СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие……..……..…4
1. Асептика в технологии лекарств…….……5
1.1. Опасность микробной загрязненности лекарств……...5
1.2. Источники микробного загрязнения лекарств…….…….6
1.3. Нормирование микробиологической чистоты лекарств……..6
1.4. Санитарный режим при изготовлении лекарств……...…7
1.5. Помещения и устройства для асептического приготовления лекарств…….……..8
1.5.1. Асептический блок…….……...8
1.5.2. Ламинарные установки……8
2. Стерилизация……..……..……...10
2.1. Термическая стерилизация…….……11
2.1.1. Паровая стерилизация……11
2.1.2. Воздушная стерилизация……14
2.1.3. Контроль эффективности стерилизации……...14
2.2. Химическая стерилизация…….…15
2.3. Стерилизация ультрафиолетовым излучением…….……16
2.4. Стерилизация фильтрованием…….……..…..17
2.4.1. Глубинные фильтры……..17
2.4.2. Мембранные фильтры……18
3. Пирогенные вещества……..……..19
3.1. Источники и природа пирогенных веществ…….……..……..…19
3.2. Пирогенная реакция……..…….20
3.3. Предотвращение пирогенности лекарственных препаратов……..…20
3.4. Методы определения пирогенов в лекарственных средствах…...…21
4. Лекарственные формы для инъекций……..……..…22
4.1. Характеристика лекарственных форм для инъекций……..…22
4.2. Асептические условия изготовления инъекционных лекарственных форм……..……23
5. Растворители……..……25
6. Организация работы в асептических условиях……..……..27
7. Технология растворов для инъекций и контроль их качества……....……29
8. Стабилизация растворов для инъекций……33
9. Частная технология растворов для инъекций…….……37
10. Изотонические растворы……38
10.1. Расчеты с применением закона Вант-Гоффа……..…..…39
10.2. Расчеты с применением закона Рауля……...……...41
10.3. Расчеты с применением изотонических эквивалентов по натрия хлориду…….……..…43
10.4. Об изотоничности и изоосмотичности……..……44
11. Плазмозаменяющие (физиологические) растворы……..…….……45
11.1. Требования, предъявляемые к плазмозамещающим растворам……46

12. Гетерогенные лекарственные системы
для инъекций…….…….…….51
13. Хранение и отпуск инъекционных
лекарственных форм……..……52
Лабораторная работа № 1……53
Лабораторная работа № 2……62
Лабораторная работа № 3……..…71
14. Офтальмологические лекарственные формы…….…..80
14.1. Оценка качества глазных лекарственных форм……83
Лабораторная работа № 4……83
15. Лекарственные формы с антибиотиками……...96
15.1. Твердые лекарственные формы с антибиотиками……97
15.2. Жидкие лекарственные формы с антибиотиками……...97
15.3. Мягкие лекарственные формы с антибиотиками……97
Лабораторная работа № 5……..…98
16. Детские лекарственные формы……109
Лабораторная работа № 6……..……112
17. Приложения…….....123
17.1. Схема ООД…….…....124
17.2. Тестовые задания……..….140
17.3. Справочный материал…….…....164
17.3.1. Табличные данные……...164
17.3.2. Извлечения из приказа № 214 от 16.07.1997 г. ……..…..175
18. Сокращения в тексте…….....232
Список использованной и рекомендуемой литературы……..233

Предисловие

Изготовление стерильных лекарственных средств является самостоятельным разделом фармацевтической технологии, который постоянно совершенствуется на основе последних достижений науки и практики.

Современные требования к препаратам парентерального назначения наиболее полно реализуются в заводских условиях, обеспечивающих высокую степень чистоты, стабильность, стерильность, точную дозировку и др. в соответствии с правилами GMP. Однако, данное обстоятельство нисколько не снижает актуальности, потребности в расширении возможностей изготовления стерильных экстемпоральных лекарственных форм.

Необходимость получения стерильных и асептически приготовляемых лекарственных форм вызвана особым способом их применения. Инъекции, вводятся в организм через полую иглу с нарушением целостности кожных и слизистых покровов. Наличие в растворе микроорганизмов может привести к инфицированию организма, а, следовательно, к тяжелым последствиям. Лекарственные формы с антибиотиками требуют асептических условий приготовления, так как в присутствии микроорганизмов многие антибиотические вещества теряют свою активность.

Рассматриваемые лекарственные формы независимо от того, подвергаются они дальнейшей стерилизации или нет, должны готовиться в асептических условиях. Санитарные требования при приготовлении лекарств в асептических условиях регламентируются приказом МЗ РФ № 309 от 21.10.1997г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

К лекарственным формам, изготавливаемым в асептических условиях, относятся: лекарственные формы для инъекций, лекарственные формы для лечения глаз, лекарственные формы с антибиотиками, лекарственные формы для детей. Указанные лекарственные формы не должны содержать микроорганизмов и их спор.

К растворам для инъекций предъявляются чрезвычайно высокие требования. Они должны быть стерильны, не содержать апирогенных веществ, механических примесей, стабильны при стерилизации и хранении.

Внимание к асептике должно пронизывать все стадии технологического процесса.

1. АСЕПТИКА В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

1.1. Опасность микробной загрязненности лекарств

Организм человека в процессе эволюции приспособился к защите от окружающей микробной загрязненности, приносящий вред микрофлоры. Наиболее важные органы и биологические жидкости организма (кровь, спинномозговая жидкость, мозг, сердце и др.) стерильны. Другие: дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, слизистые, кожа, естественные отверстия – обеспечены разнообразными системами, удаляющими микрофлору, не позволяющими ей развиваться или даже вызывающими ее гибель. Следует отметить, что все указанные механизмы защиты человека от проникновения и развития микрофлоры появляются в нем не сразу. В неонатальный период (до 2 – 3 недель со дня рождения) и в грудной период (до 12 месяцев) ребенок еще в значительной степени беззащитен от вредного воздействия многих внешних факторов, в том числе от микрофлоры. Детский организм постепенно приспосабливается к новым для него условиям внеутробной жизни и требует тщательного гигиенического ухода, защиты от микроорганизмов, в том числе при использовании различных лекарств. Организм больного человека может быть резко ослаблен и в значительной степени лишен присущих ему защитных механизмов при ряде глазных заболеваний, ахилии желудка и других патологиях. С другой стороны, человек подвергается опасности инфицирования при введении лекарств с нарушением защитных барьеров – прежде всего, при инъекциях, в особенности – при введении растворов в кровяное русло, стерильные полости, а также лечении ранений, травм, обморожений и ожогов. В этом случае использование загрязненных микрофлорой лекарств может привести к инфицированию больных, тяжелым заболеваниям или даже к летальному исходу. Вторым аспектом опасности микробного загрязнения лекарств является воздействие микрофлоры на ингредиенты лекарства, разложение микроорганизмами действующих и вспомогательных веществ. Это приводит к потере их терапевтического эффекта, появлению неприятного запаха и вкуса, а в отдельных случаях – к образованию токсичных продуктов. Микробы и продукты их жизнедеятельности, а также убитые микробные тела, содержащиеся в инфузионных растворах, при внутрисосудистых введениях приводят к тяжелым пирогенным реакциям.

В твердых лекарственных формах с низкой остаточной влажностью возможность размножения микроорганизмов ограничена, в то время как в мягких, и в особенности в жидких препаратах, часто создаются весьма благоприятные условия для их роста, что приводит к появлению в лекарственном средстве чрезвычайно высокого содержания микроорганизмов. Таким образом, микробная загрязненность лекарств несет в себе опасность, как инфицирования больных, так и порчи лекарств с появлением нежелательных или даже токсичных свойств у последних.

1.2. Источники микробного загрязнения лекарств

Одним из источников микробной загрязненности лекарств являются исходные вещества животного и растительного происхождения, вместе с тем микрофлора встречается и в синтетических лекарственных веществах органической и неорганической природы.

Другим наиболее распространенным источником микрофлоры, в особенности в жидких лекарствах, является очищенная вода, микробная контаминация которой протекает после ее получения, при транспортировке и хранении. Микроорганизмы могут попасть в лекарство из вспомогательных веществ, бумаги, марли, ваты, используемой аптечной посуды. Воздух является одним из наиболее существенных факторов микробного загрязнения. В 1 л воздуха большого города содержится от 1 тыс. до 1 млн. различных частиц. Обычно механические частицы, загрязняющие воздух, являются носителями микрофлоры. Присутствие в торговом зале аптеки значительного количества посетителей, в том числе больных, занос извне большого количества грязи и пыли приводит к повышению содержания в воздухе разнообразной микрофлоры, распространяющейся в производственные помещения.

Источником микробной загрязненности являются и сотрудники аптеки, прямо или косвенно принимающие участие в изготовлении лекарств (фармацевты, фасовщики, санитарки и др.), нарушающие нормы санитарного режима или являющиеся бациллоносителями.

1.3. Нормирование микробиологической чистоты лекарств

В последние три десятилетия во многих странах изучалась микробная загрязненность лекарств, и вводились нормы микробиологической чистоты. Исходя из указанных выше опасностей микробного загрязнения, лекарства не должны содержать патогенных микроорганизмов. Ввиду нереальности проведения широкого микробиологического анализа, который охватывал бы все виды патогенных бактерий, микробиологический контроль ограничивается только несколькими видами микроорганизмов. Это, в первую очередь, те, которые могут вызывать интоксикацию у больного, или присутствие которых является признаком неудовлетворительных санитарно-гигиенических условий производства. Сюда относятся, прежде всего, кишечные бактерии, а также синегнойная палочка и золотистый стафилококк. Согласно рекомендациям ВОЗ (1974 г.), введенным в 1975 г. в Компендиум Медикаменторум, все лекарственные средства по нормам предельного допустимого числа и видов микроорганизмов разделены на 4 категории. К первой категории отнесены инъекционные препараты, которые должны быть стерильными. Вторая категория охватывает глазные препараты, препараты, вводимые в полости тела, считающиеся стерильными, а также средства, применяемые для лечения сильных ожогов, открытых ран и т. п. В 1 г (мл) этих препаратов не должно быть жизнеспособных микроорганизмов. К третьей категории отнесены другие препараты

для местного применения: на пораженную кожу, слизистую оболочку уха, горла, носа. Согласно требованиям ГФ XI лекарственные средства для инъекций, глазные капли, мази, пленки, другие лекарственные средства, в отношении которых имеются соответствующие указания в нормативной документации, должны быть стерильными. В нестерильных лекарственных средствах не допускается наличие бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus. В 1 г (мл) лекарственного средства для приема внутрь допускается наличие не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). В 1 г (мл) лекарственного средства для приема в полости уха, носа, для интервагинального использования и для местного употребления допускается наличие не более 100 микроорганизмов, в том числе и грибов.

1.4. Санитарный режим при изготовлении лекарств

Рассмотренные выше опасности микробного загрязнения лекарств вызывают необходимость стерильности лекарственных препаратов, вводимых с нарушением целостности кожного покрова (инъекций, инфузий), лекарств для глаза, лекарств для новорожденных и детей до 1 года, препаратов, содержащих неустойчивые к действию микрофлоры лекарственные вещества (например, антибиотики), лекарств, наносимых на кожные покровы, поврежденные ожогами или обморожениями, открытые раны. Поэтому все эти лекарства, а также концентрированные растворы, применяющиеся для изготовления жидких лекарственных форм, должны изготовляться в условиях асептики.

Асептика в технологии лекарств – это комплекс мероприятий и условий, максимально предохраняющих лекарства от попадания в них микрофлоры. Строгое соблюдение санитарного режима в аптеке и правил асептики при изготовлении указанных выше категорий лекарственных препаратов позволяет достичь высокого уровня микробной чистоты изготовленных лекарств, их стерильности и апирогенности. Важнейшей составной частью комплекса мероприятий, направленных на исключение загрязнения микрофлорой изготовляемых лекарственных препаратов, является санитарный режим, инструкция по которому утверждена приказом Минздрава РФ № 309 от 21.10.97г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» // (fs.main.vsu.ru / consultant). Она устанавливает требования к помещениям и оборудованию, санитарные требования к уборке помещений, уходу за аптечным оборудованием, требования к личной гигиене сотрудников аптек, санитарные требования к получению, транспортировке и хранению воды очищенной и воды для инъекций, санитарные требования при изготовлении нестерильных лекарственных форм и при изготовлении лекарств в асептических условиях.

1.5. Помещения и устройства для асептического приготовления лекарств

1.5.1. Асептический блок

Изготовление лекарств в асептических условиях в аптеке осуществляеется в специальных помещениях. Для этого оборудуется асептический блок, который включает помещения для приготовления, фасовки и стерилизации лекарств, а также получения воды для инъекций. Асептический блок должен быть отделен от других помещений аптеки шлюзом. Стены и потолки всех помещений асептического блока должны быть отделаны материалом, позволяющим проводить влажную уборку с применением дезинфицирующих средств. Не допускается выступов, карнизов. Пол покрывается линолеумом или релином с обязательной сваркой швов. Для предотвращения попадания воздуха извне окна и двери не должны иметь щелей, и в помещении следует поддерживать небольшое избыточное давление приточного фильтрованного воздуха. Рекомендуется использовать воздухоочистители передвижные рециркуляционные (ВОПР-0,9 и ВОПР-1,5), которые обеспечивают быструю и эффективную очистку воздуха. Очистка достигается за счет механической фильтрации воздуха через фильтры из ультратонких волокон и обработки ультрафиолетовым излучением. В помещении с объемом от 60 до 100 м^{3}за 30 мин. работы воздухоочистителя микробная обсемененность снижается в 10 раз. Во всех помещениях асептического блока с целью обеззараживания воздуха устанавливаются неэкранированные бактерицидные облучатели из расчета мощности 2,0 – 2,5 Вт на 1 м^3 объема помещения. Они включаются в отсутствиие сотрудников аптек на 1 – 2 часа перед началом работы. В присутствии персонала аптеки могут включаться экранированные облучатели из расчета 1 вт на 1 м^3 при условии исключения прямого облучения работающих. Ультрафиолетовые облучатели генерируют озон и окислы азота, для удаления которых должна быть включена вентиляция.

1.5.2. Ламинарные установки

Обычные системы очистки воздуха имеют ограниченную эффективность. Это связано с тем, что воздух с высокой скоростью подается в помещения через отверстия в стене или потолке и удаляется через выпускные отверстия у пола. При этом в помещении создается высокотурбулентный поток с интенсивным перемешиванием слоев воздуха. Попадающий в помещение фильтрованный воздух смешивается с содержащимся в нем загрязненным воздухом, разбавляя его. При этом очистка воздуха от загрязнений, в том числе возникающих в процессе деятельности человека, не достигается. Создается лишь избыточное давление, исключающее поступление загрязненного воздуха через щели, окна и двери. В связи с этим на фармацевтических предприятиях и в аптеках используются устройства, (боксы, шкафы и др.) с ламинарным (слоистым) потоком очищенного стерильного воздуха, содержание загрязнений в котором может быть доведено до 1 частицы в литре. Ламинарный метод создания очень чистых, свободных от пыли пространств, был разработан в 1961 г. В устройствах с ламинарным потоком вся масса воздуха, заключенная внутри пространства,

движется с одинаковой скоростью около 0,5 м/с параллельными слоями. Воздух, прошедший через префильтры и высокоэффективные бактериальные фильтры, является, по существу, стерильным и вытесняет из ограниченного стенками пространства через открытую сторону все взвешенные частицы. В рабочей зоне ламинарного устройства создается небольшое избыточное давление, исключающее попадание загрязненного воздуха из помещения. В выпускаемых установках поток ламинарного воздуха может иметь горизонтальное или вертикальное направление. По такому же принципу могут быть устроены отдельные помещения или небольшие ограниченные полиэтиленом участки (т. н. ламинарные модули), через которые постоянно пропускается ламинарный поток стерильного воздуха. Желательно, чтобы ламинарный шкаф был помещен в отдельное небольшое чистое помещение, обеспеченное фильтрованным воздухом. Выбор типа устройства зависит от характера выполняемых в нем операций. Так, для операций, связанных с испытаниями стерильности, более подходит установка с горизонтальным ламинарным потоком, т. к. в этих условиях меньше возможности переноса воздухом микроорганизмов с рук работающего или с используемого оборудования в стерильную среду. Основным недостатком устройств с горизонтальным ламинарным потоком является возможность переноса взвешенных в воздухе частиц в помещение и на работающий персонал. Это недопустимо при работе с ядовитыми, в особенности с цитотоксическими и инфекционными материалами. В этих случаях рекомендуется использовать ламинарный шкаф с вертикальным рециркуляционным потоком воздуха. Всасываемый внутрь шкафа воздушный поток создает воздушную завесу, уменьшающую до минимума поступление аэрозоля из шкафа в помещение. Одновременно профильтрованный воздух в рабочей камере защищает обрабатываемые объекты от возможного загрязнения. Так как микрофлора, присутствующая в воздухе, обычно находится на взвешенных частицах, то удаление последних приводит к освобождению воздуха как от микробных контаминантов, так и от взвешенных частиц. В рабочей камере установлены люминесцентные и ультрафиолетовые лампы.

При работе с ламинарным шкафом важно помнить, что он не является средством стерилизации, а лишь создает и поддерживает пространство, свободное от микробной контаминации и взвешенных частиц. Перед работой в ламинарном шкафу требуется тщательно вымыть руки с применением щетки и обработать их антисептиком. Можно работать и в стерильных перчатках. Все помещаемые в ламинарный шкаф объекты, предварительно обработанные антисептиком, располагают в шкафу в порядке их использования. Работа в шкафу проводится в его центральной части, при этом пространство между объектом и воздушным фильтром должно быть свободно. Если поток воздуха будет перегорожен, то эффективность ламинарного потока исчезнет. Предметы внутри бокса помещаются таким образом, чтобы предотвратить обтекание грязных объектов чистым воздухом и перенос им возможной контаминации на другие объекты. Работу проводят не ближе 12 см от переднего края стола.

2. СТЕРИЛИЗАЦИЯ

В ГФ X (с. 991) стерилизация определена как процесс обеспложивания лекарств, лекарственных веществ, посуды, вспомогательных материалов, инструментов и аппаратов от жизнеспособных микроорганизмов и их спор. *ГФ XI (вып. 2, с. 19) определяет стерилизацию как процесс умерщвления в объекте или удаления из него микроорганизмов всех видов, находящихся на всех стадиях развития*.

В ГФ X были приняты следующие методы стерилизации:

– нагревание горячим воздухом в сушильном шкафу или подобных ему аппаратах при 180°С в течение 20 – 60 мин или 200 °С в течение 10 – 30 мин;

– нагревание насыщенным паром в автоклаве при 119 – 121°С (1,0 – 1,1 атм.) в течение 8 – 15 мин (в отдельных случаях до 120) или при 110°С (0,5 атм.) в течение 30 – 60 мин;

– однократное нагревание текучим паром в паровом стерилизаторе или автоклаве при 100 °С в течение 30 – 60 мин;

– тиндализация – нагревание в воде при 60 – 65 °С в течение 1 часа 5 раз или при 70 – 80 °С – 3 раза через каждые 24 часа с выдерживанием при 25 – 37 °С в промежутках между нагреванием;

– бактериальная фильтрация в асептических условиях через микропористые фильтры с диаметром пор 1 – 2 мкм.

Для растворов термолабильных веществ предусмотрено добавление 0,5% фенола или 0,3% трикрезола или хлорбутанолгидрата и нагревание при 80°С не менее 30 мин.

ГФ XI исключила метод стерилизации текучим паром. В статье «Стерилизация» предусматривается следующие четыре основных метода стерилизации:

– термический (паровой и воздушный);

– химический (газовый и стерилизация растворами);

– стерилизация фильтрованием;

– радиационный.

Обеспечение надежной стерильности лекарственных препаратов зависит от следующих факторов:

1. использование минимально обсемененного исходного сырья и вспомогательных материалов и приготовление лекарственных препаратов в асептических условиях,

2. выбор упаковки, совместимой с используемым методом стерилизации и обеспечивающей сохранение стерильности после стерилизации,

3. применение метода стерилизации, не разрушающего стерилизуемое лекарственное средство и упаковку,

4. надежный контроль эффективности стерилизации,

5. надлежащее хранение стерилизованных средств,

6. транспортировка, вскрытие и использование стерильных лекарственных препаратов и материалов без реконтаминации.

2.1. Термическая стерилизация

2.1.1. Паровая стерилизация

Стерилизующим агентом при паровой стерилизации является водяной насыщенный пар, который при переходе в жидкость выделяет значительное количество тепла (539 ккал/кг), приводящего к коагуляции белка в микроорганизмах и вызывающего их гибель.

Использование стерилизации водяным насыщенным паром под давлением (автоклавирование) позволяет стерилизовать жидкие лекарственные формы, находящиеся в герметичных упаковках. Этот метод предотвращает обезвоживание многих материалов (например, тканей, бумаги и т. д.), разрушающихся при нагреве до той же температуры с помощью сухого тепла (воздуха, перегретого пара).

В настоящее время паровой метод стерилизации рекомендуется осуществлять насыщенным водяным паром в двух режимах:

1) при избыточном давлении 0,11 ± 0,02 МПа (1,1 ± 0,2 кгс/см^2), температура (120 ± 2)°С;

2) при избыточном давлении 0,20 ± 0,02 МПа (2,2 ±0,2 кгс/см^2), температура (132 ±2)°С.

Стерилизацию под давлением проводят в паровых стерилизаторах (автоклавах). По расположению загрузочного проема они могут быть горизонтальными или вертикальными, по форме стерилизационной камеры – круглыми или прямоугольными, по условиям эксплуатации – односторонними или двусторонними. Паровые стерилизаторы по источнику пароснабжения могут быть паросетевыми (главным образом на крупных производствах) и пароавтономными (в аптеках, больницах и др.). По способу получения пара стерилизаторы могут быть парогенераторными и водопарокамерными, по способу нагрева – электрическими, огневыми, электроогневыми, теплосетевыми. В настоящее время в аптеках используют вертикальные круглые односторонние пароавтономные водопарокамерные электрические паровые стерилизаторы. Условные обозначения конкретного типа стерилизатора образуются набором в указанной последовательности признаков, которым присваиваются буквенные и цифровые обозначения:

1) Расположение загрузочного проема:

Г – горизонтальный; В – вертикальный.

2) Форма стерилизационной камеры:

К – круглая; П – прямоугольная.

3) Способ нагрева:

С – от паровой сети; Э – электрический;

О – огневой; У – электроогневой.

4) Принцип загрузки и выгрузки:

О – односторонний; Д — двусторонний.

5) Емкость стерилизационной камеры в дм^3.

В настоящее время наиболее часто для стерилизации используют паровые стерилизаторы трех типов: горизонтальные круглые (ГК-100 – 1;

ГК-75; ГК-100 – 2), вертикальные круглые (ВК-30, ВК-75), шкафные автоклавы (ГТ1-360, ГПД-600).

Краткое устройство вертикального круглого электрического одностороннего парового стерилизатора ВК-75 (рис. 1).

Стерилизационная камера (1) закрывается герметически крышкой (7) с шестью винтовыми прижимами (6). Она находится внутри водопаровой камеры (2) и сварена с ней, образуя одну конструкцию. Обе камеры функционально разобщены, что позволяет прекращать подачу пара в стерилизационную камеру во время загрузки, разгрузки и эжекции, не отключая водопаровую камеру. Уровень воды в водопаровой камере определяют с помощью водоуказательной колонки (3) с 2 кранами, имеющей сверху воронку (4) для залива воды в водопаровую камеру. Пар из верхней части водопаровой камеры поступает в стерилизационную камеру по паропропускной трубе (10), имеющей вентиль (14), а до вентиля – предохранительный клапан (12). Из стерилизационной камеры пар поступает вниз через трубу (19), далее разветвляющуюся и имеющую 2 вентиля. Один из них (18) служит для сброса конденсата из стерилизационной камеры и снятия там давления, второй (17) находится перед фильтром воздуха (16) и открывается во время эжекции. Электроконтактный манометр (11) через изогнутую сифонную трубку (15) и трехходовой кран (13) сообщается с водопаровой камерой. Он имеет 2 контактные стрелки, положением которых задается необходимое давление в водопаровой камере. При соприкосновении указателя давления с верхней контактной стрелкой автоматически отключаются тепловые электрические нагреватели (21), при контакте с нижней стрелкой они включаются вновь.

Мановакуумметр (5), соединенный со стерилизационной камерой, показывает давление в ней во время стерилизации и разрежение во время эжекции. Вакуум создается с помощью эжекционного устройства [водоструйный насос (9)] пропусканием через него воды при открывании крана (8), соединенного с водопроводом.

Для защиты электронагревателей от перегревания, в случае понижения уровня воды в водопаровой камере ниже допустимого, имеется специальное устройство, автоматически отключающее электронагреватели. При понижении уровня воды датчик включает сигнальную лампу «Воды нет». Работа с паровым стерилизатором требует строгого соблюдения техники безопасности, предохранения от возможных поражений током, паром, давлением, возможным разрывом стеклянного сосуда.

Аппарат должен быть установлен в отдельном помещении площадью не менее 10 м^2, хорошо освещенном, с отсутствием перегородок, с дверьми, открывающимися наружу, и полом из электроизоляционных материалов, покрытым ковриком из диэлектрика. Стерилизатор должен быть заземлен. Он не должен включаться без достаточного количества воды в водопаровой камере. Заливать воду можно лишь при выключенном аппарате.

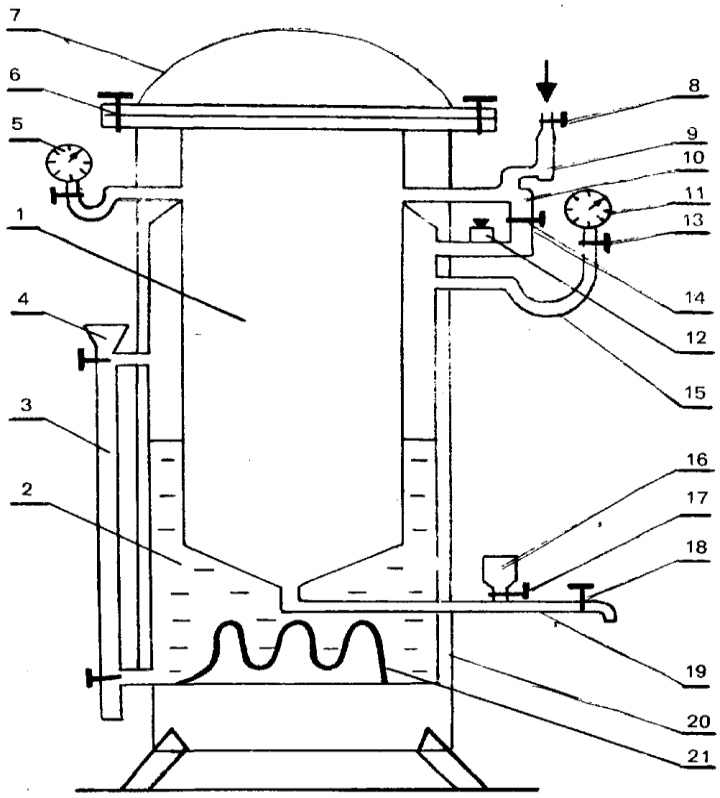

Рис. 1 Схема парового стерилизатора ВК-75:

Общее время стерилизации паром под давлением складывается из следующих основных этапов:

1. время для удаления воздуха из стерилизационной камеры и стерилизуемых объектов,

2. время нагрева стерилизатора, необходимое для достижения рабочей температуры стерилизации внутри стерилизационной камеры,

3. время стерилизационной выдержки, состоящее из времени, необходимого для выравнивания температуры стерилизации, времени для собственно микробиологической стерилизации, дополнительного времени для повышения надежности последней,

4. время охлаждения стерилизатора,

5. время выравнивания давления в стерилизационной камере до атмосферного давления.

Время стерилизационной выдержки зависит также от физико-химических свойств и объема стерилизуемого раствора. Более конкретно режим стерилизации различных объектов указывается в соответствующей нормативно-технической документации, которую утверждает Министерство здравоохранения [приказ МЗ РФ№ 214 от 16.07.97.]. Паровой стерилизатор должен проходить техническое освидетельствование раз в 2 года, а манометры – 1 раз в год. Обслуживание парового стерилизатора разрешается лицам старше 18 лет, прошедшим специальное обучение и имеющим соответствующее удостоверение

Категорически запрещено протирать включенный в сеть стерилизатор влажной тряпкой и касаться проводов мокрыми руками.

Категорически запрещается при нахождении стерилизатора под давлением открывать крышку, пользоваться водоуказательной колонкой, ремонтировать аппарат.

2.1.2. Воздушная стерилизация

При воздушной стерилизации стерилизующим агентом является сухой воздух нагретый до температуры 180°С или 200°С. Подача тепла к нагреваемым предметам осуществляется путем теплопроводимости**,** конвекции и излучения. Так как теплопроводность сухого воздуха невелика, то количество тепла, передаваемого этим путем незначительно. Передача тепла от воздуха осуществляется главным образом путем конвекции, сопровождающейся передвижением воздуха. Поэтому в воздушных стерилизаторах должна обеспечиваться циркуляция воздуха для обеспечения равномерного нагрева объектов, для чего в ряде конструкций предусмотрена вентиляция. Данный, метод используется для стерилизации некоторых термостабильных порошкообразных веществ, масел и жиров, а также изделий из стекла, металла и других термостойких материалов. *Водные растворы этим методом стерилизовать нельзя по следующим причинам:*

1) из-за плохой теплопроводности воздуха не обеспечивается быстрый нагрев растворов до температуры стерилизации;

2) при высокой температуре воздуха может происходить разложение лекарственных веществ;

3) в случае укупоренных герметично флаконов вследствие создающегося в них повышенного давления может произойти разрыв флакона.

Режим воздушного метода стерилизации зависит от природы объектов и их массы.

Воздушный метод стерилизации осуществляется в воздушных стерилизаторах, обогреваемых электронагревателями и снабженных терморегуляторами для работы в автоматическом или полуавтоматическом режиме, а также вентиляторами для принудительной циркуляции воздуха. Метод менее надежен, требует систематического контроля эффективности стерилизации.

Используются горизонтальные круглые воздушные стерилизаторы СС-200 М и СС-1, воздушные прямоугольные стерилизаторы ВП-10 (вертикальный) и ГП-20; ГП-40 и ГП-80, а также сушильно-стерилизационные шкафы ШСС-80п, предназначенные как для воздушной стерилизации, так и для сушки различных изделий медицинского назначения. Выпускаются также шкафы сушильно-стерилизационные большой вместимости (на 250 л и более).

2.1.3. Контроль эффективности стерилизации

Контроль эффективности термических методов стерилизации осуществляется с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов. Для химического тестирования стерилизации применяется химическое вещество, изменяющее свой цвет или физическое состояние при определенной температуре. Для этих целей могут быть ис-

пользованы запаянные в стеклянные капилляры следующие вещества: антипирин (т. пл. 110 – 113°С), резорцин (т. пл. 109 – 112°С), бензойная кислота (т. пл. 122 – 124,5 °С), сахароза (т. пл. 180°С), динитрофенилгидразин (т. пл. 195 °С), тиомочевина (т. пл. 180°С) и др. Весьма удобно применение окрашенных марлевых лент, меняющих свой цвет в зависимости от температуры.

Бактериологический контроль эффективности стерилизации осуществляется с помощью биотеста стерилизации. Биотест стерилизации – объект из установленного материала, обсемененный тест-микроорганизмами, предназначенный для контроля эффективности стерилизации. В качестве биотеста могут быть использованы тест-микроорганизмы: чистые культуры спорообразующих микроорганизмов типа B. subtilis, Bac. Stearothermophylus и др., нанесенные на стерилизуемый материал. При проверке эффективности стерилизации указанные биотесты помещают в различных участках стерилизатора. Отсутствие роста микроорганизмов в пробах биотеста указывает на эффективно проведенную стерилизацию.

2.2. Химическая стерилизация

Химические методы включают газовую стерилизацию и стерилизацию растворами. Они используют преимущества для стерилизации различных объектов из термолабильных материалов (резины, полимеров), а также из стекла и коррозийностойких металлов.

Для газовой стерилизации пригодны лишь соединения, обладающие спороцидными свойствами. В настоящее время широко используются окись этилена, смесь окиси этилена с бромистым метилом, а также формальдегид (табл. 1). Степень их стерилизующей эффективности зависит от вида микроорганизмов, влажности, температуры, давления и других факторов. Наибольшее применение находит смесь ОБ (смесь окиси этилена и бромистого метила в весовом соотношении 1:2,5). Стерилизуемые объекты упаковывают в пакеты из полиэтиленовой пленки толщиной от 0,06 до 0,2 мм или пергамент. Газы легко проникают через упаковочные материалы, а после стерилизации улетучиваются.

Режимы стерилизации газами

Таблицв 1

Стерилизующий агент	Стерилизующая доза г/дм^3	Температура, ºС	Время стерилизационной выдержки, ч
Окись этилена	2	не ниже 18	16
Смесь ОБ	2	55±5	6
Смесь ОБ	3	не ниже 18	16

После стерилизации проводится дегазация простерилизованных объектов для удаления токсичных окиси этилена и бромистого, метила.

Для химической стерилизации растворами применяют перекись водорода и надуксусную кислоту (препарат «Дезоксон-1»). Эффективность стерилизации зависит от концентрации антимикробного вещества,

температуры стерилизующего раствора, времени стерилизационной выдержки. Время стерилизационной выдержки для 6%-ного раствора перекиси водорода при 18°С составляет 360 мин, при 50°С – 180 мин; для 1%-ного раствора «Дезоксона-1» при 18 °С – 45 мин. При стерилизации объект полностью погружается в раствор, находящийся в закрытой емкости, после стерилизации он промывается в асептических условиях стерильной водой.

2.3. Стерилизация ультрафиолетовым излучением

Ультрафиолетовая радиация – невидимое глазом коротковолновое электромагнитное излучение с длиной волны менее 300 нм. В пределах длин волн от 280 до 210 нм они обладают сильным бактерицидным действием. *Предполагаемый механизм бактерицидного действия ультрафиолетовой радиации заключается в фотохимическом нарушении ферментных систем микробных клеток, фотодимеризации тиамина и воздействии на протоплазму клеток с образованием ядовитых органических перекисей.* Инактивация микроорганизмов УФ-излучением является функцией дозы, которая очень варьирует для различных микроорганизмов. Наиболее чувствительны вегетативные формы, в то время как споры бактерий в 3 – 10 раз, а споры грибков – в 100 – 1000 раз более резистентны. Эффективность стерилизации зависит от многих факторов. Влажность и запыленность воздуха резко снижают стерилизующее воздействие. Возможность использования ультрафиолетового излучения для стерилизации ограничена двумя факторами: его неглубокой проницаемостью и фотохимическим воздействием. Наиболее бактерицидная часть УФ излучения (257,3 нм) задерживается большинством материалов: обычным стеклом, металлами, тканями, бумагой, а также пылью и т. д. С другой стороны, большинство лекарственных веществ, особенно тех, молекулы которых содержат ароматические и гетероциклические фрагменты, поглощают ультрафиолет и при его воздействии подвергаются фотохимическим превращениям. Вследствие этого лекарственные вещества следует оберегать от воздействия ультрафиолетового облучения. В технологии лекарств УФ-излучение используется преимущественно для создания асептических условий, главным образом, для обеззараживания воздуха и поверхностей, иногда – воды. В качестве источника УФ-излучения используют ртутно-кварцевые лампы ПРК-2, ГТТРК-4 и аргоно-ртутные лампы БУВ-15, БУВ-30, БУВ-60 и др. (цифры указывают мощность в ваттах). Лампы БУВ (бактерицидные увиолевые) изготовлены из увиолевого, содержащего мало натрия, стекла, прозрачного для коротковолнового ультрафиолетового излучения, и пропускают около 70% лучей с длиной волны253,7нм. Лампы БУВ подбираются с таким расчетом, чтобы при прямом облучении на 1м^3 объема помещения приходилось не менее 2 – 2,5 Вт мощности излучателя, а для экранированных ламп - 1 Вт.

Облучатель бактерицидный настенный (ОБН-150) монтируется на стене на высоте 2 – 2,5 м от пола. Содержит 2 лампы БУВ-30 и рассчитан на обеззараживание воздуха помещений объемом до 30 м^3. Для таких же помещений предназначен облучатель бактерицидный потолочный (ОБП-

300), содержащий 2 экранированные и 2 неэкранированные лампы БУВ-30. Для стерилизации воздуха и объектов в различных помещениях аптеки удобен облучатель бактерицидный передвижной маячного типа (ОБПЕ-450), содержащий 6 ламп БУВ-30. Стерилизация воздуха ультрафиолетовым излучением используется и в рециркуляционных воздухоочистителях типа ВОПР-0,9 и ВОПР-1,5. При постоянном использовании бактерицидных ламп чрезвычайно важно регулярно очищать их от пыли, протирая спиртом. При стерилизации воды используют погруженные или непогруженные в воду источники УФ-излучения. В первом случае лампа должна быть защищена трубкой из прозрачного для ультрафиолета кварцевого стекла или полиэтилена, во втором – помещается над участком трубопровода из таких же материалов. УФ-излучение используется для снижения микробной загрязненности рецептов, являющихся одним из основных источников микрофлоры в ассистентской. Она может также использоваться для материалов, аппаратуры, инвентаря Бактерицидные облучатели включаются за 1 – 2 часа до начала работы. Вход в помещение с включенными неэкранированными лампами запрещен, а длительное пребывание в них разрешено только через 15 минут после выключения.

Применение УФ-излучения требует строгого соблюдения техники безопасности во избежание ожогов конъюнктивы глаз и кожи, предохранения сотрудников от воздействия образующихся при работе бактерицидных ламп озона и оксидов азота. При изготовлении лекарств в поле УФ-излучения следует защищать глаза темными очками, а кожу рук – 2%-й мазью новокаина или параамино-бензойной кислоты.

2.4.Стерилизация фильтрованием

Стерилизация фильтрованием через мембранные и глубинные фильтры, задерживающие микроорганизмы и их споры, используется для растворов веществ, нестабильных при термической или других видах стерилизации.

2.4.1. Глубинные фильтры

Глубинные фильтры изготавливают из волокнистых материалов (хлопок, шерсть, стекловолокно, смесь целлюлозы и асбеста и др.). Эти фильтры имеют толщину 2 -6 мм и удерживают микроорганизмы и частицы за счет адсорбционного, ситового и инерционного механизмов. Они устойчивы к воздействию высоких температур, органических растворителей и имеют высокую производительность фильтрации. Глубинные фильтры могут быть использованы для стерилизации растворов, в том числе содержащих микробные тела размером 0,3 мкм. Однако, размер их пор больше размеров удерживаемых частиц, что может привести к проскоку микрофлоры при нарушении температурного режима, колебании величины давления и pH, вызывающих снижение адсорбции микроорганизмов, длительной (более 8 часов) фильтрации. Задержанные в глубине фильтра микроорганизмы могут прорастать в процессе длительной фильтрации и попадать затем в фильтруемый раствор. Кроме того, возможен отрыв волокон фильтра и загрязнение ими фильтрата. Особенно опасны в этом отношении фильтры из асбеста и стекловолокна. Поэтому во многих странах мира, в

том числе в нашей стране, запрещено использование фильтров из стеклянных и асбестовых волокон для стерилизации внутривенных растворов.

Ранее для стерилизации растворов широко использовались также фильтры из сплавленных частиц стекла или фарфора. Однако, они имеют малое количество пор и вследствие этого – низкую производительность. В последнее время глубинные фильтры вытесняются мембранными фильтрами.

2.4.2. Мембранные фильтры

Мембранные фильтры сетчатой структуры изготавливаются из эфиров целлюлозы (ацетил -, этил -, нитроцеллюлозы) и их смесей, регенерированной целлюлозы, а также из политетрафторэтилена (тефлона), поливинилхлорида, акрила, нейлона и других полимеров. Их получают методом спекания, отливки, растягивания или выщелачивания. Кроме того, в нашей стране и за рубежом выпускаются трековые или ядерные мембраны, получаемые облучением пленок полимеров, ускоренными тяжелыми ионами или продуктами радиоактивного распада, с последующим выдерживанием в протравливающем растворе до образования сквозных отверстий в следах (треках) прохождения радиоактивных частиц. Выпускаются также составные фильтры, у которых мембрана располагается на пористой механически прочной подложке из бумаги или нейлона. Главным требованием, которое предъявляется к стерилизующим мембранам, является удаление из фильтруемой жидкости всех жизнеспособных микроорганизмов т.е. их вегетативных и споровых форм. Исходя из размеров различных микроорганизмов, это требует применения мембран с размером пор 0,2 мкм. Мембранные фильтры изготавливаются в виде тонких дисков и фильтр-патронов. Диски мембран могут иметь диаметр от 13 до 293 мм, толщину от 10 до 300 мкм, а размеры пор от 0.1 до 10 мкм. Они используются в заводской и аптечной технологии, микробиологии, для аналитических целей при работе с малыми или средними объемами жидкостей. Фильтр-патроны, содержащие в цилиндрическом каркасе складчатую мембрану с. большой поверхностью, используются при объеме фильтрируемой жидкости более 400 л. Достоинством мембранных фильтров является то, что они задерживают все частицы, размеры которых превышают размер пор. Они имеют четко выраженную микропористую структуру, вследствие чего отфильтрованные микроорганизмы, споры и другие частицы остаются на их поверхности и могут быть затем подвергнуты микробиологическому или микроскопическому исследованию или использоваться для других целей. Мембранные фильтры не выделяют в фильтрат волокна, стабильны при нагревании до 130°С, но чувствительны ко многим растворителям Производительность по фильтруемой жидкости у них несколько меньше, чем у глубинных фильтров, но в отличие от последних, они практически не поглощают фильтруемую жидкость.

Для фильтрации разнообразных органических растворителей и водных растворов лекарственных веществ производятся также мембраны «Владипор» типа МФЦ на основе регенерированной метилцеллюлозы. В

зависимости от назначения и производительности выпускаются 4 марки мембран для очистки от частиц размером не менее 0,15; 0,20; 0,45; 0,60 мкм. Для практического использования утверждены «Методические указания по микрофильтрации инъекционных растворов с помощью установки УСФ-293 – 7 и мембранных микрофильтров «Владипор» в условиях аптек».

Методу стерилизующей фильтрации наряду со многими достоинствами присущи некоторые недостатки, ограничивающие область и широту его применения. Главными из них являются:

1) меньшая надежность стерилизации по сравнению с тепловой стерилизацией конечного, готового, продукта в герметичной упаковке;

2) высокая стоимость процесса, требующего жестких условий по микробной чистоте помещений;

3) трудности технического порядка (ограничение скорости фильтрации размерами пор, сравнительно небольшой срок службы мембран, проблемы контроля целостности фильтра и эффективности стерилизации).

Тем не менее, это направление очень интенсивно развивается за рубежом и в нашей стране. Многие недостатки преодолеваются, метод все шире используется на практике; в особенности, когда нельзя применять методы тепловой или радиационной стерилизации, а также для освобождения от микрофлоры перед тепловой стерилизацией.

3. ПИРОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Пирогенными веществами называют продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов, токсины, погибшие микробные клетки.

Первоначально это явление было описано в 1865 г. при парентеральном введении дистиллированной воды. В 1876 г. впервые появился термин «пироген» применительно к веществам, выделенным из гниющего мяса. В 1891 г. С. П. Боткин установил, что одной из причин лихорадочной реакции при брюшном тифе является образование тканевых пирогенов. В период 1892 – 1912 гг. было установлено, что пирогенная реакция вызывается как живыми, так и погибшими микроорганизмами. В 1923 г. Ф.Б. Сайберт выделил пирогенные вещества из растворов, установил их термостабильность и первым обосновал использование кроликов для изучения пирогенной реакции.

