

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ  
ГБУ «ПОО «АСТРАХАНСКИЙ БАЗОВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ»**

# **ИНЪЕКЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ (часть 1)**

**ПМ 02 «ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ПРОВЕДЕНИЕ ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ВИДОВ  
ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ»**

**МДК 02.01. «ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»**

**СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 33.02.01 «ФАРМАЦИЯ»**

**ПРЕПОДАВАТЕЛЬ: ДОНСКОВА И.А.**

**АСТРАХАНЬ 2018**

## **ИНЪЕКЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ**

### **Содержание:**

#### **Введение**

- 1. Глоссарий**
- 2. Преимущества и недостатки метода, виды инъекционных манипуляций**
- 3. Требования, предъявляемые к лекарственным формам для инъекций**
- 4. Получение и подготовка растворителя**
- 5. Вода для инъекций**
- 6. Оборудование для получения воды инъекционной**
- 7. Неводные растворители**
- 8. Требования к Лекарственным веществам**
- 9. Требования к вспомогательным веществам**
- 10. Технологическая схема изготовления раствора для инъекций**



# РЕЗУЛЬТАТ ОСВОЕНИЯ ЛЕКЦИОННОГО МАТЕРИАЛА

Результатом освоения лекционного материала является овладение следующими компетенциями:

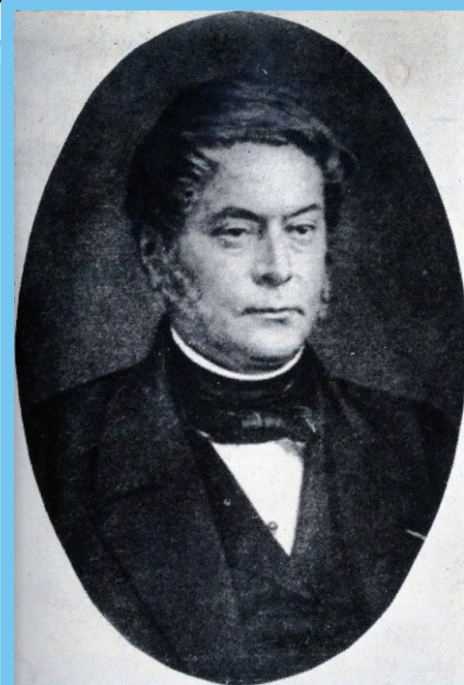
№	Наименование компетенции
ПК 2.4.	Соблюдать правила санитарно-гигиенического режима, охраны труда, техники безопасности и противопожарной безопасности.
ОК 1.	Понимать сущность и социальную значимость своей будущей профессии, проявлять к ней устойчивый интерес.
ОК 2.	Организовывать собственную деятельность, выбирать типовые методы и способы выполнения профессиональных задач, оценивать их эффективность и качество.
ОК 3.	Принимать решения в стандартных и нестандартных ситуациях и нести за них ответственность.
ОК 4.	Осуществлять поиск и использование информации, необходимой для эффективного выполнения профессиональных задач, профессионального и личного развития.

# ВВЕДЕНИЕ

- ❑ Промышленное изготовление стерильных и асептических лекарственных форм началось позднее других.
- ❑ Идея введения лекарственных веществ с нарушением кожного покрова принадлежит французу, врачу Антуану де Фуркуа (1785).
- ❑ Впервые подкожное впрыскивание с помощью «серебряного наконечника, вытянутого в иглу» осуществил русский врач П. Лазарев (1851), а в 1852г. чешский врач Шарль Габриель Правац предложил шприц современной конструкции.



Антуан де Фуркуа



Шарль Габриель Правац

- ❑ В России впервые разработал и применил в лаборатории асептические условия и технологию стерильных инъекционных растворов петербургский фармацевт, профессор А.В. Пель (1885). Для хранения стерильных дозированных растворов он впервые в мире предложил запаянные стеклянные сосуды.



