

# **ИНЪЕКЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ (ЧАСТЬ 2)**

**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. Технологическая схема изготовления раствора для инъекций**
- 3. Мойка и стерилизация тары и упаковки**
- 4. Растворение и химический контроль**
- 5. Изотонирование инъекционных растворов**
- 6. Расчет изотонических концентраций**
- 7. Стабилизация растворов**
- 8. Фильтрование и фасовка**
- 9. Контроль растворов на отсутствие механических включений**



# 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.

# ГЛОССАРИЙ

## Отсутствие механических включений

- прозрачность инъекционного раствора (или отсутствие каких-либо взвешенных частиц).

## Изотоничность

- осмотическое давление раствора равно осмотическому давлению жидкостей организма: плазмы крови, слезной жидкости, лимфы и др. ( $72,82 \times 10^4$  Па).

## Изогидричность

- раствор должен иметь рН, равную рН плазмы крови (рН крови 7,36-7,47).

## Изоионичность

- раствор должен иметь ионный состав минеральных солей ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{HCO}_3^-$  и др.), близкий к плазме крови.

## Вязкость

- вязкость раствора близкая к вязкости крови, что регулируется добавлением ВМС.

# ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

## Подготовительная стадия

Проведение расчетов, подготовка условий асептического изготовления, мойка и стерилизация тары и упаковки, получение воды для инъекций

## Получение растворов для инъекций

Растворение, фильтрация, розлив, укупорка, проверка на отсутствие механических включений, полный химический анализ, стерилизация.

## Оформление к отпуску

Заполнение и наклеивание этикетки, предупредительных надписей. Оформление ППК.

# МОЙКА И СТЕРИЛИЗАЦИЯ ТАРЫ И УПАКОВКИ

Новую посуду подвергают обработке комплексными моющими и дез. средствами.

После дезинфекции ополаскивают до исчезновения запаха дезинфицирующего средства, затем замачивают и моют ершом или в моечной машине.

Чистую посуду стерилизуют 1ч горячим воздухом при 180°C. Снижают температуру воздуха до 60-70°C посуду вынимают, закрывают стерильными пробками, фольгой или стерильным пергаментом и сразу используют для изготовления или дозирования растворов.

Посуду, бывшую в употреблении, подвергают моюще-дезинфицирующей обработке либо дезинфицируют.

После мойки или обработки моюще-дезинфицирующими средствами всю посуду ополаскивают (водой для инъекций), стерилизуют и контролируют качество обработки.

Флаконы из нейтрального стекла марки НС-1(для медицинских препаратов, антибиотиков) и НС-2 (сосуды для крови).