3.1. Источники и природа пирогенных веществ

В настоящее время различают эндогенные и экзогенные пирогены. Первые являются клеточно-тканевыми продуктами, образующимися в определенных условиях. Вторые – это вещества, содержащиеся в микробах и выделяющиеся в процессе их жизнедеятельности. Источниками пирогенных веществ в лекарственных средствах в большинстве случаев являются микроорганизмы: главным образом грамотрицательные бактерии, а также грибы и даже вирусы. Кроме того, пирогенную реакцию могут вызывать некоторые химические вещества: продукты термоокислительной деструк-

ции пластмасс (например, фторопластов), суспензия фосфата кальция, нуклеинат натрия и другие химические вещества.

Носителем пирогенности является эндотоксин (О-антиген), присутствующий в клеточной оболочке микроорганизмов и составляющий от 1 до5% сухой массы бактериальных клеток. Эндотоксин представляет собой липополисахаридо-протеино-липоидный комплекс.

3.2. Пирогенная реакция

При внутрисосудистом введении лекарственных препаратов, содержащих пирогенные вещества, развивается пирогенная реакция. Различают 3 степени пирогенной реакции: легкую, среднюю и тяжелую.

При легкой степени реакции наблюдаются незначительные субъективные расстройства, и повышение температуры до 37°С. Реакция средней тяжести проявляется в ознобе, головной боли, повышении температуры до 37°С и исчезает через несколько часов. При тяжелой степени пирогенной реакции появляется сильный озноб, боль в пояснице, рвота, одышка, цианоз, повышение температуры до 40°С. Улучшение наступает лишь через сутки. В отдельных случаях вливания пирогенных препаратов наблюдались смертельные исходы, вызванные указанными выше явлениями, а также изменениями в картине крови, расстройством сердечно-сосудистой деятельности, кровоизлияниями в желудочно-кишечном тракте, некрозами в различных органах и др. Особенно опасна пирогенная реакция при введении больших объемов инфузионных растворов в послеоперационном периоде. Малые количества пирогенных веществ приводят к аллергическим явлениям (т. н. шприцевая аллергизация). Большинство видов микроорганизмов вызывают пирогенную реакцию при содержании 10^4 - 10^6 микробных клеток в 1 мл раствора. Грамположительные микроорганизмы, как правило, не вызывают пирогенную реакцию.

3.3. Предотвращение пирогенности лекарственных препаратов

Профилактика образования пирогенных веществ сводится к максимальному использованию асептики и предотвращению возможности размножения микрофлоры в жидких лекарствах и в воде для инъекций, а также к использованию апирогенных лекарственных веществ. Полного освобождения от микрофлоры добиться очень сложно, поэтому даже в свежеперегнанной воде допускается до 10 – 15 микроорганизмов в 1 мл. При хранении воды и растворов количество микроорганизмов резко возрастает. Поэтому чрезвычайно важно использовать для получения инфузионных растворов свежеперегнанную воду, быстро готовить растворы и как можно меньше (не более 1 – 1,5 часов) выдерживать их перед стерилизацией. Освобождение воды от пирогенных веществ основано на их нелетучести с водяным паром, вследствие чего основным методом получения апирогенной воды является эффективная дистилляция с исключением заброса жидкой фазы в дистиллят.

Пирогенные вещества обладают высокой устойчивостью к различным воздействиям. Нагревание растворов насыщенным паром при 120°С в течение 8 – 15 мин не разрушает пирогены, для достижения этого требует-

ся нагревание в течение 3 часов в атмосфере азота или длительное автоклавирование при pH ниже 4 или выше 8. Термостабильные вещества (натрия хлорид и др.). посуда, шприцы могут быть депирогенизированы нагреванием при 250°С в течение 30 мин или при 180°С на протяжении 2 ч. Разрушение пирогенов происходит при длительном нагревании растворов со щелочами, кислотами или кипячением с 0,1%-ным раствором перекиси водорода в течение 1 часа, однако эти методы не могут найти широкого применения вследствие одновременного разрушения лекарственных веществ. Одним из новых эффективных путей освобождения растворов от пирогенов является ультрафильтрация. Ультрафильтрация – это процесс разделения и фракционирования растворов, при котором макромолекулы (с М. м. от 1 тыс. до 1 млн.) отделяются от раствора и низкомолекулярных соединений фильтрацией через мембраны. Установлено, что при ультрафильтрации через ацетилцеллюлозный мембранный фильтр «Владипор» УАМ-100 со средним диаметром пор 100:25 А задерживается более 99% липополисахаридов, обусловливающих пирогенность. С применением ультрафильтрации получены апирогенные растворы глюкозы, аминокислот и др.

3.4. Методы определения пирогенов в лекарственных средствах

Ввиду значительной сложности предохранения лекарственных средств от микробной контаминации и большой опасности пирогенной реакции, фармакопеями многих стран мира, в том числе в нашей стране предусмотрена проверка воды для инъекций, лекарственных форм для инъекций и ряда лекарственных веществ на пирогенность. Особенно важно проверить препараты, получаемые из природного сырья (антибиотики, ферменты, экстракты из печени, препараты крови, лизаты белков и т. п.). Требуют также проверки пирогенности вода и другие жидкости, используемые для промывания флаконов, ампул, приборов для инфузий, изделий из стекла, пластмассы и резины, в которых содержатся или с которыми соприкасаются препараты для вливания; шприцы одноразового использования; пластмассы и резины, применяемые при изготовлении растворов для инъекций. Согласно ГФ X испытание пирогенности проводят на здоровых кроликах обоего пола массой 2 – 3,5 кг, содержащихся в строго регламентированных условиях и имеющих исходную ректальную температуру от 38,5°С до 39,5°С. Испытание каждого раствора проводят на 3 кроликах, измеряя ректальную температуру 3 раза с промежутками 1 ч. Воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают непирогенным, если сумма повышений температуры у трех кроликов меньше или равна 1,4°С. Если эта сумма превышает 2,2°С, то воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают пирогенным.

Данный метод имеет ряд существенных недостатков: необходимость содержать большое количество подопытных животных в строго регламентированных условиях, значительные колебания чувствительности кроликов к пирогенам, отсутствие количественной характеристики пирогенной реакции, высокая стоимость анализа. По многим причинам он практически неосуществим в условиях даже самых крупных аптек, где в настоящее

время готовится подавляющее количество инфузионных растворов, которые вводятся больным без предварительного испытания на пирогенность.

Широкое распространение за рубежом получил в последнее десятилетие метод определения пирогенности с помощью реакции гелирования лизата амебоцитов (РГЛА), называемый также ЛАЛ-тест или Limulus-тест. Метод основан на способности лизированных клеток (амебоцитов) крови Limulus poliphemus реагировать с бактериальными пирогенными эндотоксинами, образуя гель.

Лимулус-тест проводят, смешивая в асептических условиях в пробирке 0,1 мл испытуемого раствора с 0,1 мл ЛАЛ. Смесь инкубируют при 37°С в течение от 15 до 90 мин при pH от 6,0 до 8,0, не подвергая ее встряхиванию. При наличии пирогенных эндотоксинов грамотрицательных бактерий образуется гель, который обнаруживается, по увеличению вязкости смеси, потере ею текучести. При повороте пробирки на 180° гель не должен разрушаться.

Лимулус-тест уже в 1980 г. включен в XX фармакопею США наряду с тестом на кроликах. Его преимуществом является высокая чувствительность, позволяющая в определенных условиях обнаруживать до 1 мг эндотоксина. Метод в 5 – 10 раз чувствительнее, чем тест на кроликах. Он легко воспроизводится, надежен и экономичен. Тест широко используется для контроля пирогенности воды, требуя для проведения от 20 до 90 мин, хорошо коррелирует с тестом на кроликах. Применение этого метода позволяет очень быстро и своевременно, до использования раствора в клинике, получить результаты анализа на их пирогенность.

4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

4.1. Характеристика лекарственных форм для инъекций

К инъекционным лекарственным формам относятся стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и сухие твердые вещества (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением. Это специфические лекарственные формы, известные под общим названием инъекции (injectiones).

.Инъекционный способ введения лекарств имеет положительные стороны и недостатки. К преимуществам его можно отнести следующее:

– полнота всасывания и быстрота действия вводимых лекарственных веществ, иногда через несколько секунд;

– лекарственные препараты вводятся, минуя такие защитные барьеры организма как желудочно-кишечный тракт и печень, где под влиянием ферментов могут изменяться, а иногда и разрушаться лекарственные вещества;

– при этом методе введения полностью исключаются неудобства, связанные с неприятным запахом и вкусом лекарств;

– возможность точно дозировать лекарства;

– возможность локализации действия лекарственных веществ;

– возможность введения лекарства больному, находящемуся в бессознательном состоянии;

– возможность пополнения крови необходимым объемом жидкости после значительных ее потерь;

– возможность заготовки стерильных лекарств впрок.

В то же время инъекционный способ введения имеет недостатки;

– возникает серьезная опасность внесения инфекций в организм;

– при введении растворов в кровь возникает опасность эмболии вследствие попадания твердых частиц или пузырьков воздуха с диаметром, превышающим диаметр мелких сосудов (при эмболии сосудов, питающих мозг, возможен смертельный исход);

– наносится травма больному как физически, так и морально;

– применение метода введения связано с необходимостью привлечения медицинского персонала;

– введение лекарств может вызвать сдвиги давления, pH среды и т. д., особенно при введении больших количеств раствора внутривенно или внутриартериально. Эти физиологические нарушения подчас болезненно воспринимаются организмом (резкая боль, жжение, иногда лихорадочные явления).

Виды инъекций. В зависимости от места введения инъекции делят на: внутрикожные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутриартериальные, спинномозговые, внутричерепные, внутрибрюшные, внутриплевральные, внутрисуставные и др.

К инъекционным лекарственным формам предъявляются следующие требования: отсутствие механических примесей, стерильность, стабильность, апирогенность, к отдельным растворам – изотоничность, что указывается в соответствующих нормативных документах или рецептах. Инъекционные растворы могут быть изогидричными и изотоничными в соответствии с требованиями частных статей.

Для реализации указанных требований необходимо соблюдение особых условий приготовления инъекционных лекарственных форм, которые предусматривают: требования к помещению, производственному оборудованию, персоналу, лекарственным и вспомогательным веществам, растворителям, укупорочным материалам, организации и проведению технологических процессов (растворение, стабилизация, фильтрация, стерилизация, упаковка, маркировка).

Важнейшей составной частью технологического процесса всех инъекционных лекарственных форм является организация работы в асептических условиях и стерилизация.

4.2. Асептические условия изготовления инъекционных лекарственных форм

Требования, предъявляемые к качеству стерильных и асептически приготавливаемых лекарственных форм, предполагают создание асептических условий, отвечающих санитарно-гигиеническим требованиям согласно приказу МЗ РФ № 309 от 21.10.97. и других нормативных документов.

Согласно положения РДП - 64-3-80 «Требования к помещениям для производства лекарственных средств в асептических условиях» в зоне выполнения технологических операций максимально допустимое число микроорганизмов от 0 до 50 в 1 $м^3$ воздуха. Помещения асептического блока должны размещаться в изолированном отсеке. Асептический блок должен иметь отдельный вход или отделяться от других помещений производства шлюзами. Для предотвращения поступления воздуха из коридоров и производственных помещений в асептический блок, в последнем необходимо предусмотреть приточно-вытяжную вентиляцию, при которой движение воздушных потоков должно быть направлено из асептического блока в прилегающие к нему помещения.

Уборка помещений асептического блока (полов и оборудования) должна производиться не реже одного раза в смену в конце работы с использованием дезинфицирующих средств. Один раз в неделю проводится. генеральная уборка, по возможности с освобождением от оборудования.

Для обеззараживания воздуха в асептическом блоке устанавливают неэкранированные бактерицидные облучатели из расчета мощности 2 – 2,5 Вт на 1 $м^3$ помещения, которые включают на 1 – 2 часа до начала работы в отсутствии людей. В присутствии персонала могут эксплуатироваться экранированные бактерицидные облучатели, которые устанавливают на высоте 1,8 – 2,0 м от пола из расчета 1 Вт на 1 $м^3$ помещения при условии исключения направленного излучения на находящихся в помещении людей.

Особое внимание следует обратить на *специальную (технологическую) одежду,* которая должна служить преградой для попадания выделяемых персоналом аэрозольных частиц в окружающую среду. Желательно, чтобы такая одежда была изготовлена из ткани с минимальным ворсоотделением, не имела электростатического заряда. Основным требованием к одежде работников асептического блока является стерильность с ежедневной заменой перед началом работы. Комплект одежды стерилизуют в биксах в паровых стерилизаторах при 120°С в течение 45 минут или при 132°С 20 минут. Простерилизованный комплект хранят в закрытом биксе не более 3 суток.

Другим источником загрязнения стерильной продукции являются руки персонала. При механической обработке рук легко удаляется поверхностная микрофлора. Руки моют теплой проточной водой с мылом и щеткой в течение 1 – 2 минут. Для специальной обработки рук персонала после мытья с мылом применяются растворы различных дезинфицирующих средств. Возможным источником микробного загрязнения инъекционных растворов является вода, используемая для их изготовления. Качество воды зависит не только от характеристик используемых аквадистилляторов. но в значительной степени от условий ее хранения и транспортировки. Для изготовления растворов для инъекций используют воду для инъекций, которая должна выдерживать испытания на воду очищенную, а также должна быть апирогенной. Для приготовления стерильных инъекционных лекарственных средств, изготавливаемых асептически, воду необходимо стерилизовать. Получение воды для инъекций должно осуществляться в по-

мещении дистилляционной асептического блока, где категорически запрещается выполнять какие либо работы, не связанные с перегонкой воды.

5. РАСТВОРИТЕЛИ

При приготовлении инъекционных лекарственных форм в качестве растворителей применяют воду для инъекций, жирные масла, этилолеат, а также комплексные растворители.

Вода для инъекций (Aqua pro injectionibus). Санитарные требования к получению, транспортированию и хранению воды для инъекций приведены в приказе МЗ РФ № 309 от 21.10.97. «Об утверждении инструкции по санитарно-противоэпидемическому режиму аптек». Она должна отвечать всем требованиями, предъявляемым ФСД2-2С20-89 к воде очищенной, и не содержать пирогенных веществ.

Воду для инъекций используют свежеприготовленную или хранят при температуре от 5°С до 10°С или от 80°С до 95°С в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды, защищающих ее от попадания механических включений и микробиологических загрязнений, не более 24 часов. Вода для инъекций, может быть получена перегонкой питьевой воды в асептических условиях в аппаратах, конструкция которых позволяет освобождать водяные пары от мельчайших капель неперегнанной воды, попавших в пар. Пирогенные вещества не летучи и не перегоняются с водяным паром. Загрязнение дистиллята пирогенными веществами происходит путем уноса мельчайших капелек воды струей пара в холодильник. Таким образом, главная задача при получении воды для инъекций – это отделение капелек воды от паровой фазы. Для этой цели в настоящее время предложены перегонные аппараты, в которых, в отличие от обычных водяной пар проходит через специальные сепараторы. По конструкции они бывают центробежные, пленочные, объёмные, массо-объёмные, комбинированные. В центробежных сепараторах создается вращательное движение сепарируемого пара и под действием ускорений частицы воды интенсивно выделяются из потока пара. Пленочные сепараторы состоят из набора пластинок, через зазоры которых проходит сепарируемый пар. В объёмных сепараторах капли воды выпадают из потока пара под действием силы тяжести, в комбинированных – используется комбинация двух или нескольких видов сепарации. В некоторых аппаратах пар проходит длинный извилистый путь, и на этом пути в конденсатор, постепенно теряет капельно-жидкую фазу. Очищенный таким образом пар после конденсации дает воду апирогенную. В настоящее время выпускаются аппараты АА-1, А-10, А-25.

Большое значение для качества воды имеет способ ее сбора и хранения. Получаемая вода для инъекций собирается в чистые простерилизованные или обработанные острым паром сборники промышленного производства. Необходимые санитарно-гигиенические условия хранения воды для инъекций обеспечивают отечественные сборники типа СИ вместимостью 40 и 100 л. Выбор сборника типа СИ для аптек зависит от объёма ра-

боты и расхода воды очищенной. Сборники должны иметь четкую надпись: «Вода для инъекций». Если используется одновременно несколько сборников, они нумеруются.

В порядке исключения вода для инъекций может храниться в стерильных стеклянных сборниках (бутылях), которые плотно закрываются пробками (крышками) с двумя отверстиями: одно – для трубки, по которой поступает вода, другое – для стеклянной трубки, в которую вставляется тампон из стерильной ваты для фильтрования воздуха (меняется ежедневно). Приемник в целях защиты от пыли должен быть обязательно заключен в герметический стеклянный бокс. Необходимо тщательно следить за чистотой баллонов, соединительных трубок, по которым поступает вода в сборник. Обычные стеклянные бутыли с корковыми или притертыми пробками непригодны для хранения воды для инъекций.

Проверка качества воды для инъекций. *В* ***аптеках*** качество воды для инъекций проверяется химическими методами ***ежедневно*** из каждого баллона в соответствии с требованиями ГФ на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция, восстанавливающих веществ, аммиака и угольного ангидрида. ***Ежеквартально*** вода для инъекций направляется в ЦКК и СЛС для полного химического анализа. В этом случае, кроме вышеупомянутых испытаний, в воде определяют pH, кислотность или щелочность, наличие сухого остатка, нитратов, нитритов, тяжелых металлов. ***Бактериологический контроль проводится не реже двух раз в квартал.*** В 1 мл воды очищенной, используемой для приготовления растворов для инъекций сразу же после перегонки, предельно допустимое содержание микроорганизмов не должно превышать 10 – 15 колоний. Ежеквартально вода для инъекций контролируется на пирогенность, так как исследование на восстанавливающие вещества с калия перманганатом не может указывать на отсутствие пирогенных веществ.

В соответствии с ФС 42-2620-89 вода для инъекций проверяется на отсутствие видимых механических включений. Испытание проводят в соответствии с РД 42-001-93.

Жирные масла *(Olea pinguia)*. Для приготовления инъекционных растворов используют абрикосовое, миндальное и персиковое масла, которые имеют незначительную вязкость, что особенно важно для прохождения их через узкий канал иглы, Обычно масла используют в тех случаях, когда лекарственное вещество нерастворимо в воде или для пролонгирования действия лекарственных веществ.

Комплексные растворители. Для приготовления инъекционных растворов применяют неводные растворители как индивидуальные, так и смешанные. В качестве комплексных растворителей могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, спирт бензиловый, бензилбензоат и другие, разрешенные к медицинскому применению. Они позволяют приготовить инъекционные растворы нерастворимых или нестабильных в воде лекарственных веществ. При приготовлении инъекционных растворов на неводном растворителе необходимо учитывать свойства растворителя, его способность смешиваться с водной средой, высвобож-

дать лекарственные вещества, резорбцию его организмом, фармакологическое действие и ряд других факторов. Если неводный растворитель не смешивается с водой, то после введения в результате контакта с тканями организма происходит выделение лекарственного вещества, которое более или менее быстро резорбируется организмом. В этом случае неводный растворитель является «носителем» лекарственного вещества. Если же неводный раствор смешивается с водной средой, то после введения лекарственное вещество, оставаясь в растворе, постепенно диффундируют в ткани организма.

Для приготовления инъекционных растворов применяют также смешанные неводные растворители: водно-глицериновые, спирто-водно-глицериновые, смеси растительных масел с бензилбензоатом, этилолеатом и др., которые обладают большей растворяющей способностью, чем каждый растворитель в отдельности. Сорастворители используются для растворения таких веществ, как гормоны, витамины, антибиотики, барбитураты и др.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Требования к исходным веществам и материалам. Лекарственные вещества, необходимые для приготовления лекарственных форм в асептических условиях, хранятся в шкафах в плотно закрывающихся штангласах в условиях, исключающих их загрязнение. Штангласы перед каждым заполнением моют и стерилизуют.

Для приготовления инъекционных лекарственных форм используют лекарственные вещества квалификации «химически чистый», «чистый для анализа» или «годен для инъекций», отвечающие требованиям нормативной документации и ГФ РФ. Однако к некоторым препаратам сорта «годен для инъекций» предъявляются дополнительные требования по качеству. Вспомогательные вещества (стабилизаторы, солюбилизаторы, консерванты) по качеству также должны соответствовать требованиям нормативной документации.

В качестве стабилизаторов инъекционных лекарственных форм используются следующие вещества: глицерин высший сорт, трилон б ч.д.а., калия метабисульфит ч.д.а., кислота хлористоводородная х.ч., ч.д.а., кислота лимонная х.ч., ч.д.а., натрия ацетат х.ч., ч.д.а., натрия гидроксид х.ч., ч.д.а., натрия йодид двуводный х.ч., ч.д.а., натрия хлорид х.ч., натрия метабисульфит ч.д.а., натрия сульфит безводный ч.д.а., спирт этиловый высшей очистки, натрия гидрокарбонат х.ч., ч.д.а.

Вспомогательный материал *Вспомогательный материал* (вата, марля, пергаментная бумага, фильтры и т. п.) стерилизуется в биксах или банках с притертыми пробками при температуре 132°С в течение 20 минут или при 120°С в течение 45 минут и хранится в закрытом виде не более 3 суток. Вскрытые материалы должны использоваться в течение 24 часов. После каждого забора материала бикс плотно закрывается. Забор производится стерильным пинцетом. При этом следует иметь в виду, что вспомо-

гательный материал должен укладываться для стерилизации в биксы в готовом к применению виде (пр. МЗ РФ №309 от 21.10.1997г. прил.9.).

Требования к производственному оборудованию. Применение средств малой механизации при приготовлении растворов для инъекций допускается при условии возможности их обеззараживания или стерилизации. Оборудование должно быть сконструировано и размещено так, чтобы обеспечивалась его подготовка к работе, эксплуатации и обслуживанию. Материал, из которого сделано оборудование, не должен вступать в реакцию с компонентами лекарства, а конструкция оборудования должна исключать возможность попадания в лекарство веществ, используемых для его эксплуатации (смазочные вещества, охлаждающие жидкости и т. п.), см. прил. № 3, 4, 5 к приказу МЗ РФ №309 от 21.10.97г.

Оборудование и инструменты необходимо регулярно подвергать профилактическим осмотрам, мыть, обрабатывать дезсредствами или стерилизовать. Оборудование должно эксплуатироваться таким образом, чтобы свести к минимуму возможность загрязнения микроорганизмами готовых лекарств. Стерилизаторы должны быть снабжены устройствами, автоматически регистрирующими время и температуру стерилизации.

Обработка аптечной посуды. Аптечную посуду, бывшую в употреблении, подвергают дезинфекции 1% раствором активированного хлорамина с погружением посуды на 30 мин. или 3% раствором перекиси водорода с погружением на 10 мин. После дезинфекции посуду промывают проточной водопроводной водой и подвергают мойке растворами моющих средств. Аптечную посуду (новую и бывшую в употреблении после дезинфекции) замачивают в растворе имеющегося моющего средства на 25 – 30 мин. при полном погружении. Сильно загрязненную посуду замачивают более продолжительное время, В этом же растворе посуду моют с помощью ерша. При мойке посуды горчицей ершевание проводят, горячей водой. Ополаскивание стеклопосуды проводят водопроводной и очищенной водой. Аптечную посуду прополаскивают водопроводной водой 7 раз, затем очищенной – 1 раз. При обработке посуды горчицей водопроводной водой достаточно ополоснуть 5 раз. Стеклопосуду, предназначенную для изготовления стерильных растворов, ополаскивают водопроводной водой 5 раз, очищенной – 3 раза. Чистую посуду сушат и хранят в закрытых шкафах. Флаконы, предназначенные для инъекционных растворов и глазных капель, стерилизуют. Режим стерилизации: горячим воздухом- при 180°С 60 минут или насыщенным паром под давлением при 120°С – 45 минут (приказ МЗ РФ №309 от 21.10.1997 прил. 10.).

Аптечную посуду после соответствующей обработки используют по назначению или укупоривают и хранят в плотно закрывающихся шкафах. Срок хранения стерильной посуды, используемой для приготовления и фасовки лекарственных средств в асептических условиях, не более 24 часов.

Обработка укупорочных средств. Новые резиновые пробки моют вручную в горячем 0,5% растворе моющих средств типа «Лотос», «Астра» в течение 3 минут, промывают 5 раз горячей водопроводной водой, каждый раз заменяя ее свежей и один раз - очищенной водой: кипятят в 1%

растворе натрия гидрокарбоната в течение 30 минут, промывают 1 раз водопроводной водой и 2 раза – очищенной. Затем помещают в стеклянные или эмалированные емкости, заливают очищенной водой, закрывают и выдерживают в паровом стерилизаторе при 120°С в течение 60 минут. Воду после этого сливают и пробки еще раз промывают очищенной водой. После обработки пробки стерилизуют в биксах в паровом стерилизаторе при 120°С в течение 45 минут. Стерильные пробки хранят в закрытых биксах не более 3-х суток. После вскрытия биксов пробки должны быть использованы в течение 24 часов. Алюминиевые колпачки после просмотра и отбраковки выдерживают 15 минут в 1 – 2% растворе моющего средства, подогретого до 70 – 80°С. Затем раствор сливают и колпачки промывают проточной водопроводной водой, затем водой очищенной. Чистые колпачки помещают в биксы и сушат в воздушном стерилизаторе при температуре 50 - 60°С.

Новые пластмассовые навинчиваемые пробки несколько раз промывают водопроводной водой (50 – 60°С), а загрязненные - с применением моющих средств, затем сушат в воздушном стерилизаторе при 50 – 60°С. Высушенные пробки хранят в закрытых коробках (приказ МЗ РФ №309 от 21.10.1997 прил.9.).

7. ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И КОНТРОЛЬ ИХ КАЧЕСТВА

Растворы для инъекций готовят в соответствии с требованиями ГФ, приказов МЗ, инструкций, НД.

Технологический процесс приготовления растворов для инъекций состоит из следующих стадий:

1. Подготовительные работы.
2. Приготовление раствора (стабилизация, изотонирование при необходимости).
3. Фильтрование и фасовка раствора.
4. Стерилизация раствора.
5. Контроль готовой продукции.
6. Оформление.

Подготовительные работы (подготовка персонала, подготовка асептического блока, организация работы в асептических условиях; подготовка посуды и вспомогательных материалов; подготовка растворителей и препаратов) приведены в приказе № 309 от 21.10.97. Рассмотрим стадии непосредственного приготовления растворов для инъекций.

Приготовление раствора. Приготовление растворов для инъекций может производиться только в аптеках, имеющих на это разрешение – лицензию, выдаваемую уполномоченным на то органом.

Не разрешается готовить растворы для инъекций при отсутствии методик их полного химического анализа, режима стерилиза-

ции, данных о химической совместимости входящих ингредиентов и технологии изготовления.

Персональная ответственность за организацию работы асептических блоков и приготовление растворов для инъекций возлагается на заведующих аптеками. Они обязаны проводить ежеквартально инструктаж и проверку знаний работников асептических блоков по правилам приготовления растворов для инъекций, а также при приеме или переводе их на работу в асептический блок. Лица, не владеющие технологией изготовления растворов для инъекций, к работе в асептическом блоке не допускаются. В связи с весьма ответственным способом применения и большой опасностью ошибок, которые могут быть допущены во время работы, приготовление инъекционных растворов нуждается в строгой регламентации и неукоснительном соблюдении технологии. ***Не допускается одновременное приготовление нескольких инъекционных растворов, включающих различные ингредиенты или одни и те же, но в разных концентрациях. На рабочем месте во время приготовления инъекционных растворов не должны быть штангласы с лекарственными веществами, которые не имеют отношения к этим растворам.***

Приготовление инъекционных растворов производится массо-объёмным методом, при котором лекарственное вещество берется по массе, а растворитель – до получения определенного объема раствора. Необходимость приготовления растворов в массо-объёмной концентрации объясняется тем, что при введении с помощью шприца лекарственный препарат дозируется по объёму.

Технологическая стадия «Приготовление раствора» включает три технологические операции: подготовка сырья (проведение расчетов, отвешивание веществ и отмеривание растворителя), непосредственно приготовление раствора (растворение веществ, если необходимо – добавление стабилизатора, получение нужного объёма) и первичный анализ.

Взятое по массе лекарственное вещество помещают в стерильную мерную колбу, растворяют в небольшом количестве растворителя, а затем доводят до определенного объёма. При отсутствии мерной посуды количество растворителя, необходимое для приготовления раствора, определяют расчетным способом, пользуясь величиной плотности раствора данной концентрации или коэффициентом увеличения объёма. Объём, занимаемый стабилизаторами, входит в общий объем раствора, поэтому они добавляются одновременно с лекарственными веществами.

При укрупненном приготовлении растворов для инъекций требуются емкости вместимостью от 10 л и более. В крупных межбольничных и больничных хозрасчетных аптеках растворение лекарственных препаратов производится в стеклянных 20 – литровых реакторах оборудованных электроподогревом и электромешалками. В средних по мощности производства межбольничных аптеках процесс перемешивания жидкости механизирован с помощью мешалок различного типа.

Немедленно после приготовления раствора проводят опросный контроль. Далее приготовленный раствор для инъекций подвергают полному

первичному химическому контролю, который заключается в определении подлинности (качественный анализ) и количественного содержания (количественный анализ) действующих веществ и стабилизатора. Результаты полного химического контроля растворов для инъекций регистрируются в журнале по установленной форме. В случае удовлетворительного результата приступают к фильтрованию и фасовке.

Фильтрование и фасовка растворов для инъекций. Одним из требований, предъявляемых к лекарственным формам для инъекций, является отсутствие механических включений. Инъекционные растворы не должны содержать видимых невооруженным глазом частиц, то есть частиц размером 10 мкм и более. Однако представляется целесообразным довести эффективность фильтров до 5 мкм, то есть инъекционные растворы не должны содержать частицы размером больше диаметра форменных элементов крови (5 – 9 мкм). *Наличие взвешенных частиц недопустимо, так как при внутрисосудистом введении возможна эмболия*.

Освобождение инъекционных растворов от механических примесей осуществляется путем фильтрования. Степень очистки дисперсных систем наряду с другими факторами обусловливается способностью взвешенных частиц «прилипать» к фильтрующему слою. При этом частицы задерживаются в том случае, если силы их адгезии к фильтрующему материалу больше сил отрыва, возникающих при гидродинамическом воздействии потока. В аптечной практике наиболее распространены два способа фильтрования: самотеком и с помощью вакуума.

Основной метод фильтрования растворов для инъекций при крупносерийном приготовлении в аптеках - вакуумный. Метод заключается в том, что в приемном сосуде создается разрежение. Под воздействием разности давления жидкость, проходя через фильтры, заполняет приемный сосуд. Для создания разрежения применяют вакуумные насосы различных типов, например, отсасыватель хирургический или компрессорно-вакуумные аппараты. Чистота растворов во многом зависит от выбора фильтра. Поэтому выбор оптимального фильтра – ответственный момент в технологии инъекционных растворов. Для фильтрования инъекционных растворов используют беззольные фильтры из фильтровальной бумаги марки ФО (вида М – медленнофильтрующая), задерживающей мелкодисперсные осадки. Беззольные фильтры других марок непригодны для фильтрования инъекционных растворов. Необеззоленная фильтровальная бумага содержит соли кальция, железа, магния и при фильтровании через такую бумагу происходит изменение свойств некоторых растворов. Широко применяются стеклянные фильтры № 3 и № 4.

Современным способом очистки инъекционных растворов является мембранная микрофильтрация – процесс мембранного разделения микровзвесей под давлением, позволяющий получить растворы, свободные от механических частиц (размером 0,02 мкм), видимых и невидимых при визуальном контроле, включая микроорганизмы. Так для фильтрования под вакуумом или давлением инъекционных растворов предложен полипропилен. Используется он в виде пластин в различных фильтрах диско-

вой конструкции, разных пресс-фильтрах в фильтродержателях типа «Миллипор».

Инъекционные растворы фильтруют через 5 – 7 слоев простерилизованного полипропилена, все другие – через трехслойный фильтр. Пластины из полипропилена могут быть также использованы в качестве предфильтров при мембранной фильтрации. Возможно повторное использование фильтров из полипропилена. Фильтры из полипропилена позволяют получить чистые растворы при высокой производительности процесса фильтрации (для пятислойного фильтра) в среднем 2 – 5 л/ч на 1 $см^2$ фильтрующей поверхности. Перспективно также применение пористых фильтрующих элементов из прессованных титановых порошков для тонкой очистки инъекционных растворов.

Фильтрование растворов сочетают с одновременным их разливом, в подготовленные стерильные флаконы. Отклонение от объема, указанного на этикетке (номинального), допускается в пределах ± 10 % для флаконов вместимостью до 50 мл, ± 5 % – для посуды вместимостью свыше 50 мл.

Для упаковки инъекционных лекарственных форм используется два вида тары: ампулы и флаконы из стекла, полиэтилена или другого материала, который не изменяет свойств лекарственных веществ. *Ампулы* – более совершенная форма упаковки, так как позволяют сохранять стерильность лекарственного препарата вплоть до момента его применения. Это заводская форма упаковки.

Из аптек лечебных учреждений в отделение больницы принят отпуск стерильных растворов в широкогорлых стандартных (могут быть градуированные) *флаконах* разной емкости со стандартной каучуковой пробкой, закрепляемой обжатым алюминиевым колпачком (подобно флаконам с антибиотиками). Для закатки алюминиевых колпачков, а также их снятия предложены различные приспособления.

Профильтрованные растворы для инъекций после разлива их во флаконы проверяют визуально на отсутствие механических включений.

Для визуального контроля чистоты применяется устройство УК-2. Растворы просматриваются невооруженным глазом. Расстояние глаз контролирующего должно быть в пределах 25 см от флакона. Контролирующий должен иметь остроту зрения 1 (компенсируется очками). В стерильных растворах для инъекций не должно обнаруживаться видимых механических загрязнений. При обнаружении механических включений растворы повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают (проверяют герметичность), маркируют и стерилизуют. Флаконы с растворами для инъекций маркируются путем надписи или штамповки на крышке, использования металлических жетонов или другими методами.

Стерилизация растворов для инъекций должна осуществляться не позднее трех часов от начала приготовления под контролем специально выделенного специалиста.

Контроль готовой продукции. После стерилизации проводят, в т о р и ч н ы й контроль на отсутствие механических включений, качественный и количественный анализ. Для анализа отбирают один флакон раствора от каждой серии (за одну серию раствора считают продукцию, полученную в одной емкости от одной загрузки лекарственного вещества). Одновременно проводится проверка качества укупорки флаконов (алюминиевый колпачок не должен прокручиваться при повороте вручную) и объем наполнения флаконов (±5 %). Контроль растворов для инъекций на стерильность и пирогенные вещества осуществляется в соответствии с требованиями действующих инструкций и НД.

Таким образом, контроль качества растворов для инъекций должен охватывать все стадии их приготовления. ***Результаты постадийного контроля приготовления растворов для инъекций регистрируются в специальном журнале по установленной форме (пр. МЗ РФ№214 от 16.07.97г. прил. 5).***

Оформление растворов для инъекций. Растворы для инъекций для амбулаторных больных оформляются основной этикеткой синего цвета «Для инъекций» (на ней должны быть указаны номер аптеки, состав, способ применения, дата приготовления, номер рецепта), дополнительной этикеткой «Стерильно» и, если необходимо, предупредительными этикетками об условиях хранения («Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Беречь от детей» и т. д.). На флаконе с растворами, приготовленными в асептических условиях без стерилизации, наклеивается дополнительная этикетка «Приготовлено асептически».

Лекарственные формы для лечебно-профилактических учреждений оформляются этикеткой, на которой должны быть следующие обозначения: номер аптеки и номер больницы, отделение, дата приготовления, срок годности, приготовил, проверил, отпустил, номер анализа, способ применения, состав лекарственной формы (указывается на латинском языке).

8. СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Под стабильностью препаратов подразумевают их способность сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность, предусмотренные требованиями фармакопеи или НД, в течение определенного срока хранения.

Изучение вопросов стабилизации инъекционных растворов является важной технологической задачей, так как около 90% лекарственных веществ требуют применения стабилизаторов или особых условий приготовления. Это объясняется тем, что растворы лекарственных веществ при термической стерилизации претерпевают различные изменения. Причиной их могут быть реакции гидролиза, окисления-восстановления, декарбоксилирования, полимеризации, фотохимической деструкции и др.

Окисление веществ. Окислению подвергаются лекарственные вещества различного химического строения: производные ароматических фенолов и аминов, фенотиазина, многие соли алкалоидов, соли азотистых ос-

нований, витамины и другие вещества. В процессе окисления образуются фармакологически неактивные вещества или ядовитые продукты. Скорость окислительных процессов зависит от многих факторов: концентрации кислорода, температуры, pH среды, наличия катализаторов, агрегатного состояния. В процессе окисления чаще всего может происходить изменение цвета растворов. Например, производные фенотиазина (аминазин, дипразин и др.) в растворах легко окисляются кислородом воздуха с образованием продуктов окисления темнокрасного цвета. Растворы глюкозы при стерилизации в посуде из щелочного стекла окисляются, карамелизуются и приобретают желтую, а иногда бурую окраску. В процессе приготовления и хранения препараты алкалоидов (морфин, апоморфин, омнопон и др.), особенно в щелочной среде, подвергаются окислению с образованием неактивных или ядовитых веществ, что сопровождается изменением окраски растворов. Морфин, окисляясь, переходит в ядовитый оксидиморфин, апоморфин окисляется с образованием ядовитых продуктов зеленого цвета. Среди окисляющихся веществ значительное место занимают витамины: кислота аскорбиновая и ее натриевая соль легко окисляются с образованием неактивной 2,3 – дикетогулоновой кислоты. Этот процесс значительно ускоряется в щелочной среде, особенно в присутствии катализаторов – следов ионов металлов, при этом растворы приобретают желтую окраску. Витамин B_1 под влиянием кислорода воздуха, повышенной температуры, солнечного света, катализаторов, легко окисляется и приобретает желтый цвет.

Гидролиз. Многие лекарственные вещества подвергаются гидролитическому расщеплению на менее активные, неактивные или ядовитые компоненты. Гидролизу подвергаются алкалоиды, гликозиды, витамины и другие соединения. Скорость гидролиза зависит от температуры, присутствия катализаторов, природы растворителя. Важный фактор при гидролитическом расщеплении веществ pH среды. Известно, что гидролизу легко подвергаются соли слабых оснований и сильных кислот, а также соли слабых кислот и сильных оснований. Неактивные и даже ядовитые продукты образуются в процессе гидролиза дикаина, новокаинамида, новокаина, атропина сульфата, скополамина гидробромида и других веществ.

Изомеризация. Среди лекарственных веществ имеется много соединений, обладающих оптической активностью (атропин, адреналин, алкалоиды спорыньи и др.). Лекарственную ценность представляют определенные изомеры, например, эрготамин, существует в двух изомерных формах, при этом левовращающая форма – физиологически активное соединение, а правовращающая – малоактивное вещество. Изомеризация зависит от химической природы соединения, функциональной группы, направленной к асимметрическому атому углерода, от оптической активности вещества, температуры, света, ионов металлов, pH среды и других факторов.

Влияние микрофлоры. В процессе приготовления лекарств в растворы могут попадать различные микроорганизмы, которые способны выделять продукты жизнедеятельности (токсины, ферменты), вызывающие из-

менения в лекарственных препаратах окислительного, гидролитического и другого характера, а также оказывать вредное влияние на организм.

Для повышения устойчивости инъекционных лекарственных форм используют стабилизацию физическими, химическими и комплексными методами.

Стабилизация физическими методами:

– кипячение воды с последующим быстрым ее охлаждением;

– насыщение воды для инъекций углерода диоксидом или инертными газами;

– перекристаллизация исходных веществ;

– обработка растворов адсорбентами.

В условиях аптек наиболее распространен метод кипячения воды с последующим быстрым ее охлаждением. При этом содержание свободного кислорода в воде уменьшается с 9 до 1,4 мг в 1 л, что существенно снижает интенсивность окислительно-восстановительных процессов в растворах, обеспечивая их устойчивость.

Кипячением воды с последующим быстрым охлаждением достигают также снижение содержания в ней углерода диоксида. Это очень важно для растворов препаратов, которые разлагаются в присутствии углерода диоксида, нередко с образованием осадков. По этой причине на свежепрокипяченной воде для инъекций готовятся растворы эуфиллина 12 %, гексенала и др.

Метод насыщения воды для инъекций углерода диоксидом или инертными газами более эффективен, чем кипячение, так как вода, насыщенная этими газами, содержит меньше кислорода по сравнению с прокипяченной (0,18 мг в 1 л). Углерода диоксид выделяется при взаимодействии кислоты хлористоводородной 25 % с натрия гидрокарбонатом. Для насыщения 1 л воды требуется 55 мл кислоты хлористоводородной и 33,4 г натрия гидрокарбоната.

Метод перекристаллизации исходных веществ применяется для удаления содержащихся в них примесей. Его целесообразно использовать для очистки гексаметилентетрамина, если препарат не отвечает требованию «годен для инъекций», то есть содержит примеси аминов, солей аммония и параформ.

Примеси, содержащиеся в лекарственных препаратах, могут быть удалены и методом адсорбции их из растворов лекарственных веществ. Адсорбентом служит уголь, активированный марки А. Он выполняет роль адсорбента не только для низкомолекулярных химических примесей (кальция оксалата, например, в кальция лактате), но и для высокомолекулярных соединений, в частности, для пирогенных веществ, представляющих собой смеси полилипопротеидов и липополисахаридов.

Для депирогенизации растворов глюкозы, а также очистки других растворов нельзя использовать карболен, таблетки которого получают методом влажного гранулирования с помощью крахмального клейстера.

Стабилизация химическими методами осуществляется добавлением в растворы химических веществ (стабилизаторов или антиоксидантов);

подбором соответствующих систем растворителей; введением веществ, обеспечивающих значения pH среды, при которых препарат максимально устойчив; переводом нерастворимого активного вещества в растворимые соли или комплексные соединения и др.

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

Вещества, применяющиеся в качестве стабилизаторов, должны отвечать следующим требованиям: быть безопасными для больного, как в чистом виде, так и в составе с компонентами лекарственного препарата; разрешены фармакологическим комитетом к применению в медицинской практике; должны выполнять функциональное назначение – обеспечивать стойкость лекарственного средства. Выбор стабилизатора зависит от природы вещества и характера химического процесса, происходящего в растворе. Применяемые стабилизаторы можно условно разделить на две группы:

•Вещества, препятствующие гидролизу солей и омылению сложных эфиров.

•Антиокислители (антиоксиданты) – вещества, препятствующие окислению.

Количество добавляемого стабилизатора указывается в НД, а также действующих приказах МЗ РФ и инструкциях.

Механизм действия стабилизаторов сводится к улучшению растворимости лекарственных веществ (солюбилизация), созданию определенного значения pH среды, предупреждению окислительно-восстановительных процессов. Растворимость лекарственных веществ улучшается добавлением в раствор гидротропных сорастворителей, комплексообразователей (цитраты и др.), или собственно солюбилизаторов (маннит, сорбит, карбоновые кислоты и др.).

Косвенные антиоксиданты являются *комплексообразователями.* К ним относятся: многоосновные карбоновые кислоты, оксикислоты (лимонная, салициловая, виннокаменная и др.), динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б) и кальциевая соль трилона Б (тетацин), унитиол, а также аминокислоты, тиомочевина и др.

Для стабилизации легкоокисляющихся веществ предложено использовать высокомолекулярные вещества (полиглюкин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль и др.), в среде которых замедляется окисление и другие реакции. Объясняется это, возможно, проникновением низкомолекулярных веществ внутрь молекул высокополимера, что обусловливает уменьшение их реакционной способности.

Окисление лекарственных веществ может быть уменьшено также за счет устранения сенсибилизирующего действия света, температуры. Иногда растворы некоторых лекарственных веществ (например, фенотиазина) готовят при красном свете. Некоторые растворы хранят в упаковке из светозащитного стекла.