**Александр Васильевич Пель**



**АПТЕКА ДОКТОРА ПЕЛЯ И СЫНОВЕЙ  
в г. Санкт-Петербург**



- ❑ Если в начале нынешнего столетия самые крупные аптеки изготавливали в день лишь по 20—30 ампул по отдельным рецептам, в 1913—1914 гг. некоторые лаборатории выпускали по несколько тысяч ампул в месяц, то сегодня, объем российского рынка инъекционных препаратов в натуральном выражении превышает 93 млн. упаковок в год.
- ❑ В настоящее время, инъекционные лекарственные формы выпускаются в сосудах из стекла (ампулы, флаконы), пластмассовых упаковках из полимерных материалов (флаконы, шприц-ампулы, гибкие контейнеры).
- ❑ Сегодня развитие фармацевтической науки и практики выдвинуло на первый план вопрос микробной чистоты лекарственных средств. Это связано с тем, что микробная загрязненность несет опасность инфицирования больных и опасность изменения самих лекарственных средств, вплоть до появления их токсических средств.



# ГЛОССАРИЙ

## GMP (правила надлежащего производства)

- это единая система требований по организации производства и контролю качества лекарственных средств от начала переработки сырья до производства готовых продуктов, включая общие требования к помещениям, оборудованию, воздуху, технологической одежде и персоналу. В России данную функцию выполняют **ОСТ 42-510-98** «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» и **ГОСТ Р 52249-2004** «Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)», носящие законодательный и рекомендательный характер соответственно.

## Инъекционные лекарственные формы

- Стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и сухие твердые вещества (порошки, пористые массы и таблетки), которые растворяют стерильной водой непосредственно перед введением в организм при помощи шприца с нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек.

## Инфузионные растворы

- Инъекционные растворы объемом 100мл и более.

## **Стерильность**

- отсутствие жизнеспособных микроорганизмов и их спор на всех стадиях вегетации.

## **Пирогенные вещества**

- продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов, относящиеся к соединениям типа полисахаридов и белков. Присутствие этих веществ в инъекционных растворах может вызвать у больного при введении пирогенную реакцию – повышение температуры тела, озноб и др. болезненные реакции вплоть до летального исхода.

## **Апирогенность**

- отсутствие продуктов жизнедеятельности и распада микроорганизмов.

## **Стабильность**

- неизменяемость по составу и количеству находящихся в растворе лекарственных веществ в течение установленных сроков хранения.



# ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ МЕТОДА, ВИДЫ ИНЪЕКЦИОННЫХ МАНИПУЛЯЦИЙ

## Преимущества

Быстрота действия

Возможность использования при бессознательном состоянии пациента

100% биодоступность (отсутствие инактивации ферментами ЖКТ)

Локализация действия ЛВ

Отсутствие неприятного запаха, вкуса

## Недостатки

Нарушение защитного барьера организма, опасность внесения инфекции

Опасность эмболии

Возможность сдвига осмотического давления (боль, жжение, лихорадочные явления)

Необходимость использования труда квалифицированного медицинского персонала

Высокая стоимость

## Виды инъекционных манипуляций

Внутривенные вливания

Внутримышечные инъекции

Внутрикожные (интрадермальные) инъекции

Подкожные инъекции

# ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ФОРМАМ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

## Общие требования

Стерильность

Апирогенность

Стабильность

Отсутствие механических включений

## Специальные требования

Изотоничность

Изогидричность

Изотоничность

Вязкость

Определенный окислительно-восстановительный потенциал для обеспечения питания клеток за счет добавления глюкозы или этанола.

Полностью выводится из организма, не нарушая функции основных органов.

Должны быть лишены острой и хронической токсичности, а также антигенных свойств.

Не должны понижать свертываемость крови и вызывать агглютинацию эритроцитов.