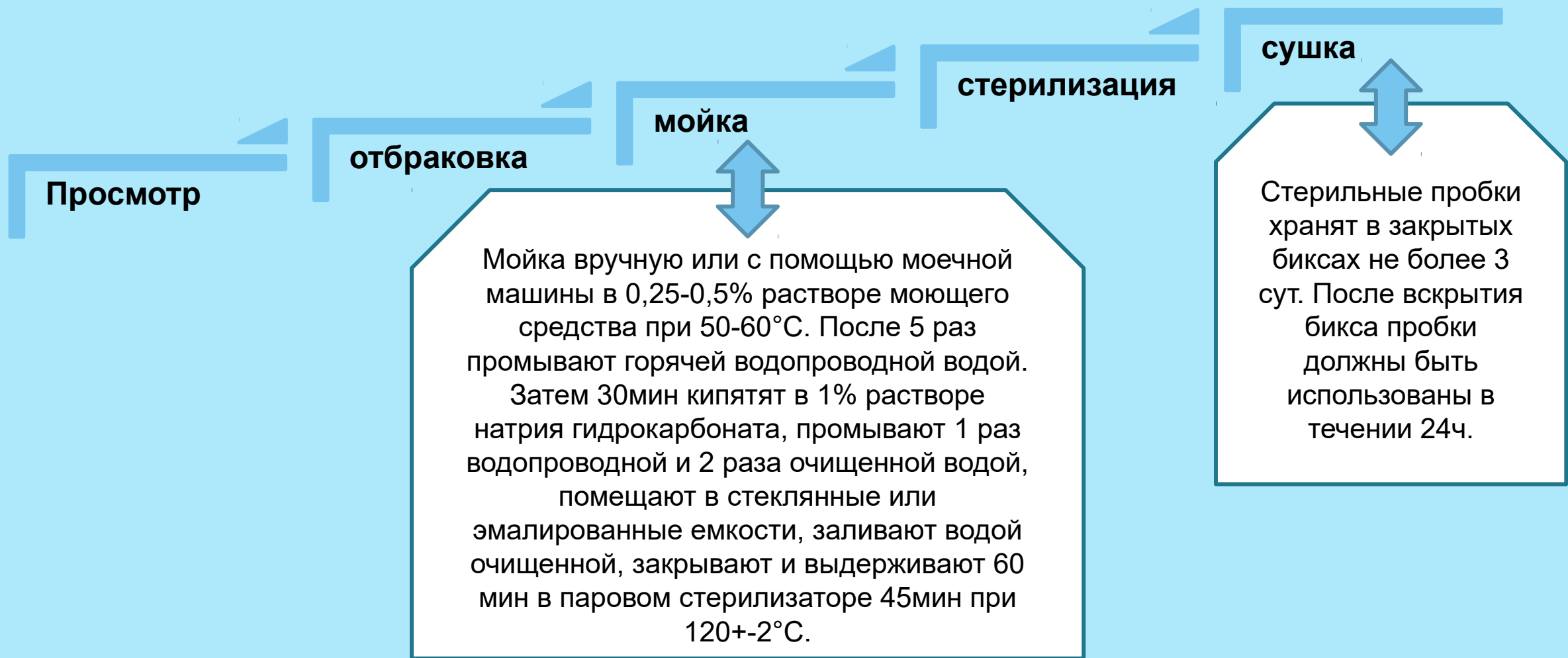
Флаконы щелочного стекла заполняют водой очищенной, стерилизуют при температуре 120°C 30 мин.

Проводят контроль ее эффективности (потенциометрическим или ацидиметрическим методом).

# МОЙКА ФЛАКОНОВ



# ПРОЦЕСС ПОДГОТОВКИ ПРОБОК



Для укупорки флаконов с инъекционными растворами используются пробки специальных сортов резины: силиконовая, натуральный каучук, бутиловый каучук. Резиновые пробки используются однократно.





Алюминиевые колпачки для обкатки флаконов выдерживают 15 мин в 1-2% растворе моющих средств при 50-60°C. Моющий раствор сливают, колпачки промывают водой проточной водопроводной, затем – очищенной. Сушат их в воздушном стерилизаторе при 50-60°C, хранят в закрытых емкостях в условиях, исключающих загрязнение.

# РАСТВОРЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

**Запрещается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких растворов для инъекций, содержащих лекарственные вещества разного наименования, или одних и тех же веществ, но в разных концентрациях.**

**Инъекционные растворы готовят в массо-объемной концентрации.**

## Приготовление раствора

- ❑ В мерник-смеситель или в другую емкость (стерильную подставку) отмеривают приблизительно 2/3 необходимого объема воды для инъекций.
- ❑ В случае изготовления растворов, подвергающихся быстрому окислению вода должна быть свежепрокипяченной.
- ❑ Затем добавляют рассчитанную массу лекарственного вещества и тщательно перемешивают до полного его растворения.

## Добавление стабилизатора

- ❑ Порошкообразные вспомогательные вещества (стабилизаторы) растворяют вместе с лекарственным веществом.
- ❑ Допускается дозирование раствора стабилизатора с помощью нестандартного калиброванного каплемера.

## Химический контроль

- ❑ Растворы для инъекций подвергают химическому анализу: определение подлинности (качественный анализ) и количественного содержания лекарственных веществ (количественный анализ).
- ❑ Количественному и качественному анализу подвергают первично все серии ИР до стерилизации.
- ❑ Опросный контроль проводят немедленно после изготовления ИР.

# ИЗОТОНИРОВАНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ

## ИЗОТОНИЧНОСТЬ

Осмотическое давление плазмы крови в норме держатся на уровне 7,4 атм.

