкости:
- 1 - подвержены микробной контаминации
 - 2 - не оказывают терапевтического действия
 - 3 - быстро окисляются
 - 4 - вызывают ощущение дискомфорта
 - 5 - разлагаются при хранении.
- 26.** Кислота борная, как вспомогательное вещество, выполняет функции:
- 1 - регулятора рН
 - 2 - консерванта
 - 3 - изотонирующего вещества
 - 4 - пролонгатора
 - 5 - антиоксиданта.
- 27.** Глазные капли в аптеке разрешено фильтровать:
- 1 - через стерильную вату и бумажный фильтр
 - 2 - фильтр-насадку с комплектом ядерных мембран
 - 3 - стеклянные фильтры № 3 и 4
 - 4 - двойной слой стерильной марли
 - 5 - стерильную вату.
- 28. Асептически** в глазные капли добавляют:
- 1 - пенициллин
 - 2 - раствор цитраля
 - 3 - раствор адреналина гидрохлорида
 - 4 - левомицетин
 - 5 - аскорбиновую кислоту.
- 29. Не следует** применять основы для глазных мазей:
- 1 - мыльные основы
 - 2 - желатиновые основы
 - 3 - жиры свиной и говяжий
 - 4 - полиэтиленоксид
 - 5 - гликольсодержащие основы.
- 30.** В состав растворителя для изготовления глазных капель пролонгированного действия включают:
- 1 - поливинол (1,5 %)
 - 2 - полиакриламид (1%)
 - 3 - полиэтиленоксид-400 (25%)
 - 4 - натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (0,5-2 %)
 - 5 - аубазидан (0,1-0,3).
- 31. Не изотонируют** глазные капли, содержащие:
- 1 - пилокарпин гидрохлорид
 - 2 - колларгол
 - 3 - этакридин лактат
 - 4 - протаргол
 - 5 - цинка сульфат.