Факторы, обеспечивающие качество ИФ

Помещения

Технологическое оборудование

Упаковка

Система подготовки технологического воздуха

Транспортные системы ввода сырья и вывода готового продукта

Производственный персонал

# ПОЛУЧЕНИЕ И ПОДГОТОВКА РАСТВОРИТЕЛЯ

## Растворители для изготовления растворов для инъекций

### Водные

### Неводные

### Смешанные

Вода  
для  
инъекций

Одноатомные спирты (этиловый и бензиловый спирт и др.).

Многоатомные спирты (пропиленгликоль, бутиленгликоль, глицерин и др.).

Эфиры (метиловый и этиловый эфиры олеиновой кислоты, бензилбензоат и др.).

Амиды (метилацетамид, диметилацетамид и др.).

Сульфоксиды и сульфоны (диметилсульфоксид, сульфолан и др.).

Жирные масла (оливковое, персиковое и др.).

Смесь воды с глицерином.

Смесь воды с пропиленгликолем.

Смесь воды, спирта и глицерина.

Смесь миндального или персикового масла с бензилбензоатом и др.

## Требования, предъявляемые к неводным растворителям

высокая растворяющая способность

фармакологическая индифферентность

химическая совместимость

устойчивость при хранении

доступность и дешевизна

прозрачность и термостойкость

температура кипения – более 100 оС (для проведения тепловой стерилизации)

температура замерзания-не выше +5 °С

биосовместимость по величине осмотического давления и значению рН

вязкость и текучесть растворов не должны замедлять всасывание, затруднять фильтрование и наполнение ампул

химическая чистота и стабильность

должны относиться к группе практически нетоксичных или малотоксичных веществ

# ВОДА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

**Вода для инъекций** – это вода для приготовления лекарств для парентерального введения, если вода используется в качестве носителя (вода для инъекций ангро или вода для инъекций нерасфасованная) и для растворения или разведения субстанций перед применением препаратов для парентерального введения (вода для инъекций стерилизованная).

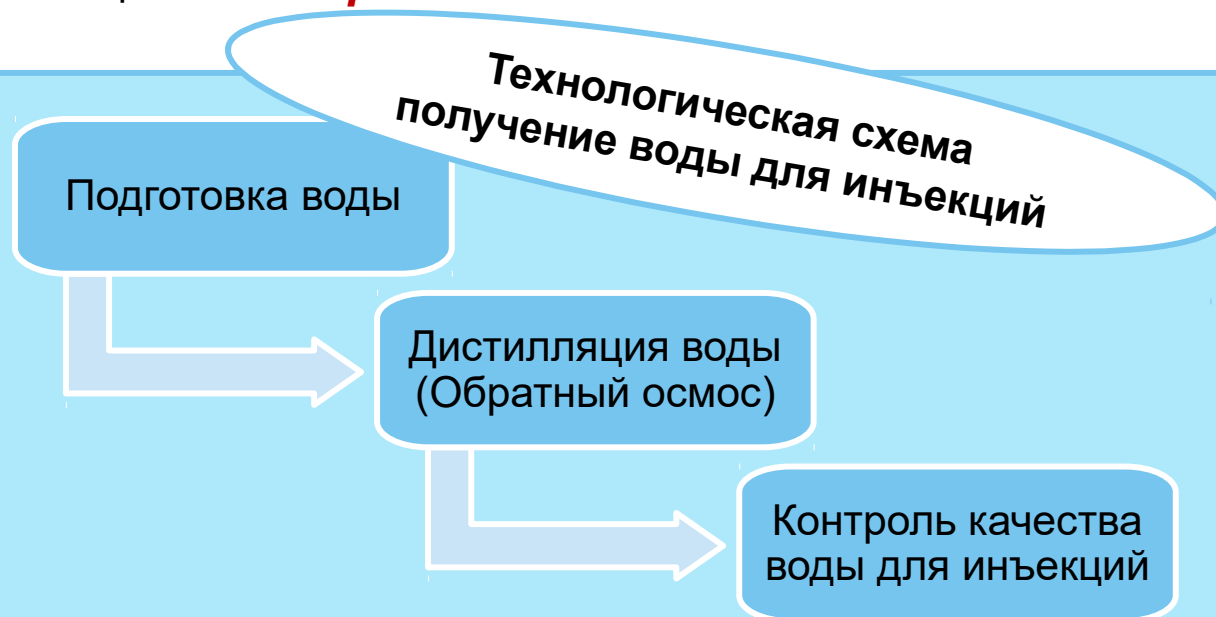
- ❑ Вода занимает ключевое место в любом современном фармацевтическом производстве. Подготовка воды относится к наиболее сложным и ответственным процессам, которые требуют тщательного подхода и непосредственно влияют на качество лекарственных препаратов.
- ❑ Вода используется в качестве вспомогательного вещества в составе лекарственных средств, при различных технологических стадиях, например, приготовление подвижных фаз, рабочих и дезинфицирующих растворов, мойке посуды, флаконов, ампул и уборке помещений.
- ❑ НТД, регламентирующая получение воды для инъекций – **Фармакопейная статья «Вода для инъекций» ФС.2.2.0019.15**