Растворы с меньшим осмотическим давлением называются **гипотоническими**, с большим – **гипертоническими**.

При введении в кровь гипертонического раствора – вода выходит из клетки. Клетка обезвоживается и наступает явление **плазмолиза**, при котором эритроциты сморщиваются.

При введении гипотонического раствора жидкость переходит вовнутрь клетки до момента выравнивания концентрации. Клетка разбухает, клеточная оболочка при этом может лопнуть, а клетка погибнуть. Это явление носит название лизис, а для эритроцитов – **гемолиз**.

Кроме того, внутримышечное и подкожное введение неизотонированных растворов вызывает боль, причем она тем сильнее, чем резче осмотическая разница. Поэтому при внутрисосудистом применении некоторых инъекционных растворов необходимо их изотонирование.

Гемолиз



Плазмолиз

# РАСЧЕТ ИЗОТОНИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ

**Изотонирование** - технологический прием выравнивания осмотического давления раствора до уровня внутриклеточной жидкости.

## Методы расчета изотонических концентраций

Метод, основанный на законе Вант-Гоффа

Криоскопический метод, основанный на законе Рауля

Метод эквивалентов лекарственных веществ по натрию хлориду

## Метод, основанный на законе Вант-Гоффа

Согласно закону Вант-Гоффа, для приготовления изотонического раствора любого неэлектролита необходимо взять 0,29грамм-молекулы этого вещества на 1л раствора.

Пример: Молекулярная масса безводной глюкозы 180,18.

Кол-во глюкозы на 1л изотонического раствора равно:

$$0,29 \times 180,18 = 52,25 \text{ г}$$

Следовательно, на 100мл раствора нужно взять 5,22г глюкозы.

Изотоническая концентрация глюкозы равна 5,2%

## Криоскопический метод, основанный на законе Рауля

- ❑ Метод основан на депрессии точки замерзания.
- ❑ Под депрессией понимают понижение температуры замерзания растворов по сравнению с температурой замерзания чистого растворителя.
- ❑ По закону Рауля, давление пара над раствором пропорционально молярной доле растворенного вещества.
- ❑ Поэтому изотонические растворы любых солей замерзают при одной и той же температуре, т.е. имеют одинаковую температурную депрессию. Соответственно, если раствор какого-либо вещества будет иметь депрессию кровяной сыворотки ( $0,52^\circ$ ), то он будет ей изотоничен.

Отсюда, зная депрессию 1% раствора любого вещества, можно определить его изотоническую концентрацию.

Например, для глюкозы депрессия 1% раствора  $0,1^\circ$ , тогда изотоническая концентрация глюкозы равна  $0,52 / 0,1 = 5,2\%$ ;

Для натрия хлорида депрессия равна  $0,576^\circ\text{C}$ , изотоническая концентрация натрия хлорида будет равна  $0,52 / 0,576 = 0,903\%$

# СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ

**Стабильность** – неизменность свойств, содержащихся в растворах лекарственных веществ, достигается строгим соблюдением условий асептики, подбором оптимальной температуры и времени стерилизации, использованием стабилизаторов соответствующих природе лекарственных веществ, использованием консервантов, позволяющих достигать необходимого эффекта стерилизации при более низких температурах. Основные дестабилизирующие процессы – **гидролиз** и **окисление**.

Лекарственные  
вещества, водные  
растворы которых  
требуют  
стабилизации

Соли, образованные  
сильными кислотами и  
слабыми основаниями

Соли алкалоидов и азотистых оснований

0,1 М р-р  
HCL

Соли, образованные  
сильными основаниями и  
слабыми кислотами

Р-ры кофеина-бензоата натрия,  
натрия тиосульфата, теофиллина

0,1М р-ра NaOH  
или NaHCO<sub>3</sub>

Легко окисляющиеся  
вещества

Кислота аскорбиновая, адреналина гидротартрат, этилморфина гидрохлорид, викасол, новокаиномид, фенотиазина, и др. в-ва, содержащие карбонильные, фенольные, этанольные, аминные гр.