Стабилизация комплексным методом. Стабилизация растворов для инъекций иногда осуществляется введением нескольких стабилиза-

торов. Такой комплекс может быть представлен сочетанием различного типа стабилизаторов: несколькими прямыми антиоксидантами; прямым и косвенным антиоксидантами; антиоксидантом и веществом, обеспечивающим pH среды; антиоксидантом и консервантом (антимикробная стабилизация).

Таким образом, для стабилизации окисляющихся соединений необходимо создать оптимальные значения pH растворов, исключить влияние кислорода на лекарственные вещества, катализаторов в процессе приготовления, стерилизации и хранения лекарственного препарата.

9. ЧАСТНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Растворы глюкозы. Промышленностью выпускаются растворы - глюкозы для инъекций в концентрации 5%, 10%, 25% и 40%. Вместе с тем, инъекционные растворы глюкозы в значительных количествах готовятся в аптеках. Растворы глюкозы сравнительно нестойки при длительном хранении. Основным фактором, определяющим устойчивость глюкозы в растворе, является pH среды. В щелочной среде происходит ее окисление, карамелизация и полимеризация. При этом наблюдается пожелтение, а иногда побурение раствора.

ГФ X предписывает стабилизировать растворы глюкозы смесью натрия хлорида 0,26 г на 1 л раствора и 0,1М раствора кислоты хлористоводородной до pH = 3,0 – 4,0. В условиях аптеки для удобства работы этот раствор (известный под названием стабилизатор Вейбеля) приготавливают заранее по прописи:

Натрия хлорида	5,2 г
Кислоты хлористоводородной разбавленной (8,3 %)	4,4 мл
Воды для инъекций до	1 л

При приготовлении растворов глюкозы (независимо от ее концентрации) стабилизатора Вейбеля добавляют 5 % от объема раствора.

Большое значение для стабильности изготавливаемых растворов имеет качество самой глюкозы, которая может содержать кристаллизационную воду. В соответствии с ФС 42-2419 – 86 производится глюкоза безводная, содержащая 0,5% воды (вместо 10%) Она отличается растворимостью, прозрачностью и цветом раствора. При использовании глюкозы водной ее берут больше, чем указано в рецепте.

Расчет производят по формуле:

$$x = \frac{a \times 100}{100 - b},$$

где x – необходимое количество глюкозы;

a – количество глюкозы безводной, указанное в рецепте;

b процентное содержание воды в глюкозе по данным анализа.

Ввиду того, что глюкоза – хорошая среда для развития микроорганизмов, полученный раствор стерилизуют немедленно после приготовления при 120°С в течение 8 минут. После стерилизации проводят вторичный контроль качества раствора и оформляют к отпуску. Срок хранения раствора 30 суток.

Растворы натрия гидрокарбоната. Растворы натрия гидрокарбоната в концентрации 3, 4, 5 и 7 % применяются для капельного внутривенного введения при гемолизе крови, ацидозах, для реанимации (при клинической смерти), для регулирования солевого равновесия.

При использовании натрия гидрокарбоната «годен для инъекций» не всегда удается получить прозрачные и устойчивые растворы, поэтому применяют натрия гидрокарбонат «х.ч.» или «ч.д.а.». Ввиду потенциальной нестабильности натрия гидрокарбоната его растворяют при возможно более низкой температуре (15 – 20°С), избегая сильного взбалтывания раствора. Проводят первичный химический анализ, фильтруют, укупоривают и проверяют на отсутствие механических примесей. При положительном анализе флакон, укупоренный резиновой пробкой, закрывают металлическим колпачком и обкатывают. Во избежание разрыва флаконов при стерилизации их заполняют раствором не более чем на 80 % объема. Раствор стерилизуют при 120ºС 8 минут.

Во время стерилизации натрия гидрокарбонат подвергается гидролизу. При этом выделяется углерода диоксид и образуется натрия карбонат: $2NaHCO_3 \longrightarrow Na_2CO_3 + H_2O + CO_2\uparrow$

При охлаждении идет обратный процесс, углекислота растворяется и образуется натрия гидрокарбонат. Поэтому для достижения равновесия в системе, простерилизованные растворы можно использовать только после их полного охлаждения, не ранее чем через 2 часа, перевернув их несколько раз с целью перемешивания и растворения углекислоты, находящейся над раствором. После стерилизации проводят вторичный контроль качества раствора и оформляют к отпуску. Полученный раствор должен быть бесцветным и прозрачным, pH 8,9 – 9,1. При внутриаптечной заготовке срок хранения раствора при комнатной температуре 30 суток. Прозрачные растворы с концентрацией натрия гидрокарбоната 7 – 8,4 % можно получить при стабилизации трилоном Б с последующей микрофильтрацией через мембранные фильтры «Владипор» типа МФА-А №1 или № 2 с предфильтром из фильтровальной бумаги.

10. ИЗОТОНИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ

Изотоническими обычно называют растворы с осмотическим давлением, равным осмотическому давлению физиологических жидкостей организма (крови, плазмы, лимфы, спинномозговой, слезной жидкости). Это давление поддерживается организмом на постоянном уровне и составляет 0,74 МПа (7,4 атм.) при температуре 37°С. Изотонический раствор при контакте с живыми клетками, например, эритроцитами, не должен влиять на содержание воды в них и вызывать каких-либо других изменений. Растворы с меньшим осмотическим давлением называют гипотоническими, а с большим – гипертоническими. При инъекционном введении гипо - или гипертонических растворов в месте введения ощущается боль, возможно также раздражение и повреждение тканей. Так, при подкожном введении слабая боль в случае растворов натрия хлорида появляется при 0,45%-ной,

а глюкозы – 2,75%-ной концентрации (нижняя граница боли). При введении значительного количества гипотонического раствора в кровяное русло, вода вследствие осмоса проникает через полупроницаемую мембрану внутрь эритроцитов, что приводит к увеличению их объема и повышению внутреннего давления, затем они лопаются (гемолиз эритроцитов). При введении в кровяное русло большого объема гипертонического раствора, жидкость из эритроцитов переходит в окружающий раствор, следствием чего является их сморщивание (плазмолиз эритроцитов). Гемолиз и плазмолиз эритроцитов нарушают функцию крови, что может привести к тяжелым последствиям. *В отдельных случаях гипертонические растворы намеренно используют в медицине: гипертонический раствор натрия хлорида (10%) применяют для промывания гнойных ран, а гипертонические растворы глюкозы и других веществ иногда вводят в кровяное русло (медленно!) с целью вызвать отток жидкости из тканей при их отеках.*

Чтобы избежать указанных нежелательных явлений, растворы для инъекций, в особенности, вводимые внутрисосудисто, необходимо изотонировать, т.е. доводить их осмотическое давление до осмотического давления физиологических жидкостей организма. В связи с этим в технологии лекарств, особенно растворов для инъекций и глазных капель, приходится решать следующие задачи, связанные с изотонированием:

1) *определение, является ли раствор с известной концентрацией веществ изотоническим, гипо- или гипертоническим, т.е. вычисление его осмотического давления;*
2) *расчет изотонической концентрации раствора лекарственного вещества;*
3) *расчет количества вещества, необходимого для приготовления заданного объема изотонического раствора;*
4) *расчет объема раствора, который изотонируется определенным количеством лекарственного вещества;*
5) *расчет количества дополнительного вещества (натрия хлорида, натрия сульфата, натрия нитрата и др.), которое необходимо добавить к одно - или многокомпонентному раствору лекарственных веществ, чтобы он стал изотоническим.*

Указанные расчеты могут быть проведены с применением: закона Вант-Гоффа; закона Рауля с использованием значения депрессии температуры замерзания раствора; применением изотонического эквивалента лекарственного вещества по натрия хлориду; графического метода с применением номограмм.

10.1. Расчеты с применением закона Вант-Гоффа

Осмотическое давление (π, атм.) разбавленных растворов подчиняется закону Менделеева – Клапейрона, установленному для давления газов. Оно может быть вычислено по уравнению: $\pi = \frac{n}{V} \times R \times T \times i,$

где n – число молей растворенного вещества (для которого мембрана является непроницаемой); V – объем раствора, л; $\frac{n}{V}$ – концентрация, моль/л; R – постоянная, численное значение которой такое же, как и для

газов – 0,082 (л атм.) / (град моль); Т – абсолютная температура, К,i – изотонический коэффициент Вант-Гоффа.

Коэффициент Вант-Гоффа равен отношению суммарного числа молей недиссоциированного электролита и ионов к стехиометрическому числу молей электролита в воде.

Величина изотонического коэффициента выражается уравнением:

$$i=l+a\ (n-1),$$

где а – степень электролитической диссоциации; n – число ионов, на которое диссоциирует 1 молекула вещества.

Для неэлектролитов, например глюкозы, i=1. Для электролитов величина i зависит от природы вещества, степени электролитической диссоциации и количества образующихся ионов. С уменьшением концентрации $a \to 1$, а $i \to n$. Уравнение может быть представлено в виде, удобном для расчета осмотического давления (л, атм.) раствора, концентрация которого выражена в массо-объемных процентах.

Так как в n= m/M (где m – количество вещества (г), растворенного в V л раствора; M – молекулярная масса), то:

$$\pi = \frac{m \times R \times T \times i}{V \times M},$$

Если выразить концентрацию вещества в массо-объёмных процентах, для чего заменить m/V г/л на равное а/0,1 г/л, где а – количество (г) вещества, содержащего в 0,1 л раствора и подставить в уравнение численные значения (0,082) и Т (310^0 К, температура человеческого тела), то

$$\pi = \frac{a \times 0{,}082 \times 310i}{0{,}1 \times M} = 254{,}2\frac{ai}{M},$$

Из представленного уравнения следует, что m/V = π M / RTi.

Если принять π = 7,4 атм. (осмотическое давление крови), V = 1 л, Т = 310^0 К и подставить значение R – 0,082, то получим уравнение для расчета изотонической концентрации вещества:

$$c = \frac{m}{V} = \frac{7{,}4 \times M}{0{,}082 \times 310i} = 0{,}29\frac{M}{i}\,г/л.$$

Следовательно, для получения 1 л изотонического раствора неэлектролита (i = l) при 37°С требуется 0,29 М (г) вещества. В случае электролита эта величина делится на соответствующее значение изотонического коэффициента Вант-Гоффа (i).

Для получения V (мл) изотонического раствора

$$m = \frac{0{,}29MV}{1000i}\,г.$$

Объем V (мл), который может быть изотонирован прописанным количеством вещества m (г), рассчитывается по уравнению:

$$V = \frac{1000mi}{0{,}29\,M},$$

Пример 1. Рассчитать изотоническую концентрацию раствора глюкозы (безводной). М. м.= 180,17; i= 1.

По уравнению находим m = 0,29×180,2 = 52,26 г/л. Изотоническая концентрация безводной глюкозы составляет 5,2%.

Пример 2. Рассчитать количество калия хлорида, необходимое для получения 250 мл изотонического раствора. М. м. (КС1) = 74,56;

i = 1,86.

По уравнению находим:

$$m = \frac{0{,}29 \times 74{,}56 \times 250}{1{,}85 \times 1000} = 2{,}91 г.$$

Пример 3. Рассчитать осмотическое давление 10%-ного раствора безводной глюкозы при 37 °С. По уравнению

$$\pi = 254{,}2 \frac{10{,}0}{180{,}17} \times 1 = 14{,}11\, атм.$$

Расчет количества дополнительного вещества для изотонирования m (г) по закону Вант-Гоффа проводится с использованием уравнения:

$$m = \frac{0{,}29 M [V - (V_1 + V_2 + V_3 + ...)]}{1000 i};$$

где М – молекулярная масса добавляемого вещества; i – его изотонический коэффициент Вант-Гоффа; V – общий объем раствора, (мл); V_1, V_2, V_3 – объемы, изотонируемые каждым из лекарственных веществ прописи, находимые по уравнению (7), мл.

Пример. Рассчитать количество натрия хлорида, необходимое для изотонирования 20 мл раствора, содержащего 0,2 г морфина гидрохлорида.

М. м. морфина гидрохлорида 375,85. Изотонический коэффициент Вант-Гоффа для морфина гидрохлорида равен 1,72.

Рассчитываем объем, изотонируемый 0,2 морфина гидрохлорида:

$$V = \frac{1000 \times 0{,}2 \times 1{,}72}{0{,}29 \times 375{,}85} = 3{,}16 мл.$$

Далее находим объем, который необходимо изотонировать натрия хлоридом: V = 20,0 – 3,16= 16,84 мл.,затем находим количество натрия хлорида для изотонирования 16,84 мл раствора:

$$m = \frac{0{,}29 \times 58{,}6 \times 16{,}84}{1{,}86 \times 1000} = 0{,}15 г.$$

10.2. Расчеты с применением закона Рауля

Согласно закону Рауля, понижение температуры раствора недиссоциированного вещества (например, глюкозы в воде), по сравнению с чистым растворителем (вода) пропорционально молярной концентрации растворенного вещества и не зависит от его химической природы.

Изотонические растворы различных веществ, т. е. растворы, имеющие одинаковое осмотическое давление, замерзают при одинаковой температуре. Следовательно, если приготовленный раствор, какого либо вещества замерзает при той же температуре, что и сыворотка крови, то есть он имеет, то же понижение температуры замерзания по сравнению с водой (депрессию), то он изотоничен сыворотке крови. Депрессия (понижение) температуры замерзания 1%-ного раствора лекарственного вещества (Δt)

показывает, на сколько градусов понижается температура замерзания 1%-ного раствора лекарственного вещества по сравнению с температурой замерзания чистого растворителя. Зная величину депрессии 1%-ного раствора (Δt) и то, что депрессия сыворотки крови в норме равна 0,52°С, можно найти процентную концентрацию вещества, изотоническую сыворотке крови (С):

Δt – 1% $\qquad C = \frac{0{,}52 \times 1}{\Delta t}$ (%).

0,52 – С.

Отсюда количество вещества m (г), требуемое для приготовления $V_{мл}$ изотонического раствора, равно: $\qquad m = \frac{0{,}52V}{100\Delta t}$,

Если для получения изотонического раствора, содержащего одно или несколько лекарственных веществ, необходимо введение в раствор дополнительного вещества, то его количество m (в г), требуемое для получения $V_{мл}$ изотонического раствора, можно вычислить по уравнению:

$$m = \frac{0{,}52 - (C_2\Delta t_2 + C_3\Delta t_3 + ... + C_1\Delta t_1)}{100\Delta t_1} V,$$

где Δt_1 – депрессия 1%-ного раствора дополнительного вещества, добавляемого для изотонирования; C_2, C_3, ..., C_1, – процентная концентрация лекарственных веществ; Δt_2, Δtз, …, Δt_1 – депрессия 1%-ных растворов лекарственных веществ.

Пример. Требуется рассчитать количество натрия хлорида для изотонирования раствора по прописи

Возьми: Атропина сульфата 0,02

Морфина гидрохлорида 0,4

Натрия хлорида, сколько необходимо, чтобы получить

изотонического раствора 20 мл.

Понижение температуры замерзания 1%-ного раствора атропина сульфата (Δt_2) равно 0,073°С, 1%-ного раствора морфина гидрохлорида (Δt_3) – 0,086 °С, 1 %-ного раствора натрия хлорида (Δt_1) – 0,576 °С. Концентрация атропина сульфата в растворе (C_2) составляет 0,1%, морфина гидрохлорида (C_3) – 2%. С учетом этих величин по уравнению находим количество натрия хлорида, m:

$$m = \frac{0{,}52 - (0{,}073 \times 0{,}1 + 0{,}086 \times 2)}{0{,}576 \times 100} \times 20 = 0{,}118 г.$$

Зная депрессию раствора, можно вычислить его осмотическое давление. Так как раствор, имеющий осмотическое давление 7,4 атм., понижает температуру замерзания раствора на 0,52°, то раствор с депрессией Δt имеет осмотическое давление – π (атм.):

0,52 - 7,4

Δt – π, $\qquad$ отсюда $\qquad \pi = \frac{7{,}4\Delta t}{0{,}52}$ *атм.*

В практической деятельности аптек расчеты по изотонированию растворов проводятся чаще с использованием изотонических эквивалентов вещества по натрия хлориду.

10.3. Расчеты с применением изотонических эквивалентов по натрия хлориду

Изотонический эквивалент лекарственного вещества по натрия хлориду – это то количество натрия хлорида (г), которое создает такое же осмотическое давление, как и 1 г этого вещества в тех же условиях.

Величина изотонического эквивалента (Е) зависит от природы вещества. Для большинства солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований значение Е находится в пределах от 0,1 до 0,2 (атропина сульфат, скополамина и гоматропина гидробромиды, морфина, этилморфина, апоморфина, кокаина, эметина, папаверина, лобелина гидрохлориды, аминазин, совкаин, димедрол, дикаин, новокаин, стрихнина нитрат, физостигмина салицилат). В этих же пределах находится значение Е у цинка, меди и магния сульфатов, кальция глюконата и аскорбиновой кислоты. Большие величины Е (от 0,2 до 0,4) более характерны для натриевых солей неорганических и органических кислот (натрия йодид, натрия фосфат, натрия сульфат, натрия бензоат, натрия тетра-борат, натрия тиосульфат, барбамил, натрия цитрат, натрия салицилат, ПАС-натрия, кофеин - бензоат натрия), а также кальция хлорида, калия йодида и серебра нитрата. Наибольшие величины Е характерны для натрия бромида, натрия нитрата, натрия гидрокарбоната, натрия бисульфита.

Так как величина Е (г) натрия хлорида соответствует 1 г лекарственного вещества, а для получения 100 мл изотонического раствора требуется 0,9 г натрия хлорида, то количество лекарственного вещества а (г), необходимое для получения 100 мл изотонического раствора (т. е. его массо-объемную концентрацию), находят по уравнению:

Е – 1

0,9 – a, отсюда $a = \frac{0,9}{E}\%$.

Расчет количества вещества m (г) для получения V мл изотонического раствора проводят по уравнению:

Пример 1. Рассчитать количество натрия бромида (г), необходимое для получения 300 мл изотонического раствора.

E_{NaBr} = 0, 62.

По уравнению находим: $m = \frac{0,9 \times 300}{0,62 \times 100} = 4,35 г.$

Расчет количества дополнительно добавляемого вещества m(г) для получения V мл изотонического раствора, содержащего несколько лекарственных веществ, приводят по уравнению

$$m = K \left[0,009V - (m_1E_1 + m_2E_2 + ... + m_1E_1)\right],$$

где m_1, m_2,… m_1 – массы лекарственных веществ в прописи (г); E_1, E_2,… E_1 – их изотонические эквиваленты по натрия хлориду; К – коэффициент, равный для натрия хлорида 1, натрия сульфата – 4,35; натрия нитра-

та – 1,52; глюкозы – 5,56 (частное от деления 1 на величины Е указанных веществ).

Пример 2. Рассчитать количество натрия хлорида, необходимое для получения 200 мл изотонического раствора, содержащего 1% морфина гидрохлорида и 2% папаверина гидрохлорида. Е – 0,14 и 0,1, соответственно.

По уравнению находим:

$$m = 1\ [0{,}009 \times 200 – (0{,}14 \times 2 + 0{,}1 \cdot \times 4)] = 1{,}8 – 0{,}68 = 1{,}12 \text{ г.}$$

Пример 3. Рассчитать количество глюкозы, необходимое для изотонирования 100 мл раствора, содержащего 2% кальция хлорида и 0,3% димедрола. $E_{CaCi} = 0{,}36$; $E_{димедр} = 0{,}2$.

$$m = 5{,}56\ [0{,}009 \times 100 – (2 \times 0{,}36 + 0{,}3 \times 0{,}2)\ ] = 0{,}667 \text{ г.}$$

Наряду с изотоничностью важной характеристикой осмотического давления растворов является осмолярность. Осмолярностъ (осмоляльность) – величина оценки суммарного вклада различных растворенных веществ в осмотическое давление раствора.

Единицей осмолярности является осмоль на килограмм (осмоль/кг), на практике обычно используется единица миллиосмоль на килограмм (мосмоль/кг). Отличие осмолярности от осмоляльности в том, что при их расчете используют различные выражения концентрации растворов: молярную и моляльную.

Осмолярность – количество осмолей на 1 л раствора. Осмоляльность – количество осмолей на 1 кг растворителя. Если нет других указаний, осмоляльность (осмолярность) определяют с помощью прибора осмометра.

Определение величины осмолярности растворов важно при применении данных растворов для, парентерального питания организма. Фактором ограничения при парентеральном питании является вводимое количество жидкости, оказывающее воздействие на систему кровообращения и водно-электролитный баланс. Учитывая определенные пределы «выносливости» вен, нельзя использовать растворы произвольной концентрации. Осмолярность около 1100 мосмоль/л (20%-ный раствор сахара) у взрослого является верхней границей для введения через периферическую вену. Осмолярность плазмы крови составляет около 300 мосмоль/л, что соответствует давлению около 780 кПа при 38°С, которая является исходной точкой стабильности инфузионных растворов. Величина осмолярности может колебаться в пределах от 200 до 700 мосмоль/л.;

10.4. Об изотоничности и изоосмотичности

Приведенные выше расчеты изотоничности предполагают, что все изоосмотические растворы (т. е. растворы, имеющие осмотическое давление 7,4 атм, равное таковому крови) являются одновременно и изотоническими, т. е. индифферентными в физиологическом отношении, в особенности к эритроцитам. Это относится к таким веществам, как натрия хлорид,

калия хлорид, натрия тиосульфат, натрия бензоат, барбитал-натрий, сорбит и др. Однако немало лекарственных веществ в изоосмотических концентрациях при внутривенном введении вызывают гемолиз эритроцитов. Для этих веществ нельзя отождествлять изоосмотичность и изотоничность, так как их изоосмотические растворы ведут себя по отношению к крови как гипотонические. По данным литературы, не оказывают влияния или слабо влияют на тоничность внутривенно применяемых растворов такие вещества, как мочевина, антипирин, изониазид, никотинамид, аммония хлорид, этанол, глицерин, пропиленгликоль, адреналина гидротартрат, эфедрина гидрохлорид, гоматропина гидробромид, пилокарпина гидрохлорид, новокаин, дикаин, тиамина хлорид, аскорбиновая кислота, лимонная кислота (но не их натриевые соли!) и ряд других лекарственных веществ.

Для получения изотонических растворов этих веществ требуются концентрации существенно большие, чем в случае изоосмотических растворов, или же добавки изотонирующих веществ. Нередко эти вещества, независимо от их концентрации, растворяют в 0,9%-ном растворе натрия хлорида или растворе глюкозы. При этом, хотя и образуются гиперосмотические, а иногда и слабо гипертонические растворы, повреждений эритроцитов и болей при медленном или капельном введении этих растворов можно не опасаться. В то же время введение гипотонических растворов этих веществ, в особенности больших объемов, несет опасность необратимого гемолиза эритроцитов.

11. ПЛАЗМОЗАМЕНЯЮЩИЕ (ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ) РАСТВОРЫ

При потере крови, нарушении водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния организма возникает необходимость введения в кровяное русло значительных объемов кровезамещающих жидкостей. Простейший из них изотонический раствор натрия хлорида, введение которого оказывает благоприятное гемодинамическое действие. Однако, этот раствор не может поддерживать постоянным ионный состав плазмы, а в некоторых случаях необходимо введение более сложных растворов, в состав которых входит ряд солей, имеющихся в плазме крови.

Плазмозаменяющие растворы (ранее назывались физиологическими, или кровезаменяющими, жидкостями) – это растворы, которые по составу растворенных веществ способны поддерживать жизнедеятельность клеток и органов и не вызывают существенных сдвигов физиологического равновесия в организме.

На этом основании неправильно называть «физиологическим» изотонический раствор натрия хлорида, введение больших доз которого приводит к изменению соотношения между минеральными солями плазмы, вызывает болезненное состояние в виде «солевой лихорадки», а иногда «солевую гликозурию».

В настоящее время принята классификация, которая делит плазмозаменяющие растворы на следующие группы:

1. *Регуляторы водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия* (раство-

ры Рингера, Рингера – Локка, лактасоль, ацесоль, дисоль, трисоль, хлосоль, квартасоль и др.); солевые растворы осмодиуретики. Осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании.

2. *Гемодинамические (противошоковые) кровезаменители* (полиглюкин, реополиглюкин, желатиноль, декстран). 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.
3. *Дезинтоксикационные кровезаменители* (гемодез, полидез) Способствуют выведению токсинов при интоксикациях различной этиологии.
4. *Препараты для парентерального питания* (гидролизин, амиопептид, полиамин). Служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям.
5. *Кровезаменители с функцией переноса кислорода*. Предназначены для восстановления дыхательной функции крови.
6. *Кровезаменители комплексного действия*. Обладают широким диапазоном действия, могут включать несколько групп плазмозаменяющих растворов.

11.1. Требования, предъявляемые к плазмозамещающим растворам

В зависимости от назначения различны и требования к отдельным группам инфузионных растворов, но *общее для них то, что они должны полностью выводиться из организма, не нарушая функций органов, обладать постоянными физико-химическими свойствами, быть нетоксичными, апирогенными, стерильными, стабильными при длительном хранении.*

Одно из основных требований к инфузионным растворам, вводимым в значительных количествах при кровопотерях, – это соблюдение физиологического соответствия между составом жидкости организма и инъекционной жидкостью. Такое соответствие достигается при условии, если вводимая в организм жидкость будет иметь:

– соответствие осмотического давления вводимого раствора осмотическому давлению жидкостей организма (изотония);

– определенную концентрацию, состав и соотношение ионов (изоионня);

– определенное pH раствора (изогидрия);

– определенную вязкость.

Таким образом, *плазмозамещающими растворами называют такие растворы, которые по своему осмотическому давлению, ионному составу и значению pH близки к кровяной плазме*. Их называют иногда уравновешенными или эквилибрированными растворами, а также по названию учреждения или фамилии автора, предложившего раствор.

Изоионня. Плазмозамещающие растворы должны содержать в своем составе ионы жизненно важных веществ в том соотношении, в котором они находятся в плазме крови (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, PO_4^{3-} и др.). Ионы кальция обеспечивают общее стимулирующее действие, ионы калия оказывают

возбуждающее действие на блуждающий нерв и тем самым на сердечную мышцу, угнетая работу сердца. Ионы магния вызывают перистальтику кишечника, что особенно важно при полостных операциях. Плазмозамещающие растворы должны содержать взаимообезвреживающий комплекс ионов натрия, калия, кальция, магния, причем в тех же соотношениях, в каких они находятся в кровяной плазме.

С целью обеспечения питания клеток и создания необходимого окислительно-восстановительного потенциала в физиологические растворы вводят глюкозу. В крови содержится глюкоза в количестве 5 – 6 моль. С ее помощью в печени, сердечной мышце и других органах осуществляется окисление различных вредных продуктов обмена веществ и превращение их в безвредные для организма продукты. Поэтому глюкоза необходима для выравнивания в физиологическом растворе восстановительного потенциала.

Изогидрия. *Изогидричными называют такие растворы, в которых pH соответствует pH плазмы крови или других жидкостей организма, в которые вводят этот раствор.*

Концентрация водородных ионов в разных жидкостях организма различна, например, кровяная сыворотка имеет слабощелочную реакцию, pH находится в пределах от 7,34 до 7,36, а спинномозговая жидкость – от 7,71 до 7,85. При напряженной мышечной работе pH в тканевой жидкости снижается до 6,6. Для стабильности изотонических растворов концентрация водородных ионов играет существенное значение, как в роли консерванта, так и стабилизатора растворов. ГФ рекомендует для этого при приготовлении стерильных растворов, особенно в заводском производстве, добавлять различные стабилизаторы

В тех случаях, когда физиологический раствор используется в больших количествах, появляется необходимость готовить его изогидричным, иначе будет нарушена концентрация водородных ионов крови. В процессе жизнедеятельности клеток и органов образуются кислые продукты обмена, нейтрализуемые за счет буферных систем крови, таких, как карбонатный, фосфатный и др. Поэтому в инфузионные растворы вводят аналогичные регуляторы pH среды, в результате растворы становятся уравновешенными (эквилибрированными).

Для поддержания определенного значения pH (равного значению pH плазмы крови) применяют:

1. Карбонатную систему ($NaHCO_3 + CO_2$).
2. Фосфатную систему ($Na_2HPO_3 + NaH_2PO_4$).
3. Белковые системы амфолитов (амфолиты – вещества, обладающие в водном растворе одновременно свойствами кислот и оснований).

Для сохранения нейтральной реакции добавляют одно – и двузамещенные фосфаты, для кислой – смесь слабой кислоты со своей солью, например, уксусную кислоту и ацетат натрия. Наиболее часто добавляют фосфаты и гидрокарбонаты, которыми в организме регулируется определенное значение pH.

Вязкость. Обычные плазмозамещающие растворы имеют существенный недостаток: их действие кратковременно и приблизительно через 2 часа этот раствор выводится из сосудов. В результате этого количество жидкости в кровяном русле резко уменьшается и артериальное давление падает.

Создать плазмозаменяющие растворы с вязкостью, близкой вязкости крови (1,5 – 1,6 сантипуаз), очень сложно. Для обеспечения вязкости инфузионных растворов необходимо добавление специальных веществ. Такими веществами являются высокомолекулярные соединения. Они очень мало изменяют значение осмотического давления (большая молекулярная масса) и, вследствие того, что не переходят в мочу, задерживают выделение воды и растворенные в ней соли. В настоящее время плазмозамещающие (инфузионные) растворы с вязкостью, близкой вязкости крови, приготовляются с добавлением следующих компонентов: человеческой крови, гетерогенного белка, высокомолекулярных соединений растительного происхождения, синтетических высокополимеров. С открытием декстрана и синтезом поливинилпирролидона появились реальные возможности в решении вопроса по обеспечению вязкости инфузионных растворов. Декстран (предложен ЦОЛИПК) – водорастворимый высокополимер глюкозы, который получают из свекловичного сахара путем ферментативного гидролиза, то есть воздействием микроорганизмов (Leuconoston mesenteroydes), превращающих в соответствующих условиях сахарозу в высокомолекулярное соединение «декстран», из которого готовят полиглюкин, реополиглюкин, рондекс, реоглюман.

Плазмозамещающие растворы, содержащие вещества, повышающие вязкость, используют в качестве противошоковых и дезинтоксикационных средств.

Растворы-регуляторы водно-солевого и кислотно щелочного равновесия. В условиях аптек готовят, главным образом, плазмозаменяющие растворы, относящиеся к первой группе. Это растворы Рингера, Рингера – Локка, ацесоль, дисоль, трисоль, квартасоль, хлосоль и др. Эти растворы применяют при лечении больных острыми желудочно-кишечными инфекциями, сопровождающимися обезвоживанием, интоксикацией, ацидозом, дефицитом электролитов крови.

Жидкость Петрова. Для получения раствора, способного задерживаться в организме на длительный срок, профессором Петровым была предложена пропись гипертонического раствора, содержащего натрия, калия, кальция хлориды, воду для инъекций и 10 % консервированной крови человека. Кровь к солевому раствору добавляют в асептических условиях перед введением больному, нагревая раствор до 38°С. Раствор вследствие гипертонической концентрации медленно выводится почками и дольше, чем изотонические растворы, задерживается в русле крови.

Полиглюкин – 6 % -ный раствор деполимеризованного декстрана в изотоническом растворе натрия хлорида. Препарат быстро повышает артериальное давление при острой кровопотере и длительно удерживает его на высоком уровне. Применяется как в чистом виде, так и в смеси с солевыми

растворами. Выпускается в герметически укупоренных флаконах по 400 мл. Хранят при температуре от +10 до +20°С. Замерзание полиглюкина не является противопоказанием к применению.

Многие заболевания и патологические состояния сопровождаются интоксикацией организма. Для их лечения необходимы целенаправленные, дезинтоксикационные растворы, компоненты которых должны связываться с токсинами и быстро выводить их из организма. К таким соединениям относятся поливинилпирролидон (ПВП) и спирт поливиниловый. Растворы ПВП с молекулярной массой от 20 до 40 тысяч применяют как плазмозаменители в качестве компонента, обеспечивающего вязкость инфузионных растворов. Препараты ПВП с молекулярной массой ниже 20 тысяч быстро выводятся из организма и применяются как дезинтоксицирующие средства. Из применяемых для этой цели препаратов можно отметить *гемодез* – водно-солевой раствор, содержащий 6 % низкомолекулярного ПВП и хлориды Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}. Это прозрачная слегка желтоватая жидкость. Применяется для дезинтоксикации организма при токсических формах желудочно-кишечных заболеваний, особенно у детей (дизентерия, диспепсия), при ожоговой болезни, скарлатине, дифтерии и других инфекционных заболеваниях. Препарат связывает токсины и быстро выводит их через почки.

Плазмозамещающие растворы, содержащие белки, используют как средства для парентерального питания: раствор гидролизина, гидролизат казеина, аминопептид, аминокровин, фибриносол и др.

К плазмозаменителям белкового происхождения относится желатинолъ – 8 % -ный раствор частично расщепленного пищевого желатина в изотоническом растворе натрия хлорида. Содержит ряд аминокислот (кроме триптофана). Это прозрачная жидкость янтарного цвета. Применяется в качестве плазмозамещающего средства при операциях, травматическом шоке, при подготовке к операции и для дезинтоксикации организма. Выпускают во флаконах разной вместимости. Хранят при температуре 4 – 6ºС. В случае выпадения осадка препарат применять нельзя.

Противошоковые растворы. Введение плазмозамещающих растворов, действие которых направлено на нормализацию кровообращения, оказалось недостаточно эффективным в борьбе с шоком. Для получения противошоковых растворов к плазмозамещающим жидкостям добавляют лекарственные вещества, способствующие повышению кровяного давления, нормализации функций центральной и вегетативной нервных систем, восстановлению химизма крови и тканей. Противошоковые жидкости можно разделить на три группы:

– простые противошоковые растворы, содержащие соли, глюкозу и спирт этиловый;

– сложные противошоковые растворы, содержащие глюкозу, спирт этиловый, бромиды и наркотики;

– сложные противошоковые растворы, содержащие глюкозу, спирт этиловый, бромиды, наркотики, плазму крови.

Спирт обладает обезболивающим, снотворным действием, а также повышает окислительно-восстановительные процессы. Лечебный эффект глюкозо-спиртовых растворов усиливается добавлением к ним натрия бромида, морфина гидрохлорида, барбитала, уретана и других снотворных и наркотических веществ. Механизм действия противошоковых жидкостей сводится к нормализации процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе, устранению потока нервно-болевых ощущений, что достигается введением бромидов и наркотиков. Снотворные и наркотические вещества, вызывая сон, предохраняют клетки от истощения. Противошоковые растворы с изотонической концентрацией, как правило, быстро выводятся из кровяного русла, поднимают артериальное давление и увеличивают массу циркулирующей крови на очень короткий срок. Более эффективны в этом отношении противошоковые растворы с гипертонической концентрацией.

К простым противошоковым растворам может быть отнесена противошоковая жидкость ЦОЛИПК по прописи П.А. Сельцовского, которая содержит: натрия хлорида 7,0 г, калия хлорида 0,2 г, магния сульфата 0,04 г, глюкозы 54,2 г, спирта 96 % 80 мл, жидкости Вейбеля 3,3 мл, воды до 1000 мл.

В противошоковых жидкостях второй группы лечебная эффективность глюкозо-спиртового сочетания усилена бромидами и наркотиками. В качестве примера может быть противошоковая жидкость Асратяна, которая отпускается в виде двух растворов:

Раствор А содержит: натрия хлорида 8,0 г, натрия бромида 0,75 г, натрия гидрокарбоната 0,6 г, воды для инъекций до 500 мл.

Раствор Б содержит: уретана 1,2 г, барбитала 0,15 г, кальция хлорида 1,5 г, глюкозы 17,0 г, спирта 96 % 15 мл, воды до 50 мл.

Перед употреблением оба раствора нагревают до 20 – 25°С (не более) и смешивают непосредственно перед введением.

Противошоковые растворы третьей группы усложнены добавлением вязких компонентов. Например, в противошоковый раствор Белякова и Петрова входят: натрия бромид 1,0 г, кофеин 0,2 г, морфин 0,01 г, плазма 40 мл, синкол 400,0 г. Другой раствор этой группы – противошоковый раствор ЦОЛИПК содержит: спирта 96 % 50 мл, глюкозы 50,0 г, текодина 0,04 г, дефибринированной плазмы 200 мл и воды до 500 мл. Благодаря содержанию в этих растворах синкола (6 %-ный раствор гидролизованного декстрана в изотоническом растворе натрия хлорида) или плазмы, которые продолжительное время удерживаются в сосудистом русле, увеличивается масса циркулирующей крови. Приготовляют противошоковые растворы так же, как изотонические и плазмозамещающие растворы.

Добавление спирта в растворы для инъекций можно проводить двумя способами:

1. Необходимое количество спирта (в асептических условиях) добавляют к готовому простерилизованному раствору.

2. В случае приготовления растворов в ампулах (или герметически закрываемых флаконах) спирт вводят в раствор до стерилизации.

При приготовлении спиртовых растворов флаконы заполняются на 3/4 объема, содержимое флакона не должно соприкасаться с пробкой при стерилизации. Пробки не должны иметь проколов. Укупоренные под обкатку металлическими колпачками флаконы обязательно следует проверять на герметичность.

Спиртовые растворы целесообразно укупоривать пробками марки ИР-21 (бежевого цвета), ИР-119 (серого цвета). При укупорке пробками марки 25П (красного цвета) необходимо подкладывать под них специально обработанную пергаментную бумагу или нелакированный целлофан.

Применение плазмозамещающих растворов имеет огромное значение для медицинской практики, так как их использование позволяет уменьшить количество донорской крови, сохранять тысячи жизней в борьбе с шоком, интоксикациями и др.

12. ГЕТЕРОГЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Суспензии для инъекций. Суспензии для инъекций должны иметь не только химическую, но и физическую стабильность. Физическая стабильность определяется способностью гетерогенных систем оставаться в высокодисперсном состоянии на протяжении установленного срока хранения. Поэтому в их состав, при необходимости, вводят стабилизаторы. Сложной технологической задачей при приготовлении суспензий для инъекций является выбор метода стерилизации, так как при высокой температуре в суспензиях может происходить укрупнение размера частиц дисперсной фазы. В связи с этим суспензии для парентерального применения, как правило, приготавливают из стерильных порошков (если они выдерживают стерилизацию) непосредственно перед введением (в асептических условиях). В промышленных условиях используют также методы стерилизации, которые обеспечивают физическую стабильность лекарственной формы. В настоящее время в виде суспензий для инъекций производятся кортизона ацетат 2,5 % во флаконах по 10 мл, гидрокортизона ацетат 2,5 % в ампулах по 2 мл и др.

Примером экстемпоральной прописи суспензий для парентерального применения может служить следующая:

Rp.: Streptocidi 6,0
Olei Persicorum 30,0 pro injectionibus
Misce. Da. Signa. Для внутримышечных инъекций

При нагревании суспензий происходит укрупнение дисперсной фазы, поэтому их готовят с использованием простерилизованных ингредиентов в асептических условиях и стерилизуют в сушильном шкафу при 180 – 200ºС в течение 15 – 30 минут. В стерильной ступке тщательно растирают 6,0 г стрептоцида (предварительно простерилизованного) с 30 каплями спирта этилового (трудноизмельчаемое вещество) до максимальной мелкости и в асептических условиях смешивают с 3,0 г (половинное количество от стрептоцида) масла стерильного до получения однородной взвеси.

Далее смесь разбавляют оставшимся количеством масла и переносят в стерильный флакон с притертой пробкой.

Эмульсии для парентерального питания – это высокодисперсные гетерогенные системы, содержащие нейтральные жиры в водной среде.

Эмульсии для парентерального питания играют важную роль в организме: они включаются в обменные процессы, являясь при этом богатым источником энергии. По сравнению с другими препаратами они имеют более высокую калорийность при уменьшенном объеме жидкости, осмотическую неактивность, высокое содержание полиненасыщенпых жирных кислот, малую степень выведения субстрата с мочой и калом.

Лекарственные препараты в форме жировых эмульсий не должны проявлять гемолитическую активность, токсичность и пирогенность.

В медицинской практике наиболее часто используются такие жировые эмульсии: «Интралипид» (Швейцария), «Венолипид» (Япония), «Липофундин» и др. Широкое применение находят эмульсии антигемолитического действия, содержащие фосфатидилэтаноламин; эмульсии на основе фторуглеродных соединений, используемые для переноса кислорода.

Оптимальный размер частиц в эмульсиях для парентерального питания должен быть не более 0,8 – 1 мкм. Получение эмульсий с заданной величиной частиц осуществляется с помощью методов механического и ультразвукового диспергирования.

В технологии эмульсий для парентерального питания важное значение имеет подбор количества эмульгаторов, порядок смешивания компонентов, pH системы и ее температура, выбор метода стерилизации.

Для приготовления жировых эмульсий используют жиры животного и растительного происхождения. Предпочтительнее использовать растительные масла (соевое, хлопковое, подсолнечное, кунжутное). В качестве эмульгаторов часто используют фосфолипиды, выделенные из яичного желтка и мозга крупного рогатого скота (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин.). Эмульгаторы подбираются с учетом состава эмульсии и концентрации нейтральных жиров.

Термический метод стерилизации отрицательно сказывается на стабильности и сохранности препаратов. Более приемлемым является метод стерилизации ультрафильтрацией через мембранные фильтры.

13. ХРАНЕНИЕ И ОТПУСК ИНЪЕКЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Хранить приготовленные лекарственные препараты для инъекционного введения необходимо при условиях, которые исключают возможность их загрязнения. Места хранения должны быть отдалены от лифтов, санузлов, мест приема и распаковки товаров, использованной тары и оборудованны столами или стеллажами.

Отпуск лекарственных препаратов из аптек лечебно-профилактическим учреждениям необходимо проводить только при соблюдении режимов, исключающих их загрязнение в процессе транспорти-

ровки, то есть в чистую маркированную тару (ящики, легко поддающиеся дезобработке).

Приготовленные в аптеках растворы для инъекций, укупоренные «под обкатку» в соответствии с приказом № 214 МЗ РФ от 16.07.1997г имеют срок годности от 7 до 30 суток, все остальные не более 2 суток.

Лабораторная работа №1

Тема: Приготовление инъекционных растворов без стабилизаторов

1. ЗНАЧИМОСТЬ ИЗУЧАЕМОЙ ТЕМЫ

Инъекционный способ введения лекарств получил в настоящее время широкое применение, поскольку этот способ введения, минуя разрушающее действие желудочно-кишечного тракта и печени, обеспечивает быстрое действие лекарств. Введением лекарства непосредственно в кровяное русло или ткани объясняются требования, предъявляемые к лекарственным формам для инъекций: стерильность, стабильность, отсутствие механических включений, апирогенность, а к отдельным инъекционным растворам – изотоничность. Выполнение требований, предъявляемых к инъекционным растворам, предусматривает их обязательное изготовление в асептических условиях. Соблюдение условий асептики, умение проводить стерилизацию приготовленных лекарственных форм, имеет большое значение для практической деятельности провизора – технолога. Значение и навыки практической работы, приобретаемые при изготовлении жидких лекарственных форм, могут быть использованы при изготовлении лекарственных форм данного раздела.

2. ЦЕЛЬ

Уметь изготавливать инъекционные растворы без стабилизаторов, оценивать их качество на основе теоретических положений, физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ соответствии с требованиями НД.

Знать:

– требования, предъявляемые к инъекционным лекарственным формам и способы их обеспечения;

– требования нормативных документов по приготовлению, оценке качества, хранению и оформлению к отпуску инъекционных растворов из аптек;

– способы стерилизации, устройство и правила эксплуатации автоклава.

Уметь:

– рассчитывать количества лекарственных веществ и воды для инъекций;

–зная свойства входящих в пропись ингредиентов выбирать и обосновывать оптимальную технологию инъекционных растров

– проводить основные технологические операции: отвешивание, отмеривание, растворение, фильтрацию, стерилизацию;

– оценивать качество инъекционных растворов;

– оформлять лекарственную форму к отпуску.