## Методы получения

- Дистилляция
- Ионный обмен
- Обратный осмос

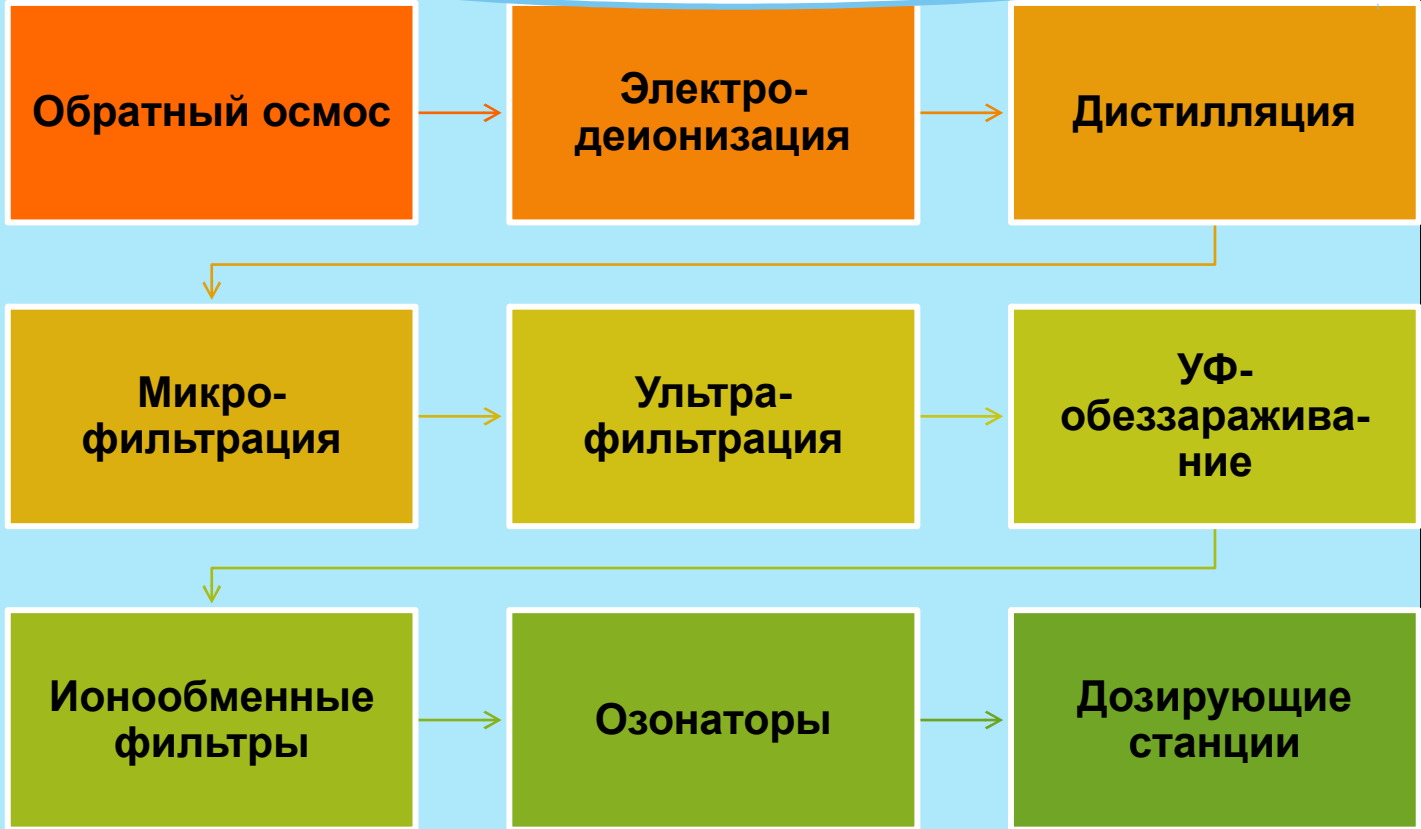
## Требования к воде для инъекций

- Выдерживать испытания, предъявляемые к воде очищенной
- Апирогенность



# ПОЛУЧЕНИЕ ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Ключевые технологии получения воды в фармацевтической технологии



Производство нестерильных лекарственных средств, чистого пара, мойка, анализы и пр.

Производство стерильных лекарственных средств и растворов, высокоточные анализы, финишное ополаскивание флаконов и ампул и пр.