**Прямые антиоксиданты, сильные восстановители:** Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NaHSO<sub>3</sub>  
тиомочевина, ронгалит, унитиол.

**Органические вещ-ва, содержащие альдегидные, этанольные и фенольные группы:** парааминофенол, кислота аскорбиновая и др.

**Антикатализаторы:** ЭДТА, трилон Б, этилендиаминтетрауксусная кислота и др.



# Метод эквивалентов лекарственных веществ по натрию хлориду

- ❑ Изотоническим эквивалентом по натрия хлориду называется количество натрия хлорида, создающее в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1г данного препарата.
- ❑ Зная эквиваленты по натрия хлориду, можно изотонировать любые растворы, а также определять их изотоническую концентрацию.

Recipe: Papaverini hydrochloride 2% 100ml  
Natrii chloride quantum satis ut fiat solutio isotonica  
Sterilisa!  
Da. Signa: Для инъекций

Для изготовления изотонического раствора только из натрия хлорида его нужно было бы взять 0,9г на 100мл раствора.

В рецепте выписано 2,0г папаверина гидрохлорида, изотонический коэффициент которого равен 0,1.

Следовательно, 2,0г папаверина создают такую же осмотическую концентрацию, как и 0,2г натрия хлорида.

В связи с этим количество натрия хлорида должно быть уменьшено  $0,9 - 0,2 = 0,7$