3. ЛИТЕРАТУРА:

1. Государственная фармакопея РФ / под. ред. М.Д. Машковского. – 10 – е изд. – М. : Медицина, 1968. – 1079 с.
2. Государственная фармакопея РФ / Э.А. Бабаян [и др.]. – 11 - е изд. – М. : Медицина, 1987. - Вып. I. - 336 с.
3. Муравьев И. А. Технология лекарств : учеб. : в 2 - х т. / И.А. Муравьев. – М. : Медицина, 1988,т. 2 – С. 397 – 407.
4. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, С.А. Валевко, Г.В. Михайлова,. – М. : Академия, 2006 –592с.
5. Краснюк И.И. Практикум по технологии лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, О.Н. Григорьева. – М. : Академия, 2007 – 432 с.
6. Кондратьева. Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т. С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон. – М. : Медицина, 1986. – С. 56 – 61.
7 Грецкий В. М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств / В. М. Грецкий, В. С. Хоменок. – М., 2002. – С. 301.
8. Тихонов А.И. Технология лекарств : учеб., пер. с укр. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных ; под ред. А.И. Тихонова. – Харьков : НФАУ ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.

4. ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

4.1. Контрольные вопросы

1. Характеристика инъекционных растворов и требования, предъявляемые к ним.
2. Вода для инъекций, требования, предъявляемые к ней, способы получения, условия и сроки хранения. Аппаратура, используемая для получения воды для инъекций.
3. Асептика, асептические условия приготовления лекарственных форм, устройство асептического блока.
4. Технологическая схема изготовления инъекционных растворов.
5. Способы стерилизации, используемая аппаратура.
6. Оценка качества инъекционных растворов.
7. Упаковка, оформление к отпуску и хранение инъекционных растворов.
8. Требования приказа МЗ РФ № 309 от 21.10.97. к производственным условиям изготовления инъекционных лекарственных форм.
9. Характеристика инъекционных растворов и требования, предъявляемые к ним.

4.2. Задания для выяснения исходного уровня знаний.

1. Студент при изготовлении 5% инъекционного раствора натрия гидрокарбоната укупорил флакон «под обвязку». Правильно ли поступил студент?
2. Для приготовления 40 мл 10% раствора кальция хлорида студент взял 4,0 кальция хлорида и 36 мл воды. Правильно ли студент произвел расчеты?
3. Вода для инъекций хранилась в аптеке 2 суток, можно ли ее использовать для приготовления инъекционных растворов?
4. Студент ввиду отсутствия беззольных фильтров использовал для фильтрования инъекционного раствора капроновую ткань. Правильно ли поступил студент?
5. При изготовлении лекарственной формы студент поместил в подставку 5,0 эфедрина гидрохлорида и 100 мл очищенной воды. Правильно ли поступил студент?
6. Приготовленный раствор гексаметилентетрамина студент простерилизовал при 100°С 30 минут. Оцените действия студента.
7. При изготовлении инъекционного раствора эуфиллина провизор-технолог использовал препарат с содержанием этилендиамина 16%. Правильно ли он поступил?
8. Приготовив 5% раствор никотинамида для инъекций, студент поместил его в стеклянный флакон, укупорил корковой пробкой и обвязал пергаментной бумагой. Правильно ли поступил студент?
9. При стерилизации инъекционного раствора был нарушен режим стерилизации, чтобы получить стерильный раствор студент простерилизовал его второй раз с соблюдением всех условий режима стерилизации. Правильно ли поступил студент?
10. Алюминиевые колпачки, предназначенные для укупорки инъекционных растворов, студент стерилизовал в биксах при 120°С 8 минут. Оцените действия студента.
11. При оформлении инъекционного раствора к отпуску, студент на этикетке указал состав лекарства. Правильно ли он поступил?
12. Приготовленный 5% раствор норсульфазола до и после стерилизации был подвергнут химиком-аналитиком химическому контролю. Правильно ли он поступил?
13. Студент, при подготовке вспомогательного материала в асептический блок, ватные тампоны и марлевые салфетки стерилизовал в сушильном шкафу при 180°С в течение 45 минут. В чем ошибка студента?
14. Инъекционный раствор натрия хлорида был отпущен из аптеки через 2 суток после его изготовления. Была ли допущена ошибка?

5. САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ВНЕАУДИТОРНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ ПО ПОДГОТОВКЕ К ЗАНЯТИЮ.

5.1.Изучить учебный материал по теме занятия, приведенный в данном пособии и рекомендуемой литературе.

5.2. В дневнике описать по форме рецепты, заданные преподавателем. Правильность выполнения задания № 2 сравнить с эталоном ответа к рецептурной прописи № 1.

1. Возьми: Раствора анальгина 15% – 30 мл
   Простерилизуй!
   Дай. Обозначь. По 1 мл внутримышечно 3 раза в день.

1.1. Rp.: Solutionis Analgini 25% – 30ml.
   Sterilisetur!
   Da. Signa: По 1 мл внутримышечно 3 раза в день.

1.2. Свойства ингредиентов

Analginum – белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком крупноигольчатый кристаллический порошок, легко растворим в воде. (ГФ X, ст.57).

1.3. Ингредиенты совместимы.

1.4. Характеристика лекарственной формы.

Жидкая лекарственная форма для инъекционного применения, представляющая собой истинный раствор, в состав которого входит вещество списка Б.

1.5. проверка доз веществ списка А и Б и норм одноразового отпуска

Высшие дозы анальгина для внутримышечного введения по ГФ X.

В. р. д. – 0,5

В. с. д. – 1,5

В 1 мл 25% раствора анальгина содержится 0,25

Разовая доза 0,25;

Суточная доза (0,25 х 3) 0,75

Дозы не завышены. Рецепт выписан правильно, оформлен штампом и печатью лечебно – профилактического учреждения «Для рецептов».

1.6. Паспорт письменного контроля

Лицевая сторона	**Оборотная сторона**
Дата № рецепта	Анальгина 7,5
Aguae pro injectionibus 24,9	Воды для инъекций
Analgini 7,5	30 – (7,5 х 0,68) = 24,9 мл
	0,68 – коэффициент увеличения
Обьём 30ml	объема анальгина.
Простерилизовано	
Приготовил	
Проверил (подпись)	

1.7. Технология лекарственной формы с теоретическим обоснованием

В рецепте прописан раствор вещества, хорошо растворимого в воде, для парентерального применения. Раствор готовят массо – объемным способом в асептических условиях (приказ МЗ РФ № 308 от 21.10.97.) для обеспечения минимального загрязнения растворов микроорганизмами.

При расчете количества воды для инъекций необходимо учитывать, что концентрация анальгина превышает 3% и согласно приказу МЗ РФ № 308 от 21. 10. 97., необходимо учитывать коэффициент увеличения объема.

В асептическом блоке в стерильной подставке в 24,9 свежеперегнанной воды для инъекций растворяют 7,5 г анальгина (сорта х. ч.). Приготовленный раствор подвергают полному химическому контролю, затем фильтруют через двойной стерильный беззольный фильтр с положительным комочком стерильной длинноволокнистой ваты. Можно для фильтрации использовать стеклянный фильтр № 4. Раствор фильтруют в стерильный флакон объемом 50 мл из нейтрального стекла. Укупоривают флакон стерильной резиновой пробкой и обкатывают металлическим колпачком. Проверяют раствор на прозрачность, отсутствие механических включений, цветность. Затем раствор стерилизуют в автоклаве при температуре 120^0С 8 минут. После стерилизации и охлаждения раствор передают на контроль повторно.

1.8. Упаковка и оформление

Флакон прозрачного стекла укупорен герметично резиновой пробкой «под обкатку», наклеивают номер рецепта и этикетки: «Для инъекций», «Стерильно», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Беречь от детей».

1.9 Оценка качества

Анализ документации. Имеющиеся рецепт, паспорт письменного контроля и номер лекарственной формы соответствуют. Ингредиенты совместимы, дозы анальгина не завышены, расчеты сделаны верно.

Правильность упаковки и оформления. Объём флакона из нейтрального стекла соответствует объёму лекарственной формы. Лекарственная форма укупорена герметично. Оформление соответствует МУ «Об утверждении единых правил оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности» от 24.07.97.

Органолептический контроль. Бесцветная, прозрачная жидкость.

Механические включения отсутствуют.

Объём лекарственной формы 30±1,2 мл, что соответствует нормам допустимых отклонений (±4%) по приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97.

Рецепты для выполнения самостоятельного задания

1. Возьми:
Гексаметилентетрамина
40% – 50 мл
Дай. Обозначь.
По 5 мл внутривенно.

2. Возьми:
Раствора анальгина 50% – 50 мл
Простерилизуй! Дай. Обозначь.
По 1 мл внутримышечно
2 раза в день.

3. Возьми:
Раствора натрия хлорида
10% – 50 мл
Простерилизуй! Дай. Обозначь.
По 10 мл внутривенно.

4. Возьми:
Раствора никотинамида 2,5% – 20 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 1 мл 2 раза
в день внутримышечно.

5. Возьми:
Раствора папаверина гидрохлорида 2% – 30 мл
Простерилизуй! Дай. Обозначь.
По 1 мл под кожу.

6. Возьми:
Раствора кальция глюконата
10% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 10 мл
внутривенно.

7. Возьми:
Раствора этакридина лактата
0,1% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
Для промывания
брюшной полости.

8. Возьми:
Раствора барбитала натрия
10% – 30 мл
Дай. Обозначь.
По 2 мл внутримышечно.

9. Возьми:
Раствора натрия бромида
5% – 30 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.

10. Возьми:
Раствора натрия гидрокарбоната
4% – 20 мл
Простерилизуй! Дай. Обозначь.
Для внутривенного введения.

11. Возьми:
Раствора димедрола 1 % – 25 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 1 мл внутримышечно.

12. Возьми:
Раствора пиридоксина гидрохлорида
5% – 50 мл
Простерилизуй! Дай. Обозначь.
По 2 мл внутримышечно.

13. Возьми:
Раствора кальция хлорида
5% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 10 мл
внутривенно.

14. Возьми:
Раствора эфедрина гидрохлорида
2% – 30 мл
Простерилизуй! Дай. Обозначь.
По 1 мл под кожу 1 раз в день.

6. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

При решении ситуационных задач выявите отклонения от требований ГФ, покажите пути устранения отмеченных нарушений, предложите оптимальный вариант приготовления.

1. Возьми: Раствора натрия гидрокарбоната 5% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
Для внутривенного введения.

При изготовлении рецепта по данной прописи студент в асептических условиях в стерильную подставку отмерил 95 мл воды для инъекций, растворил в ней 5,0 г натрия гидрокарбоната. Профильтровал в отпускной флакон на 100 мл, укупорил «под обкатку». Простерилизовал при 120°С 8 мин. Оформил этикеткой «Для инъекций».

Решение. Инъекционный раствор приготовлен неудовлетворительно. Студент не учел, что растворы готовят весообъемным способом и поскольку количество натрия гидрокарбоната превышает 3%, при расчете количества воды учитывают КУО, объем воды для инъекций равен 100 мл – (5,0 × 0,3) = 98,5 мл, в котором растворяют 5,0 г натрия гидрокарбоната. Растворение проводят без интенсивного перемешивания, готовый раствор фильтруют через беззольный стерильный фильтр во флакон для отпуска из нейтрального стекла и емкостью 150 мл. Флакон укупоривают стерильной резиновой пробкой, просматривают раствор на отсутствие механических включений, укупоривают металлическим колпачком «под обкатку», проверяют качество укупорки. Раствор стерилизуют при 120°С 8 минут. Применять раствор можно после полного охлаждения не ранее, чем через 2 часа после стерилизации, перевернуть несколько раз для растворения углекислоты, находящейся над раствором. Флакон оформляют этикеткой «Для инъекций», «Стерильно».

2. Возьми: Раствора гексаметилентетрамина 40% – 200 мл
Дай. Обозначь.
Для внутривенного введения.

Студент в ассистентской комнате в стерильной мерной колбе приготовил раствор, профильтровал через стерильный фильтр в отпускной флакон на 250 мл. Укупорил, простерилизовал при 120°С 8 мин. Оформил к отпуску этикетками «Для инъекций», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте».

3. Возьми: Раствора натрия хлорида 10% – 150 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.

При приготовлении инъекционного раствора студент на этикетке «Для инъекций» указал № рецепта, № аптеки, фамилию больного, способ применения. Кроме основной этикетки снабдил этикетками «Хранить от детей», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте».

4. Возьми: Раствора магния сульфата 20% – 150 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 5 мл внутримышечно.

Студент при изготовлении раствора магния сульфата в стерильную подставку поместил 30,0 г магния сульфата, добавил 135 мл воды для инъекций (поскольку коэффициент увеличения объема магния сульфата 0,5 мл/г). Профильтровал в склянку для отпуска, укупорил «под обкатку». Оформил этикеткой «Для инъекций».

5. Возьми: Раствора натрия хлорида изотонического 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.

Студент ввиду отсутствия хлорида натрия в асептическом блоке воспользовался находящимся в ассистентской комнате. В стерильную мерную колбу вместимостью 100 мл поместил 0,9 г натрия хлорида, довел водой для инъекций до метки. Полученный раствор профильтровал в склянку для отпуска. Стерилизовал при 100°С 30 мин. Оформил к отпуску соответствующими этикетками.

6. Возьми: Раствора натрия бензоата 15% – 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
Для внутривенного вливания по 10 мл.

После изготовления лекарственной формы студент заполнил лицевую сторону паспорта письменного контроля.

Лицевая сторона ППК

Натрия бензоата 7,5
Воды для инъекций 44,5
Объем 50 мл
Приготовил.
Проверил. Отпустил.

7. Возьми: Раствора промедола 1 % – 25 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 1 мл под кожу.

При изготовлении раствора студент отвесил 0,25 г промедола и растворил в 25 мл воды для инъекций. Раствор профильтровал в склянку для отпуска, простерилизовал при 120°С 8 мин. Оформил к отпуску этикетками "Для инъекций", "Хранить в прохладном и защищенном от света месте".

8. Возьми: Раствора никотинамида 5% – 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 1 мл 2 раза в день.

Студент, готовя инъекционный раствор никотинамида, поместил его в склянку из обычного стекла и укупорил корковой пробкой, обвязав пергаментным колпачком. Простерилизовал и оформил к отпуску соответствующими этикетками.

9. Возьми: Раствора барбитала натрия 10% – 40 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 2 мл в день под кожу.

Студент в асептических условиях в стерильной подставке в 37,4 мл дистиллированной воды растворил 4,0 барбитала натрия. Раствор профильтровал через стеклянный фильтр № 4 в склянку емкостью 100 мл, простерилизовал при 100°С 30 мин. и оформил к отпуску соответствующими этикетками.

10. Возьми: Раствора папаверина гидрохлорида 2% – 20 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 2 мл под кожу 1 раз в день.

При изготовлении 20 мл – 2% раствора папаверина гидрохлорида студент соблюдал все условия асептики, в подставку поместил 20 мл воды для инъекций и растворил в ней 0,4 г папаверина. Раствор простерилизовал при 120°С 30 мин., затем проверил на отсутствие механических включений и оформил к отпуску.

11. Возьми: Раствора кальция хлорида 10% – 80 мл.
Простерилизуй! Дай. Обозначь.
По 10 мл внутривенно.

После изготовления лекарственной формы студент заполнил лицевую сторону паспорта письменного контроля.

Дата № рецепта
Кальция хлорида 8,0
Воды для инъекций 80 мл
Объем 80 мл
Приготовил
Проверил.
Отпустил.

7. ПЛАН РАБОТЫ НА ПРЕДСТОЯЩЕМ ЗАНЯТИИ

Самостоятельная работа студентов по заданию преподавателя:

1. Выполнение тестовых заданий.
2. Решение ситуационных задач.
3. Практическая работа по рецепту:

3.1. По предложенному преподавателем рецепту приготовить лекарственную форму.

3.2. Оформить паспорт письменного контроля, оценить качество приготовленной лекарственной формы.

3.3. Оформить лекарственную форму к отпуску и сдать преподавателю.

Лабораторная работа№ 2

Тема: Приготовление инъекционных растворов со стабилизаторами

1. ЗНАЧИМОСТЬ ИЗУЧАЕМОЙ ТЕМЫ

В процессе хранения и стерилизации инъекционных растворов, особенно при использовании в качестве тароупаковочного материала флаконов из низкосортного стекла, возможно изменение физико-химических свойств некоторых лекарственных препаратов. В этой связи вопросы стабильности, условий и сроков хранения инъекционных растворов приобретают особо важное значение. Несмотря на многообразие и сложность протекающих процессов разложения и широкий ассортимент стабилизаторов, имеется возможность выбора оптимальных стабилизаторов в зависимости от физико-химических свойств лекарственных препаратов. Использование различных видов стабилизации позволяет получать высококачественную и терапевтически эффективную лекарственную форму. Знания и навыки, приобретаемые студентами в процессе изготовления инъекционных растворов со стабилизаторами, необходимы в практической деятельности провизора.

2. ЦЕЛЬ

Уметь готовить инъекционные растворы со стабилизаторами и оценивать их качество.

Знать:

– требования нормативных документов по приготовлению, оценке качества, хранению, оформлению к отпуску инъекционных растворов со стабилизаторами;

– свойства стабилизаторов, используемых для приготовления инъекционных растворов;

– последовательность выполнения операций при приготовлении инъекционных растворов со стабилизаторами.

Уметь:

– рассчитывать количество лекарственных веществ, воды для инъекций, стабилизаторов;

– зная физико-химические свойства лекарственных веществ, выбирать и обосновывать оптимальную технологию;

– проводить технологические операции: отвешивание, отмеривание, растворение, фильтрацию, стерилизацию;

– оценивать качество инъекционных растворов со стабилизаторами;

– оформлять лекарственную форму к отпуску.

3. ЛИТЕРАТУРА:

1. Государственная фармакопея РФ / под. ред. М.Д. Машковского. – 10 – е изд. – М. : Медицина, 1968. – 1079 с.
2. Государственная фармакопея РФ / Э.А. Бабаян [и др.]. – 11 - е изд. – М. : Медицина, 1987. - Вып. I. - 336 с.
3. Муравьев И. А. Технология лекарств : учеб. : в 2 - х т. / И.А. Муравьев. – М. : Медицина, 1988,т. 2 – С. 397 – 407.
4. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, С.А. Валевко, Г.В. Михайлова. – М. : Академия, 2006 – 592 с.
5. Краснюк И.И. Практикум по технологии лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, О.Н. Григорьева. – М. : Академия, 2007 – 432 с.
6. Кондратьева. Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т. С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон. – М. : Медицина, 1986. – С. 56 – 61.
7 Грецкий В. М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств / В. М. Грецкий, В. С. Хоменок. – М., 2002. – С. 301.
8. Тихонов А.И. Технология лекарств : учеб., пер. с укр. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных ; под ред. А.И. Тихонова. – Харьков : НФАУ ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.

4. ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

4.1. Контрольные вопросы

1. Значение стабилизаторов при изготовлении растворов для инъекций.
2. Понятие стабильности и факторы, влияющие на стабильность инъекционных растворов.
3. Особенности приготовления инъекционных растворов солей слабых оснований и сильных кислот.
4. Особенности приготовления инъекционных растворов солей сильных оснований и слабых кислот.
5. Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ.
6. Особенности стабилизации инъекционных растворов глюкозы, аскорбиновой кислоты.
7. Номенклатура инъекционных растворов со стабилизаторами.
8. Характеристика инъекционных растворов и требования, предъявляемые к ним.
9. Вода для инъекций, требования, предъявляемые к ней, способы получения, условия и сроки хранения. Аппаратура, используемая для получения воды для инъекций.
10. Асептика, асептические условия приготовления лекарственных форм, устройство асептического блока.
11. Технологическая схема изготовления инъекционных растворов.
12. Способы стерилизации, используемая аппаратура.
13. Оценка качества инъекционных растворов.

14. Упаковка, оформление к отпуску и хранение инъекционных растворов.

4.2. Задания для выяснения исходного уровня знаний.

1. При изготовлении инъекционного раствора аскорбиновой кислоты студент использовал воду для инъекций, которая хранилась в течение 24 часов. Правильно ли поступил студент?
2. Студент при изготовлении раствора новокаина 5% – 500 мл стерилизовал его при температуре 120°С 8 минут. Оцените действия студента.
3. При изготовлении раствора натрия тиосульфата 30% – д/и студент добавил к раствору натрия гидрокарбонат. Правильно ли поступил студент и почему?
4. Студент приготовил раствор новокаина 5% – 100 мл и стабилизировал его 0,1н раствором хлористоводородной кислоты. Оцените правильность действия студента.
5. Студент, готовя вспомогательный материал для асептического блока, стерилизовал фильтры при температуре 120°С 30 мин. Правильно ли выбрал студент режим стерилизации?
6. Студент для стабилизации инъекционного раствора никотиновой кислоты 1% использовал натрия гидрокарбонат. Правильно ли поступил студент?
7. Студент приготовил раствора кислоты аскорбиновой 5% – 100 мл и простерилизовал его при 120°С 8 мин. Оцените действия студента.
8. Вату, бинты студент для работы в асептическом блоке стерилизовал при температуре 132°С 30 минут. Оцените действия студента.
9. Для стабилизации 1% инъекционного раствора дибазола студент использовал раствор 0,1н едкого натра. Правильно ли поступил студент?
10. Ввиду отсутствия натрия метабисульфита студент использовал для стабилизации раствора легко окисляющегося вещества 0,25% раствор нипагина. Правильно ли поступил студент?
11. Студент с целью ускорения работы по изготовлении инъекционных растворов одновременно готовил 1 % и 2% растворы новокаина. Оцените действие студента.
12. При проверке герметичности укупорки флаконов после стерилизации инъекционного раствора, установлено, что алюминиевый колпачок прокручивается при проверке вручную, студент сменил колпачок и повторно простерилизовал раствор. Правильно ли поступил студент?
13. Студент для стабилизации 10% раствора кофеина-бензоата натрия использовал 0,1н раствор едкого натра. Правильно ли, поступил студент?
14. Для стабилизации инъекционного раствора натрия салицилата студент использовал 0,1н раствор едкого натра. Правильно ли поступил студент?
15. Студент подверг пробки из натурального каучука тепловой стерилизации при 180°С в течение 60 минут. Оцените действия студента.

5. САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ВНЕАУДИТОРНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ ПО ПОДГОТОВКЕ К ЗАНЯТИЮ.

5.1.Изучить учебный материал по теме занятия, приведенный в данном пособии и рекомендуемой литературе.

5.2. В дневнике описать по форме рецепты, заданные преподавателем. Правильность выполнения задания № 2 сравнить с эталоном ответа к рецептурной прописи № 1.

1.. Возьми: Раствора новокаина 2% – 100 мл
Простерилизуй!
Выдай. Обозначь.
По 2 мл внутримышечно 1 раз в день.

1.1. Rp.: Solutionis Novocaini 2% – 100 ml
Sterilisetur!
Da. Signa.
По 2 мл внутримышечно
1 раз в день.

1.2. Свойства ингредиентов.

Novocainum – бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, на языке вызывает чувство онемения, очень легко растворим в воде.

1.3. Ингредиенты совместимы.

1.4. Характеристика лекарственной формы.

Жидкая лекарственная форма для парентерального применения, представляющая собой истинный раствор, в состав которого входит вещество списка Б.

1.5. Проверка доз веществ списка А и Б и норм одноразового отпуска.

Высшая доза новокаина для внутримышечного применения в виде 2% раствора - 5 мл 1 раз в сутки.

В.р.д. - 0.1
В.с.д. - 0,1
В 2 мл 2% раствора содержится 0,04 новокаина
Разовая доза 0,04
Суточная доза 0,04

Дозы не завышены. Рецепт выписан правильно, оформлен штампом и печатью лечебно-профилактического учреждения «Для рецептов».

1.6. Паспорт письменного контроля.

Лицевая сторона	Оборотная сторона	
Дата № рецепта	Новокаина 2,0	
Aqua pro injectionibus ad 100 ml	Раствора кислоты хлористоводо-	
Novocaini 2,0	родной 0.1 М – 0,4 мл	
Sol.Acidi hydrochlorici	Воды для инъекций до 100 мл	
0,1М – 0,4ml	Приготовил	(подпись)
Объем 100 ml	Проверил	(подпись)
Простерилизовано!	Отпустил	(подпись)

1.7. Технология лекарственной формы с теоретическим обоснованием.

В рецепте выписан раствор для внутримышечного введения, в состав которого входит легкорастворимое в воде вещество, соль слабого основания и сильной кислоты. Инъекционные растворы новокаина нуждаются в стабилизации 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Готовят раствор в массо-объемной концентрации, в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 308 от 21.10.97,

В асептических условиях (приказ МЗ РФ № 309 от 21.10.97) в стерильной мерной колбе емкостью 100 мл в части воды для инъекций растворяют 2,0 новокаина, добавляют 0,4 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и доводят водой для инъекций до метки. Приготовленный раствор подвергают полному химическому контролю, затем фильтруют в склянку для отпуска емкостью 100 мл из нейтрального стекла через двойной стерильный беззольный фильтр с подложенным комочком длинноволокнистой ваты. Флакон укупоривают «под обкатку» и проверяют раствор на отсутствие механических примесей, для чего склянку переворачивают вверх дном и просматривают в проходящем свете на черном и белом фоне. Если при просмотре обнаруживаются механические частицы, операцию фильтрации повторяют.

Склянку с приготовленным раствором укупоривают герметично резиновой пробкой и обкатывают металлическим колпачком, стерилизуют при температуре 120°С 8 минут. После охлаждения раствор передают на контроль.

1.8. Упаковка и оформление.

Флакон прозрачного стекла укупоривают герметично резиновой пробкой «под обкатку», наклеивают номер рецепта и этикетки: «Для инъекций», «Стерильно», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Беречь от детей».

1.9. Оценка качества.

Анализ документации. Имеющийся рецепт, паспорт письменного контроля и номер лекарственной формы соответствуют. Ингредиенты совместимы. Дозы новокаина не завышены, расчеты сделаны верно.

Правильность упаковки и оформления. Объём флакона из нейтрального стекла соответствует объёму лекарственной формы. Лекарственная форма укупорена герметично. Оформление соответствует МУ «Об утверждении единых правил оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности» от 24.07.97.

Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная жидкость. Механические включения отсутствуют. Объём лекарственной формы 100+3 мл, что соответствует нормам допустимых отклонений ±3% по приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97.

Микробиологический контроль растворов на стерильность и испытание растворов для инъекций и инфузий на пирогенность проводится в соответствии с требованиями ГФ XI стр. 187. 182 не реже 2 раз в квартал.

Рецепты для выполнения самостоятельного задания

1. Возьми:
Раствора новокаина 2 % – 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 2 мл внутримышечно
1 раз в день.

2. Возьми:
Раствора глюкозы 10% – 200 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
Для внутривенного
капельного введения.

3. Возьми:
Раствора стрихнина нитрата
0,1% – 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 2 мл 1 раз
в день под кожу.

4. Возьми:
Раствора новокаина 5% – 100 мл
Дай. Обозначь.
Для спинномозговой анестезии.

5. Возьми:
Раствора кислоты аскорбиновой
5% – 25 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По
1 мл внутримышечно.

6. Возьми:
Раствора дибазола 2% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 1 мл под
кожу.

7. Возьми:
Раствора глюкозы 40% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 25 мл внутримышечно 1 раз в сутки.
Влажность глюкозы 8%.

8. Возьми:
Раствора новокаинамида
10% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 5 мл внутривенно (капельно).

9. Возьми:
Раствора скополамина
гидробромида 0,05% – 100 мл
Простерилизуй! Дай. Обозначь.
По 1 мл 2 раза в день под кожу.

10. Возьми:
Раствора текодина 1% – 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 1 мл 2 раза
в день под кожу.

11. Возьми:
Раствора кофеин-бензоата
натрия 10% – 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 2 мл под
кожу 2 раза в день.

12. Возьми:
Раствора викасола 1% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 1 мл 2 раза
в день внутримышечно.

6. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

При решении ситуационных задач выявите отклонения от требований ГФ, покажите пути устранения отмеченных нарушений, предложите оптимальный вариант приготовления ЛФ.

1. Возьми: Раствора кофеина-бензоата натрия 20% – 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 1 мл под кожу 2 раза в день.

Студент при приготовлении 50 мл 20% раствора кофеин-бензоата натрия в стерильной подставке, в 50 мл воды для инъекций растворил 10,0 г препарата, добавил 4 капли 0,1м раствора едкого натра, профильтровал полученный раствор в склянку для отпуска. Оформил соответствующими этикетками, стерилизовал при 120°С 8 минут.

Решение. Лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно. Студент не учел значительного изменения объема раствора при растворении кофеин-бензоата натрия, содержание которого превышает 3%. При изготовлении данной лекарственной формы можно использовать мерную посуду или при расчете воды для инъекций учесть коэффициент увеличения объема, равный 0,65. Следовательно, воды надо взять: 50 – (10 х 0,65) = 43,5 мл в которой растворяют 10,0 г кофеин-бензоата натрия. Раствор фильтруем в склянку для отпуска, добавляем 4 к 0,1м раствора едкого натра проводим полный химический анализ. Оформляем флакон «под обкатку», стерилизуем при 120°С 8 мин.
Стерильный раствор проверяем на отсутствие механических включений.
Оформляем этикеткой «Для инъекций».

2. Возьми: Раствора морфина гидрохлорида
1% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 2 мл под кожу.

При изготовлении 100 мл 1% раствора морфина гидрохлорида в мерную колбу на 100 мл поместили 1,0 г морфина гидрохлорида и довели водой для инъекций до метки. Раствор профильтровали, проверили на наличие механических включений. Стерилизовали при 100°С 30 минут. Флакон оформили этикеткой «Для инъекций».

3. Возьми: Раствора новокаина 5% – 150 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
Для спиномозговой анестезии.

Студент для приготовления инъекционного раствора новокаина в стерильной мерной колбе в воде для инъекций растворил 7,5 новокаина, добавил 1,35 мл 0,1н хлористоводородной кислоты. Раствор профильтровал, стерилизовал при 120°С 12 минут. Оформил к отпуску соответствующими этикетками.

4. Возьми: Раствора атропина сульфата
0,1% – 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 0,5 мл 1 – 2 раза в день.

При изготовлении раствора студент получил у провизора-контролера 0,05 г атропина сульфата, растворил его в 50 мл воды для инъекций, добавил для стабилизации 0,5 мл 0,1н раствора хлористоводородной кислоты. Раствор стерилизовал при 100°С 30 минут. Оформил к отпуску этикетками «Для инъекций», «Обращаться с осторожностью».

5. Возьми: Раствора викасола 1% – 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 1 мл 2 раза в день внутримышечно.

При проверке инъекционного раствора после стерилизации были обнаружены механические включения и нарушение герметичности упаковки. Студент вскрыл флакон, профильтровал раствор, укупорил и простерилизовал повторно.

6. Возьми: Раствора глюкозы 25% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
Для внутривенного введения.

После стерилизации раствора глюкозы было установлено, что раствор приобрел слабо желтую окраску. Какие ошибки в технологии изготовления были допущены ассистентом?

7. Возьми: Раствора глюкозы 20% – 500 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
Для инъекционного введения.

Студент в стерильной подставке в 400 мл воды для инъекций растворил 100,0 г глюкозы, добавил 30 мл реактива Вейбеля. Раствор профильтровал, стерилизовал при 100°С 30 минут. Оформил к отпуску соответствующими этикетками.

8. Возьми: Раствора натрия тиосульфата 30% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 5 мл 1 раз в день внутривенно.

Студент приготовил 100 мл 30% раствора натрия тиосульфата. Для этого в стерильной подставке в 180 мл воды для инъекций растворил 30,0 г натрия тиосульфата, добавил 2,0 г натрия гидрокарбоната. Раствор проверил на отсутствие механических включений, стерилизовал при 120°С 15 минут. Оформил к отпуску.

9. Возьми: Раствора натрия салицилата 3% – 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
Для внутривенного введения.

Студент при изготовлении 50 мл 3% раствора натрия салицилата, в стерильной подставке в 50 мл воды для инъекции растворил 3,0 г натрия салицилата, добавил 0,05 г натрия сульфита. Профильтровал раствор, стерилизовал при 100°С 30 минут. Оформил к отпуску этикетками «Для инъекций», «Хранить в прохладном, защищенном от света месте».

10. Возьми: Раствора кислоты аскорбиновой 5% – 200 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. По 1 мл под кожу.

Студент стерилизовал приготовленный раствор при температуре 100°С 30 минут.

11. Возьми: Раствора этазола натрия 10% – 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
По 5 мл внутривенно.

При изготовлении 100 мл 10% раствора этазола натрия студент взял 90 мл воды для инъекций и растворил в ней 10,0 г препарата.

7. ПЛАН РАБОТЫ НА ПРЕДСТОЯЩЕМ ЗАНЯТИИ

Самостоятельная работа студентов по заданию преподавателя:

1. Выполнение тестовых заданий.
2. Решение ситуационных задач.
3. Практическая работа по рецепту:

3.1. По предложенному преподавателем рецепту приготовить лекарственную форму.
3.2. Оформить паспорт письменного контроля, оценить качество приготовленной лекарственной формы.
3.3. Оформить лекарственную форму к отпуску и сдать преподавателю.

Лабораторная работа № 3

Тема: Приготовление инфузионных, изотонических инъекционных растворов

1. ЗНАЧИМОСТЬ ИЗУЧАЕМОЙ ТЕМЫ

Инфузионные (физиологические) изотонические растворы являются самой сложной группой инъекционных растворов. По составу растворенных веществ они способны поддерживать жизнедеятельность клеток и органов и не вызывать существенных сдвигов физиологического равновесия в организме. Применяются в экстремальных условиях при различных патологических состояниях, сопровождающихся потерей крови, шоком, нарушением водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния организма. Инфузионные растворы по своим свойствам максимально приближаются к плазме человеческой крови. Они должны быть изотоничными, изогидричными (содержать хлориды калия, натрия, кальция и магния в соотношении и количествах, типичных для сыворотки крови); pH растворов должна приближаться к pH крови (7,36). Инфузионные растворы, как правило, содержат глюкозу и ВМС.

Приготовление инфузионных изотонических растворов требует определенных предосторожностей во избежание образования осадков карбонатов кальция или магния.

2. ЦЕЛЬ Научиться готовить инфузионные (физиологические) изотонические инъекционные растворы, оценивать их качество и оформлять к отпуску.

Знать:

— требования нормативной документации по приготовлению, оценке качества, хранению и оформлению к отпуску инфузионных инъекционных растворов из аптек;

Уметь:

— оценивать правильность прописывания рецепта, проверять дозы ядовитых и сильнодействующих веществ;

— выбирать и обосновывать рациональный способ приготовления инфузионных (физиологических) растворов;

— приводить расчеты необходимых количеств лекарственных и вспомогательных веществ для приготовления инъекционных инфузионных растворов;

— осуществлять основные технологические операции по приготовлению инфузионнных растворов (отвешивать, отмеривать, растворять, профильтровывать, осуществлять визуальный контроль, герметически укупоривать, оформлять к стерилизации, стерилизовать);

— оценивать качество инфузионных растворов;

— упаковывать и оформлять лекарственную форму к отпуску.

3. ЛИТЕРАТУРА:

1. Государственная фармакопея РФ / под. ред. М.Д. Машковского. – 10 – е изд. – М. : Медицина, 1968. – 1079 с.
2. Государственная фармакопея РФ / Э.А. Бабаян [и др.]. – 11 - е изд. – М. : Медицина, 1987. - Вып. I. - 336 с.
3. Белова О. И., Карчевская В. В., Куданова Н. А., Соколова Л. Ф. Технология изготовления стерильных растворов в условиях аптек ; под ред. О. И Белова – М . : Медицина, 1982. – 141. с.
4. Муравьев И. А. Технология лекарств : учеб. : в 2 - х т. / И.А. Муравьев. – М. : Медицина, 1988,т. 2 – С. 397 – 407.
5. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, С.А. Валевко, Г.В. Михайлова. – М. : Академия, 2006 – 592 с.
6. Краснюк И.И. Практикум по технологии лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, О.Н. Григорьева. – М. : Академия, 2007 – 432 с.
7. Кондратьева. Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т. С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон. – М. : Медицина, 1986. – С. 56 – 61.
8. Филатова. А. Н. Кровезаменители /под ред. А. Н. Филатова. – Л.: Медицина, 1975. – 199 с.
9 Грецкий В. М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств / В. М. Грецкий, В. С. Хоменок. – М., 2002. – С. 301.
10. Тихонов А.И. Технология лекарств : учеб., пер. с укр. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных ; под ред. А.И. Тихонова. – Харьков : НФАУ ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.
11. Справочник фармацевта / под ред. А.И. Тенцовой. – М. : Медицина, 1981 – 383 с.

4. ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

4.1. Контрольные вопросы

1. Технологическая схема изготовления инъекционных растворов.
2. Какими свойствами должны обладать изотонические растворы?
3. В чем проявляется отрицательное воздействие гипо - и гипертонических растворов на ткани и клетки организма?
4. Как рассчитать с применением закона Вант-Гоффа:
   а) осмотическое давление раствора;
   б) изотоническую концентрацию лекарственного вещества;
   в) количества вещества для приготовления заданного объема зотониического раствора;
   г) объем изотонического раствора, который можно приготовить из заданного количества лекарственного вещества;
   д) количество дополнительного вещества для создания изотоничности многокомпонентного раствора.
5. То же, с применением закона Рауля.

6. То же, с применением изотонического эквивалента вещества по натрия хлориду, глюкозе, натрия нитриту?
7. Всегда ли изотоничность совпадает с изоосмотичностью?
8. Стабильность и факторы, влияющие на стабильность инъекционных растворов.
9. Особенности изготовления некоторых инъекционных растворов.
10. Требования, предъявляемые к инфузионным растворам, классификация и номенклатура.
11. Особенности технологии инфузионных растворов.
12. Расчеты количества воды и препаратов для приготовления инфузионных растворов. Изотонирование инфузионных растворов.
13. Оценка качества инфузионных растворов.
14. Упаковка, оформление к отпуску и хранение инфузионных растворов.

4.2. Задания для выяснения исходного уровня знаний.

1. При приготовлении раствора Рингера студент использовал воду для инъекций. Можно ли отпустить такой раствор больному?
2. При приготовлении раствора Лактасоль студент использовал натрия хлорид, который находился в штангласе в ассистентской комнате. Оцените правильность выполненной работы.
3. При приготовлении раствора Ацесоль студент взял свежеперегнанную воду для инъекций, которую не проверил аналитик! Правильно ли поступил студент?
4. После растворения ингредиентов прописи в воде студент процедил раствор Квартасоль в стерильную склянку для отпуска. Оцените его действия.
5. Студент при изготовлении физиологического раствора использовал флакон для отпуска, который после стерилизации стоял в шкафу 24 часа. Правильно ли он поступил?
6. В герметически укупоренном флаконе для отпуска студент не обнаружил в растворе Рингера механических примесей до стерилизации, поэтому после стерилизации сразу же оформил раствор к отпуску. Оцените его действия.
7. Студент приготовил 1000 мл физиологического раствора, простерилизовал его при 120°С в течение 8 минут, проверил качество, оформил к отпуску. Правильно ли он поступил?
8. Приготовленный инфузионный раствор объемом в 1000 мл студент стерилизовал в автоклаве при 120°С в течение 30 мин. Верно ли он выбрал режим стерилизации?
9. При приготовлении 1000 мл раствора Рингера-Локка студент растворил необходимые ингредиенты в 1000 мл воды для инъекций. Не допустил ли он ошибку?
10. На инфузионный раствор студент наклеил этикетки «Для инъекций», «Стерильно» и поставил в автоклав для стерилизации. Оцените его действия.

11. Приготовленный инфузионный раствор студент профильтровал через двойной слой марли и комочек длинноволокнистой ваты. В чем ошибка?
12. Студент приготовил 800 мл инъекционного инфузионного раствора в асептической комнате, простерилизовал его при температуре 120°С в течение 8 минут, проверил качество. Оцените его действия.
13. Для приготовления инфузионного раствора студент использовал воду для инъекций, которая хранилась в сборнике 2 суток. Оцените его действия.
14. При приготовлении 500 мл инфузионного раствора студент растворил прописанные ингредиенты в воде для инъекций и процедил его сквозь три слоя марли в склянку для отпуска. Дайте оценку действий студента.
15. В асептических условиях студент осуществил все операции приготовления инфузионного раствора, после чего профильтровал его в только что вымытую склянку для отпуска. Дайте оценку работе студента.
16. Студент в герметически укупоренной склянке осуществил контроль раствора на отсутствие механических примесей до стерилизации. Простерилизовал его при температуре 120°С в автоклаве и оформил к отпуску приготовленный раствор. Дайте оценку работе студента.

5. САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ВНЕАУДИТОРНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ ПО ПОДГОТОВКЕ К ЗАНЯТИЮ.

5.1. Изучить учебный материал по теме занятия, приведенный в данном пособии и рекомендуемой литературе.

***5.2. В дневнике описать по форме рецепты, заданные преподавателем. Правильность выполнения задания № 2 сравнить с эталоном от*вета к рецептурной прописи № 1.**

1. 1. Возьми: Натрия хлорида 8,0
Калия хлорида 0,2
Кальция хлорида 0,2
Натрия гидрокарбоната 0,2
Глюкозы 1,0
Воды для инъекций до 1000 мл
Смешай. Простерилизуй!
Раствор Рингер-Локка.

1.1. Recipe: Natrii chloridi 8,0
Kalii chloridi 0,2
Calcii chloridi 0,2
Natrii hydrocarbonatis 0,2
Glucosi 1,0
Aq. pro injectionibus 1000 ml.
M. Sterilisetur!

1.2. Свойства ингредиентов

Natrii chloridum – белый кристаллический порошок, соленого вкуса, легко растворим в воде (ГФ X, ст. 426).

Kalii chloridum – белый кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде (ГФ X, ст. 362).

Calcii chloridum – бесцветные кристаллы горько-соленого вкуса. Гигроскопичен, расплывается на воздухе (ГФ X, ст. 119).

Natrii hydrocarbonas – белый кристаллический порошок, без запаха, соленощелочного вкуса, устойчив в сухом воздухе, медленно расплывается во влажном (ГФ X, ст. 430).

Glucosum – белый мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса (ГФ X, ст. 311).

1.3.Ингредиенты совместимы

1.4.Характеристика лекарственной формы

Жидкая лекарственная форма для внутривенного, а также для введения в клизмах при больших потерях жидкости организмом и при интоксикациях (токсическая диспепсия, холера, состояние после операции и т. д.). Лек. форма является истинным раствором, в состав которого не входят вещества списка А и Б. Раствор представляет собой прозрачную бесцветную жидкость слабощелочной реакции. Раствор стерилен и является апирогенным.

1.5. Проверка доз веществ списка А и Б – в данном случае не требуется.

1.6. Паспорт письменного контроля

Лицевая сторона	Оборотная сторона
Дата № рецепта	Натрия хлорида 8,0
Aquae pro injectionibus 1000 ml	Кальция хлорида 0,2
Natrii chloridi 8,0	Калия хлорида 0,2
Kalii chloridi 0,2	Натрия гидрокарбоната 0,2
Calcii chloridi 0,2	Глюкозы 1,0
Natrii hydrocarbonatis 0,2	Воды для инъекций 1000 мл
Glucosi 1,0	
Объем 1000 мл	
Простерилизовано!	
Приготовил (подпись)	
Проверил (подпись)	

1.7. Технология лекарственной формы с теоретическим обоснованием

В прописи представлены вещества, которые хорошо растворяются в прописанном количестве воды. Раствор Рингера-Локка готовят путем последовательного растворения солей и глюкозы в 1000 мл воды (количество сухих ингредиентов менее 3%). При этом необходимо избегать сильного встряхивания для того, чтобы предотвратить потерю углекислоты при до-

бавлении натрия гидрокарбоната. После растворения веществ раствор фильтруют, разливают во флаконы для кровезаменителей.