**Должна выдерживать  
испытания на воду очищенную**

**Вода для  
инъекций**

**Должна быть  
апирогенной**

**Должна быть  
стерильной**

ВИ хранят в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность контаминации. Хранение ВИ осуществляют в специальных сборниках при условии постоянной циркуляции при температуре не ниже 85 °С, в течение не более 1 сут.

Получают в дистилляционной комнате асептического блока.  
(Приказ МЗ РФ №309)

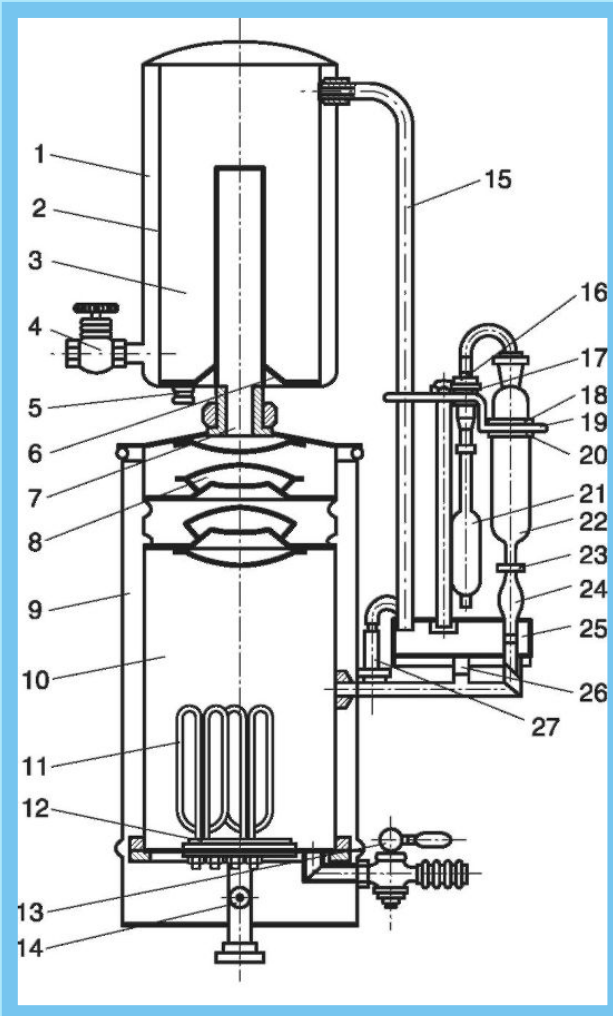
Аппаратура: аквадистиллятор, оснащенный сепаратором или обратноосмотическая установка, согласно прилагаемой инструкции.