# ФИЛЬТРОВАНИЕ И ФАСОВКА



**Перистальтический дозатор**



**Мембранный дозатор**

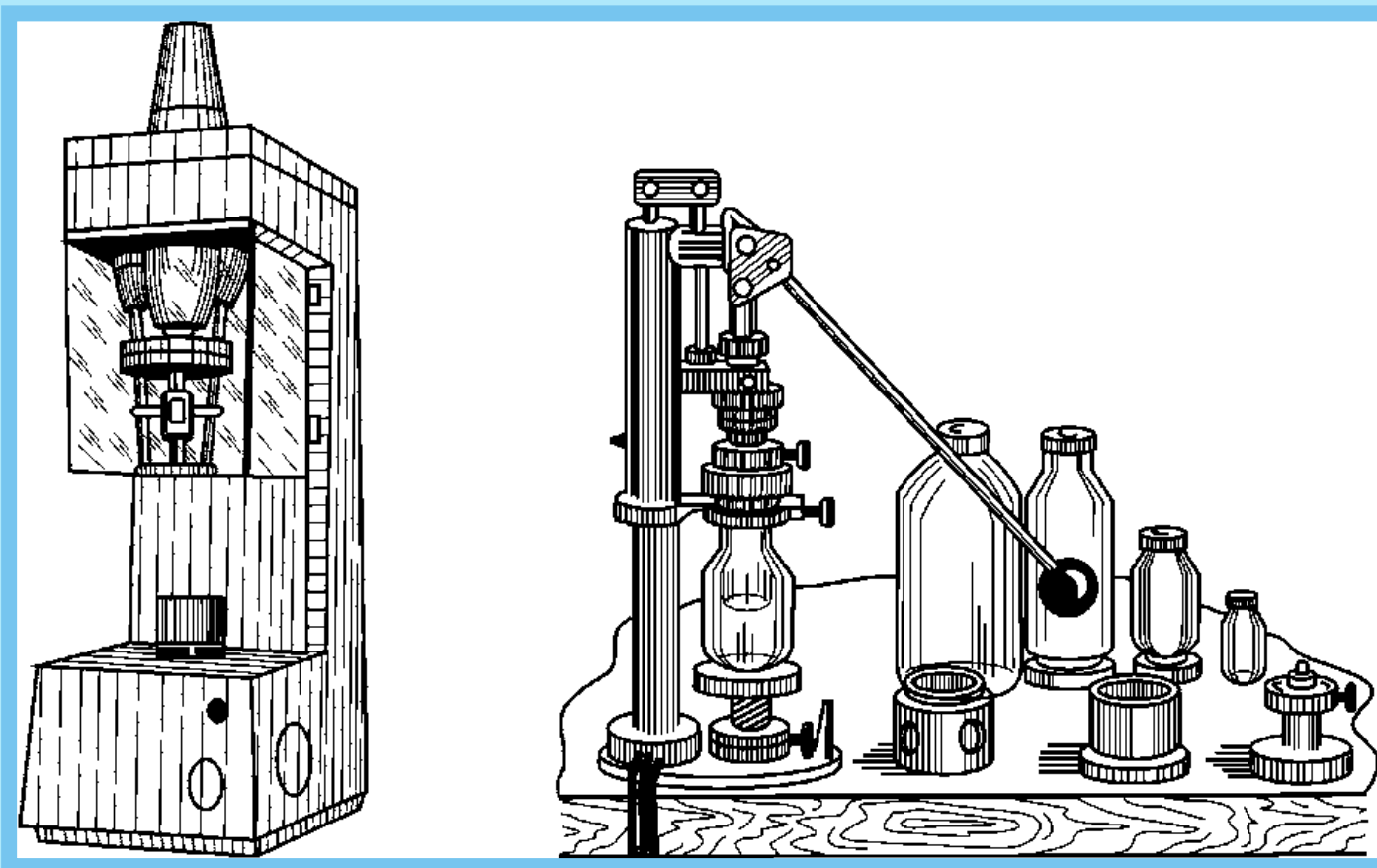


**Перистальтические и мембранные дозаторы предназначены для дозирования инъекционных растворов.**





**Приспособление обжима  
ПОК-Н**



- ❑ Приспособление "ПОК-1" предназначено для обжима алюминиевых колпачков при укупорке стеклянных флаконов.
- ❑ В процессе работы обжимная насадка приспособления обжимает нижнюю кромку алюминиевого колпачка вокруг венчика укупориваемой стеклотары, надежно закрепляя колпачок на бутылке.

# КОНТРОЛЬ РАСТВОРОВ НА ОТСУТСТВИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ ВКЛЮЧЕНИЙ

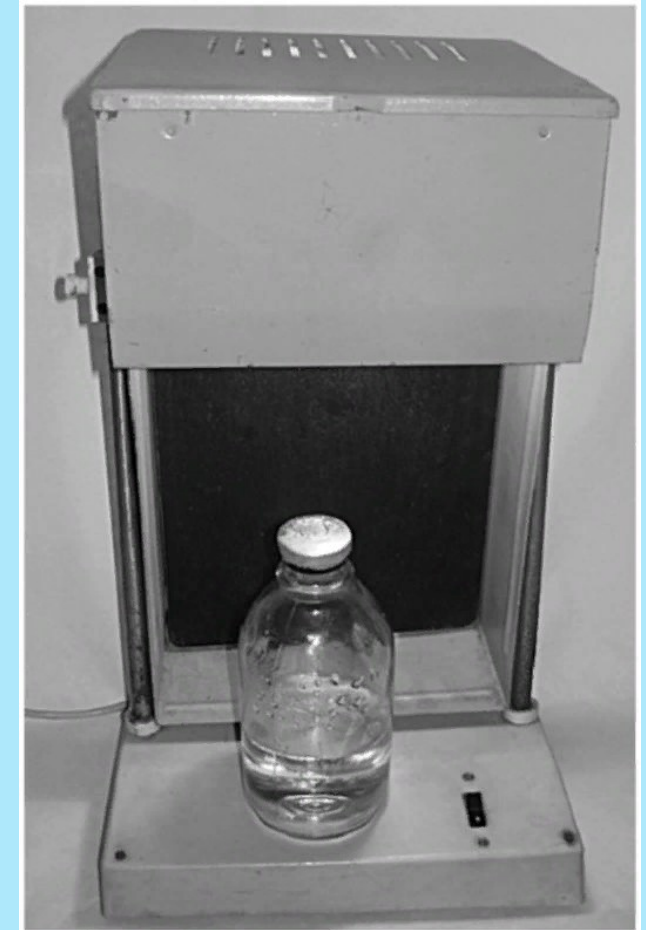
Контроль на отсутствие механических включений

Первичный

Осуществляется после фильтрования и фасовки раствора. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают, маркируют и стерилизуют. Растворы, изготовленные асептически, просматривают 1 раз после розлива или стерилизующего фильтрования.