Стерилизацию проводят в паровых стерилизаторах при 120°С в течение 12 – 15 мин. При изготовлении и стерилизации этого раствора допустимо совместное присутствие натрия гидрокарбоната и кальция хлорида, т. к. суммарное содержание ионов кальция очень незначительно (не превышает 0,005%) и не может вызвать помутнения раствора. Вскрывать флаконы разрешается только по истечении 2 ч. после стерилизации. Срок годности раствора, приготовленного в аптеке, 1 месяц.

1.8 Упаковка и оформление

Стеклянный флакон укупоривают стерильной резиновой пробкой под обкатку. Наклеивают номер рецепта и этикетку, выписывают сигнатуру.

1.9. Оценка качества

Анализ документации. Имеющиеся сигнатура, рецепт, номер лекарственной формы соответствуют. Ингредиенты совместимы, расчеты сделаны верно.

Правильность упаковки и оформления. Объем флакона соответствует объему лекарственной формы. Лекарственная форма укупорена плотно. Оформление соответствует МУ «Об утверждении единых правил оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности» от 24.07.97.

Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса, без запаха.

Механические включения отсутствуют.

Объём лекарственной формы 1000 ± 10 мл, что соответствует нормам допустимых отклонений (±1%) по приказу МЗ РФ № 305 от 16. 10. 1997г. «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовки промышленной продукции в аптеках»

Рецепты для выполнения самостоятельного задания

1. Возьми: Натрия хлорида 0,6
Натрия ацетата 0,2
Воды для инъекций до 100 мл.
Смешай. Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Дисоль.

2. Возьми: Натрия хлорида 0,95
Калия хлорида 0,3
Натрия ацетата 0,72
Воды для инъекций до 200 мл.
Смешай. Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Хлосоль.

3. Возьми: Натрия хлорида 5,0
Калия хлорида 1,0
Натрия гидрокарбоната 4,0
Натрия ацетата 2,6
Воды для инъекций до 1000 мл
Смешай. Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Трисоль.

4. Возьми: натрия хлорида 5,0
Калия хлорида 1.0
Натрия ацетата 2,0
Воды для инъекций до 1000 мл.
Смешай. Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Ацесоль.

5. Возьми: Натрия хлорида 9,0
Калия хлорида 0,2
Кальция хлорида 0,2
Натрия гидрокарбоната 0,2
Воды для инъекций до 1000мл
Смешай. Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Раствор Рингера.

6. Возьми: Натрия хлорида 6,2
Калия хлорида 0,3
Кальция хлорида 0,16
Магния хлорида 0,1
Натрия лактата 3,3
Натрия гидрокарбоната 0,3
Воды для инъекций до 1000 мл
Смешай. Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Лактасоль.

7. Возьми: Натрия хлорида 0,95
Калия хлорида 0,3
Натрия гидрокарбоната 0,2
Натрия ацетата 0,52
Воды для инъекций до 200 мл
Смешай. Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Квартасоль.

8. Возьми: Натрия хлорида 0,5
Калия хлорида 0,1
Натрия гидрокарбоната 0,4
Воды для инъекций до 100 мл
Смешай. Простерилизуй!
Дай. Обозначь, трисоль.

9. Возьми: Натрия хлорида 1,5
Кальция хлорида 0,01
Калия хлорида 0,02
Натрия гидрокарбоната 0,01
Воды для инъекций до 100 мл
Смешай. Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
Солевой раствор для внутривенного введения.

10. Возьми: Натрия хлорида 4,0
Кальция хлорида 0.1
Калия хлорида 0,26
Кислоты глютаминовой 0,5
Кислоты аскорбиновой 1,0
Воды для инъекций до 100 мл
Смешай. Простерилизуй!
Дай. Обозначь.
Солевой плазмозамещающий раствор.

6. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

При решении ситуационных задач выявите отклонения от требований ГФ, покажите пути устранения отмеченных нарушений, предложите оптимальный вариант приготовления.

1. Возьми: Натрия хлорида 5,0
   Калия хлорида 1,0
   Натрия гидрокарбоната 4,0
   Воды для инъекций до 500,0
   Смешай. Простерилизуй! Трисоль.

Студент отмерил в подставку 500 мл воды для инъекций, при встряхивании растворил натрия гидрокарбонат, калия и натрия хлорид. Процедил во флакон для отпуска. Простерилизовал при 120°С в течение 15 мин. Оформил этикеткой «Для инъекций». Решение.

Решение. Жидкая лекарственная форма для инъекций приготовлена неудовлетворительно.

Студент не учел, что натрия гидрокарбонат при введении его в первую очередь в солевой раствор начнет выделять углекислоту, что приведет к ее потере. Кроме того, необходимо использовать апирогенную воду для инъекций. Инъекционные растворы не процеживаются, а фильтруются в асептических условиях.

Следовательно, необходимо было в подставку взять 500 мл апирогенной воды, растворить последовательно натрия и калия хлорид, в последнюю очередь ввести натрия гидрокарбонат, осторожно покачивая, растворить, профильтровать, укупорить стерильной резиновой пробкой «под обкатку» и простерилизовать. Оформить этикетками: «Для инъекций», «Хранить в прохладном месте».

2. Возьми: Желатиноля 500 мл
   Простерилизуй!

Студент отвесил необходимое количество частично расщепленной пищевой желатины, растворил в изотоническом растворе натрия хлорида и простерилизовал при 120°С в течение 8 минут. Оставил в аптеке на столе при 25°С. В растворе выпал легкий осадок.

3. Возьми: Полиглюкина 400 мл
   Смешай. Простерилизуй!

Студент взял 6 % раствор частично гидролизованного декстрана (средняя молекулярная фракция с мол. м. 55000 – 70000). Растворил в асептических условиях в апирогенной воде, профильтровал, укупорил, оформил к отпуску и поставил на хранение в холодильнике.

4. Возьми: Реополиглюкина 400 мл
Смешай. Простерилизуй!

Студент взял необходимое количество для получения 10% коллоидного раствора частично гидролизованного декстрина (мол. масса от 30000 др. 40000), приготовил на изотоническом растворе натрия хлорида, укупорил в склянки по 200 мл, поставил на хранение в холодильнике.

5. Возьми: Гемодеза 1000,0
Смешай. Простерилизуй!
Состав: ПВП с мол. м. 10000 – 15000
Натрия хлорида 5,5
Калия хлорида 0,42
Кальция хлорида 0,50
Магнезии хлорида 0,005
Натрия гидрокарбоната 0,23
Воды для инъекций до 1000,0
Смешай. Простерилизуй!

Студент последовательно растворил в 1000 мл воды для инъекций соли, а затем добавил ПВП, профильтровал во флаконы по 250 мл, герметически под обкатку укупорил и простерилизовал при 110°С в течение 45 мин. Поставил на хранение в холодильник.

6. Возьми: Полидез 900 мл
Смешай. Простерилизуй!

Студент отвесил необходимое количество низкомолекулярного поливинилового спирта (135 г), растворил в изотоническом растворе натрия хлорида; профильтровал, разлил во флаконы вместимостью 450 мл, укупорил, простерилизовал при 120°С 8 минут, поставил в холодильник.

7. ПЛАН РАБОТЫ НА ПРЕДСТОЯЩЕМ ЗАНЯТИИ

Самостоятельная работа студентов по заданию преподавателя:

1. Выполнение тестовых заданий.
2. Решение ситуационных задач.
3. Практическая работа по рецепту:

3.1. По предложенному преподавателем рецепту приготовить лекарственную форму.
3.2. Оформить паспорт письменного контроля, оценить качество приготовленной лекарственной формы.
3.3. Оформить лекарственную форму к отпуску и сдать преподавателю.

14. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

В офтальмологической практике применяют самые различные группы лекарственных препаратов: антибиотики, антисептики, витамины, кортикостероиды и другие, которые входят в качестве активных ингредиентов в состав таких лекарственных форм, как – глазные капли, примочки, промывания, мази, пленки, таблетки, присыпки. В настоящее время значительно возросли требования к лекарственным формам для глаз и в большинстве стран не делают существенных различий между этой группой препаратов и инъекционными растворами. Растворы для глаз представлены, главным образом, каплями, промываниями, примочками, однако, среди них наибольший интерес представляют глазные капли.

Глазные капли – жидкая лекарственная форма, предназначенная для инстилляции в глаз. Они представляют собой водные или масляные растворы или тонкие суспензии лекарственных веществ. К глазным каплям предъявляются требования, изложенные в статье ГФ XI изд. «Капли глазные»: *стерильность, стабильность, отсутствие видимых невооруженным глазом механических загрязнений, изотоничность, пролонгирование действия. Аналогичные требования предъявляются и к глазным примочкам.*

Обеспечение стерильности – осуществляется путем изготовления глазных капель и примочек в асептических условиях. Способ стерилизации глазных капель зависит от устойчивости лекарственных веществ в растворах к температурному воздействию. Растворы термостабильных веществ (растворы атропина сульфата, пилокарпина гидрохлорида, кислоты борной, дикаина, калия йодида, кальция хлорида, рибофлавина и др.) стерилизуют паром под давлением в течение 8 – 12 минут. Глазные капли с добавлением стабилизаторов (растворы сульфацил-натрия, анаприлина и его комбинации с пилокарпина гидрохлоридом и клофелином и др.) также стерилизуются паром под давлением. Основными способами стабилизации являются регулирование pH и введение в состав растворов антиоксидантов (натрия сульфит, натрия метабисульфит, трилон Б и другие).

Растворы термолабильных веществ (резорцин, физостигмина салицилат, колларгол, стрептомицина сульфат и другие) готовят в асептических условиях без тепловой стерилизации. Для стерилизации таких глазных капель может быть использована стерильная фильтрация.

Необходимо учитывать тот факт, что при вскрытии флакона капли обсеменяются микрофлорой. В связи с этим наряду с термической стерилизацией в глазные капли необходимо вводить консерванты для сохранения стерильности как на время хранения, так и при многократном применении.

В качестве консервантов для глазных капель применяют: хлорбутанолгидрат – 0,5%: спирт бензиловый – 0,9%; напагин. нипазол – 0,2%; бензалкония хлорид - 0,01%; кислоту сорбиновую - 0,2%.

Стабильность глазных капель и примочек достигается приготовлением их на буферных растворителях, обеспечивающих повышение химической стабильности, терапевтической активности и уменьшение раздражающего действия растворов. С целью облегчения выбора буферного рас-

творителя лекарственные вещества, используемые в офтальмологии, делят на 3 группы:

1-я группа – соли алкалоидов и синтетических азотистых оснований, а также другие вещества, устойчивые к гидролизу и окислению в кислой среде (физостигмина салицилат, новокаин, совкаин, мезатон и другие). Их, как правило, стабилизируют кислотой борной в концентрации 2%;

2-я группа – вещества устойчивые в нейтральной или слабокислой среде (соли бензилпенициллина, стрептомицина, левомицетина, атропина сульфат, эфедрина гидрохлорид, скополамина гидробромид и другие). Для стабилизации таких препаратов могут быть использованы различные буферные растворы, цитрат натрия.

3-я группа – лекарственные вещества устойчивые в щелочной среде (сульфацил-натрия, норсульфазол-натрий и другие). Их можно стабилизировать едким натром, натрия гидрокарбонатом, натрия тетраборатом и буферными растворами со щелочными значениями pH.

С целью обеспечения отсутствия механических включений в глазных каплях и примочках особое внимание следует обращать на фильтрование. Глазные капли прописывают в небольших количествах (10 – 15 мл), поэтому при фильтровании возможны значительные потери лекарственных веществ, особенно при использовании бумажных фильтров. Во избежание этого рекомендуется следующий технологический прием: растворитель делят на 2 части, одну из которых используют для растворения вещества, другую – для смыва адсорбированного на фильтре вещества. Для фильтрования глазных капель и примочек могут быть использованы и стеклянные фильтры № 3 и № 4 и фильтры из синтетических материалов.

Пролонгирование глазных капель. Терапевтический эффект глазных капель зависит от времени нахождения лекарства в конъюнктивальной полости. Однако, водные глазные капли быстро вымываются слезной жидкостью, поэтому для поддержания лечебной концентрации веществ необходимо частое их введение, что нередко приводит к неблагоприятным воздействиям на глаз. В связи с этим для пролонгирования действия лекарственных веществ в глазных каплях предложено использование синтетических ВМС: метилцеллюлозы (0,5 – 1%). натрий-карбоксиметилцеллюлозы (до 2%), поливинилового спирта (1 – 2,5%). полиакриламида (1 – 2%) и др. Их включают в состав глазных капель в случае изготовления по стандартным прописям или по указанию врача.

Осмотическое давление глазных капель должно соответствовать осмотическому давлению раствора натрия хлорида 0,9±0,2%, в противном случае при использовании капель возникают болевые ощущения. Обеспечение изотоничности достигается путем добавления в состав глазных капель и примочек натрия хлорида, натрия нитрата или натрия сульфата (с учетом их совместимости с остальными компонентами раствора). Расчеты изотонических концентраций производят с помощью изотонических эквивалентов лекарственных веществ по натрия хлориду.

Технология глазных капель. Ввиду малого объема и концентраций лекарственных веществ возникают трудности соблюдения правильности их

дозировки при изготовлении глазных капель. Для преодоления этих трудностей рекомендуется применять заранее изготовленные стерильные концентрированные растворы лекарственных веществ. Эти растворы могут быть одно – и двухкомпонентные (Приказ МЗ РФ № 214 от 16.07.97.). Фильтрование глазных капель, приготовленных путем смешения концентрированных растворов, проводится по необходимости. Глазные капли на основе концентрированных растворов можно не стерилизовать, приготовление последних проводится в асептических условиях.

Глазные мази предназначены для нанесения на конъюнктиву глаза. Они выделяются в отдельную группу и к ним предъявляются следующие требования:

-*не должны содержать твердых частиц с острыми гранями, способными травмировать конъюнктиву:*

-*должны легко, а лучше самопроизвольно, распределяться во влажной слизистой оболочке:*

-*глазные мази готовят в асептических условиях.*

Если в индивидуальной прописи врач не указывает основу, то используют стерильную смесь из 10 частей ланолина безводного и 90 частей вазелина сорта «для глазных мазей». Смесь сплавляют, фильтруют и в расплавленном состоянии помещают в сухие простерилизованные банки, обвязывают пергаментной бумагой и стерилизуют в воздушном стерилизаторе при 180°С в течение 30 минут или при 200°С в течение 15 минут (время стерилизации может меняться в зависимости от массы основы). Готовую глазную основу хранят в защищенном от света месте при температуре не выше 25°С в течение 2 суток или при 3-5°С не более 30 суток.

Лекарственные вещества вводят в основу по общим правилам приготовления дерматологических мазей. Водорастворимые вещества растворяют в стерильной воде. Нерастворимые в воде и основе лекарственные вещества вводят в виде мельчайших порошков после тщательного их растирания со вспомогательной жидкостью.

Тароупаковочный материал для приготовления глазных лекарственных форм подбирается в зависимости от объема или массы и физико-химических свойств лекарственных веществ. Стерильные флаконы с глазными каплями, примочками, промываниями укупоривают стерильными резиновыми или полиэтиленовыми пробками, металлическими колпачками «под обкатку» и проверяют качество укупорки (приказ МЗ РФ №309 от 21.10.97г.). Оформляют в соответствии с МУ «Об утверждении единых правил оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности» от 24.07.97.

На флакон наклеивают этикетку розового цвета «Глазные капли», с указанием способа применения и даты изготовления, и предупредительные надписи «Беречь от детей». «Хранить в прохладном, защищенном от света месте». Стерильные банки с глазными мазями укупоривают навинчивающимися пластмассовыми крышками с простерилизованными пергаментными прокладками. Оформляют этикеткой розового цвета «Глазная мазь» и

предупредительными этикетками «Беречь от детей», «Хранить в прохладном, защищенном от света месте».

14.1. Оценка качества глазных лекарственных форм

Анализ документации. Проверка правильности расчетов количества сухих веществ, растворителя, концентрированных растворов, мазевой основы: объема или массы лекарственных форм. Проверка правильности оформления паспорта письменного контроля и органолептический контроль осуществляются в соответствии с приказом МЗ РФ №214 от 16.07.97г.

Правильность упаковки глазных капель, примочек, промываний, мазей в зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ контролируется в соответствии с приказом МЗ РФ №377 от 13.11.96г.

Лабораторная работа № 4

Тема: Лекарственные формы для глаз

1. ЗНАЧИМОСТЬ ИЗУЧАЕМОЙ ТЕМЫ

Приготовление глазных лекарственных форм – важный раздел аптечной работы, требующий строгого соблюдения специальных правил. Глазные лекарства, составляющие около 10% экстемпоральной рецептуры аптек, применяются в форме глазных капель, примочек, промываний и глазных мазей.

К глазным лекарственным формам предъявляются следующие требования, которые должны строго соблюдаться в процессе их изготовления: *стерильность; стабильность; отсутствие механических примесей, способных вызвать травму оболочек глаза; изотоничность глазных капель, примочек, промываний. Особое внимание уделяется соблюдению асептических условий* при изготовлении глазных лекарственных форм. Необходимость этого объясняется тем, что глазные лекарственные формы предназначены для нанесения на конъюнктиву больного глаза, когда содержание лизоцима – антибиотического вещества слезной жидкости снижено. Инфицирование глаза нестерильными лекарствами может иметь тяжелые последствия, иногда приводящие к потере зрения. В связи с этим изучение теории и технологии глазных лекарственных форм имеет большое значение для практической деятельности провизора – технолога.

2. ЦЕЛЬ

Научиться готовить глазные капли, примочки, промывания путем растворения лекарственных веществ или смешением концентрированных растворов. Уметь готовить глазные мази. Оценивать качество глазных лекарственных форм.

Знать:

– требования, предъявляемые к глазным лекарственным формам, и способы их обеспечения;
– свойства лекарственных и вспомогательных веществ, входящих в состав глазных лекарственных форм;
– способы стерилизации глазных лекарственных форм;
– технологические особенности приготовления глазных капель, примочек, промываний, мазей;
– требования нормативных документов по приготовлению, оценке качества и отпуску глазных лекарственных форм.

Уметь:
– рассчитывать изотонические концентрации лекарственных веществ в глазных каплях, примочках;
– рассчитывать количества концентрированных растворов и воды при приготовлении глазных капель;
– готовить глазные капли, примочки, промывания путем растворения лекарственных веществ с последовательным выполнением основных технологических операций: отвешивание, отмеривание, растворение, при необходимости консервирование, изотонирование, стабилизация, фильтрование, стерилизация;
– готовить глазные капли, примочки из концентрированных растворов лекарственных веществ с последовательным выполнением основных технологических операций: отмеривание, смешение; при необходимости консервирование, изотонироваие, стабилизация, фильтрование, стерилизация;
– готовить глазные мази с последовательным выполнением основных технологических операций: отвешивание, подготовка лекарственных веществ и основы, введение лекарственных веществ в мазевую основу, гомогенизация;
– выбирать оптимальный вариант технологии глазных капель, примочек, промываний, мазей в зависимости от свойств лекарственных веществ;
– подбирать соответствующий тароупаковочный материал в зависимости от объема или массы прописанной лекарственной формы и физико-химических свойств входящих ингредиентов;
– оценивать качество глазных лекарственных форм.

3. ЛИТЕРАТУРА:

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств / И.С. Ажгихин. – М., 1980. – С. 308 – 314.
2. Государственная фармакопея РФ / под. ред. М.Д. Машковского. – 10 – е изд. – М. : Медицина, 1968. — 1079 с.
3. Государственная фармакопея РФ / Э.А. Бабаян [и др.]. – 11 - е изд. – М. : Медицина, 1989. - Вып. I. - 336 с.
4 Грецкий В. М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств / В. М. Грецкий, В. С. Хоменок. – М. , 2002. – с. 324 – 337.

5. Муравьев И. А. Технология лекарств : учеб. : в 2 - х т. / И.А. Муравьев. – М. : Медицина, 1988
6. Кондратьева. Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т. С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон. – М. : Медицина, 1986. – 288 с.
7. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, С.А. Валевко, Г.В. Михайлова. – М. : Академия, 2006 – 592 с.
8. Краснюк И.И. Практикум по технологии лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, О.Н. Григорьева. – М. : Академия, 2007 – 432 с.
9. Синев Д.Н. Технология и анализ лекарств / Д.Н. Синев, И.Я. Гуревич. – Л., 1989. - С. 38 – 47.
10. Тихонов А.И. Технология лекарств : учеб., пер. с укр. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных ; под ред. А.И. Тихонова. – Харьков : НФАУ ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.
11. Справочник фармацевта / под ред. А.И. Тенцовой. – М. : Медицина, 1981 – 383 с.

4. ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

4.1. Контрольные вопросы

1. Характеристика лекарственных форм, используемых для лечения офтальмологических заболеваний.
2. Требования, предъявляемые к офтальмологическим лекарственным формам и способы их обеспечения.
3. Расчет изотонических концентраций лекарственных веществ в глазных каплях, примочках, промываниях.
4. Особенности технологии глазных капель, примочек, промываний путем растворения лекарственных веществ и смешением концентрированных растворов.
5. Характеристика основ, применяемых для приготовления глазных мазей. Технология глазных мазей.
6. Оценка качества офтальмологических лекарственных форм в соответствии с требованиями ГФ РФ и соответствующими инструкциями, приказами МЗ РФ.
7. Упаковка, оформление к отпуску и правила хранения офтальмологических лекарственных форм.

4.2. Задания для выяснения исходного уровня знаний

1. Студент при приготовлении глазных капель растворил в воде для инъекций аскорбиновую кислоту, рибофлавин, тиамина бромид, калия йодид и глюкозу; раствор процедил и передал на стерилизацию. Правильно ли он поступил?
2. Студент при приготовлении глазных капель по прописи: калия иодида 0,2 воды для инъекций 10 мл растворил калия йодид в 10 мл воды для

инъекций и процедил в отпускной флакон. Правильно ли он поступил?

3. Студент приготовил глазные капли по 4 прописям. В первую пропись входил пилокарпина гидрохлорид, во вторую — цинка сульфат, в третью — резорцин, в четвертую — физостигмина салицилат. Все лекарственные фюрмы передал на стерилизацию. Оцените правильность его действий.
4. Студент при приготовлении глазной мази с цинка сульфатом ввел лекарственное вещество в мазевую основу (стерильный сплав ланолина и вазелина) по типу суспензии. Правильно ли поступил студент?
5. При приготовлении промывания для глаз студент использовал воду очищенную, которая хранилась в аптеке 5 суток. Оцените критически его действия.
6. Студент после приготовления дерматологических мазей сразу же перешел к приготовлению глазных мазей на своем рабочем месте. Дайте оценку действиям студента.
7. При приготовлении глазных капель студент использовал воду для инъекций, которая хранилась в аптеке 3 суток. Правильно ли он поступил?
8. Студент при приготовлении глазной мази по прописи без указания основы использовал вазелин. Правильно ли он поступил?
9. Студент приготовил глазные капли, содержащие пилокарпина гидрохлорид, и оформил их этикетками «Глазные капли», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте». Оцените правильность оформления глазных капель.
10. Студент приготовил глазные капли, содержащие рибофлавин и кислоту аскорбиновую, процедил через стерильный ватный тампон во флакон для отпуска и оформил. Критически оцените действия студента.
11. Студент приготовил глазные капли физостигмина салицилата, профильтровал их через стеклянный фильтр № 3 и передал на стерилизацию, оформил к отпуску. Оцените действия студента.
12. После стерилизации глазных капель с дикаином студент оформил их этикетками «Глазные капли», «Хранить в прохладном месте» и выписал сигнатуру. Правильно ли поступил студент?
13. При приготовлении глазной мази цинка сульфата студент использовал тот же вазелин и ступку с пестиком, что и для приготовления накануне цинковой мази. Дайте критическую оценку действиям студента.
14. Студент приготовил глазную примочку с натрия гидрокарбонатом, используя очищенную воду 5-дневного хранения, процедил через ватный тампон и оформил к отпуску. Оцените правильность его действий.

5. САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ВНЕАУДИТОРНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ ПО ПОДГОТОВКЕ К ЗАНЯТИЮ.

5.1.Изучить учебный материал по теме занятия, приведенный в данном пособии и рекомендуемой литературе.

5.2. В дневнике описать по форме рецепты, заданные преподавателем. Правильность выполнения задания № 2 сравнить с эталоном ответа к рецептурной прописи № 1.

1. Возьми: Раствора пилокарпина гидрохлорида 1% – 10 мл
Выдай. Обозначь.
По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

1.1. Rp.: Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1% – 10 ml
Da. Signa. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

1.2. Свойства ингредиентов.

Pilocarpini hydrochloridum – бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде. Список А.

В прописи выписано одно лекарственное вещество, поэтому заключение о совместимости ингредиентов нецелесообразно.

1.3. Ингредиенты совместимы.

1.4. Характеристика лекарственной формы.

Выписана жидкая лекарственная форма – глазные капли, представляющие собой раствор легкорастворимого вещества

1.5. Проверка доз веществ списка А и Б и норм одноразового отпуска.

В глазных каплях проверка доз не проводится.

1.6. Паспорт письменного контроля.

Лицевая сторона
Выдал: Pilocarpini hydrochloridi 0,1
Дата. Подпись.
Получил: Pilocarpini hydrochloridi 0.1
Дата. Подпись.
Дата. № рецепта
Aquae pro injectionibus 10 ml
Pilocarpini hydrochloridi 0,1
Natrii chloridi 0,068
Объем 10 мл
Простерилизовано.
Приготовил (подпись)
Проверил (подпись)
Отпустил (подпись)

Оборотная сторона
Пилокарпина гидрохлорида 0,1
Натрия хлорида 0,09 - (0,1 х 0,22)= =0,068, где 0,22 – изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрия хлориду.
Воды очищенной 10 мл

Расчет осмолярности раствора.

Рассчитаем осмолярность раствора:

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9 %

В настоящее время для выражения осмотической активности офтальмологических, инъекционных и инфузионных растворов используют понятия «осмоляльность» и «осмолярность». Молярная концентрация – количество вещества в молях, содержащееся в 1 л раствора. Моляльная концентрация – это количество вещества в молях, содержащееся в 1 кг раствора. Осмоляльность или осмолярность указывает на содержание в моляльном или молярном растворе активных частиц (молекул, ионов), создающих определенное осмотическое давление. Офтальмологические и инъекционные растворы изготавливают в массо-объемной концентрации, поэтому более удобной в использовании является характеристика осмолярности.

Если количество осмотически активных частиц в осмолярном растворе таково, что создаваемое ими давление соответствует физиологическому, такие растворы называют изоосмолярными. Единицей измерения осмолярности является миллиосмоль (тысячная доля осмолярной концентрации). Теоретическую осмолярность рассчитывают по формуле

$C = 1000\ mn/M$,

где C – миллиосмолярность раствора, мосмоль/л;

m – масса вещества в растворе, г/л;

n – число оомотически активных частиц в растворе, образовавшихся в результате диссоциации при растворении (n = 1, если вещество в растворе не диссоциирует; n = 2, если вещество при диссоциации образует два иона; n – 3, если – три и т.д.); M – молекулярная масса вещества, находящегося в растворе. В нашем примере.

$C = 1000 \times 9 \times 2/58{,}84 = 308$ мОсм.

Известно, что 0,9 % раствор натрия хлорида является изотоничным слезной жидкости и плазме крови, следовательно, концентрация 308 мОсм является изоосмолярной.

1.7. Технология лекарственной формы с теоретическим обоснованием.

Одним из требований, предъявляемых к глазным каплям, является их изотоничность. Изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрия хлориду равен 0,22, т.е. 0,22 г натрия хлорида создают такое же осмотическое давление, что и 1 г пилокарпина гидрохлорида. Чтобы получить изотонический раствор в объеме 10 мл, следует взять 0,09 г натрия хлорида. Учитывая, изотонический эквивалент пилокарпина, рассчитаем какому количеству натрия хлорида будет эквивалентно 0,1 пилокарпина т.е. $(0.1 \times 0{,}22) = 0{,}022$ г натрия хлорида, следовательно, натрия хлорида достаточно взять для изотонирования $0{,}09 - 0{,}022 \times 0{,}068$ г.

В асептических условиях в стерильную подставку отмеривают 5-6 мл воды очищенной и растворяют 0,1 г пилокарпина гидрохлорида и 0,07г натрия хлорида. В паспорте письменного контроля провизор-технолог рас-

писывается в выдаче 0,1 г пилокарпина гидрохлорида (список А), а ассистент расписывается в получении указанного количества препарата (Приказ МЗ РФ № 110 от 12.02.07.). Раствор фильтруют в стерильный отпускной флакон нейтрального стекла через предварительно промытый стерильный бумажный фильтр (или стерильный стеклянный фильтр № 3) и через тот же фильтр профильтровывают оставшееся количество растворителя (во избежание значительных потерь лекарственного вещества на фильтре). Флакон с раствором укупоривают стерильной резиновой пробкой, просматривают его на отсутствие механических включений. При наличии механических включений раствор фильтруют повторно и вновь проверяют на отсутствие загрязнений. Далее флакон обкатывают металлическим колпачком и проводят стерилизацию. Раствор стерилизуют паром под давлением при температуре 121°С в течение 8 минут. После стерилизации раствор вновь проверяют на отсутствие механических включений.

1.8. Упаковка и оформление.

Флакон оранжевого стекла оформляют этикеткой розового цвета «Глазные капли», на которой указывают номер аптеки, рецепта, дату изготовления, Ф.И.О. больного, способ применения. Наклеивают предупредительные этикетки «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Обращаться с осторожностью». Оформление соответствует МУ «Об утверждении единых правил оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности» от 24.07.97.

Флакон опечатывают и выписывают сигнатуру (Приказ МЗ РФ № 110 от 12.02.07.).

1.9. Оценка качества.

Анализ документации. Номер имеющегося рецепта, паспорта письменного контроля и номер лекарственной формы идентичны. Расчеты проведены, верно. Оформление соответствует МУ «Об утверждении единых правил оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности» от 24.07.97.

Цветность. Приготовленные капли бесцветные. Механические включения отсутствуют.

Качество укупорки. При переворачивании флакона раствор не подтекает, что свидетельствует о герметичности упаковки.

Рецепты для выполнения самостоятельного задания

1. Возьми:
Раствора атропина сульфата
1% – 10 мл
Дай. Обозначь.
По 2 капли в левый глаз.

2. Возьми:
Раствора цинка сульфата
0,25% – 10 мл
Раствора адреналина гидрохлорида
0,1% 10 капель
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

3. Возьми:
Раствора цинка сульфата
0,25% – 20 мл
Новокаина 0,6
Димедрола 0,2
Натрия сульфата 0,1
Смешай. Дай. Обозначь.
По 1 капле 2 раза в день в оба глаза.

4. Возьми:
Раствора натрия тетрабората
1% – 100 мл
Дай. Обозначь. Глазная примочка.

5. Возьми:
Мази ртутной желтой 15,0
Дай. Обозначь.
Закладывать за веко правого глаза.

6. Возьми:
Мази ксероформной 1% – 10,0
Дай. Обозначь. Глазная мазь.

7. Возьми: Рибофлавина 0.001
Кислоты аскорбиновой 0.02
Раствора глюкозы 2% - 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли 3 раза в день
в оба глаза.

8. Возьми: Рибофлавина 0,001
Раствора кислоты аскорбиновой
0,2% – 10 мл
Глюкозы 0,08
Калия йодида 0,3
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли 3 раза
в день в правый глаз.

9. Возьми:
Раствора глюкозы 3% – 10 мл
Рибофлавина 0.001
Кислоты аскорбиновой 0,1
Калия йодида 0,3
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли 3 раза в день в оба глаза

10. Возьми:
Дикаина 0,1
Цинка сульфата 0,03
Новокаина 0,1
Воды для инъекций 15 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли в правый глаз
2 раза в день.

6. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

***При решении ситуационных задач выявите отклонения от требований ГФ, покажите пути устранения отмеченных нарушений, предложите оптимальный вариант приго*товления.**

1. Возьми: Рибофлавина 0,001
   Кислоты аскорбиновой 0,05
   Воды для инъекций 10 мл
   Смешай. Дай. Обозначь.
   По 2 капли 2 раза в день в оба глаза.

Студент отмерил в асептических условиях в стерильную подставку 5 мл концентрата рибофлавина (1:5000), 0,5 мл концентрата аскорбиновой кислоты (1:10) и 4,5 мл воды для инъекций. Полученный раствор профильтровал через стерильный фильтр в стерильный флакон, укупорил стерильной резиновой пробкой, проверил на отсутствие механических включений и укупорил металлическим колпачком «под обкатку». Раствор передал на стерилизацию под давлением при температуре 120^0С – 8 минут. После стерилизации оформил к отпуску этикеткой «Глазные капли».

Решение. Глазные капли приготовлены неудовлетворительно. Студент не учел последовательность добавления воды для инъекций и концентратов лекарственных веществ: профильтровал и передал на стерилизацию глазные капли, приготовленные из концентрированных растворов, не проверил изотоничность.

Так как количества лекарственных веществ по прописи очень малы и практически не влияют на осмотическое давление раствора, его следует готовить на 0,9% растворе натрия хлорида. Необходимо взять 5 мл концентрата рибофлавина (1:5000), 0,5 мл концентрата аскорбиновой кислоты (1:10), 0,9 мл концентрата натрия хлорида (1:10) и 3,6 мл воды для инъекций. В асептических условиях в стерильный флакон стерильными пипетками отмеривают 3,6 мл воды для инъекций, 0,5 мл концентрата кислоты аскорбиновой, 5 мл концентрата рибофлавина и 0,9 мл концентрата натрия хлорида. Флакон укупоривают стерильной резиновой пробкой и просматривают на отсутствие механических примесей (при необходимости фильтруют). Флакон укупоривают металлическим колпачком «под обкатку» и проверяют качество укупорки. Оформляют этикеткой «Глазные капли».

2. Возьми: Раствора атропина сульфата 1% – 10 мл
   Дай. Обозначь.
   По 2 капли в левый глаз.

В асептических условиях студент растворил в стерильной подставке в 10 мл воды для инъекций 0,1 г атропина сульфата. Полученный раствор профильтровал через предварительно промытый стерильный бумажный фильтр. Флакон с раствором укупорил стерильной резиновой пробкой, проверил на отсутствие механических примесей и укупорил металлическим колпачком «под обкатку». Раствор передал на стерилизацию под давлением при температуре 120^0С – 20 минут. После стерилизации проверил на отсутствие механических примесей и оформил к отпуску этикеткой «Глазные капли», выписал сигнатуру.

3. Возьми: Кислоты аскорбиновой 0,05
Раствора глюкозы 5% – 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 1 капле в левый глаз 3 раза в день.

Студент отмерил в подставку 9,5 мл воды для инъекций, растворил в ней» 0,5 г глюкозы и добавил 0,5 мл концентрата аскорбиновой кислоты (1:10). Полученный раствор процедил через промытый стерильный ватный тампон в стерильный флакон и передал на стерилизацию под давлением при температуре 121^0С – 8 минут. После стерилизации проверил раствор на отсутствие механических загрязнений и оформил этикетками «Глазные капли», «Хранить в прохладном месте».

4. Возьми: Кислоты аскорбиновой 0,05
Раствора рибофлавина 0,02% – 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли в левый глаз 2 раза в день.

Студент отмерил в стерильную подставку в асептических условиях 10 мл концентрата рибофлавина (1:5000), 0,5 мл концентрата аскорбиновой кислоты (1:10) и профильтровал через промытый стерильный бумажный фильтр в стерильный флакон. Укупорил стерильной резиновой пробкой, проверил на отсутствие механических примесей и укупорил металлическим колпачком «под обкатку». Раствор передал на стерилизацию под давлением при температуре 121^0С – 15 минут. После стерилизации оформил этикеткой «Глазные капли».

5. Возьми: Раствора пилокарпина гидрохлорида 1% – 10 мл
Дай. Обозначь.
По 2 капли в оба глаза
2 раза в день.

В асептических условиях студент отмерил в стерильную подставку 5 мл дистиллированной воды, растворил в ней 0,07 г хлорида натрия и 0,1 г пилокарпина гидрохлорида. Полученный раствор процедил через промытый стерильный ватный тампон в стерильный флакон для отпуска и через тот же тампон процедил оставшиеся 5 мл дистиллированной воды. Флакон укупорил стерильной резиновой пробкой и металлическим колпачком «под обкатку», передал на стерилизацию под давлением при температуре 121^0С – 8 минут. После стерилизации оформил этикеткой «Глазные капли» и выписал сигнатуру.

6. Возьми: Рибофлавина 0,001
Кислоты аскорбиновой 0,05
Кислоты никотиновой 0,1
Воды для инъекций 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

В асептических условиях студент отмерил в стерильный флакон 5 мл воды для инъекций, растворил в ней 0,1 г никотиновой кислоты и добавил 5 мл концентрата рибофлавина (1:5000), 0,5 мл концентрата аскорбиновой кислоты (1:10). Флакон с раствором укупорил стерильной резиновой пробкой и металлическим колпачком «под обкатку», передал на стерилизацию текучим паром при температуре 100°С – 30 минут. После стерилизации оформил этикетками «Глазные капли», «Хранить в прохладном, защищенном от света месте».

7. Возьми: Мази ксероформной 1% – 10,0
Дай. Обозначь. Глазная мазь.

В асептических условиях в ступке (после изготовления дерматологической мази) студент измельчил 0,1 г ксероформа с равным количеством вазелина сорта «для глазных мазей» и добавил остальной вазелин, постоянно перемешивая. Мазь перенес в стерильную, стеклянную банку и закрыл навинчиваемой крышкой с прокладкой из стерильного пергамента. Оформил этикетками «Глазная мазь», «Хранить в прохладном месте».

8. Возьми: Мази ртути окиси желтой 10,0
Дай. Обозначь. Наносить на веко.

В асептических условиях в стерильной ступке студент тщательно измельчил 0,2 г ртути окиси желтой и, постоянно перемешивая, добавил 1,8 г стерильного безводного ланолина и 8 г вазелина сорта «для глазных мазей». Мазь перенес в стерильную стеклянную банку и закрыл навинчиваемой крышкой с прокладкой из стерильного пергамента. Оформил этикеткой «Глазная мазь».

9. Возьми: Мази цинка сульфата 0,5% – 10,0
Дай. Обозначь.
Закладывать за веко левого глаза.

Студент в асептических условиях в стерильной ступке измельчил 0,05 г цинка сульфата с равным количеством вазелинового масла. Затем частями добавил при постоянном перемешивании 10 г вазелина сорта «для глазных мазей» и перенес мазь в стерильную банку с навинчиваемой крышкой и прокладкой из стерильного пергамента. Оформил этикеткой «Глазная мазь».

10. Возьми: Рибофлавина 0,002
Раствора калия йодида 2% – 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли 2 раза в день в оба глаза.

В асептических условиях студент отмерил в стерильный флакон для отпуска 10 мл концентрата рибофлавина (1:5000) и 2 мл концентрата калия йодида (1:10). Флакон укупорил стерильной резиновой пробкой и металлическим колпачком «под обкатку», передал на стерилизацию текучим паром при температуре 100°С – 30 минут. После стерилизации оформил этикетками «Глазная мазь», «Хранить в, прохладном месте».

11. Возьми: Калия йодида 0,2
Воды для инъекций 10 мл
Дай. Обозначь.
По 2 капли в левый глаз.

В асептических условиях студент отмерил в стерильный флакон 10 мл воды для инъекций и растворил 0,2 г калия йодида. Флакон с раствором укупорил стерильной резиновой пробкой и металлическим колпачком «под обкатку», передал на стерилизацию текучим паром при температуре 100 ^{0}С – 30 минут. После стерилизации проверил на отсутствие механических примесей и оформил этикеткой «Глазные капли».

12. Возьми: Мази стрептоцидовой 5% – 10,0
Дай. Обозначь. Глазная мазь.

В асептических условиях студент тщательно измельчил в стерильной ступке 0,5 г стрептоцида и порциями добавил сплав 2 г стерильного ланолина безводного и 8 г вазелина сорта «для глазных мазей». После тщательного перемешивания перенес мазь в стерильную банку с навинчиваемой крышкой и стерильной пергаментной прокладкой. Оформил к отпуску этикеткой «Глазная мазь».

13. Возьми: Раствора натрия гидрокарбоната 2% – 100 мл
Дай. Обозначь. Глазная примочка.

В асептических условиях студент отмерил в стерильную подставку 100 мл воды очищенной и растворил в ней 2 г натрия гидрокарбоната. Полученный раствор процедил через промытый стерильный ватный тампон в стерильный флакон, который укупорил стерильной резиновой пробкой. Раствор проверил на отсутствие механических примесей, укупорил металлическим колпачком «под обкатку» и передал на стерилизацию текучим паром при температуре100°С – 30 минут. После стерилизации проверил на отсутствие механических примесей и оформил этикеткой розового цвета «Глазная примочка».

14. Возьми: Рибофлавина 0,002
Калия йодида
Глюкозы поровну по 0,2
Воды для инъекций 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли в оба глаза 1 раз в день.

Студент в асептических условиях отмерил в стерильную подставку 10 мл концентрата рибофлавина (1:5000), 2 мл концентрата калия йодида (1:10) и растворил 0,2 г глюкозы. Полученный раствор профильтровал через промытый стерильный бумажный фильтр в стерильный флакон для отпуска. Укупорил стерильной резиновой пробкой и металлическим колпачком «под обкатку» и передал на стерилизацию под давлением при температуре 120^{0}С – 8 минут. После стерилизации оформил этикеткой «Глазные капли».

15. Возьми: Раствора дикаина 1% – 10 мл
Дай. Обозначь.
По 2 капли 3 раза в день в левый глаз.

Студент в асептических условиях отмерил в стерильную подставку 10 мл воды для инъекций и растворил 0,1 г дикаина. Полученный раствор профильтровал через предварительно промытый стерильный фильтр в стерильный флакон для отпуска.

Укупорил стерильной резиновой пробкой и металлическим колпачком «под обкатку», и передал на стерилизацию под давлением при температуре 121°С – 8 минут. После стерилизации проверил на отсутствие механических примесей и оформил этикетками «Глазные капли», «Обращаться с осторожностью».

7. ПЛАН РАБОТЫ НА ПРЕДСТОЯЩЕМ ЗАНЯТИИ

Самостоятельная работа студентов по заданию преподавателя:

2. Выполнение тестовых заданий.
2. Решение ситуационных задач.
3. Практическая работа по рецепту:

3.1. По предложенному преподавателем рецепту приготовить лекарственную форму.
3.2. Оформить паспорт письменного контроля, оценить качество приготовленной лекарственной формы.
3.3. Оформить лекарственную форму к отпуску и сдать преподавателю.

15. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С АНТИБИОТИКАМИ

Антибиотики – вещества, продуцируемые микроорганизмами, высшими растениями, животными тканями в процессе их жизнедеятельности и обладающие способностью оказывать на микроорганизмы, простейшие, некоторые вирусы избирательное бактериостатическое действие. Антибиотики характеризуются:

– недостаточно высокой стабильностью при хранении:

– недостаточной кислотоустойчивостью, особенно пенициллины;

– сравнительно коротким периодом полураспада, что вызывает необходимость их приема от 4 до 6 раз в день:

– взаимодействием антибиотиков со многими вспомогательными веществами;

– плохой растворимостью ряда антибиотиков в воде и невысокой стабильностью их водных растворов;

– термолабильностью, исключающей термическую стерилизацию;

– возможностью проявления химической или фармакологической несовместимости при неправильном сочетании антибиотиков с другими лекарственными веществами.

Биологическая активность антибиотиков выражается в единицах действия – ЕД. За единицу действия принимается минимальное количество антибиотика, подавляющего развитие тест-микроорганизма в определенном объеме питательной среды. Количественное выражение ЕД отличается у различных антибиотиков.

Антибиотики прописываются в различных лекарственных формах. Важным фактором выбора метода изготовления лекарственных форм является знание физико-химических, фармакологических свойств антибиотиков и влияния на их стабильность различных факторов внешней среды и используемых вспомогательных веществ. При выборе оптимальной лекарственной формы антибиотиков необходимо учитывать их способность всасываться в желудочно-кишечном тракте.