**Получение  
воды для  
инъекций**

Депириогенизация проводится путем перебрасывания мельчайших капель воды или уноса их струей пара в конденсатор. Для этой цели используется сепаратор, где пар проходит длинный извилистый путь и на пути в конденсатор теряет капельножидкую фазу.

Деминерализация проводится путем пропускания исходной воды через установку обратноосмотическую или стерилизующий фильтр

# ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДЫ ИНЪЕКЦИОННОЙ



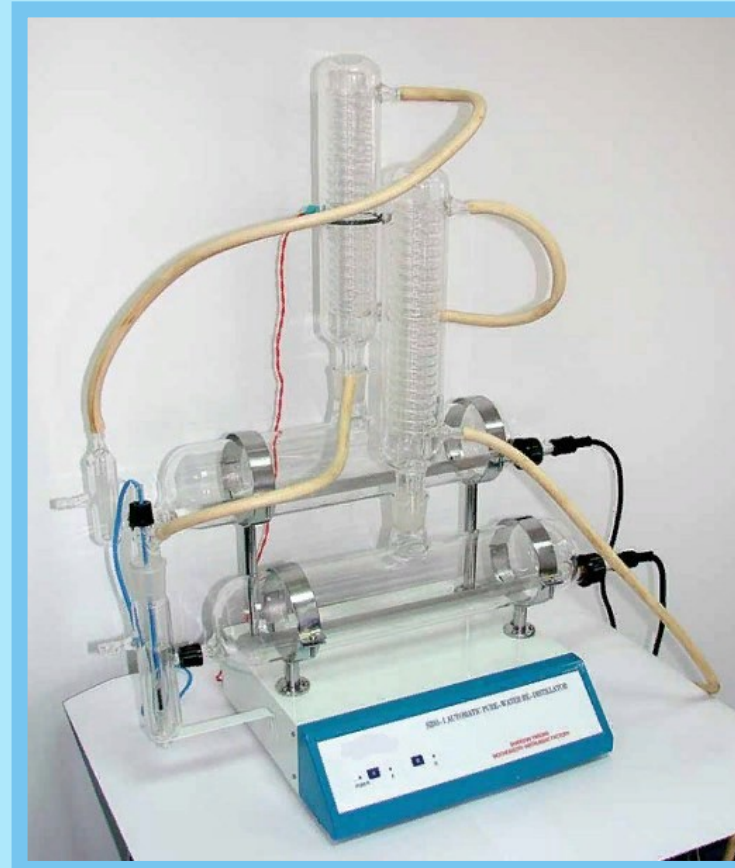
- ❑ Основными частями аппарата являются камера испарения (10) с сепаратором (8), конденсатор (1), сборник-уравнитель (25) и электроцит.
- ❑ В дно (12) камеры вмонтированы четыре электронагревателя (11). В камере испарения (10) вода (с добавлением химических реагентов), нагреваемая электронагревателями (11), превращается в пар, который через сепараторы (8) и паровую трубку (7) поступает в конденсационную камеру (3), охлаждаемую снаружи холодной водой, и, конденсируясь, превращается в воду апиrogenную. Вода апиrogenная вытекает через ниппель (5).
- ❑ Для предотвращения повышения давления в камерах (3) и (10) имеется предохранительная щель (6), через которую может выйти излишек пара.
- ❑ Сборник-уравнитель (25) также предназначен для смешивания воды с химическими реагентами, добавляемыми в камеру испарения для получения качественной апиrogenной воды, отвечающей требованиям фармакопеи. Для этой цели в сборнике-уравнителе имеется специальная трубка, через которую химические реагенты поступают в камеру испарения (10) вместе с водой.