Вторичный

Вторичному контролю подлежат также 100% бутылок и флаконов с растворами, прошедших стадию стерилизации перед их оформлением и упаковкой.



Устройство для контроля растворов на механические включения УК-2

# КОНТРОЛЬ НА ОТСУТСТВИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ ВКЛЮЧЕНИЙ

- ❑ Контроль растворов осуществляется путем их просмотра невооруженным глазом на черном и белом фоне, освещенном электрической матовой лампой в 60 ватт или лампой дневного света 20 ватт, для окрашенных растворов – соответственно в 100 и 30 ватт.
- ❑ Расстояние от глаза до просматриваемого объекта должно быть 25-30см, а угол оптической оси просмотра к направлению света – около 90°.
- ❑ Линия зрения должна быть направлена книзу при вертикальном положении головы.
- ❑ В зависимости от объема бутылки или флакона просматривают одновременно от 1 до 5 штук. Бутылки или флаконы берут в одну или обе руки за горловины, вносят в зону контроля, плавным движением руки переворачивают в положение вверх дном и просматривают на черном и белом фоне. Затем плавным движением переворачивают в первоначальное положение вниз дном и также просматривают.



# СТЕРИЛИЗАЦИЯ

- ❑ Закатанные бутылки с растворами для инъекций маркируют по алюминиевому колпачку, указывая наименование, номер серии.
- ❑ Маркированные флаконы помещают в автоклав и стерилизуют в соответствии с указаниями ГФ, учитывая объем раствора в сосуде.
- ❑ После стерилизации растворы анализируют на содержание механических включений. Забракованные флаконы переработке не подлежат.
- ❑ Отбракованные флаконы направляют на полный анализ в соответствии с требованиями ГФ или ФС.
- ❑ Отбирают пробу на анализ стерильности и отсутствие пирогенных веществ.
- ❑ В случае положительного результата маркируют и упаковывают в гофрокоробки.



# МАРКИРОВКА РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

На всех этикетках для оформления лекарственных препаратов, приготовляемых для лечебно-профилактических учреждений, должны быть следующие обозначения:

- Местонахождение аптечного учреждения (предприятия)....;
- Именование аптечного учреждения (предприятия)....;
- Больница №....;
- Отделение....;
- Дата (приготовления)....;
- Срок годности....дней;
- Приготовил....проверил...отпустил....;
- Анализ №....;
- Подробный способ применения: «Внутривенно», «Внутривенно (капельно)», «Внутримышечно» («Для инъекций»);
- Состав лекарственного препарата (предусматривается пустое место для указания состава).

The diagram shows a sample label for injection solutions. It features a blue header with a white syringe icon and the text 'СТЕРИЛЬНО' (STERILE) and 'ВНУТРИВЕННО' (INTRAVENOUS). The main body of the label is white with blue borders and contains the following fields and text:

- Больница** (Hospital) - field with a caduceus icon.
- Отделение** (Department) - field.
- Дата приготовления** (Date of preparation) - field.
- Анализ** (Analysis) - field.
- ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ** (FOR INJECTIONS) - central text.
- Срок годности -** (Shelf life -) - field.
- Приготовил** (Prepared by) - field.
- Проверил** (Checked by) - field.
- Отпустил** (Released by) - field.
- Хранить в прохладном и защищенном от света месте** (Store in a cool and light-protected place) - instruction.

Surrounding the main label are several smaller, partially visible labels with orange borders, showing fields for 'отделение кабинет №' (department, office number) and 'дата' (date).



# ХРАНЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

- ❑ Лекарственные формы для инъекций следует хранить в прохладном, защищенном от света месте, в отдельном шкафу или изолированном помещении и с учетом особенности тары (хрупкость), если нет других указаний на упаковке.
- ❑ Плазмозамещающие и дезинтоксикационные растворы хранят изолированно при температуре в пределах от 0 до 40 °С в защищенном от света месте. В некоторых случаях допускается замерзание раствора, если это не отражается на качестве препарата.



# 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:	
Асептические условия для приготовления инъекционных форм.	
Биофармацевтические аспекты изготовления растворов для инъекций.	