Например, левомицетин - термостабилен, его растворы можно стерилизовать, в то время как пенициллины и ряд других антибиотиков при нагревании разрушаются. Можно готовить спиртовые растворы грамицидина и левомицетина, соли бензилпенициллина инактивируются спиртом.

Стабильность лекарственных форм с антибиотиками зависит от природы вспомогательных веществ и pH среды. Соли бензилпенициллина несовместимы с веществами, имеющими кислую или щелочную среду. Стрептомицин устойчив в слабо кислой среде и легко разрушается в растворах крепких кислот и щелочей. Левомицетин гидролизуется в щелочной среде. Полимиксина сульфат устойчив в кислой среде и гидролизуется в щелочной. При использовании в качестве растворителя буферного раствора с pH 6,5 соли бензилпенициллина остаются, стабильны в течение 15 – 20 дней при температуре 0°С.

Все антибиотики чувствительны к микроорганизмам и их ферментам, поэтому все лекарственные формы, включающие их, готовят в асептических

условиях. Лекарственные формы с антибиотиками при отпуске снабжают этикетками «Приготовлено асептически». «Сохранять в прохладном, защищенном от света месте».

15.1. Твердые лекарственные формы с антибиотиками

Порошки с антибиотиками готовят по общим правилам, с учетом свойств, входящих ингредиентов. В порошках для вдуваний и присыпках обычно прописывают наряду с антибиотиками сульфаниламидные препараты, белую глину, тальк, цинка окись. Перечисленные вещества термостабильны, поэтому их предварительно стерилизуют горячим воздухом при 180 – 200°С. Сульфаниламидные препараты стерилизуют при 150°С в течение 60 минут. К стерильным порошкам в асептических условиях добавляют антибиотики.

15.2. Жидкие лекарственные формы с антибиотиками

При изготовлении растворов с антибиотиками используются различные растворители: спирт этиловый (грамицидин, левомицетин 1,5 – 2%), вода очищенная, изотонические растворы. Стабильность водных растворов антибиотиков в большей степени зависит от pH среды. Соли бензилпенициллина инактивируются в кислой и щелочной среде; стрептомицина сульфат разрушается в щелочной среде; левомицетин, тетрациклин, полимиксина сульфат легко гидролизуются в щелочной среде. Все это должно учитываться при сочетании антибиотиков с другими лекарственными препаратами, водные растворы которых имеют щелочную или кислую реакцию. Для антибиотиков, водные растворы которых не стабильны в процессе хранения, растворы готовят непосредственно перед применением, для этого во флакон с порошком антибиотика вводят растворитель.

15.3. Мягкие лекарственные формы с антибиотиками

Мази с антибиотиками находят широкое применение в офтальмологической и дерматологической практике. При отсутствии указаний врача в качестве основы используют стерильный сплав вазелина с ланолином безводным в соотношении 6:4, 9:1, реже 8:2. Компоненты основы сплавляют, фильтруют в расплавленном состоянии и стерилизуют при 150°С в течение 1 часа. Для изготовления мазей с антибиотиками используют и другие липофильные основы, не содержащие воду, так как большинство антибиотиков в водных растворах не стабильны. Из-за быстрой инактивации антибиотиков в водных растворах их вводят в мазевые основы по типу суспензии, то есть диспергируют со стерильным вазелиновым маслом или частью стерильной основы. Суппозитории с антибиотиками готовят на липофильных основах по общим правилам изготовления суппозиториев. Антибиотики вводят в суппозиторные основы в виде тонко измельченных порошков.

Упаковка и оформление к отпуску, хранение. Лекарственные формы с антибиотиками упаковывают в стерильную посуду и укупоривают стерильными пробками и крышками. Оформление соответствует МУ «Об утверждении единых правил оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности» от 24.07.97. - этикетками «Внутреннее», «Наружное». «Для инъекций», в зависимости от вида лекарственной формы; предупредительными

надписями «Хранить в прохладном, защищенном от света месте», «Хранить в сухом месте». «Стерильно», «Приготовлено асептически», «Беречь от детей». Срок хранения водных растворов, содержащих бензилпенициллин – 1 сутки; глазных капель - 2 суток; инъекционных растворов – 2 суток; остальных лекарственных форм – 10 суток.

Оценка качества лекарственных форм с антибиотиками проводится в зависимости от вида лекарственной формы по следующим показателям: анализ документации, правильность упаковки и оформления, органолептический контроль, отклонение в массе. Инъекционные растворы и глазные капли оценивают в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №214 от 16.07.97 г.

Лабораторная работа № 5

Тема: лекарственные формы с антибиотиками

1. ЗНАЧИМОСТЬ ИЗУЧАЕМОЙ ТЕМЫ

Среди многих лекарственных средств антибиотики являются основными препаратами для лечения бактериальных инфекций. Они выпускаются в виде готовых лекарственных препаратов (лиофилизированных порошков) во флаконах и из них в аптеках готовят растворы, порошки, мази и суппозитории.

Неизменность химического состава, физического состояния и фармакологического действия антибиотиков должны сохраняться как при приготовлении лекарственных форм, так и во время их хранения и применения больными. Поэтому провизор-технолог в практической деятельности выбирает оптимальную технологию той или иной лекарственной формы с антибиотиками с учетом их особенностей, к которым относятся: невысокая стабильность, взаимодействие со многими вспомогательными веществами, плохая растворимость, термолабильность, чувствительность к ферментам микроорганизмов.

Активность многих антибиотиков выражается в единицах действия, поэтому не меньшее значение имеет овладение приемами расчета антибиотика, как в граммах, так и в единицах действия.

Навыки практической деятельности по приготовлению лекарств с антибиотиками помогут правильно оценить качество данных лекарственных форм и провести их биофармацевтическую и фармакологическую оценку.

2. ЦЕЛЬ

Научиться готовить лекарственные формы с антибиотиками и оценивать их качество на основании теоретических положений, свойств антибиотиков и применяемых вспомогательных веществ.

Знать:

– требования нормативных документов по приготовлению, оценке качества, хранению, оформлению и отпуску лекарственных форм с антибиотиками из аптек;

– основные свойства антибиотиков и влияние различных факторов на их химическую устойчивость.

Уметь:

– проводить мероприятия по созданию асептических условий приготовления лекарственных форм с антибиотиками;

– делать расчеты количеств антибиотиков с учетом активности в ЕД и вспомогательных веществ;

– готовить лекарственные формы с антибиотиками, основываясь на знании их свойств и технологии приготовления лекарственных форм;

– оценивать качество лекарственных форм с антибиотиками;

– упаковывать и оформлять лекарственную форму к отпуску.

3. ЛИТЕРАТУРА:

1. Государственная фармакопея РФ / Э.А. Бабаян [и др.]. – 11 - е изд. – М. : Медицина, 1989. - Вып. I. - 336 с.
2. Муравьев И. А. Технология лекарств : учеб. : в 2 - х т. / И.А. Муравьев. – М. : Медицина, 1988.
3. Кондратьева. Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т. С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон. – М. : Медицина, 1986. – 288 с.
4. Синев Д.Н. Технология и анализ лекарств / Д.Н. Синев, И.Я. Гуревич. – Л., 1989. - С. 38 – 47.
5. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, С.А. Валевко, Г.В. Михайлова. – М. : Академия, 2006 – 592 с.
6. Краснюк И.И. Практикум по технологии лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, О.Н. Григорьева. – М. : Академия, 2007 – 432 с.

4. ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

4.1. Контрольные вопросы

1. Правила приготовления лекарственных форм с антибиотиками.
2. Номенклатура антибиотиков, наиболее часто используемых в лекарственных формах, приготавливаемых в аптеках.
3. Номенклатура лекарственных форм, включающих антибиотики. Технология порошков, особенности приготовления растворов, мазей, суппозиториев.
4. Расчеты количества антибиотика с учетом активности в ЕД и вспомогательных веществ.
5. Оценка качества лекарственных форм с антибиотиками.

6. Упаковка, оформление к отпуску, условия и сроки

4.2. Задания для выяснения исходного уровня знаний.

1. При приготовлении рецептурной прописи, в которой выписан раствор бензилпенициллина 100000 ЕД на изотоническом растворе натрия хлорида студент растворил в растворе натрия хлорида антибиотик, простерилизовал и оформил к отпуску. Оцените действия студента.
2. При приготовлении глазных капель с бензилпенициллина натриевой солью, которой выписано 200000 ЕД, студент отвесил 0,2 г препарата и растворил его в 10 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Правильно ли поступил студент?
3. При приготовлении глазной мази, в которой выписано основание стрептомицина 200000 ЕД, студент отвесил 0,25 г . препарата и ввел в основу по типу суспензии. Правильно ли поступил студент?
4. Студент в 10 мл дистиллированной воды растворил 0,03 г левомицетина и 0,2 г борной кислоты при нагревании, профильтровал через бумажный фильтр в отпускной флакон и простерилизовал. Флакон оформил этикеткой «Глазные капли». Оцените действия студента.
5. При приготовлении присыпки, содержащей стрептомицина сульфат, стрептоцид и тальк, студент в ступке растер стрептоцид, добавил стрептомицина сульфат и тальк, смешал и простерилизовал при 180° 30 минут. Правильно ли постулил студент?
6. При получении линимента, содержащего стрептомицина сульфат 100000 ЕД и касторовое масло 20,0, студент растер препарат с 10,0 касторового масла, разбавил полученную пульпу оставшимся маслом, перемешал и упаковал. Правильно ли поступил студент?
7. При приготовлении мази с бензилпенициллина натриевой солью на ланолин-вазелиновой основе студент растворил препарат в нескольких каплях стерильной дистиллированной воды и по частям добавил стерильный сплав ланолина и вазелина. Оцените действия студента. ,
8. Студент готовил глазные капли левомицетина 0,25% – 100 мл. В асептических условиях в стерильной дистиллированной воде студент растворил 0,25 г левомицетина, профильтровал через стерильный бумажный фильтр во флакон «под обкатку» и простерилизовал при 120° 8 мин. Оцените действия студента.
9. Студент готовил присыпку составом: бензилпенициллина натриевой соли 200000 ЕД, сульфадимезина 3,0. Студент смешал 0,13 г антибиотика в ступке с 3,0 г сульфадимезина, растер и упаковал. В чем ошибка студента?
10. Глазные капли с бензилпенициллином хранились в аптеке 3 дня. Провизор-технолог отпустил их больному. Правильно ли он поступил?
11. При приготовлении раствора полимиксина сульфата 1000000 ЕД в изотоническом растворе натрия хлорида 100 мл студент отвесил 0,9 г натрия хлорида, растворил его в стерильной воде очищенной, про-

фильтровал через стерильный бумажный фильтр и растворил в полученном растворе антибиотик. Оцените действия студента.

12. Студент при приготовлении присыпки, в состав которой входили бензилпенициллина натриевая соль 500000 ЕД и стрептоцид 5,0, отвесил 0,5 г антибиотика и 5,0 стрептоцида, приготовил порошок, отпустил в стерильной склянке. Оцените действия студента.
13. При приготовлении мази бензилпенициллина с активностью 500000 ЕД в 10,0 г основы (основа врачом не указана), студент использовал в качестве мазевой основы стерильный вазелин. В чем ошибка студента?
14. Студент в стерильную подставку поместил 0,13 г бензилпенициллина натриевой соли и долил 100 мл стерильного изотонического раствора, профильтровал через стерильный бумажный фильтр и оформил к отпуску. Правильно ли поступил студент?
15. При приготовлении свечей с левомицетином студент к препарату частями добавил измельченное масло какао, уминал и из массы формировал свечи и упаковал к отпуску. Нарушил ли он правила технологии?

5. САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ВНЕАУДИТОРНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ ПО ПОДГОТОВКЕ К ЗАНЯТИЮ.

5.1.Изучить учебный материал по теме занятия, приведенный в данном пособии и рекомендуемой литературе.

5.2. В дневнике описать по форме рецепты, заданные преподавателем. Правильность выполнения задания № 2 сравнить с эталоном ответа к рецептурной прописи № 1.

1. Возьми: Бензилпенициллина натриевой соли 150000 ЕД
Раствора натрия хлорида изотонического 100 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
Для промывания ран.

Recipe: Benzylpenicillini-natrii 150 000 ED
Solutionis Natrii chloridi isotonicae 100 ml
Misce. Da. Signa. Для промывания ран.

1.2. Свойства ингредиентов.

Benzylpenicillinum-natrii – белый мелкокристаллический порошок, без запаха, горького вкуса. Очень легко растворим в воде. Устойчив к действию солнечного света (ГФ X, ст. 95).

Natrii chloridum – белые кубические кристаллы или кристаллический порошок соленого вкуса. Растворим в 3 ч. воды (ГФ X, ст. 426).

Aquae pro injectionibus – бесцветная прозрачная жидкость, не должна содержать пирогенных веществ (ГФ X, ст. 74).

1.3. Ингредиенты совместимы.

1.4. Характеристика лекарственной формы.

Прописана жидкая лекарственная форма для наружного применения, истинный раствор антибиотика.

1.5. Проверка доз веществ списков А и Б и нормы одноразового отпуска.

Проверка доз в лекарственных формах для наружного применения не проводится.

Примечание: 100000 ЕД соответствуют 0,06 г.

1.6. Паспорт письменного контроля

Лицевая сторона		Оборотная сторона
Дата	№ рецепта	Бензилпенициллина натрия
Aquae pro		$\frac{150000 \times 0,06}{100000} = 0,09$
injectionibus 100 ml		
Natrii chloridi 0,9		Натрия хлорида 0,9
Benzylpenicillini-natrii 0,09		Воды очищенной 100 мл
Объем 100 мл		
Приготовил: подпись		
Проверил: подпись		
Отпустил: подпись		

1.7. Технология лекарственной формы с теоретическим обоснованием.

В рецепте прописан раствор антибиотика, требующий асептических условий приготовления лекарственной формы.

Готовят 100 мл изотонического раствора натрия хлорида по общим правилам приготовления стерильных растворов. Стерилизуют при 120° 8 минут.

В простерилизованном и охлажденном изотоническом растворе натрия хлорида растворяют 0,09 г бензилпенициллина натриевой соли.

В асептических условиях вскрывают склянку с раствором натрия хлорида, всыпают туда антибиотик и перемешивают до полного растворения.

1.8. Упаковка и оформление.

Флакон бесцветного стекла с притертой пробкой укупоривают под обвязку. Оформляют этикетками «Наружное», «Хранить в прохладном, защищенном от света месте» и дополнительной «Приготовлено асептически».

1.9. Оценка качества.

Анализ документации. Имеющийся рецепт, паспорт письменного контроля и номер лекарственной формы соответствуют. Ингредиенты совместимы, расчеты сделаны верно.

Правильность упаковки и оформления. Объем флакона соответствует объему лекарственной формы. Лекарственная форма укупорена плотно. Оформление соответствует МУ МЗ РФ «Об утверждении единых правил оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях)» от 24.07.97.

Органолептический контроль. Бесцветная прозрачная жидкость, без механических включений.

Объем лекарственной формы 100,0 (±3,0) мл соответствует нормам допустимых отклонений (±3%) по Приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97.

Рецепты для выполнения самостоятельного задания

1. Возьми:
Бензилпенициллина натриевой соли 200000 ЕД
Раствора натрия хлорида 0,9% – 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли в оба глаза 4 раза в день.

2. Возьми:
Бензилпенициллина натриевой соли 500000 ЕД
Раствора натрия хлорида 0,9% – 50 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
Примочка.

3. Возьми:
Бензилпенициллина натрия 200000 ЕД
Ланолина 1,0
Вазелина 4,0
Смешай. Дай. Обозначь.
Закладывать за веко.

4. Возьми:
Бензилпенициллина натрия 150000 ЕД
Стрептоцида 0,5
Ланолина
Вазелина по 2,5
Смешай. Дай. Обозначь.
Закладывать за веко.

5. Возьми:
Стрептомицина сульфата 200000 ЕД
Раствора эфедрина гидрохлорида 2% – 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 3 капли в нос 2 раза в день.

6. Возьми:
Стрептомицина сульфата 100000 ЕД
Раствора адреналина гидрохлорида 0,1% – 1,0 мл
Воды очищенной 5 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли в нос 3 раза в день.

7. Возьми:
Стрептомицина сульфата 150000 ЕД
Масла касторового 20,0
Смешай. Дай. Обозначь.
Для смазывания ран.

8. Возьми: Левомицетина 0,3
Цинковой мази 10,0
Смешай. Дай. Обозначь.
Смазывать кожу.

9. Возьми: Левомицетина 0,3
Раствора борной кислоты 2% – 100 мл.
Смешай. Дай. Обозначь.
Примочка для глаз.

10.Возьми: Левомицетина 1,0
Цинка окиси 5,0
Талька 10,0
Смешай. Дай. Обозначь.
Присыпка.

11.Возьми: Левомицетина 1,0
Кислоты борной 2,0
Талька 4,0
Смешай. Дай. Обозначь.
Присыпка.

12. Возьми:
Бензилпенициллина натриевой соли 500000 ЕД
Стрептоцида 5,0 Смешай.
Дай. Обозначь. Присыпка.

6. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

При решении ситуационных задач выявите отклонения от требований ГФ, покажите пути устранения отмеченных нарушений, предложите оптимальный вариант приготовления.

1. Возьми: Бензилпенициллина натриевой соли 500000 ЕД
Стрептоцида 5,0
Смешай. Дай. Обозначь. Присыпка.

Студент растер в ступке часть прописанного количества стрептоцида, добавил 0,5 г антибиотика, все смешал, постепенно добавляя оставшееся количество стрептоцида и растер до получения однородного порошка. Отпустил в стерильной банке с навинчивающейся крышкой с этикеткой «Наружное».

Решение: Данная лекарственная форма приготовлена неудовлетворительно.

Все лекарственные формы с антибиотиками готовят в асептических условиях, кроме того, студент неправильно рассчитал количество антибиотика. Так как 100000 ЕД активности соответствует 0,065 г бензилпенициллина натрия, то 500000 ЕД соответствует 0,32 г. Соотношение ингредиентов не превышает 1:20, поэтому порошки нужно смешивать в полном их количестве.

В асептических условиях в стерильной ступке измельчают 5,0 г стрептоцида, предварительно простерилизованного сухим жаром при 150°С 60 минут, в присутствии 25 кап. спирта, добавляют 0,32 г антибиотика, тщательно перемешивают оба ингредиента, просеивают через капроновое сито. Приготовленный порошок помещают в стерильную широкогорлую банку с навинчиваемой крышкой. Оформляют этикеткой «Наружное», «Приготовлено асептически» и предупредительной надписью «Хранить в прохладном месте».

2. Возьми: Бензилпенициллина натрия 100000 ЕД
Изотонического раствора натрия хлорида 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли в оба глаза 4 раза в день.

Студент в асептических условиях в 5 мл стерильного раствора натрия хлорида 0,9% растворил 0,1 г бензилпенициллина натрия, профильтровал через стерильный фильтр в отпускной флакон, который промыл оставшимися 5 мл изотонического раствора натрия хлорида, укупорил «под обкатку». Оформил этикеткой «Глазные капли», «Хранить в прохладном месте».

3. Возьми: Стрептомицина сульфата 200000 ЕД
Изотонического натрия хлорида 100 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
Для повязок.

Студент в асептических условиях приготовил 100 мл изотонического раствора натрия хлорида (0,9 г натрия хлорида в 100 мл воды очищенной). В полученном растворе растворил 0,25 г стрептомицина сульфата, профильтровал через стерильный фильтр, укупорил «под обкатку» и простерилизовал при 120°С в течение 8 минут. Оформил этикеткой «Наружное».

4. Возьми: Стрептомицина 200000 ЕД
Ланолина безводного 1,0
Вазелина 9,0
Смешай. Дай. Обозначь.
Закладывать за веко 2
раза в день.

Студент в асептических условиях отвесил 0,2 г стрептомицина основания, растворил его в нескольких каплях стерильной воды для инъекций, в стерильной ступке к полученному раствору добавил стерильный ланолин и вазелин, тщательно перемешал, упаковал мазь в стерильную баночку и оформил этикеткой «Глазная мазь», «Хранить в прохладном месте».

5. Возьми: Стрептомицина сульфата 100000 ЕД
Стрептоцида
Талька по 2,5
Смешай. Дай. Обозначь. Присыпка.

Студент в стерильную ступку отвесил 2,5 г стрептоцида, тщательно растер, добавил 0,12 г стрептомицина, смешал и частями при перемешивании добавил 2,5 г талька, упаковал в стерильную баночку, простерилизовал при 180°С 30 минут и оформил этикеткой «Наружное».

6. Возьми: Стрептомицина сульфата 200000 ЕД
Масла касторового 20,0
Смешай. Дай. Обозначь.
Для смазывания ран.

Студент в асептических условиях в отпускной флакон отвесил 20,0 стерильного касторового масла, добавил 0,25 г стрептомицина сульфата, взболтал. Оформил этикеткой «Наружное», «Хранить в прохладном месте».

7. Возьми: Раствора левомицетина 0,25% – 100 мл
Дай. Обозначь.
По 2 капли в оба глаза 3 раза в день.

Студент в асептических условиях в стерильной подставке в 100 мл теплой воды для инъекций растворил 0,25 г левомицетина, профильтровал через стерильный бумажный фильтр во флакон «под обкатку», простерилизовал при 120°С 8 минут. Оформил этикеткой «Глазные капли», «Хранить в прохладном месте».

8. Возьми: Бензилпенициллина натриевой соли 200000 ЕД
Сульфадимезина 3,0
Смешай. Дай. Обозначь. Присыпка.

Студент в стерильной ступке растер 3,0 сульфадимезина, добавил 0,13 г антибиотика, тщательно перемешал, упаковал в стерильную баночку и оформил этикеткой «Наружное».

9. Возьми: Полимиксина М сульфата 1000000 ЕД
Раствора натрия хлорида изотонического 100 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Примочка.

Студент отвесил 0,9 г натрия хлорида, растворил в 100 мл воды для инъекций, профильтровал через стерильный бумажный фильтр и растворил в полученном растворе 1,0 полимиксина, упаковал и оформил этикеткой «Наружное».

10. Возьми: Бензилпенициллина натриевой соли 500000 ЕД
Стрептоцида 5,0
Смешай. Дай. Обозначь. Присыпка.

Студент в асептических условиях в стерильной ступке измельчил 5,0 г стрептоцида, предварительно простерилизован-ного при 180°С 30 минут, тщательно растер, добавил 0,5 г бензилпенициллина, смешал, упаковал в стерильную баночку с широким горлышком. Оформил этикеткой «Наружное», «Хранить в прохладном месте».

11. Возьми: Мази бензилпенициллина натриевой соли 500000 ЕД – 10,0
Дай. Обозначь. Закладывать за веко
2 раза в день.

Студент в асептических условиях в стерильной ступке растер 0,3 г антибиотика с несколькими каплями стерильного вазелинового масла, добавил глазной основы, тщательно перемешал, упаковал мазь и оформил этикеткой «Глазная мазь», «Хранить в прохладном месте».

12. Возьми: Раствора левомицетина 0,25% – 10 мл
Кислоты борной 0,2
Смешай. Дай. Обозначь.
По 2 капли 4 раза в
день в оба глаза.

Студент в стерильной подставке в 10 мл 0,25% раствора левомицетина растворил 0,2 г борной кислоты, профильтровал через стерильный бумажный фильтр в отпускной флакон «под обкатку» и простерилизовал при 120°С 8 минут. Оформил этикеткой «Глазные капли».

13. Возьми: Бензилпенициллина натриевой соли 100000 ЕД
Масла вазелинового 1,0
Ланолина безводного 1,0
Вазелина 8,0
Смешай. Дай. Обозначь.
Закладывать за нижнее
веко 2 раза в день.

Студент измельчил 0,05 г антибиотика с 1,0 вазелинового масла, затем пульпу смешал с основой, состоящей из 1,0 ланолина и 8,0 вазелина. Оформил мазь к отпуску этикеткой «Глазная мазь».

14. Возьми: Раствора канамицина сульфата 1% – 10 мл
Дай. Обозначь.
По 2 капли в нос 4 раза в день.

Студент отмерил в подставку 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида, растворил в асептических условиях 0,1 г антибиотика, профильтровал через стерильный бумажный фильтр в отпускной флакон, укупорил «под обкатку».

7. ПЛАН РАБОТЫ НА ПРЕДСТОЯЩЕМ ЗАНЯТИИ

Самостоятельная работа студентов по заданию преподавателя:

1. Выполнение тестовых заданий.
2. Решение ситуационных задач.
3. Практическая работа по рецепту:

3.1. По предложенному преподавателем рецепту приготовить лекарственную форму.
3.2. Оформить паспорт письменного контроля, оценить качество приготовленной лекарственной формы.
3.3. Оформить лекарственную форму к отпуску и сдать преподавателю.

16. ДЕТСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Лекарственная терапия взрослых и детей имеет существенные различия. Детский организм отличается от взрослого рядом анатомо-физиологических особенностей, характерных для каждого возраста и позволяющих рассматривать каждый этап в жизни ребенка как несколько иной тип организма.

У новорожденных детей не все системы организма достаточно развиты. Суточный обмен внеклеточной жидкости у грудного ребенка составляет 50%, в то время как у взрослого 14%. Организм новорожденного содержит большее количество воды, кровь совершает полный оборот почти в 2 раза быстрее, чем у взрослого человека, имеются различия в гидратации тканей. Кислотность желудочного сока новорожденного в несколько раз выше, чем у взрослого. Метаболизм лекарственных веществ также отличается от такового у взрослых, как в качественном, так и в количественном отношении. Печень новорожденного извлекает меньше веществ из кровяного русла, причем отмечается более низкая активность окисляющих ферментов. Метаболиты веществ также необычны. У новорожденного уровень клубочковой фильтрации ниже, чем у взрослых, поэтому большинство лекарственных веществ, выводимых с помощью фильтрации в клубочках, исчезает из организма значительно медленнее. Эффект возраста среди прочих физиологических факторов весьма существенно сказывается на фармакокинетике лекарственных средств. Для каждого периода онтогенеза характерны особое течение метаболических процессов в различных тканях и разная реактивность в отношении применяемых лекарственных препаратов. Кроме того, организм новорожденного в первое время жизни оказывается не полностью сформированным, в результате чего очень чувствителен к микроорганизмам, которые могут находиться и в лекарственных препаратах. Микробная контаминация лекарственных форм делает их чрезвычайно опасными для детского организма в отношении развития инфекции. Также возможна пирогенная реакция организма в ответ на введение лекарственных средств, обсемененных микроорганизмами, микроорганизмы могут изменить физические, химические и органолептические свойства лекарственного препарата, в частности, может происходить изменение лекарственного вещества, содержащегося в препарате, а иногда и превращение его в токсический продукт.

Все это весьма опасно для организма новорожденного, защитная реакция которого значительно ниже, чем у взрослого, т.к. некоторые системы организма заканчивают свое развитие в постнатальном периоде.

Подтверждением всей значимости микробной контаминации являются документы Минздрава РФ, в которых определено: *все лекарственные формы для новорожденных и жидкие лекарственные формы для детей до 1 года должны быть стерильными или изготовляемыми в асептических условиях*.

Технология лекарственных форм для новорожденных и детей до 1 года подчиняется общим правилам приготовления различных лекарствен-

ных форм. Наиболее распространенными являются жидкие лекарственные формы, что объясняется как биофармацевтическими аспектами (равномерность и скорость всасывания), так и удобством, безболезненностью и безопасностью применения. Применяют широко растворы, настои, отвары, эмульсии, суспензии. Применение эмульсий и суспензий позволяет маскировать вкус, запах лекарств, снижать раздражающее действие некоторых лекарственных веществ. Жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного применения представляют большую опасность в отношении микробной контаминации. Стерильность является существенным фактором, обеспечивающим качество лекарственных средств. Однако, в настоящее время только для 50% прописей этой группы разработаны режимы стерилизации.

В Методических указаниях по изготовлению, хранению, использованию и контролю качества лекарственных средств для новорожденных детей в аптеках и лечебно-профилактических учреждениях, утвержденных Минздравом РФ от 14.11.88 г, предложен единый подход к технологии растворов для внутреннего применения 26 – ти наименований. Все предлагаемые растворы для новорожденных и детей до 1 года изготовляются в асептических условиях массообъёмным методом, без добавления стабилизаторов и консервантов на воде очищенной или апирогенной. Весьма важным в технологии жидких лекарственных форм для этой группы детей является требование фасовки растворов по 10 – 20 мл. Растворы во флаконах стерилизуют при температуре 120 ± 2°С в течение 8 минут. Растворы во флаконах, герметично укупоренных «под обкатку», хранят от 5 до 30 дней в соответствии с установленным сроком годности.

Приказ МЗ РФ № 214 от 16.07.97 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках». (Приложение 3, п. 2.) лекарственные средства для новорожденных детей рекомендует растворы для внутреннего употребления изготавливать на воде очищенной, без стабилизаторов. Растворы глюкозы 5%. 10% и 25% концентрации готовят без стабилизатора, стерилизуют при 120°С в течение 8 минут; раствор глюкозы 5% - 100 мл, в состав которого входит 1.0 кислоты аскорбиновой, готовят без стабилизатора на свежепрокипяченной воде, стерилизуют при 100°С в течение 30 минут. Раствор димедрола 0.02% стерилизуют при 120°С в течение 8 минут, его следует использовать только в концентрации 0,02% в фасовке по 10 мл. В условиях родильного дома следует воздерживаться от применения растворов димедрола, учитывая его седативное действие, угнетающее влияние на ЦНС и возможность развития интоксикации. Раствор кислоты аскорбиновой 1% концентрации стерилизуют при 100°С в течение 30 минут, готовят на свежепрокипяченной воде. При фасовке флаконы заполняют доверху. Раствор кальция хлорида 3% стерилизуют при 120°С в течение 8 минут, целесообразно использовать для изготовления растворов кальция хлорида его 10 – 50% концентрат. Раствор кислоты хлористоводородной 1% - стерилизуют 8 минут при 120°С, при приготовлении используют разведенную кислоту хлористоводородную (8,2 – 8,4%), принимая ее за 100%. Масла для наружного применения стерилизуют в флаконах для

кровезаменителей вместимостью 50 мл, укупоренных резиновыми пробками «под обкатку», режим стерилизации 180°С 30 мин.

Раствор колларгола 2% концентрации готовят в асептических условиях на стерильной очищенной воде.

Порошки для внутреннего применения готовят в асептических условиях в соответствии с требованиями Фармакопеи. Для наружного применения присыпку ксероформа стерилизуют в открытом флаконе. Укупоривают флаконы после стерилизации обработанными резиновыми пробками «под обкатку» в асептических условиях.

Присыпки готовят путем измельчения порошков с последующей их стерилизацией. Для приготовления присыпок с термостабильными веществами (цинка оксид, тальк, глина белая и др.) их стерилизуют. Термолабильные вещества добавляют асептически. Флаконы с присыпкой ксероформа по 10,0 г стерилизуют в воздушных стерилизаторах в открытых биксах, затем в асептических условиях укупоривают стерильными пробками и хранят в течение 15 суток.

Мази. При приготовлении мазей для детей, если нет других указаний в рецепте, используют стерильную глазную основу, состоящую из смеси 10 частей ланолина безводного и 90 частей вазелина сорта «для глазных мазей». Например, мази с танином 1% и 5 % готовят в асептических условиях, растворяя танин в минимальном количестве воды стерильной и смешивая со стерильной глазной основой.

Суппозитории. В качестве основы для приготовления детских суппозиториев обычно применяют те же вспомогательные вещества, что и для взрослых: природные и нейтральные полусинтетические и синтетические жировые основы. Полиэтиленоксидные и желатино-глицериновые основы вследствие их прижигающего действия (поглощают влагу слизистой оболочки прямой кишки, сушат и вызывают перемещение жидкости из тканей в просвет кишки) применять не рекомендуется.

Растворы для инъекций. Приготовление растворов для инъекций для новорожденных детей осуществляется в соответствии с требованиями ГФ РФ, а также действующими приказами и инструкциями МЗ РФ.

Контроль качества лекарств. Все лекарственные формы, приготавливаемые для детей, особенно для новорожденных, подвергаются полному химическому контролю.

При отсутствии в штате аптеки провизора-аналитика заведующий аптекой обязан обеспечить проведение полного химического контроля всех жидких лекарственных форм для внутреннего употребления, предназначенных для новорожденных детей. При отсутствии методик количественного анализа они должны быть проверены качественным анализом. Как исключение допускается приготовление сложных по составу, не имеющих методик качественного и количественного анализа лекарственных форм, для новорожденных в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога «под наблюдением».

При контроле лекарственных форм для детей особое внимание обращают на применяемые в глазной практике лекарственные формы, со-

держащие наркотические и ядовитые вещества, а также растворы для лечебных клизм. При отпуске лекарств для детей обращают внимание родителей на время и особенности их приема, а также условия хранения.

Лабораторная работа№ 6

Тема: Детские лекарственные формы

1. ЗНАЧИМОСТЬ ИЗУЧАЕМОЙ ТЕМЫ

Лекарственные формы для детей имеют определенную специфику по сравнению с лекарственными препаратами, выпускаемыми для взрослых. Это обусловлено анатомо-физиологическими особенностями детского организма, лабильностью психосоматического статуса. Многие фармакокинетические параметры у детей значительно снижены, что может оказать влияние на побочные эффекты лекарств и их токсичность. Организм ребенка характеризуется недоразвитием (и даже отсутствием) ряда ферментных систем, играющих важную роль в биотрансформации многих лекарственных веществ. Одна из особенностей детских лекарственных форм – способ их введения. Поэтому знание анатомо-физиологических особенностей детского организма и вытекающих отсюда требований к лекарственным формам для детей, условий их изготовления, оценки качества и оформление к отпуску является необходимым для практической деятельности провизора.

2. ЦЕЛЬ

На основе знаний теоретических положений приготовления жидких, твердых, мягких лекарственных форм уметь обосновать технологию лекарств для новорожденных и детей, лекарств с антибиотиками с учетом их анатомо-физиологических особенностей и требований, предъявляемых к лекарствам для новорожденных и детей до 3 лет.

Знать:

– требования нормативной документации по приготовлению и оценке качества лекарственных форм для новорожденных и детей до 3 лет.

Уметь:

– пользоваться справочной литературой для выявления сведений об изготовляемых лекарственных формах и входящих в их состав лекарственных и вспомогательных веществах;
– проверять совместимость ингредиентов прописи;
– проверять дозы ядовитых и сильнодействующих веществ;
– обеспечивать асептические условия изготовления лекарственных форм для детей до одного года;

– делать расчеты, составлять паспорт письменного контроля изготавливаемых лекарственных форм;
– осуществлять основные технологические операции по приготовлению лекарственных форм (отвешивание, отмеривание, растворение, измельчение, смешивание, дозирование и др.);
– проводить стерилизацию лекарственных форм с учетом свойств входящих ингредиентов.

3. ЛИТЕРАТУРА:

1. Государственная фармакопея РФ / под. Ред. М.Д. Машковского. – 10 – е изд. – М. : Медицина, 1968. – 1079 с.
2. Возрастные лекарства. Научный обзор под редакцией чл.-кор. АМН РФ, проф. А. И. Тенцовой, М. 1983 с. 4 – 12.
3. Маркова И.В.Педиатрическая фармакология / И.В. Маркова, В.И. Калиничева. – Л. : Медицина, 1980. с. 7 – 11.
4. Чекман И.С. Фармакотерапия в педиатрии / И.С. Чекман. – Киев. Здоровье, 1981 с. 324 – 335.
5. Тенцова А. И. / Жидкие лекарственные формы для детей. А. И. Тенцова, Г. С. Киселева. Сборник научных трудов ДАНИИ. Т. П. М., 1971, с. 40 – 46.
6. Будукова Л. А. / Лекарственные формы для новорожденных и детей до 1 года и пути повышения их качества. Л. А. Будукова, Т. С. Кондратьева. – Фармация – 1987, № 2 с. 12 – 16.
7. Методические рекомендации по приготовлению, анализу и использованию лекарственных препаратов. Выпуск 5 за 1989 г. Всесоюзный центр научно-фармацевтической информации, М. 1989, с. 4 – 11.
8. Муравьев И. А. Технология лекарств : учеб. : в 2 – х т. / И.А. Муравьев. – М. : Медицина, 1988.
9. Кондратьева. Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т. С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон. – М. : Медицина, 1986. – 288 с.
10. Синев Д.Н. Справочное пособие по аптечной технологии лекарств / Д.Н Синев, Л.Т. Марченко, Т.Д. Синева.- 2 – е изд. – СПб. : СПХФА ; Невский Диалект, 2001. – 316 с.
11. Краснюк И.И. Практикум по технологии лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, О.Н. Григорьева. – М. : Академия, 2007 – 432 с.
12. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, С.А. Валевко, Г.В. Михайлова. – М. : Академия, 2006 – 592 с.
13. Грецкий В. М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств / В. М. Грецкий, В. С. Хоменок. – М., 2002. – С. 301.

14. Тихонов А.И. Технология лекарств : учеб., пер. с укр. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных ; под ред. А.И. Тихонова. – Харьков : НФАУ ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.
15. Молдавер Б.Л. Асептически приготовляемые лекарственные формы: Текст лекций. – СПб.: СПб. ХФИ. 1993. – 53 с.

4. ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

4.1. Контрольные вопросы

1. Анатомо-физиологические особенности детского организма.
2. Требования, предъявляемые к детским лекарственным формам.
3. Значение вкуса, вида, запаха лекарств, применяемых в педиатрии.
4. Вспомогательные вещества, применяемые для приготовления детских лекарств, их краткая характеристика.
5. Особенности изготовления лекарств для новорожденных и детей в возрасте до 1 года.
6. Документы МЗ РФ регламентирующие технологию изготовления лекарств для детей: требования приказов МЗ РФ № 1026 от 19.10.82, МЗ РСФСР № 680-ДСП от 24.11.82, методического письма ГАПУ МЗ РСФСР №.42 т 24.05.84 к условиям изготовления, контроля качества, оформления и порядка отпуска лекарств для новорожденных и детей до 1 года.
7. Упаковка лекарств для детей.

4.Задания для выяснения исходного уровня знаний

1. При изготовлении 100 мл 5% раствора кальция хлорида студент растворил в 100 мл воды очищенной 5 г вещества, процедил в склянку для отпуска. Правильно ли приготовлен раствор?
2. Для приготовления настоя алтейного корня по прописи: из 4,0 – 200 мл студент отвесил 4,0 сырья на весах Мора, залил 200 мл воды очищенной комнатной температуры и поставил настаиваться в инфундирный аппарат. Правильно ли он приготовил настой?
3. Для приготовления 100 мл настоя листьев толокнянки студент взял 2,0 листьев толокнянки с размером частиц не более 5 мм, залил 102,8 мл дистиллированной воды комнатной температуры, поставил настаиваться в инфундирном аппарате на 15 минут, охладил при комнатной температуре в течение 45 минут и процедил. Дайте оценку его действиям.
4. Студент в очищенной воде растворил натрия бензоат, натрия гидрокарбонат, нашатырно-анисовые капли, процедил в склянку для отпуска, отмерил и добавил пертуссин и оформил лекарство к отпуску. Нарушил ли студент правила технологии?
5. Для приготовления сложных порошков, в состав которых входят: фенобарбитала 0,1, кальция глюконата 2,0, глюкозы 2,0 студент выбрал ступку № 2. Правильно ли он сделал выбор?

6. Измельчение порошков, в состав которых входят в равном количестве стрептоцид, анальгин, фенацетин, студент начал с фенацетина. Выполнил ли студент правила изготовления сложных порошков?
7. При изготовлении глазной мази по прописи: мази ксероформной 0,5% – 10,0 студент в боксе в стерильной ступке тщательно растирает 0,05 ксероформа с частью расплавленной основы, состоящей из 1 г ланолина и 9 г вазелина. Дайте оценку технологии глазной мази.
8. При изготовлении сложных порошков, в состав которых входят фенацетин и глюкоза поровну, студент измельчил их в ступке в порядке прописывания. Правильно ли он сделал?
9. Студент при изготовлении мази измельчил цинка оксид и этакридина лактат с частью расплавленной основы, после чего добавил частями остальное количество вазелина и ланолина, перемешал. Учтены ли при изготовлении мази физико-химические свойства лекарственных веществ?
10. При изготовлении мази норсульфазола 5% студент начал диспергирование норсульфазола приблизительно с равным количеством подходящей к основе жидкости. После чего добавил по частям вазелин. Оцените правильность его действий.
11. Растворы папаверина гидрохлорида 2% для инъекций, приготовленные во флаконах «под обкатку», хранились в аптеке в течение 10 дней. Возможно ли применение этих растворов?
12. Возьми: Раствора гексаметилентетрамина 40% – 10 мл
    Простерилизуй!
    Дай таких доз № 5.
    Обозначь. Внутривенно.

    Студент растворил 20,0 гексаметилентетрамина в 50 мл воды, профильтровал и простерилизовал при 120°С в течение 8 минут. Дайте критическую оценку способу приготовления.
13. Приготовленный в соответствии со статьей 468 ГФ X РФ 0,5% раствор новокаина для инъекций (400 мл) простерилизован текучим паром в течение 30 минут через 3 часа после приготовления. Каково ваше мнение по этому поводу?
14. При изготовлении глазных капель 1% раствора пилокарпина гидрохлорида (10 мл) студент растворил в 10 мл дистиллированной воды 0,1 г пилокарпина, профильтровал раствор через предварительно промытый фильтр, укупорил «под обкатку» и простерилизовал при 100°С 30 минут. Правильно ли он приготовил глазные капли?
15. Студент приготовил лекарственную форму: раствор натрия хлорида изотонический 400 мл, растворив 5,4 г натрия хлорида в 400 мл дистиллированной воды. Простерилизовал при 100°С 8 мин. В чем ошибка студента?

5. САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ВНЕАУДИТОРНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ ПО ПОДГОТОВКЕ К ЗАНЯТИЮ.

5.1.Изучить учебный материал по теме занятия, приведенный в данном пособии и рекомендуемой литературе.

5.2. В дневнике описать по форме рецепты, заданные преподавателем. Правильность выполнения задания № 2 сравнить с эталоном ответа к рецептурной прописи № 1.

1. Возьми: Раствора глюкозы 10% – 200 мл
Кислоты глютаминовой 2,0
Смешай. Дай. Обозначь.
По 1 чайной ложке 3 раза в день
ребенку пятнадцати дней.

1.1. Recipe: Solutionis Glucosi 10% – 200 ml
Acidi glutaminici 2,0
Misce. Da. Signa:
По 1 чайной ложке 3 раза в день
ребенку пятнадцати дней.

1.2. Свойства ингредиентов

Glucosum – бесцветные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса. Растворим в 1,5 ч. воды (ГФ X, ст. 311).

Acidum glutaminicum – белый кристаллический порошок с едва ощутимым запахом, кислого вкуса. Мало растворим в воде, растворим в горячей воде (ГФ X, ст. 15).

1.3. Ингредиенты совместимы

1.4. Характеристика лекарственной формы. Жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой истинный раствор. Предназначена для новорожденного.

1.5. Проверка доз веществ списка А и Б и нормы одноразового отпуска

В рецепте прописаны вещества общего списка. Дозы не проверяют. Наркотических и приравненных к ним веществ в прописи нет. В рецепте прописано 200 мл раствора, тогда как по амбулаторным рецептам растворы внутреннего употребления для новорожденных детей отпускаются из аптек в объеме не более 100 мл. Следовательно, провизор-технолог должен дать указание о приготовлении 100 мл раствора.