**Аппарат «АА -1» для получения апиrogenной воды**

## АКВАДИСТИЛЛЯТОРЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АПИРОГЕННОЙ ВОДЫ



Аквадистиллятор ДЭ-4



**Бидистиллятор стеклянный ULAB.** Устройства для двойной и тройной перегонки (для получения воды высочайшей степени чистоты).

# **МНОГОКОЛОНОЧНЫЕ ДИСТИЛЛЯЦИОННЫЕ УСТАНОВКИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ГЕНЕРАТОРЫ ЧИСТОГО ПАРА**



**Многоколоночные дистилляторы**



**Термосборники для хранения воды для инъекций и стерильных растворов – это оборудование для накопления, хранения, транспортировки и отбора воды для инъекций и стерильных растворов**



**Установка обратноосмотическая «Апироген-20» и обратноосмотическая мембрана**





# НЕВОДНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ

## Неводные растворители

**Масла растительные**

Персиковое, оливковое, касторовое масла

Требования: рафинирование, дезодорирование, кислотное число менее 2,5, перекисное менее 10,0

**Этилолеат**

Сложный эфир ненасыщенных жирных К-Т

Большая растворяющая способность, меньшая вязкость, большая стабильность, легко проникает в ткани, хорошо рассасывается.

**Этанол**

Спирт этиловый применяют для улучшения растворимости трудно-растворимых в воде соединений, как антисептик и соразтворитель.

**Глицерин**

Улучшает растворимость в воде сердечных гликозидов и др. Используется в составе трехкомпонентного растворителя (вода, этанол, глицерин).

**Спирт бензиловый**

Соразтворитель в концентрации 1-10% при изготовлении масляных растворов.

**Пропиленгликоль**

Гигроскопичная бесцветная жидкость. Обладает низкой летучестью, низкой токсичностью. Входит в состав многих современных инъекционных форм (сульфаниламиды, барбитураты, антибиотики, витамины и др.)

**Бензтлбензоат**

Бензиловый эфир бензойной кислоты

Увеличивает раст-ть в маслах труднорастворимых веществ, предотвращает кристаллизацию вещ-в

Недостатки:  
высокая вязкость, болезненность инъекций, трудное рассасывание масла, возможность образования гранулем

# ТРЕБОВАНИЯ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ВЕЩЕСТВАМ

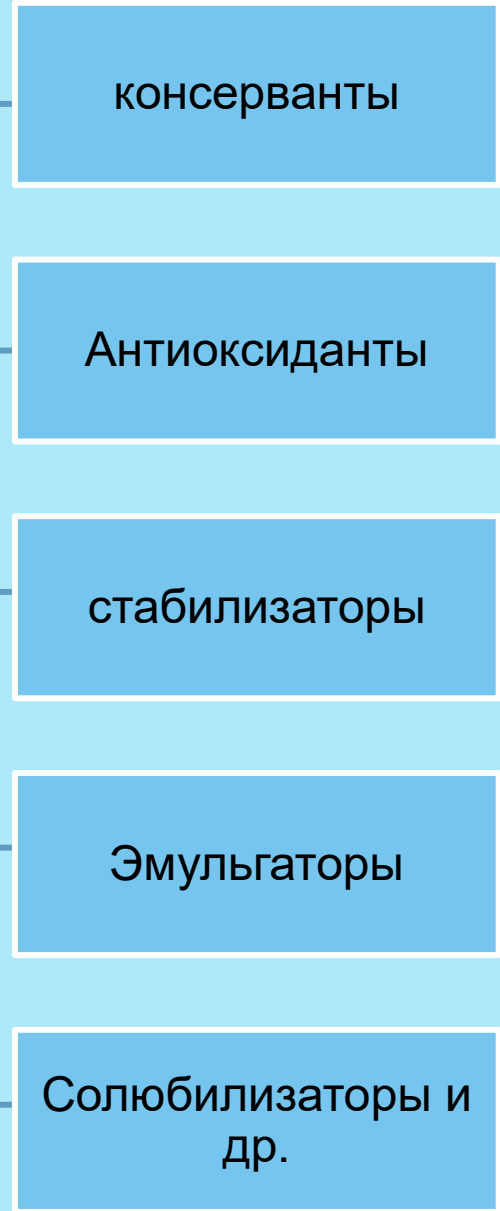
Исходные и вспомогательные вещества должны быть разрешенными к медицинскому применению и удовлетворять требованиям НТД (фармакопейным статьям, техническим условиям, государственным и отраслевым стандартам).

- ❑ К фармсубстанциям, НТД предъявляет повышенные требования к чистоте – сорт «для инъекций». К ним относятся: магнезия сульфат, кальция хлорид, кофеин-бензоат натрия, эуфиллин, гексаметилентетрамин, натрия цитрат и натрия гидроцитрат, натрия гидрокарбонат.
- ❑ Для глюкозы и желатина введено требование апиrogenности, т.к. они являются хорошей питательной средой для микроорганизмов.
- ❑ Если лекарственные вещества не отвечают требованиям сорта «для инъекций», их подвергают специальной очистке от недопустимых химических и других примесей.

Лекарственные вещества, для приготовления инъекционных растворов, хранят в отдельном шкафу, в стерильных небольших штанглассах, закрытых притертыми пробками. Штанглассы перед каждым заполнением моют и стерилизуют.

# ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Вспомогательные вещества, используемые при изготовлении ЛС для парентерального применения



Класс вспомогательных веществ	Наименование
<b>Консерванты - антисептики</b>	Бензиловый спирт, Бензалкония хлорид Бутил парабен, Хлорбутанол Метилпарабен, Пропилпарабен
<b>Антиоксиданты</b>	Аскорбиновая кислота, Цистеин Монотиоглицерин, Натрия бисульфат Натрия метабисульфат, Токоферолы
<b>Буферы</b>	Уксусная кислота/натрия ацетат Лимонная кислота/натрия цитрат Фосфорная кислота/натрия фосфат
<b>Антикатализаторы</b>	Соли ЭДТА
<b>Сорастворители</b>	Этанол, Глицерин Пропиленгликоль, Полиэтиленгликоль
<b>ПАВ</b>	Яичный фосфолипид, Лецитин Полиоксиэтилированное, касторовое масло Полисорбат 20/80, Сорбитана моноолеат

# ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СХЕМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ



# ОСОБЕННОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ

*Технология инъекционных препаратов* представляет собой сложное многостадийное производство, включающее как основные, так и вспомогательные процессы.

Изготовление растворов для инъекций проводят в специальных помещениях первого или второго класса чистоты с соблюдением всех правил асептики.

Стадия приготовления раствора включает следующие операции: растворение, изотонирование, стабилизация, введение консервантов, фильтрование.

Приготовление водных или невязких растворов для инъекций проводят массообъемным методом. Если плотность растворителя значительно отличается от плотности воды, используют весовой метод, т.е. лекарственное вещество и растворитель берут по массе. Растворение медленно- или трудно растворяющихся лекарственных веществ ведут при нагревании и перемешивании.

В зависимости от свойств лекарственных веществ некоторые из операций могут быть исключены, например, изотонирование, стабилизация, введение консервантов.



# ЗАДАНИЕ НА ДОМ

Учебная литература	Задание
«Фармацевтическая технология Технология лекарственных форм» И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Л.И. Мурадова, М.- «Гэотар-Медиа» 2013г.	Стр. 191-202 Стр. 243-286 Ответить на контрольные вопросы: стр.287
Подготовить сообщение на тему:	
Водоподготовка на фармацевтических предприятиях.	
Современные аспекты изготовления растворов для инъекций.	