1.6. Паспорт письменного контроля

Лицевая сторона	**Оборотная сторона**
30.01191 № рецепта	Глюкозы б/в 10,0
Aquae	Глюкозы с влажностью 10%
pro injectionibus 93,6 ml	$\frac{10\times100}{100-10}=11{,}11г$
Acidi glutaminici 1,0	Кислоты глютаминовой 1,0
Glucosi 11,11	Воды очищенной или
Объем 100	для инъекций 100 – (10х0,64)
Простерилизовано	= 93,6 мл.
Приготовил (подпись)	
Проверил (подпись)	
Отпустил (подпись)	

1.7. Технология лекарственной формы с теоретическим обоснованием

Прописан истинный раствор мало растворимого (кислота глютаминовая) и растворимого (глюкоза) в воде веществ, предназначенный для новорожденного.

Согласно приказу МЗ РФ № 1026 от 19.10.82 раствор для внутреннего применения должен быть стерильным. Растворы внутреннего употребления для новорожденных детей изготовляются в асептических условиях, массо-объемным способом на воде для инъекций без добавлений стабилизаторов и консервантов. (Методическое письмо ГАПУ МЗ РСФСР № 42 от 24.05.84.).

Приготовление водных растворов, как и других жидких лекарственных форм регламентируется «Инструкцией по приготовлению жидких лекарств массо-объемным методом» (приказ МЗ РФ № 308 от 21.10.97.). При расчете количества глюкозы учитывается влажность вещества. В данной прописи концентрация веществ более 3%, поэтому необходимо учитывать, что лекарственные вещества, взятые в таких количествах, вызовут изменение объема раствора, превышающее допустимые нормы отклонений (приказ МЗ РФ № 305 от 16.10.97.). Расчет количества воды ведут, используя КУО. Коэффициент увеличения объема для кислоты глютаминовой отсутствует, но ее прописано мало, поэтому увеличением объема при ее растворении можно пренебречь.

В асептических условиях (приказ МЗ РФ № 309 от 21.10.97.) в стерильную широкогорлую склянку (подставку) в первую очередь отмериваем 93,6 мл горячей свежеперегнанной очищенной воды или воды для инъекций и растворяют в соответствии с физико-химическими свойствами вначале кислоту глютаминовую, как малорастворимое вещество (легко растворима в горячей воде), а затем глюкозу (растворимое вещество) и фильтруют в стерильный флакон вместимостью 100 мл через стерильный фильтр с размером пор 10 – 16 мкм или стерильную фильтровальную бумагу и медицинскую вату.

Лекарственную форму для новорожденного до стерилизации проверяют на подлинность и чистоту и подвергают полному химическому контролю согласно приказу МЗ РФ № 214 от 16.07.97.

При отсутствии механических включений флакон укупоривают стерильной резиновой пробкой и металлическим колпачком «под обкатку» или стерильной стеклянной пробкой со шлифом (в последнем случае пробку обвязывают пергаментной бумагой). Проверяют качество укупорки. На обвязке надписывают простым карандашом состав и концентрацию раствора, фамилию приготовившего лекарственную форму.

Раствор стерилизуют насыщенным водяным паром под давлением 1,1 кгс/см (120°С) – 8 минут в соответствии с методическими рекомендациями ГФ XI (методическое письмо ГАПУ МЗ РСФСР № 42 от 24. 05.84).

1.8. Упаковка и оформление

После окончания стерилизации флакон оформляют этикеткой «Внутреннее», «Стерильно», «Детское», «Хранить в защищенном от света месте». На этикетке указаны № аптеки, номер рецепта, Ф.И.О. больного, способ применения, дата изготовления (число, месяц, год) и цена лекарства. На этикетке делается пометка: «После вскрытия раствор должен быть использован в течение 2 суток при условии хранения его в холодильнике» (приказ МЗ РФ № 308 от 21.10.97. и методическое письмо ГАПУ МЗ РСФСР № 42 от 24.05.84).

При отсутствии методов количественного анализа лекарственных форм, указанных в п. 8.5. приказа № 214 лекарственные формы должны быть проверены качественным анализом. Как исключение, изготовление лекарственных форм для новорожденных детей, сложных по составу, не имеющих методик качественного и количественного анализа, проводится в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога «под вежеедением».

1.9. Оценка качества

Анализ документации. Вещества в прописи совместимы; исправление объема лекарственной формы и расчеты сделаны правильно, паспорт письменного контроля выписан верно, в соответствии с технологией изготовления (приказ МЗ РФ № 214 от 16.07.97.).

Правильность упаковки и оформления. Лекарственный препарат снабжен этикеткой «Внутреннее» с указанием номера аптеки, номера рецепта, Ф.И.О. больного, способа применения, даты изготовления (число, месяц, год), цены лекарства, срока и условий хранения. Раствор отпускают в герметично укупоренном флаконе оранжевого стекла. Объем флакона соответствует объему лекарственной формы.

Органолептический контроль. Вкус сладковато-кислый, без запаха, прозрачного цвета.

Механические включения отсутствуют.

Объем лекарственной формы 100 ± 2 мл, что соответствует допустимым нормам отклонений (±3%) по приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97.

Рецепты для выполнения самостоятельного задания

1. Возьми:
Кофеина бензоата натрия 0,5
Натрия бромида 1,0
Воды для инъекций 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 чайной ложке 3 раза в день новорожденному.

2. Возьми:
Экстракта термопсиса 0,6 – 200 мл
Натрия бензоата Натрия гидрокарбоната по 4,0 Пертуссина 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 1 чайной ложке 3 – 4 раза в день. (Ребенку 2 месяца).

3. Возьми:
Раствора натрия бромида 1% – 100 мл
Дай. Обозначь.
По 1 чайной ложке 3 раза в день. (Ребенку 2 месяца).

4. Возьми:
Настоя алтейного корня из 3,0 – 100 мл
Натрия бензоата
Натрия гидрокарбоната по 2,0
Нашатырно-анисовых капель 2 мл
Пертуссина 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь.
По 1 чайной ложке 5 раз в день. (Ребенку 11 мес).

5. Возьми:
Раствора калия перманганата 5% – 100 мл
Дай. Обозначь. Для обработки пупка новорожденного.

6. Возьми:
Натрия тетрабората 10,0
Глицерина 50,0
Смешай. Дай. Обозначь. Для обработки слизистых.

7. Возьми:
Раствора фурациллина 1:5000 – 40 мл
Дай. Обозначь.
Для обработки новорожденных.

8. Возьми:
Раствора колларгола 2% – 10 мл
Дай. Обозначь. Капли для носа.
По 1 – 2 капли 3 раза в день.

9. Возьми:
Фенобарбитала 0,005
Глюкозы 0,3
Смешай, пусть будет порошок.
Дай таких доз № 20.
Обозначь. По 1 порошку на ночь новорожденному.

10. Возьми:
Дибазола 0,001
Глюкозы 0,2
Смешай, пусть будет порошок.
Дай таких доз № 20.
Обозначь. По 1 порошку 1 раз в день. (Ребенку 5 мес.).

11. Возьми:
Эуфиллина 0,01
Глюкозы 0,2
Смешай, пусть будет порошок.
Дай таких доз № 20.
Обозначь. По 1 порошку 2 – 3 раза в день.
(Ребенку 12 дней).

12. Возьми:
Кислоты аскорбиновой 0,1
Глюкозы 0,2
Смешай, пусть будет порошок.
Дай таких доз № 15.
Обозначь. По 1 порошку 3 раза в день, (ребенку 2 мес.).

6. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

При решении ситуационных задач выявите отклонения от требований ГФ, покажите пути устранения отмеченных нарушений, предложите оптимальный вариант приготовления.

1. Возьми: Раствора глюкозы 20% – 200 мл
   Дай. Обозначь.
   Новорожденному по 1
   чайной ложке 3 раза в день.

Студент в подставку отмерил 160 мл воды очищенной, растворил в ней 40 г глюкозы, профильтровал в стерильную склянку с притертой пробкой, проверил на отсутствие механических включений, простерилизовал при 100°С 30 минут, оформил к употреблению необходимой этикеткой.

Решение. Жидкая лекарственная форма для внутреннего применения приготовлена неудовлетворительно. Студент не учел, что лекарственные формы для новорожденных и детей до одного года готовятся в асептических условиях на свежеперегнанной очищенной воде или воде для инъекций. Неправильно рассчитано количество препарата и воды. С учетом КУО глюкозы (т. к. ее выписано более 3%) равного 0,64, воды очищенной нужно взять 200 – (40 х 0,64) = 174,4 мл.

Студент не провел полный химический контроль микстуры (приказ МЗ РФ №214 от 16.07.97.). Режим стерилизации подобран неверно. Стерилизовать раствор необходимо насыщенным водяным паром под давлением 1,1 кгс/см (120°С) – 12 минут. Стерилизация текучим паром допускается только в тех случаях, когда в действующей НТД этот метод указан как единственно возможный.

2. При приготовлении 100 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты для внутреннего применения студент в асептических условиях в стерильную подставку отмерил 97 мл свежеперегнанной очищенной воды, растворил в ней 5 г кислоты аскорбиновой, 2,37 натрия гидрокарбоната и 0,2 г натрия сульфата, профильтровал в стерильную отпускную склянку с притертой пробкой, обвязал пергаментной бумагой и простерилизовал при 120°С 8 минут. Оформил этикетками «Внутреннее», «Стерильно».

3. В аптеку поступило требование из роддома на приготовление 400 мл 5% раствора глюкозы для внутреннего применения. Провизор-технолог протаксировал требование и передал фармацевту для приготовления. Фармацевт в асептических условиях в стерильной подставке растворил 20,0 глюкозы в 381,2 мл очищенной воды, тщательно профильтровал, передал аналитику на анализ, после чего флакон укупорил под обкатку и простерилизовал при 120^0С 12 минут. Оформил этикетками «Внутреннее», «Стерильно». После чего раствор был отпущен в ЛПУ.

4. В аптеку поступил рецепт для приготовления лекарства следующего состава:

Возьми: Норсульфазола 0,5
Цинка оксида 20,0
Ланолина безводного
Масла подсолнечного
Вазелина поровну по 25,0
Смешай, пусть образуется мазь.
Дай. Обозначь. Для обработки кожи
(ребенку 20 дней).

Фармацевт в асептических условиях в стерильную ступку поместил 0,5 норсульфазола и измельчил его в присутствии 3 к. спирта, как трудно-порошкуемое вещество, затем добавил цинка оксид и продиспергировал с частью расплавленной основы, состоящей из ланолина, масла подсолнечного и вазелина. Отпустил в широкогорлой склянке, оформил этикеткой «Наружное», «Приготовлено асептически».

5. В аптеку поступило требование из роддома на отпуск 300,0 масла вазелинового для обработки новорожденных. Фармацевт отмерил в склянку для отпуска 300 мл вазелинового масла, укупорил склянку «под обвязку» и простерилизовал при 120°С 12 минут.

6. В аптеку поступил рецепт для приготовления 200 мл 10% раствора глюкозы для внутреннего применения новорожденному. Фармацевт в асептических условиях в стерильной подставке растворил 11,1 г глюкозы в 183,6 мл свежее-перегнанной воды, добавил 10 мл стабилизатора Вейбеля, профильтровал, укупорил и простерилизовал при 100°С в течение 60 минут. Оформил «Внутреннее», «Стерильно». Провизор-контролер отпустил лекарство.

7. При приготовлении 100 мл 3% раствора кальция лактата, предназначенного для ребенка 2 месяцев, фармацевт в асептических условиях в стерильной подставке в 100 мл воды очищенной растворил 3,0 кальция лактата, профильтровал, передал на анализ провизору-аналитику и оформил к отпуску этикетками «Внутреннее», «Приготовлено асептически».

8. В аптеку поступил рецепт на приготовление лекарства следующего состава:

Возьми: Раствора кислоты борной 2% – 50 мл
Дай. Обозначь.
Для обработки слизистых
(ребенку 5 месяцев).

Провизор-технолог принял рецепт, протаксировал и передал фармацевту для приготовления. Фармацевт в асептических условиях в стерильной подставке растворил 1,0 борной кислоты в 50 мл горячей очищенной воды, профильтровал в склянку для отпуска, простерилизовал при 120°С 8 минут, оформил к отпуску этикетками «Наружное», «Стерильно».

9. В аптеку поступил рецепт:

Возьми: Раствора глюкозы 5% 100 мл
Кислоты аскорбиновой 1,0
Смешай. Дай. Обозначь.
По 1 чайной ложке 3 – 4
раза в день. Ребенку 2 месяцев.

Фармацевт отмерил в подставку 95 мл очищенной воды, растворил в ней 5 г глюкозы, 1 г аскорбиновой кислоты, профильтровал в склянку с притертой пробкой. Простерилизовал при 120°С 8, минут, оформил к употреблению необходимой этикеткой.

10. При приготовлении 100 мл 5% раствора кальция глюконата, предназначенного для ребенка 7 месяцев, фармацевт в асептических условиях в стерильной подставке растворил 5,0 кальция глюконата в 95 мл свежеперегнанной дистиллированной воды, профильтровал в отпускную склянку и оформил этикеткой «Внутреннее».

11. При приготовлении сложных дозированных порошков предназначенных для ребенка 23 дней, состава: натрия нуклеината 0,015, кальция глюконата 0,2, фармацевт поместил в ступку кальция глюконат, натрия нуклеинат, измельчил, смешал, расфасовал и оформил лекарство этикеткой «Внутреннее».

12. В аптеку поступило требование из роддома на приготовление 20 сложных дозированных порошков состава:

Тиаминабромида 0,001
Глюкозы 0,2 № 20

Фармацевт в асептических условиях поместил в стерильную ступку 4,0 глюкозы, 0,02 тиамина бромида, измельчил, смешал, расфасовал и оформил лекарство к отпуску.

7. ПЛАН РАБОТЫ НА ПРЕДСТОЯЩЕМ ЗАНЯТИИ

Самостоятельная работа студентов по заданию преподавателя:

1 Выполнение тестовых заданий.
2. Решение ситуационных задач.
3. Практическая работа по рецепту:

3.1. По предложенному преподавателем рецепту приготовить лекарственную форму.
3.2. Оформить паспорт письменного контроля, оценить качество приготовленной лекарственной формы.
3.3. Оформить лекарственную форму к отпуску и сдать преподавателю.

ПРИЛОЖЕНИЯ

СХЕМА ООД ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ПО ТЕХНОЛОГИИ АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ИЗГОТОВЛЕНИЯ.

Что делать? (Последовательность действий)	Как делать?	Чем Матер.- технич. оснащение
1	2	3
I. РЕШИТЬ ВОПРОС О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ И ОТПУСКА ЛЕКАР – СТВЕННОГО ПРЕ – ПАРАТА С УЧЕТОМ СОВМЕСТИМОСТ И КОМПОНЕНТОВ ПРОПИСИ: 1) познакомиться с прописью; определить совместимость прописанных лекарственных и вспомогательных веществ; 2) сделать вывод о возможности приготовления препарата по рецепту.	Прочитать рецепт, определить, знакома ли пропись? ДА → Совместимы ли компоненты? ДА → Препарат готовить можно НЕТ → Можно ли преодолеть? ДА → Как преодолеть? → **Выделить несовместимый компонент, если можно; приготовить дополнительный раствор; заменить одно вещество другим (идентичным, при согласии врача).** НЕТ → Как поступить? → **Рецепт аннулировать штампом «Рецепт недействителен» и зарегистрировать в специальном журнале; довести до сведения руководителя ЛПУ, откуда поступил рецепт.** НЕТ → Как поступить? **Определить, не прописаны ли** **- вещества, взаимодейст – вующие между собой (Обратить внимание на вещество для изготовления);** **- жидкости не смешивающиеся (посмотреть справочную литературу, таблицы несовместимостей).** **-Вывод.**	

<u>Примечание.</u> Инъекционные растворы готовят только по прописям, включенным в нормативные документы; приведенные рекомендации нужны при разработке новых прописей и включении их в нормативную документацию.

II.ПРОВЕРИТЬ НЕ ЗАВЫШЕНЫ ЛИ 1) разовые и суточные дозы веществ списков А и Б;	**Инъекционные растворы** **1. Определить р.д. вещества:** $\frac{\textit{общий объем раствора}}{\textit{число инъекций}}$ **2. Определить с.д. = р.д. х число инъекций в сутки.** **3. Сравнить р.д.и с.д.вещества с в.р.д. и в.с.д. того же вещества для инъекций (!); сделать вывод.** **Глазные капли (примочки) Дозы не проверяют (наружное применение).** **Растворы с антибиотиками** **Если препарат предназначен для внутреннего употребления, дозы проверяют по общему правилу.**	

ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ТРЕБУЮЩИХ

Воспользоваться?	Средства самоконтроля / оценка качества /	
Теоретические положения	На этапах	Готовый рецепт
4	5	6
Воздействие высокой температуры на стадии стерилизации инъекционных и глазных препаратов создает большие возможности для проявления несовместимости.	Пропись не содержит вещества, взаимо – действующих между собой; не содержит несмешивающихся жидкостей. В случае инъекционного раствора состав строго соответствует нормативной документации	
Изотонирующие вещества в глазных каплях должны быть совместимы с компонентами прописи.	При выделении несовместимого вещества из него готовят препарат отдельно. Больного нужно предупредить об одновременном приеме двух препаратов	Отсутствуют признаки явной несовместимости: - изменение окраски; - появление осадка или опалесценции, запаха, пузырьков газа.
При инъекционном введении терапевтическая концентрация лекарственных веществ в крови достигается быстрее, чем при интеральном введении; поэтому для инъекционных препаратов в ряде случаев установлены дозы, отличные от доз для внутреннего применения.	Разовые и суточные дозы веществ списков А и Б, прописанные в рецепте, не превышают высших разовых и суточных доз тех же веществ, либо превышают, но на рецепте имеется пометки врача (! и доза прописью). В случае инъекционного раствора учтены высшие дозы для инъекционного вещества.	

1	2	3
2) нормы отпуска наркотических и пирогенных к ним веществ.	Проверяется по общему правилу. Примечание. В глазных каплях этилморфина гидрохлорид может выписываться в количествах до 1,0 г при условии указания врача « по специальному назначению».	
	Инъекционные растворы	
III.РАССЧИТАТЬ КОЛИЧЕСТВА КОМПОНЕНТОВ ПРОПИСИ, НАПИСАТЬ ПАСПОРТ.	Для определения компонентов инъекционного раствора надо сделать пересчет данных, содержащихся в нормативной документации. I. Определить путем пересчета количества сухих веществ, Примечание. При изготовлении раствора глюкозы вещество следует брать в количестве $X = \frac{a \times 100}{100 - в}, где$ X – количество водной глюкозы; а – количество безводной глюкозы по рецепту; в – процентное содержание кристаллизационной воды в глюкозе (согласно анализу). 2. Определить количество стабилизатора: в граммах, миллилитрах или каплях (если он требуется по прописи), сделав соответствующий пересчет, согласно нормативной документации. 3. при отсутствии мерной посуды определить количество воды для инъекций = объем стабилизатора (если он в виде раствора).	
	Глазные капли Приготовление из сухих веществ 1. Рассчитать количество сухих веществ, если концентрация выражена в процентах или в соотношении. 2. Проверить изотоничность глазных капель: а) определить количество NaCl, создающее изотоническую концентрацию в процентном объеме раствора; б) определить какому количеству NaCl эквивалентно количество прописанных веществ, создающих одинаковое осматическое давление = изотонический эквивалент по NaCl х на количество вещества; в) определить количество NaCl которое следует добавить к раствору для достижения изотоничности (по разности а – б);	

4	5	6
	Количество наркотических и приравненных к ним веществ по рецепту не превышает норм отпуска по Приказу МЗ РФ № 110 от 12.02.2007 г. Либо превышает их не более, чем в 2 раза (для онкологических больных, прикрепленных к данной аптеке).	

Глюкоза содержит кристаллизованную воду и для получения точной концентрации ее следует брать в количестве большем, чем указано в рецепте.

Лекарственные вещества в растворах подвергаются химическим изменениям (чаще – гидролизу и окислению), особенно при действии высокой температуры на стадии стерилизации. Для обеспечения требования стабильности к некоторым инъекционным растворам добавляют стабилизаторы – вещества, которые либо подавляют гидролиз лекарственных веществ за счет изменения pH среды, либо предотвращают их окисление. Применяют стабилизаторы: кислоты хлористоводородную и лимонную, натрия гидроокись, натрия сульфит, натрия метобисульфит, трилон Б и др.

Для стабилизации растворов глюкозы применяют стабилизатор Вейбеля в количестве 5% от объема раствора независимо от концентрации.

В зависимости от величины осмотического давления различают растворы:

- *изотонические* – имеют с жидкостями организма одинаковое осмотическое давление (например, 0,9% раствора хлорида натрия);
- *гипертонические* – имеют осмотическое давление больше, чем жидкости организма; при их контакте с клетками организма происходит частичная дегидратация последних (плазмолиз);
- *гипотонические* – растворы, имеющие осмотическое давление меньше, чем жидкости организма; при контакте с ними клетки набухают, и может произойти разрыв клеточных мембран (при введении таких растворов в кровь может произойти гемолиз – растворение эритроцитов, или «лаковая кровь»).

Инъекционные растворы изотонируют только при наличии соответствующего указания в нормативной документации.

Изотонический *эквивалент по хлориду натрия* показывает количество хлорида натрия в г, создающее в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению, создаваемому 1 г данного вещества. (ГФ X, с. 997).

1	2	3

г (при необходимости изотонировать не NaCl, а другими веществами – определить их эквивалентное количество.).

Примечание. Если осмотическое давление раствора соответствует раствору хлорида натрия 0,7% – 1,1% и более – капли готовят по прописи без добавления изотонирующих веществ.

Приготовление из концентрированных растворов

1. Рассчитать объем каждого из концентрированных растворов = масса вещества х на разведение концентрата.
2. Проверить изотоничность глазных капель (см. выше).
3 Определить количество растворителя = объем по рецепту – сумма объемов концентратов.

Растворы с антибиотиками

1. Рассчитать количество антибиотика в граммах; при необходимости пересчитать ЕД в граммы (соотношение см. в частных статьях ГФ X).
2. Определить количество других веществ и растворителя (по общему правилу).

IV, ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ВАРИАНТА ТЕХНОЛОГИИ ПО СТАДИЯМ.

Приготовление жидких препаратов, требующих

Инъекционные растворы

Глазные капли (в том числе с антибиотиками)

Из сухих веществ:

1. Растворение
2.Фильтрование
3. Упаковка с укупоркой и маркировкой
4. Стерилизация
5. Оформление

Из концентратов:

1. Смешивание
2. Упаковка с укупоркой и маркировкой
3. Стерилизация
4. Оформление

Подготовка специалиста к работе

В предасептической комнате необходимо

- надеть стерильную спецодежду: наглухо закрыть халат и специальные туфли, волосы аккуратно заправить под шапочку;

4	5	6

Глаз не ощущает раздражения при осмотическом давлении растворов, соответствующих 0,7-1,1% (0,9 ± 0,2%) концентрации в них хлорида натрия; поэтому глазные капли и глазные примочки, содержащие количества веществ в пересчете на натрия хлорид менее 0,7% обязательно изотонируют до соответствия 0,9% раствору хлорида натрия. Подбор веществ производится в соответствии с требованиями ГФ X и с учетом совместимости веществ.

Для приготовления глазных капель по часто встречающимся прописям используют приготовленные в асептических условиях концентрированные растворы; часто их готовят в комбинации с 0,02% раствором рибофлавина.

Величина биологической активности антибиотиков выражается условных единицах (ЕД), содержащихся в 1 мл раствора – «ЕД/мл» - или в 1 мг вещества – «ЕД/мг». Эти данные приведены в частных статьях на препараты.

В качестве растворителей могут применяться стерильные буферные растворы.

В паспорте записаны № рецепта, наименование ингредиентов и их количества, дата изготовления, № химического анализа, подписи – приготовившего и проверившего, а также – химика-аналитика.

соблюдения асептических условий

Растворы с антибиотиками

Из сухих веществ и концентратов:

1. Растворение
2. Фильтрование
3. Смешивание
4. Упаковка с укупоркой и маркировкой
5. Стерилизация
6. Оформление

1. Растворение
2. Фильтрование
3. Смешивание
4. Упаковка с укупоркой
5. Оформление

Инъекция - введение препарата при помощи шприца с нарушением целостности кожных или слизистых покровов; поэтому инъекционные растворы должны быть стерильны и аппирогенными.

Стерильность - полное отсутствие в растворе жизнеспособных микроорганизмов; это требование реализуется на стадии стерилизации.

1	2	3
	обработать кисти рук вымыть теплой водой с щеткой и мылом, просушить стерильным полотенцем. - надеть стерильную марлевую маску;	
I. Растворение	*Инъекционные растворы* 1. Отвесить лекарственное вещество в стерильную мерную колбу или подставку; прибавить часть воды для инъекций; при необходимости перемешать (осторожным свободным покачиванием сосуда) или подогреть на водяной бане. 2. После растворения вещества довести объем раствора до метки водой для инъекций (если использована мерная посуда), прибавить остальную часть отмеренного количества воды для инъекций (если использована подставка). *Глазные капли* Отвесить лекарственное вещество в стерильную подставку и растворить его в половинном количестве растворителя. При необходимости применить перемешивание и нагревание на водяной бане. *Растворы с антибиотиками* Растворение ведется по общему правилу (иногда с использованием буферных растворов).	Стерильная колба или подставка, весы, разновес.

4	5	6

Апирогенность – отсутствие пирогенных веществ (продуктов жизнедеятельности и распада микроорганизмов), введение которых в кровь вызывает у больных пирогенную реакцию: повышение температуры, озноб, головокружение. Для реализации требования апирогенности инъекционные растворы готовят в асептических условиях, когда попадание микроорганизмов сведено к минимуму в результате определенного режима работы: приготовление инъекционных растворов ведется в асептической комнате; используются стерильные лекарственные вещества, вспомогательные материалы, посуда и свежеперегнанная апирогенная вода для инъекций.

Категорически запрещается одновременное изготовление нескольких растворов для инъекций, содержащих вещества с различными наименованиями или одни и те же вещества, но в различных концентрациях.

Глазные капли готовят в аналогичных условиях.

Объем стерилизуемого раствора не должен превышать 1 л.

Для уменьшения потерь лекарственных веществ при изготовлении из них растворов в малых объемах (например, глазные капли) рекомендуется лекарственное вещество растворять в половине объема растворителя; остальная часть его пропускается через фильтр после фильтрования полученного раствора (промывание фильтра).

Допустимое отклонение в содержании действующих веществ в инъекционных растворах по ГФ X не должно превышать ± 3% от указанного на этикетке, если в соответствующей статье нет другого указания.

Органолептический контроль
(Проверяются все растворы)

Отдельные видимые частицы лекарственных веществ отсутствуют; цвет, вкус, запах раствора соответствуют свойствам входящих компонентов.

Химический качественный анализ

При наличии химика - аналитика	При отсутствии химика - аналитика
Инъекционные растворы – все. Глазные капли, содержащие атропина сульфит, серебра нитрат, дикаин, пилокарпина гидрохлорид.	Инъекционные растворы атропина сульфата, глюкозы, новокаина, хлорида кальция, хлорида натрия. Глазные капли с атропина сульфатом, серебра нитрат, пилокарпин гидрохлорид.

1	2	3
2. Фильтрование.	*Инъекционные растворы* 1. Тщательно промыть стерильный складчатый фильтр водой для инъекций. 2. Пропустить через фильтр в стерильный флакон и перелить снова в подставку. 3. Профильтровать весь раствор. *Глазные капли* 1. Промыть стерильный бумажный фильтр стерильной водой для инъекций. 2. Пропустить раствор через фильтр в стерильный флакон, проверить на отсутствие механических загрязнений; при необходимости фильтрование повторить. 3. Пропустить через фильтр оставшуюся половину растворителя. *Растворы с антибиотиками* При необходимости фильтровать по общему правилу.	Стерильные флакон, воронка, бумажный фильтр, вата. Аппарат для фильтрования растворов стационарного либо карусельного типа, фильтр Конева.
3. Смешивание	*Инъекционные растворы* Стадия практически отсутствует: препараты должны готовиться растворением сухих веществ (исключение составляет добавление асептических растворов стабилизаторов). *Глазные капли* С помощью стерильных аптечных пипеток отмерить в стерильный флакон компоненты в следующей последовательности: - вода для инъекций, - концентрированные растворы лекарственных веществ. *Растворы с антибиотиками* Приготовление концентрированных растворов антибиотиков нецелесообразно вследствие их подверженности реакции гидролиза. При необходимости использования концентратов других компонентов прописи, смешивание ведут по общему правилу.	Стерильный флакон, штангласы с асептически приготовленными концентратами, стерильные аптечные пипетки.

4	5	6
Фильтры и другие стерильные материалы могут храниться в закрытых биксах в течение 3-х суток; после вскрытия биксов материалы должны быть использованы в течение 24 часов.	Инъекционные растворы и глазные капли должны быть прозрачными, без механических загрязнений, видимых невооруженным глазом на белом или черном фоне, освещенном электрической лампой матового стекла 40 вт на расстоянии 25 см.	
Механические примеси при внутривенном введении раствора могут закупорить сосуд (эмболия).	Растворы с антибиотиками прозрачны, видимых механических загрязнений нет.	
	Цвет, вкус и запах раствора соответствуют прописанным ингредиентам.	
	Продолжительность хранения концентратов не должна превышать сроки, установленные действующим приказом МЗ РФ. Концентраты, в которых изменился цвет, появилась муть или опалесценция, хлопья, пленки и т.п. использовать нельзя! Раствор однороден, прозрачен, механические примеси отсутствуют: цвет, вкус и запах соответствуют входящим в пропись компонентам. Объем раствора соответствует прописанному. Отклонения в объеме укладываются в допустимые нормы по Приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97.	

1	2	3
4. Упаковка с укупоркой и маркировкой	*Инъекционные растворы* 1. Укупорить флаконы пробкой - резиновой, стеклянной со шлифом. 2. Резиновую пробку обкатать металлическим колпачком. 3. Обвязать нитками пробку увлажненным листом пергаментной бумаги с удлиненным концом размером 3 × 6 см, на котором черным карандашом сделать надпись о входящих компонентах и их концентрации, подпись приготовившего. *Глазные капли* Укупорить флаконы пробкой, полиэтиленовой или резиновой, флакон с резиновой пробкой обкатать металлическим колпачком. Маркировка – см. инъекционные растворы. *Растворы с антибиотиками* Упаковываются и укупориваются по общему правилу: маркировка не производится.	Пробки, металлические колпачки, обкаточная машинка пергаментная бумага, нитки, карандаш.
<u>5. Стерилизация</u>	*Инъекционные растворы* 1. Выяснить по нормативной документации метод и режим стерилизации данного раствора. 2. Флакон поместить в стерилизатор и простерилизовать, точно соблюдая режим и время стерилизации. 3. Выгрузить флакон из стерилизатора. После охлаждения проверить раствор на прочность, укупорки цветность, отсутствие механических загрязнений; не нарушена ли фиксированность укупорки; достаточен ли объем заполнения флаконов. *Глазные капли* Растворы содержащие термостабильные вещества, стерилизуют	

согласно указаниям нормативной документации.

4	5	6
Стекло – твердый раствор смеси силикатов и окислов металлов. Различные химические вещества растворяют составные части стекла и вызывают его коррозию. От химической стойкости стекла зависит стабильность инъекционных растворов. Для их приготовления можно использовать флаконы из стекла марок НС – 1 и НС – 2; флаконы из щелочного стекла марок МТО и АБ – 1 могут быть использованы только после предварительной обработки. Перед применением посуды производится контроль качества ее обработки.	Для укупорки используются резиновые пробки, стеклянные пробки со шлифом. Емкость флакона должна соответствовать прописанному объему и не превышать 1 л. Флакон плотно укупорен; колпачок не прокручивается. Пробка плотно обвязана пергаментом; на удлиненном конце ее размером 3 × 6 см, черным карандашом указано наименование, концентрация и объем раствора, подпись приготовившего.	
	Марка стекла соответствует требованиям нормативной документации. Флакон плотно укупорен пробкой. При возможности пробка обкатана металлическим колпачком.	
Стерилизация – уничтожение в объекте жизнеспособных микроорганизмов и их спор. В аптеках для инъекционных растворов и глазных капель применяют разные методы; - для <u>термостабильных</u> веществ используют термическую обработку текучим паром или паром под давлением: температурный режим и время экспозиции нужно точно соблюдать по нормативной документации; - для термолабильных веществ используют асептическое приготовление, химические мето-	Стерилизация инъекционных растворов должна производиться не позднее 1,5 часов после их приготовления. Не допускается повторная стерилизация инъекционных растворов. Метод и режим стерилизации соответствует физико-химимческим свойствам лекарственных и вспомогательных веществ и соответствуют требованиям нормативной документации.	

ды стерилизации с использованием асептических веществ, а также бактерицидные фильтры.

1	2	3
6. Оформление.	*Инъекционные растворы* 1. Аккуратно обрезать удлиненный конец пергаментной бумаги с маркировкой. 2. Наклеить симметрично между швами флакона этикетку «инъекционное» и, если необходимо, предупредительные; если в пропись входят ядовитые или наркотические вещества – выписка сигнатуры на бланке «инъекционное»; флакон опечатать сургучом. *Глазные капли* Оформить по общему правилу, используя этикетку разового цвета «Глазные капли» и обязательно - предупредительную надпись «Хранить в прохладном, защищенном от света месте». *Растворы с антибиотиками* Оформить по общему правилу.	Этикетка и предупредительные надписи, сигнатура, белые нитки, сургуч, металлическая печать аптеки.

4	5	6
Последние вводят в раствор только по прописи нормативной документации!		
После стерилизации растворы для инъекций контролируют по физико-химическим показателям: внешний вид, величина pH, подлинность и количественное содержание действующих веществ. Для экономии при фасовке. В каждой серии выделяют 1 – 2 флакона по 5 – 10 мл раствора, которые затем используют после стерилизации. /За одну серию раствора считают продукцию, полученную в одной емкости от одной загрузки лекарственного вещества.	Флакон и укупорка целостны: раствор прозрачен, цвет соответствует входящим ингредиентам; механические загрязнения отсутствуют; объем заполнения флаконов достаточен. Результаты выборочной проверки на стерильность и апирогенность положительны.	
	Наклеены этикетка «Инъекционное » с указанием № аптеки, № рецепта по квитанционной книге, фамилия больного, способа применения, состава прописи (для инъекционных), даты изготовления (число, месяц, год), цены препарата; отдельно еще раз - № рецепта. При необходимости наклеены также предупредительные надписи: «Сохранить в прохладном месте», «сохранить в защищенном от света месте», «обращаться осторожно»!	
	Если пропись содержит вещества списка А или наркотические вещества, должна быть выписана сигнатура. Надписи разборчивы, все этикетки наклеены аккуратно, симметрично между швами флакона. Препарат имеет красивый товарный вид.	

V. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ГОТОВОГО ПРЕПАРАТА

1. Анализ документации: соответствие номера препарата, рецепта, паспорта и сигнатуры; компоненты прописи совместимы; дозы веществ списков А и / Б кроме препаратов, предназначенных для наружного применения /и нормы отпуска наркотических веществ не завышены. В случае инъекционных растворов состав строго соответствует нормативной документации. Расчеты сделаны правильно, записаны на обратной стороне, паспорт написан на латинском языке, разборчиво с указанием номера рецепта, входящих компонентов и их количеств, общего объема и подписи приготовившего и химика-аналитика с указанием номера анализа, если он проводился. Если в состав прописи входят вещества списка А, то в верхней части паспорта ставится буква «А», а на детские лекарственные формы – буква «Д». / Буквы проставляет провизор – технолог, осуществляющий контроль приготовленных лекарственных форм /.

2. Оформление:

Инъекционные растворы

Наклеена этикетка «Для инъекций». «Стерильно» или «Для инъекций». «Приготовлено асептически» с указанием № аптеки, № рецепта по квитанционной книге, фамилия больного, состава прописи, способа введения, даты изготовления (число, месяц, год), цены препарата и отдельно еще раз номер лекарства. При необходимости наклеены предупредительные надписи «Хранить в защищенном от света месте», «Обращаться осторожно!» и выписана сигнатура.

Глазные капли и растворы с *антибиотиками*

Наклеена соответствующая этикетка: «Глазные капли», «Внутреннее» или «Наружное» с указанием № аптеки, № рецепта, фамилии больного, способа применения, даты изготовления и цены препарата; отдельно еще раз - № препарата. Наклеены при необходимости предупредительные надписи и выписана сигнатура на соответствующем бланке.

Надписи разборчивы; этикетки наклеены аккуратно, симметрично между швами флакона; препарат имеет красивый товарный вид.

3. Упаковка с укупоркой:

Величина флакона соответствует прописанному объему; цвет стекла – физико-химическим свойствам ингредиентов; укупорка плотная: при переворачивании жидкость не подтекает под пробку. В случае инъекционных растворов, кроме того, марка стекла и укупорочный материал строго соответствуют требованиям нормативной документации, а пробка обкатана металлическим колпачком либо плотно обвязана аккуратно обрезанной пергаментной бумагой. Алюминиевой колпачок не должен прокручиваться при проверке вручную (то же требование и к пергаментной обвязке пробкой).

4.Органолептический контроль:

– вкус, цвет и запах препарата соответствуют входящим ингредиентам;

– препарат однороден;

– препарат прозрачен, механические загрязнения отсутствуют; инъекционные растворы и глазные капли совершенно прозрачны, механические загрязнения не обнаруживаются при просматривании невооруженным глазом на белом или черном экране, освещенном электролампочкой матового стекла в 40 вт на расстоянии 25 см.

5. Отклонения в объеме не превышают допустимых норм по приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97.

6. Химический контроль (для глазных капель производится до стерилизации, для инъекционных растворов при серийном производстве – не только до, но и после стерилизации; анализируют специально выделенные для этого один-два флакона с 5 – 10 мл раствора из каждой серии).

Пробы на подлинность положительны.

Отклонения в количественном содержании веществ не превышают ± 3% от указанного на этикетке, если в соответствующей нормативной документации нет другого указания.

7. Стерильность и апирогенность производится выборочно в СЭС или ЦККСЛС согласно специальным методикам. Препарат должен быть стерильным и апирогенным (последнее требование только для инъекционных растворов).

Заключение: препарат приготовлен удовлетворительно, если отвечает всем требованиям и неудовлетворительно, если не соответствует, хотя бы одному из них.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ
Растворы для инъекций и инфузий

1. Определение: «К лекарственным средствам для парентерального применения относятся водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и твердые вещества (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением. Растворы для парентерального применения объемом 100 мл и более относятся к инфузионным»:

а) не содержится в ГФ;
б) частично не соответствует определению ГФ, так как для инъекционного введения не применяют гетерогенные дисперсные системы;
в) частично не соответствует определению ГФ, так как инфузионные растворы применяют и в микстурах, и в полосканиях;
г) не соответствует определению ГФ;
д) полностью соответствует определению ГФ.

2. Ко всем инъекционным растворам ГФ предъявляет следующие требования:

а) стерильность;
б) отсутствие механических включений;
в) отсутствие пирогенности и токсичности;
г) pH 5,0 – 7,0.

3. Облучатели бактерицидные — это газоразрядные лампы низкого давления, излучающие лучи, соответствующие области наибольшего бактерицидного действия, с длиной волны, нм:

а) 154;
б) 254;
в) 354;
г) 454;
д) 554.

4. Опасность гемолиза эритроцитов существует при введении растворов:

а) инфузионных;
б) изотонических;
в) гипотонических;
г) гипертонических;
д) воды для инъекций.

5. *Создавая реакцию среды для обеспечения максимальной стабильности препарата, учитывают, что pH – это:*

а) показатель концентрации ионов водорода;
б) активность ионов водорода;
в) отрицательный десятичный логарифм активности ионов водорода;
г) десятичный логарифм активности ионов водорода;
д) логарифм концентрации ионов водорода.

6. *До какого объема следует разбавить водой для инъекций 5 мл 6 М раствора хлористоводородной кислоты, чтобы получить концентрацию 0,1 М для стабилизации инъекционного раствора, мл:*

а) 30;
б) 120;
в) 150;
г) 300;
д) нет верного ответа.

7. *Молярная концентрация раствора глюкозы, 1 л которого содержит 18,0 г глюкозы (молекулярная масса глюкозы 180) равна, моль/л:*

а) 1,0;
б) 0,1;
в) 0,01;
г) 10,0;
д) 1,8.

8. *Важное дополнительное требование к качеству воды для инъекций в сравнении с требованиями к воде очищенной – это:*

а) слабокислые значения pH;
б) отсутствие хлоридов, сульфатов, ионов кальция и тяжелых металлов;
в) сухой остаток не более 0,001 %;
г) отсутствие пирогенных веществ.

9. *В составе инъекционных растворов в настоящее время в качестве сорастворителей разрешено использовать:*

а) этилолеат;
б) спирт этиловый;
в) пропиленгликоль;
г) масло вазелиновое.

10. Технолог должен учитывать, что при термической стерилизации в кислой среде усиливаются гидролитические процессы с образованием мало диссоциированных в водных растворах:

а) солей слабых оснований и сильных кислот;
б) солей сильных оснований и слабых кислот;
в) глюкозы;
г) оснований алкалоидов и азотистых оснований.

11. При термической стерилизации водных растворов легко окисляющихся веществ скорость окислительно-восстановительных процессов зависит:

а) от pH раствора;
б) присутствия ионов металлов;
в) метода стерилизации;
г) использованного до стерилизации фильтрующего материала;
д) всех перечисленных факторов.

12. Раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М используют для стабилизации инъекционных растворов:

а) новокаина 0,25 %;
б) натрия парааминосалицилата 3 %;
в) кофеина – натрия бензоата 10 %;
г) атропина сульфата 5 %.

13. Для стабилизации растворов глюкозы для инъекций применяют:

а) натрия гидрокарбонат;
б) натрия хлорид в составе стабилизатора;
в) натрия метабисульфит;
г) кислоту хлористоводородную в составе стабилизатора;
д) стабилизатор Вейбеля.

14. Для изготовления 500 мл 25 % раствора глюкозы водной (влажностью 10 %) следует взять, г:

а) 250;
б) 200;
в) 150;
г) 138;
д) 100.

15. Для изготовления 100 мл изотонического раствора магния сульфата (изотонический эквивалент по натрию хлориду 0,14) лекарственного вещества следует взять, г:

а) 4,2;
б) 6,4;
в) 1,92;
г) 0,04;
д) 0,27.

16. Вещества, подобные хлорбутанолу, крезолу, фенолу, при изготовлении растворов для инъекций:

а) не применяют;
б) применяют в концентрации до 0,5 %, если нет других указаний в НД;
в) применяют как антиоксиданты;
г) применяют в концентрации до 0,2 %;
д) применяют как консерванты.

17. К особенностям изготовления инфузионных растворов натрия гидрокарбоната относят:

а) повышенное требование к качеству исходного вещества;
б) депирогенизацию перед растворением;
в) растворение при нагревании и тщательном перемешивании;
г) заполнение флакона не более 80 % вместимости;
д) пастеризацию.

18. Вспомогательные вещества нипагин, нипазол в лекарственных формах выполняют роль:

а) пролонгаторов;
б) консервантов;
в) антиоксидантов;
г) регуляторов pH;
д) изотонирующих компонентов.

19. Ронгалит, натрия метабисульфит, натрия сульфит применяют в качестве:

а) консервантов;
б) антиоксидантов;
в) пролонгаторов;
г) изотонирующих компонентов;
д) солюбилизаторов.

20. Изготовление стерильных растворов запрещается при отсутствии информации:

а) о совместимости;
б) технологии;
в) пути введения;
г) квалификации медицинского персонала;
д) пациенте.

21. Объем инъекционного раствора во флаконе должен быть:

а) равен объему, указанному в прописи;
б) больше объема, указанного в прописи;
в) больше номинального объема;
г) меньше номинального объема с учетом вязкости;
д) увеличен с учетом выписанного номинального объема.

22. Полному химическому контролю, включая количественное содержание действующих, изотонирующих и стабилизирующих веществ, подвергают инъекционные и инфузионные растворы:

а) по всем показателям до стерилизации;
б) выборочно до стерилизации;
в) препараты для детей до и после стерилизации;
г) по всем показателям после стерилизации.

23. В растворах для внутриполосных и внутрисердечных инъекций:

а) используют в качестве консервантов только:
аскорбиновую, винную, лимонную, хлористоводородную кислоты;
б) используют в качестве консервантов только:
натрия гидрокарбонат, натрия гидрооксид,
натрия тиосульфат, натрия хлорид;
в) не используют консерванты.

24. Сосуды и укупорочные средства, используемые в производстве растворов для инъекций должны:

а) обеспечивать герметичность;
б) быть индифферентными к содержимому;
в) сохранять стабильность содержимого при стерилизации,
хранении и транспортировке;
г) быть бесцветными, чтобы не затруднять
процесс контроля за прозрачностью раствора.

25. В качестве растворителей для парентеральных лекарств используют:

а) воду для инъекций;
б) невязкие жирные масла;
в) этилолеат;
г) глицерин;
д) спирт этиловый;
е) растворы полиэтиленоксида-400;
ж) спирт этиловый как составную часть комплексного растворителя;
з) растворы пропиленгликоля.

26. В качестве вспомогательных веществ в производстве растворов для инъекций могут использоваться:

а) аскорбиновая, хлористоводородная кислоты;
б) лимонная и уксусная кислоты;
в) натрия карбонат;
г) натрия гидрокарбонат;
д) спирт поливиниловый;
е) метилцеллюлоза.

27. Количество стабилизаторов в инъекционных растворах не должно превышать следующие концентрации:

а) сульфит, бисульфит, метабисульфит калия или натрия – до 0,2%;
б) то же – до 0,3%;
в) хлорбутанол, крезол, фенол – до 0,5%;
г) то же – до 0,6%.

28. Лекарства для парентерального применения должны во всех случаях быть:

а) стерильными;
б) свободными от видимых механических включений;
в) выдерживать испытания на пирогенность;
г) выдерживать испытания на токсичность;
д) изотоничными;
е) изогидричными.

28. Для стабилизации растворов кофеин-бензоата натрия пользуют:

а) натрия тиосульфат;
б) натрия метабисульфит;
в) 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной;
г) 1 М раствор натрия гидроокиси;
д) 0,1 М раствор натрия гидроокиси.

29. Провизор-технолог имеет право при наличии асептического блока не принять к исполнению рецепт на приготовление инъекционного раствора в случае отсутствия:

а) данных о химической совместимости, входящих
в состав лекарства лекарственных веществ;
б) данных о приготовлении лекарства;
в) данных о режиме его стерилизации;
г) методик полного химического контроля;
д) стеклянной посуды марки НС-1, НС-2.

30. Не стабилизируют растворы для инъекций:

а) дибазола;
б) глюкозы;
в) кальция глюконата;
г) натрия салицилата 10%;
д) новокаина 10%;
е) метилурацила 0,7%;
ж) натрия бромида 5%;
з) кальция хлорида.

31. Инъекционные растворы, разовая доза которых превышает 15 мл:

а) могут содержать консерванты;
б) не могут содержать консерванты.

32. Растворы кислоты аскорбиновой стабилизируют:

а) 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной;
б) 0,1М раствором натрия гидроокиси;
в) натрия гидрокарбонатом;
г) натрия сульфитом безводным;
д) натрия метабисульфитом.

33. Укажите, к каким лекарственным веществам предъявляются дополнительные требования при приготовлений из них растворов для инъекций:

а) натрию хлориду;
б) кальцию хлориду;
в) кофеин-бензоату натрия;
г) натрия тиосульфату;
д) натрия бензоату;
е) натрия гидрокарбонату;
ж) тиамина бромиду;
з) тиамина хлориду;
и) эуфиллину.

34. Гидролиз каких веществ можно предотвратить при приготовлении растворов для инъекций путем изменения величины pH раствора:

а) солей, образованных сильным основанием и слабой кислотой;
б) солей, образованных сильной кислотой и слабым основанием;
в) солей, образованных слабой кислотой и слабым основанием;
г) солей, образованных сильной кислотой и сильным основанием;
д) сложных эфиров;
е) гликозидов.

35. Суспензии для парентерального применения после встряхивания не должны расслаиваться в течение не менее:

а) 5 мин;
б) 10 мин;
в) 15 мин.

36. Суспензии для парентерального введения не вводят в:

а) кровеносные сосуды;
б) лимфатические сосуды;
в) спинно-мозговой канал;
г) внутримышечно.

37. Эмульсии для парентерального введения не вводят в:

а) кровеносные сосуды;
б) лимфатические сосуды;
в) спинно-мозговой канал.

38. Свойство апирогенности инъекционных растворов объемом до 100 мл обеспечивается:

а) стерилизацией 8 мин при 120°С;
б) стерилизацией 30 мин при 100°С;
в) стерилизующей фильтрацией;
г) газовой стерилизацией;
д) радиационной стерилизацией.

39. Требование стерильности порошка натрия хлорида массой 100 г обеспечивается путем стерилизации воздушным методом при температуре 180°С в течение:

а) 60 мин;
б) 30 мин;
в) 40 мин.

40. Требование стерильности порошка цинка оксида массой 150 г обеспечивается путем стерилизации воздушным методом при температуре 180°С в течение:

а) 30 мин;
б) 40 мин;
в) 60 мин.

41. Требование стерильности порошка талька массой до 20 г при стерилизации воздушным методом обеспечивается при температуре 200°С в течение:

а) 5 мин;
б) 10 мин;
в) 8 мин.

42. Требование стерильности порошка глины белой массой до 200 г при стерилизации воздушным методом обеспечивается при температуре 180°С в течение:

а) 20 мин;
б) 30 мин;
в) 40 мин;
г) 60 мин.

43. Изделия из стекла, фарфора, металла должны стерилизоваться при температуре 180°С в течение:

а) 15 мин;
б) 30 мин;
в) 40 мин;
г) 60 мин.

44. При паровом методе стерилизации для обеспечения стерильности раствора необходимо обязательно учитывать:

а) режим стерилизации 100±2°С;
б) режим стерилизации 120±2°С;
в) свободный доступ пара к объекту;
г) объем раствора;
д) время стерилизации.

45. Жиры и масла стерилизуют паровым методом при 120 С течение:

а) 8 мин;
б) 12 мин;
в) 30 мин;
г) 60 мин;
д) 120 мин.

46. Режим стерилизации достоверно можно контролировать путем:

а) измерения температуры;

б) использования химических индикаторов;

в) использования биологических индикаторов.

47. Химический метод (газовая стерилизация) рекомендуется для стерилизации объектов из:

а) стекла;

б) металла;

в) полимерных материалов;

г) резины;

д) тканей (перевязочного материала).

48. Для обеспечения апирогенности и стерильности водных растворов для инъекций используют метод:

а) стерилизации фильтрацией;

б) газовой стерилизации;

в) стерилизации насыщенным водяным паром при 120°С;

г) стерилизации сухим горячим воздухом;

д) радиационной стерилизации.

49. В аптеку доставили посуду из инфекционного отделения больницы. Предстерилизационная обработка посуды, изделий и объектов в соответствии с действующей инструкцией по санитарному режиму будет включать виды деятельности:

а) удаление белковых веществ;

б) удаление жировых веществ;

в) удаление механических включений;

г) моюще-дезинфицирующую обработку;

д) все вышеперечисленное.

50. Утверждение, что "GMP (Good manufacturing practices) – это 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;

г) находится в стадии разработки;

д) входит в содержание ФЗ РФ "О лекарственных средствах".

51. Класс чистоты помещения устанавливают по предельно допустимому содержанию в 1 м (кубич.) воздуха:

а) аэрозольных частиц;
б) микроорганизмов;
в) аэрозольных частиц определенного размера и микроорганизмов;
г) микроорганизмов и дрожжевых грибов;
д) углерода диоксида.

52. Стерилизация любого объекта, в обязательном порядке, заключается в:

а) умерщвлении патогенных видов микроорганизмов на изделии;
б) умерщвлении патогенных видов микроорганизмов на поверхности;
в) удалении из объекта микроорганизмов всех видов и находящихся на всех стадиях развития;
г) умерщвлении вирусов;
д) удалении из объекта дрожжевых грибов.

53. Эффективность стерилизации сухим горячим воздухом от:

а) температуры;
б) времени стерилизации;
в) степени теплопроводимости стерилизуемых объектов;
г) правильности расположения объекта внутри стерилизационной камеры;
д) всех вышеперечисленных факторов.

54. Химическая стерилизация растворами применяется для стерилизации:

а) ваты;
б) пергамента;
б) полимерных материалов;
в) фильтровальной бумаги;
г) марли.

55. На флаконах с растворами при оформлении к стерилизации делают пометку о времени изготовления с учетом того, что интервал времени от изготовления этих растворов до начала стерилизации регламентируется:

а) с антибиотиками;
б) для офтальмологии;
в) для инъекций;
г) для новорожденных;
д) для детей до 1 года.

56. Интервал времени от начала изготовления инъекционных и инфузионных растворов до начала стерилизации не должен превышать (часов):

а) 1,5;
б) 2;
в) 3;
г) 6;
д) 12.

57. Простерилизованные: вата, марля, пергаментная бумага, фильтры - до вскрытия биксов хранятся в аптеке (часов):

а) 6;
б) 12;
в) 24;
г) 48;
д) 72.

58. Для изготовления 30 мл изотонического раствора магния сульфата (изотонический эквивалент по натрию хлориду = 0,14) лекарственного вещества следует взять:

а) 4,2 г;
б) 6,4 г;
в) 1,92 г;
г) 0,04 г;
д) 0,27 г.

59. Важным дополнительным требованием к качеству воды для инъекций, в сравнении с водой очищенной, является:

а) слабо кислые значения pH;
б) отсутствие хлоридов, сульфатов ионов кальция и тяжелых металлов;
в) сухой остаток не более 0,001%;
г) отсутствие пиррогенных веществ;
д) содержание аммиака не более 0,00002%.

60. Применение бензилбензоата в составе комплексного растворителя для изготовления инъекционных растворов:

а) не регламентировано;
б) регламентировано ГФ XI;
в) регламентировано приказом № 214;
г) запрещено;
д) регламентировано приказом № 308.

61. Применение полиэтиленоксида (ПЭГ-400) в составе комплексного растворителя для изготовления инъекционных растворов:

а) регламентировано ГФ XI;
б) не регламентировано;
в) регламентировано приказом № 214;
г) запрещено;
д) регламентировано приказом № 308.

62. Для депирогенизации натрия хлорида перед изготовлением инъекционных растворов его предварительно:

а) стерилизуют насыщенным паром 120 (гр.) С + 2 (гр.) С 15 минут;
б) обрабатывают углем активированным;
в) подвергают термической стерилизации при 180 (гр.) С в течение 2 часов;
г) стерилизуют насыщенным паром при 120 (гр.) С + 2 (гр.) С 30 минут;
д) используют воздушный метод стерилизации при 180 (гр.) С в течение 1 часа.

63. Особенностями депирогенизации натрия хлорида являются:

а) нагревание в открытой стеклянной или фарфоровой посуде;
б) нагревание при 180 (гр.) С в течение 2 часов;
в) толщина слоя порошка не более 6-7 см;
г) срок использования в течение 24 часов;
д) все вышеперечисленные.

64. 40% раствор гексаметилентетрамина для инъекций отличается от инъекционных растворов кофеина натрия бензоата, натрия тиосульфата, дибазола тем, что его:

а) изготавливают в асептических условиях;
б) подвергают стерилизации термическим методом без добавления стабилизатора;
в) стерилизуют фильтрованием;
г) стабилизируют;
д) консервируют 0,05% раствором фенола.

65. Натрия сульфит используют для стабилизации инъекционного раствора:

а) глюкозы 40%;
б) натрия парааминосалицилата 3%;
в) кофеина натрия бензоата 10%;
г) новокаина 1%;
д) дибазола 0,5%.

66. Вспомогательное вещество динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты относится к группе:

а) пролонгаторов;
б) консервантов;
в) антиоксидантов;
г) изотонирующих;
д) регуляторов осмотических свойств растворов.

67. Для изготовления 500 мл 25% раствора глюкозы следует взять водной глюкозы с влажностью 10%:

а) 250,0 г;
б) 200,0 г;
в) 150,0 г;
г) 138,0 г;
д) 100,0 г.

68. Для изготовления 400 мл изотонического раствора натрия хлорида его следует взять:

а) 36,0 г;
б) 20,0 г;
в) 40,0 г;
г) 3,6 г;
д) 2,0 г.

69. В аптеках изготавливают инфузионные растворы:

а) гемодинамические;
б) регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия;
в) переносчики кислорода;
г) дезинтоксикационные;
д) полифункциональные.

70. Концентрация и объем (масса) изотонирующих, стабилизирующих добавок и других вспомогательных веществ в ППК:

а) указывается;
б) не указывается;
в) указывается только в случае изготовления стерильных растворов;
г) указывается только при изготовлении препаратов для новорожденных;
д) указывается при превышении ими нормы допустимого отклонения.

71. Формулы, используемые при расчетах в ППК, указываются:

а) все, примененные при расчетах;
б) только включенные в приказы;
в) только включенные в общие фармакопейные статьи;
г) включенные в частные статьи;
д) включенные в ФСП.

72. Изготовление лекарственных препаратов по индивидуальным прописям рецептов считается законченным только после:

а) выписывания ППК;
б) оценка качества изготовления
и правильности оформления;
в) после регистрации в журнале;
г) после оформления этикетки;
д) после опросного контроля фармацевта.

Глазные лекарственные формы

73. Для изготовления 10 мл 1% раствора пилокарпина гидрохлорида следует взять натрия хлорида (изотонический эквивалент по натрия хлориду = 0,22):

а) 0,022 г;
б) 0,090 г;
в) 0,220 г;
г) 0,068 г;
д) 0,680 г.

74. Капли глазные, содержащие 0,2 пилокарпина гидрохлорида в 10 мл воды очищенной (изотонический эквивалент по натрия хлориду = 0,22), слезной жидкости:

а) изотоничны;
б) гипотоничны;
в) гипертоничны;
г) изоосмотичны;
д) гиперосмотичны.

75. Глазные капли – 10% раствор натрия тетрабората 10 мл (изотонический эквивалент по натрия хлориду = 0,34) слезной жидкости:

а) изотоничны;
б) гипотоничны;
в) гипертоничны;
г) изоосмотичны;
д) гипоосмотичны.

76. При изготовление, каких глазных капель добавляют стабилизатор:

а) рибофлавина;
б) пилокарпина гидрохлорида;
в) натрия сульфацила;
г) колларгола;
д) атропина сульфата.

77. Стерилизуют термическим методом глазные капли, содержащие:

а) бензилпенициллин;
б) резорцин;
в) колларгол;
г) левомицетин;
д) трипсин.

78. На эффективность процесса консервирования лекарств оказывают влияние:

а) свойства консерванта;
б) свойства составных компонентов лекарственной системы;
в) технология;
г) упаковка;
д) условия хранения;
е) скорость наступления антимикробного действия консерванта;
ж) токсичность лекарственного препарата.

79. В соответствии с требованиями ГФ гарантированная стерильность свойственна:

а) лекарствам для инъекций;
б) офтальмологическим препаратам;
в) примочкам на ожоги;
г) аппликациям для ран.

80. Консерванты должны иметь следующие свойства:

а) равномерно распределяться в лекарственной системе;
б) химическую стойкость;
в) антимикробную активность при различных температурах и pH среды;
г) широкий антимикробный спектр действия;
д) специфическое действие на организм.

81. На эффективность действия консервантов оказывают влияние следующие факторы:

а) температура среды (хранение лекарств);
б) концентрация консерванта;
в) pH системы;
г) дифильность;
д) свойства составных компонентов лекарства;
е) токсичность лекарственной системы.

82. Для стерилизации глазных капель с пилокарпина гидрохлоридом необходимо соблюдать следующий режим:

а) 30 мин при 100°С;
б) 15 мин при 100°С;
в) 30 мин при 120°С;
г) 8 мин при 120°С;
д) не стерилизуется.

83. В глазных каплях с пилокарпина гидрохлоридом заводского производства метилцеллюлоза используется в качестве:

а) пролонгатора;
б) сорастворителя;
в) вещества, уменьшающего раздражающее действие.

84. Не подвергаются стерилизации глазные капли с:

а) димедролом;
б) колларголом;
в) лидазой;
г) цитралем;
д) протарголом;
е) трипсином;
ж) дикаином.

85. При приготовлении глазных капель фармацевт имеет право использовать консерванты в случаях, если:

а) прописаны термолабильные вещества;
б) консервант указан в прописи;
в) невозможно использовать другие методы стерилизации.

86. Выберите вещества, которые могут быть использованы для изотонирования глазных капель по прописи: цинка сулфата 0,025, димедрола 0,03, воды до 10 мл:

а) натрия хлорид;
б) натрия нитрат;
в) глюкоза;
г) кислота борная;
д) натрия сульфат.

87. Растворы поливинилового спирта концентрации 1 – 10% при приготовлении глазных капель с антибиотиками используют в качестве:

а) стабилизатора;
б) пролонгатора;
в) консерванта;
г) антиоксиданта.

88. Предложите условия, повышающие стабильность глазных капель растворов сульфацил-натрия 10%, 20%, 30%:

а) предупредить гидролиз добавлением
1 н раствора натрия гидроокиси;
б) замедлить окислительно-восстановительные процессы
деструкции, добавляя антиоксидант натрия метаби-сульфит
и создавая щелочную среду натрия гидроокисью;
в) стабилизировать растворы, добавляя к ним
натрия тиосульфат и
1 н раствор кислоты хлористоводородной;
г) отпустить раствор во флаконе темного стекла.

89. Какие предметы и вспомогательный материал можно стерилизовать в паровом стерилизаторе 45 мин при 120°С:

а) фильтровальную бумагу;
б) пергаментную бумагу;
в) вату и марлю;
г) халаты.

90. После стерилизации глазных капель сульфапиридазин-натрия 10% и 20% 8 мин при 120°С растворы желтеют. Предложите способ повышения их стабильности:

а) предупредить гидролиз вещества добавлением 0,1 н
раствора натрия гидроокиси;
б) отпустить растворы во флаконах темного стекла;
в) при отпуске растворов в пенициллиновых
флаконах следует под пробку
подложить нелакированный целлофан;
г) стерилизацию проводить 30 мин при 100°С.

91. Укажите вещество, которое наиболее рационально использовать для изотонирования глазных капель раствора цинка сульфата 0,25%:

а) тнатрия хлорид;
б) натрия нитрат;
в) натрия сульфат;
г) глюкозу;
д) кислоту борную.

92. Для каких лекарственных форм можно использовать консерванты, относящиеся к эфирам параоксибензойной кислоты:

а) глазных капель с пилокарпина гидрохлоридом;
б) глазных капель с флюоресцеином натрия;
в) глазных мазей с дикаином;
г) глазных капель пилокарпина гидрохлорида, приготовленных на 1% растворе метилцеллюлозы;
д) глазных капель, содержащих натрия тетраборат.

93. Капли глазные являются лекарственной формой:

а) официнальной;
б) неофицинальной;
в) впервые включенной в современное издание ГФ;
г) исключенной из ГФ.

94. Для введения в глаз разрешено применение:

а) только истинных растворов;
б) истинных и коллоидных растворов;
в) разных дисперсных систем;
г) лекарственных форм только с водной дисперсионной средой.

95. Причиной выделения глазных капель в самостоятельную форму является:

а) малый объем выписываемых препаратов;
б) специфические особенности области применения;
в) технология, значительно отличающаяся от технологии производства других лекарственных фор.

96. Осмос – это процесс:

а) самопроизвольный;
б) принудительный;
в) переноса растворенного вещества;
г) переноса растворителя;
д) переноса через полупроницаемую мембрану.

97. При осмотическом процессе:

а) раствор разбавляется;
б) раствор укрепляется;
в) концентрация не меняется.

98. Водный кислотно-основный буферный раствор содержит:

а) слабую кислоту;
б) сопряженное с кислотой основание;
в) не сопряженное с кислотой основание;
г) сильную кислоту;
д) сопряженную с сильным основанием кислоту.

99. Значение pH буферного раствора мало изменяется:

а) при увеличении концентрации раствора;
б) разбавлении раствора;
в) введении в небольшом количестве вещества, реагирующего с компонентом буфера;
г) любым из указанных условий.

100. Глазные капли, содержащие 10 % натрия тетрабората в 10 мл, по отношению к слезной жидкости:

а) гипотоничны;
б) изотоничны;
в) гипертоничны.

101. Изотонирующие вещества при изготовлении офтальмологических растворов используются:

а) всегда;
б) в соответствии с НД;
в) при выписывании в рецепте гипотонического раствора;
г) при выписывании в рецепте гипертонического раствора;
д) очень редко.

102. В качестве изотонирующих компонентов в офтальмологических растворах применяют:

а) натрия сульфат;
б) натрия дигидрофосфат;
в) натрия хлорид;
г) натрия метабисульфит;
д) нипагин.

103. В качестве ингибиторов химических процессов в офтальмологических растворах применяют:

а) натрия хлорид;
б) нипагин;
в) кислоту сорбиновую;
г) натрия метабисульфит;
д) кислоту хлористоводородную.

104. Буферные растворители вводят в состав офтальмологических растворов для обеспечения:

а) устойчивости;
б) комфортности;
в) терапевтической активности;
г) стерильности;
д) оптимальной вязкости.

105. Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, спирт бензиловый, разрешенные в офтальмологических растворах, относят к группе:

а) регуляторов вязкости;
б) ингибиторов химических процессов;
в) консервантов;
г) изотонирующих веществ;
д) веществ, обеспечивающих терапевтическое действие.

106. Консерванты в составе глазных капель обеспечивают:

а) химическую стабилизацию;
б) сохранение стерильности;
в) комфортность;
г) необходимое значение pH;
д) изотоничность со слезной жидкостью.

107. Укажите последовательность добавления ингредиентов при изготовлении глазных капель:

а) новокаин;
б) вода очищенная;
в) 10% раствор натрия хлорида;
г) вода очищенная.

108. Для фильтрования в аптеке растворов офтальмологических предназначенных новорожденным рекомендованы:

а) стеклянные фильтры № 1,2;
б) стеклянные фильтры № 3, 4;
в) складчатый бумажный фильтр;
г) двойной слой стерильной марли;
д) фильтр-насадка с комплектом мембран ядерных.

Детские лекарственные формы

109. Организм ребенка раннего детства характеризуется:

а) малой массой при большой поверхности тела;
б) высокой проницаемостью мембран;
в) временной недостаточностью ферментов;
г) пониженной выделительной способностью почек и обезвреживающей функцией печени;
д) незрелостью регуляторных механизмов;
е) все верно.

110. Неблагоприятное действие лекарств, принимаемых беременной женщиной, может проявляться в виде:

а) гибели зародыша (эмбриолетальный эффект);
б) аномалии развития (тератогенный эффект);
в) структурного изменения ДНК (мутагенный эффект);
г) функционально-структурного нарушения клеточных систем эмбриона и плода (эмбриотоксический и фетотоксический эффекты).

111. Наиболее опасными лекарствами для эмбриона и плода являются:

а) тетрациклины;
б) стрептомицин;
в) левомицетин;
г) противоопухолевые препараты;
д) антигистаминные препараты;
е) кортикостероиды.

112. Путь введения и вид лекарственной формы у детей влияют на:

а) силу действия;
б) характер действия;
в) точность дозирования;
г) стабильность препарата;
д) эмоциональное состояние ребенка.

113. Ректальный путь введения лекарств у детей обеспечивает:

а) быстроту терапевтического действия;
б) простоту и безболезненность применения;
в) отсутствие неприятного вкуса и запаха лекарства;
г) уменьшение или отсутствие аллергических реакций;
д) уменьшение раздражающего действия на кожу и слизистые;
е) абсолютную нетоксичность применяемых лекарств.

114. В качестве корригирующих веществ для детских лекарств используют:

а) фруктовые сиропы;
б) лимонную кислоту;
в) глицирам;
г) эссенции и эфирные масла;
д) сахарозу;
е) глицерин.

115. Асептически (без стерилизации) для детей готовят растворы:

а) калия перманганата 5%;
б) хлористоводородной кислоты 1%;
в) перекиси водорода 3%;
г) колларгола 2%;
д) кальция лактата 3%;
е) натрия сульфацила 30%.

116. Учитывая легкую окисляемость аскорбиновой кислоты при приготовлении ее растворов для приема внутрь детям предусматривают:

а) использование свежепрокипяченной очищенной воды;
б) введение стабилизаторов;
в) заполнение флаконов раствором доверху;
г) асептическое (без стерилизации) приготовление;
д) стерилизацию растворов при температуре 120°С;
е) стерилизацию растворов при температуре 100°С.

117. Растворы для внутреннего применения новорожденным и грудным детям готовят:

а) в асептических условиях;
б) стерильными;
в) без стерилизации;
г) без применения консервантов и стабилизаторов;
д) с использованием очищенной или апирогенной воды;
е) массообъёмным способом.

118. Для обработки кожи младенцев используют стерильные масла:

а) оливковое;
б) подсолнечное;
в) камфорное;
г) хлопковое;
д) персиковое;
е) вазелиновое.

119. Для профилактики бленореи новорожденных детей используют раствор:

а) 2% серебра нитрата;

б) натрия сульфацила 20% и 30%;

в) 2% колларгола.

120. Стерильные растворы для внутреннего и наружного применения детям, укупоренные под обкатку, хранятся 30 суток за исключением:

а) кислоты аскорбиновой 1%;

б) кальция глюконата 1%, 3%, 5%;

в) эуфиллина 0,05% и 0,5%;

г) глюкозы 5%, 10%, 25%;

д) димедрола 0,02%.

121. При контроле качества детских лекарств особое внимание обращают на:

а) содержащие ядовитые и наркотические вещества;

б) применяемые для лечения глаз;

в) применяемые в виде лечебных клизм;

г) содержащие успокаивающие вещества;

д) применяемые для лечения кожных покровов.

СПРАВОЧНЫЙ МАТЕРИАЛ

Таблица № 1

ДАННЫЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ 1 Л КОНЦЕНТРИРОВАННОГО РАСТВОРА НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Наименование	Концен – трация, %	Плотность, г/мл или г/см^3	Количества	
			Лекар - ственного вещества, г	Воды очищенной, мл
Аммония хлорид	20	1,055	200,0	855
Барбитал натрия	10	1,035	100,0	935
Гексаметилентетрамин	10	1,021	100,0	921
Гексаметилентетрамин	20	1,042	200,0	842
Гексаметилентетрамин	40	1,088	400,0	688
Глюкоза (безводная)	5	1,018	50,0	968
Глюкоза (безводная)	10	1,034	100,0	934
Глюкоза (безводная)	20	1,068	200,0	868
Глюкоза (безводная)	40	1,050	400,0	749
Глюкоза (безводная)	50	1,186	500,0	685
Калия бромид	20	1,144	200,0	944
Калия йодид	20	1,148	200,0	848
Кальция глюконат	10	1,044	100,0	944
Кальция хлорид	5	1,020	50,0	970
Кальция хлорид	10	1,041	100,0	941
Кальция хлорид	20	1,078	200,0	878
Кальция хлорид	50	1,207	500,0	707
Кислота аскорбиновая	5	1,018	50,0	968
Кислота борная	3	1,008	30,0	978
Кислота борная	4	1,010	40,0	970
Кофеин – бензоат натрия	10	1,034	1000,0	934
Кофеин – бензоат натрия	20	1,073	200,0	873
Мгния сульфат	10	1,048	100,0	948
Мгния сульфат	20	1,093	200,0	893
Мгния сульфат	25	1,116	250,0	866
Мгния сульфат	50	2,221	500,0	721
Натрия бензоат	10	1,038	100,0	938
Натрия бромид	20	1,149	200,0	949
Натрия гидрокарбонат	5	1,033	50,0	988
Натрия салицилат	10	1,030	100,0	940
Натрия салицилат	20	1,083	200,0	883
Натрия салицилат	40	1,160	400,0	760
Сульфацил – натрий	20	1,072	200,0	872
Натрия салицилат	30	1,108	300,0	808
Хлоралгидрат	20	1,086	200,0	886

Примечание. Данные таблицы не рекомендуется использовать для перерасчета концентраций, которые в ней не приведены.

Пример расчета (с использованием таблицы)

Приготовить 1 л 10% раствора натрия бензоата.

Масса 1 л равна 1000 х 1,038 = 1038,0 г, что соответствует 1000 мл. Следовательно, для приготовления 1 л 10% раствора натрия бензоата следует взять:

Натрия бензоата 100,0

Очищенной воды 938 мл.

Таблица № 2

КОЭФФИЦИЕНТЫ УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ВОДНОГО РАСТВОРА ПРИ РАСТВОРЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Название лекарственных веществ	Коэффициент увеличения объема, мл/г
1	2
Амизил	0,80
Аммония хлорид	0,72
Анальгин	0,68
Антипирин	0,85
Барбамил	0,76
Барбитал-натрий	0,64
Бензилпенициллина натриевая соль	0,68
Гексаметилентетрамин	0,78
Глюкоза (безводная)	0,64
Глюкоза (влажность 10%)	0,69
Дибазол	0,82
Дикаин	0,86
Димедрол	0,86
Желатин	0,75
Желатоза	0,73
Изониазид	0,72
Йод (в растворе калия йодида)	0,23
Калия бромид	0,27
Калия йодид	0,25
Калия перманганат	0,36
Калия хлорид	0,37
Кальция глюконат	0,50
Кальция лактат	0,67
Кальция хлорид	0,58
Карбамид	0,73
Кислота аминокапроновая	0,79
Кислота аскорбиновая	0,61
Кислота борная	0,68
Кислота глютаминовая	0,62
Кислота лимонная	0,62
Колларгол	0,61
Кофеин-бензоат натрия	0,65
Крахмал	0,68
Магния сульфат	0,50
Мезатон	0,77
Метилцеллюлоза	0,61
Натрия ацетат	0,71
Натрия ацетат (безводный)	0,52
Натрия бензоат	0,60
Натрия бромид	0,26
Натрия гидрокарбонат	0,30
Натрия гидроцитрат	0,46
Натрия йодид	0,38
Натрия нитрат	0,38
Натрия нитрит	0,37
Натрия нуклеинат	0,55
Натрия парааминосалицилат	0,64
Натрия салицилат	0,59
Натрия сульфат (кристаллический)	0,53
Натрия тетраборат	0,47
Натрия тиосульфат	0,51
Натрия хлорид	0,33
Натрия цитрат	0,48

продолжение таблицы № 2

1	2
Новокаин	0,81
Новокаинамид	0,83
Норсульфазол-натрий	0,71
Осарсол (в растворе натрия гидрокарбоната)	0,67
Папаверина гидрохлорид	0,77
Пахикарпина гидройодид	0,70
Пепсин	0,61
Пилокарпина гидрохлорид	0,77
Пиридоксина гидрохлорид	0,71
Поливинилпирролидон	0,81
Протаргол	0,64
Резорцин	0,79
Сахароза	0,63
Свинца ацетат	0,30
Серебра нитрат	0,18
Спазмолитин	0,86
Спирт поливиниловый	0,77
Стрептомицина сульфат	0,58
Стрептоцид растворимый	0,54
Сульфацил-натрий	0,62
Танин	0,65
Тиамина бромид	0,61
Тримекаин	0,89
Фенол кристаллический	0,90
Фетанол	0,79
Хинина гидрохлорид	0,81
Хлорамин Б	0,61
Хлоралгидрат	0,76
Холина хлорид	0,89
Цинка сульфат (кристаллический)	0,41
Экстракт-концентрат горицвета сухой стандартизированный 1:1	0,60
Экстракт-концентрат корня алтея сухой стандартизированный 1:1	0,61
Этазол-натрий	0,66
Этилморфина гидрохлорид	0,76
Эуфиллин	0,70
Эфедрина гидрохлорид	0,84

*Коэффициент увеличения объема (мг/г) показывает прирост объема раствора в 1 мл при растворении 1,0 г лекарственного вещества при 20^0С.

ПРИКАЗ
№ 305 от 16.10.97.
О НОРМАХ ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫХ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ФАСОВКЕ ПРОМЫШЛЕННОЙ ПРОДУКЦИИ В АПТЕКАХ (ИЗВЛЕЧЕНИЕ)

2.5. Отклонения, допустимые в общем объеме жидких лекарственных форм при изготовлении массо – объемным способом

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
До 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 50	± 4
Свыше 50 до 150	± 3
Свыше 150 до 200	± 2
Свыше 200	± 1

Таблица № 3

ИЗОТОНИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ ПО НАТРИЯ ХЛОРИДУ, НАТРИЯ НИТРАТУ, НАТРИЯ СУЛЬФАТУ, ГЛЮКОЗЕ, КИСЛОТЕ БОРНОЙ (Г) И ДЕПРЕССИИ ТЕМПЕРАТУР ЗАМЕРЗАНИЯ 1 % РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (В °С)

Название лекарственного вещества	Эквивалент по					Δt° 1% раствора лекарственного вещества
	NaCl	$NaNO_3$	Na_2SO_4	глю-козе	кислоте-борной	
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Адреналина гидротартрат	0,17	0,26	0,74	0,94	0,32	0,098
Адреналина гидрохлорид	0,27	0,41	1,17	1,50	0,51	0,155
Амизил	0,19	0,29	0,83	1,06	0,36"	0,110
Аминазин	0,10	0,15	0,44	0,56	0,19	0,057
Аммония хлорид	1,13	1,71	4,91	6,28	2,13	0,650
Анальгин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Антипирин	0,13	0,20	0,57	0,72	0,25	0,074
Акрихин	0,11	0,17	0,48	0,61	0,21	0,063
Апоморфина гидрохлорид	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Атропина сульфат	0,10	0,15	0,44	0,56	0,19	0,057
Ацетилхолина хлорид	0,32	0,48	1,38	1,70	0,60	0,183
Барбитал-натрий (мединал)	0,29	0,44	1,26	1,61	0,55	0,167
Бемегрид	0,20	0,30	0,87	1,11	0,38	0,115
Бензилпенициллина калиевая соль	0,16	0,24	0,70	0,89	0,30	0,100
Бензилпенициллина натриевая соль	0,15	0,23	0,65	0,83	0,28	0,101
Ганглерон	0,15	0,23	0,65	0,83	0,28	0,086
Гексаметилентетрамин	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47	0,144
Гексенал	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43	0,132
Глицерин	0,35	0,53	1,52	1,94	0,66	0,201
Глюкоза (безводная)	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Гоматропина гидробромид	0,16	0,24	0,67	0,89	0,30	0,092
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
Дипразин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,074
Дитилин	0,11	0,17	0,48	0,61	0,24	0,063
Изониазид (тубазид)	0,42	0,64	1,83	2,33	0,79	0,242
Имизин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Калия йодид	0,35	0,53	1,52	1,94	0,66	0,201
Калия лактат	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47	0,144
Калия нитрат	0,55	0,83	2,39	2,39	1,04	0,317
Калия перманганат	0,39	0,59	1,70	2,14	0,74	0,224
Калия фосфат однозамещенный	0,43	0,65	0,87	2,39	0,81	0,248
Калия хлорид	0,76	1,15	3,30	4,22	1,43	0,437
Калия цитрат	0,32	0,48	1,37	1,75	0,60	0,184
Кальция глюконат	0,16	0,24	0,70	0,89	0,30	0,092
Кальция лактат	0,20	0,32	0,90	1,15	0,38	0,115
Кальция хлорид ($6H_2O$)	0,36	0,55	0,57	2,00	0,68	0,207
Квасцы алюмокалиевые	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Кислота аминокапроновая	0,27	0,41	1,17	1,50	0,51	0,149
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
Кислота виннокаменная	0,12	0.18	0,52	0,69	0,23	0,069
Кислота глютаминовая	0,39	0,59	1,70	2,17	0,71	0,224
Кислота лимонная	0,17	0,26	0,75	0,96	0,32	0,098
Кислота никотиновая	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47	0,144
Кодеина фосфат	0,12	0,18	0,52	0,67	0,23	0,069
Кокаина гидрохлорид	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Коразол	0,42	0,64	1,83	2,33	0,79	0,242
Кофеин	0,08	0,12	0,35	0,44	0,15	0,046
Кофеин-бензоат натрия	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43	0,132

продолжение таблицы № 3

1	2	3	4	5	6	7
Ксикаин	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40	0,121
Лактоза	0,07	0,11	0,30	0,39	0,13	0,040
Левомицетин	0,097	0,15	0,42	0,54	0,18	0,056
Лобелина гидрохлорид	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Магния сульфат	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Магния хлорид ($6H_2O$)	0,42	0,64	0,83	2,34	0,79	0,242
Меди сульфат	0,13	0,20	0,57	0,72	0,25	0,074
Мезатон	0,28	0,42	0,22	0,56	0,53	0,161
Морфина гидрохлорид	0,15	0,23	0,65	0,83	0,28	0,086
Мочевина	0,54	0,82	2,34	3,00	1,02	0,311
Натрия арсенат	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47	0,144
Натрия ацетат	0,46	0,69	2,00	2,55	-	0,265
Натрия бензоат	0,40	0,61	1,74	2,22	0,76	0,230
Натрия бисульфит	0,60	0,91	2,61	3,33	1,13	0,345
Натрия бифосфат безводный	0,46	0,70	2,00	2,56	0,87	0,259
Натрия бромид	0,62	0,94	2,70	3,44	1,17	0,357
Натрия гидрокарбонат	0,65	0,99	2,83	3,61	1,23	0,374
Натрия йодид	0,38	0,58	1,65	2,11	0,72	0,219
Натрия метабисульфит	0,65	0,99	2,83	3,61	1,23	0,374
Натрия нитрат	0,66	1,00	2,87	3,67	1,25	0,380
Натрия нитрит	0,83	1,26	3,61	4,61	1,57	0,478
Натрия салицилат	0,35	0,53	1,52	1,94	0,66	0,201
Натрия сульфат	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43	0,132
Натрия тетраборат	0,34	0,52	1,48	1,89	0,64	0,195
Натрия тиосульфат	0,30	0,46	1,30	1,67	0,57	0,172
Натрия фосфат	0,40	0,61	0,74	2,22	0,76	0,230
Натрия хлорид	1,00	1,52	4,35	5,56	1,89	0,575
Натрия цитрат для инъекций	0,30	0,46	1,30	1,67	0,57	0,172
Неомицина сульфат	0,11	0,17	0,48	0,61	0,21	-
Новокаин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Норадреналина гидротартрат	0,17	0,26	0,74	0,94	0,32	0,098
Норсульфазол-натрий	0,19	0,29	0,83	1,06	0,36	0,110
Оксадиллина натриевая соль	0,22	0,33	0,96	1,22	0,42	0,126
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
Пиридоксина гидрохлорид	0,28	0,42	1,22	1,56	0,53	0,161
Платифиллина гидротартрат	0,13	0,20	0,57	0,72	0,25	0,074
Полимиксина сульфат	0,09	0,14	0,39	0,50	0,17	-
Прозерин	0,19	0,29	0,83	1,06	0,36	0,110
Промедол	0,22	0,33	0,96	1,22	0,42	0,126
Пропазин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Протаргол	0,17	0,26	0,74	0,94	0,32	-
Резорцин	0,27	0,41	0,17	1,50	0,51	0,155
Ртути дихлорид	0,13	0,20	0,57	0,72	0,25	0,074
Сахар	0,08	0,12	0,35	0,44	0,15	0,047
Сахар молочный	0,07	0,11	0,30	0,38	-	0,040
Серебра нитрат	0,33	0,50	1,44	1,83	0,62	0,190
Скополамина гидробромид	0,11	0,17	0,48	0,61	0,21	0,063
Сорбитол	0,19	0,29	0,83	1,06	0,36	0,109
Стрептоцид растворимый	0,20	0,30	0,87	1Д1	0,38.	0,115
Стрихнина нитрат	0,12	0,18	0,52	0,67	0,23 '	0,069
Сульфатиазол-натрий	0,19	0,28	0,82	1,05	0,40	0,110
Сульфадиазин-натрий	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40	0,121
Сульфацил-натрий	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43	0,132
Танин	0,03	0,05	0,13	0,17	0,06	0,017
Тетрациклина гидрохлорид	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Тиамина бромид	0,24	0,36	1,04	1,33	0,45	0,138
Тиамина хлорид	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40	0,121
Тиопентал-натрий	0,26	0,39	1,13	1,44	0,49	0,1498
Теофиллин	0,04	0,06	0,18	0,22	0,08	0,023
Тримекаин	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40	0,121
Трифтазин	0,16	0,24	0,70	0,89	0,30	0,092

продолжение таблицы № 3

1	2	3	4	5	6	7
Уретан	0,31	0,47	1,35	1,72	0,59	0,178
Фенобарбитал	0,23	0,53	1,00	1,28	0,43	0,132
Фенол	0,31	0,48	1,39	1,78	0,43	0,184
Физостигмина салицилат	0,32	0,24	0,70	0,89	0,30	0,092
Флоримицин	0,16	0,12	0,35	0,44	0,15	-
Флюоресцеин растворимый	0,08	0,47	1,34	1,72	0,28	0,178
Хинозол	0,31	0,23	0,65	0,83	0,43	0,086
Хинина дигидрохлорид	0,15	0,35	1,00	1,28	0,26	0,132
Хинина гидрохлорид	0,23	0,21	0,61	0,78	0,23	0,081
Хлорэтон	0,14	0,36	0,11	0,13	0,53	0,012
Цинка сульфат	0,02	0,18	0,52	0,67	0,19	0,069
Цистеин	0,12	0,42	1,22	1,56	0,45	0,161
Этилендиамин	0,28	0,66	1,88	2,40	0,28	0,248
Эметина гидрохлорид	0,43	0,15	0,44	0,56	0,32	0,057
Этаминал-натрий	0,10	0,36	1,04	1,33	0,53	0,138
Этилморфина гидрохлорид	0,24	0,23	0,65	0,83		0,086
Эуфиллин	0,15	0,26	0,74	0,94		0,098
Эфедрина гидрохлорид	0,17	0,42	1,22	1,56		0,161
	0,28					

Таблица № 4

СРОКИ ГОДНОСТИ И УСЛОВИЯ СТЕРИЛИЗАЦИИ РАСТВОРОВ ВНУТРЕННЕГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ (ВО ФЛАКОНАХ И БУТЫЛКАХ, ГЕРМЕТИЧНО УКУПОРЕННЫХ РЕЗИНОВЫМИ ПРОБКАМИ ПОД ОБКАТКУ)

№ n./n.	Наименование раствора и концентрация	Срок годности в сутках при температуре не выше 250С	Хранение	Условия стерилизации		Примечание
				температура,	время, мин.	
1	2	3	4	5	6	7
1.	Вода очищенная	30		120	8	
2.	Растворы глюкозы 5, 10, 25% - ные					Готовят без стабилизатора
3.	Раствор глюкозы 5 %-ный 100 мл кислоты аскорбиновой 1,0 г	5	В защищенном от света месте	120	8	Готовят на свежепрокипяченной воде очи щенной. При фасовке флаконы заполняются доверху
4.	Раствор глюкозы 10 или 20 %-ный 100 мл кислоты глютаминовой 1,0 г	30	В защищенном от света месте	120	8	
5.	Раствор дибазола 0,01 % -ный	30		120	8	

продолжение таблицы № 4

1	2	3	4	5	6	7
6.	Раствор димедрола 0,02 %-ный	30	В защищенном от света месте	120	8	Раствор следует использовать только в концентрации 0,02% и фасовке по 10 мл. В условиях родильного дома следует воздержаться от применения растворов димедрола, учитывая его выраженное седативное действие, угнетающее влияние на ЦНС и возможность интоксикации
7.	Раствор калия ацетата 0,5 %-ный	30		120	8	
8.	Раствор калия йодида 0,5 %-ный	30	В защищенном от света месте	120	8	Фасовка раствора не должна превышать 20 мл
9	Раствор кальция лактата 3 или 5 % -ный	30		120	8	Готовят с учетом фактического содержания влаги в препарате
10.	Раствор кальция глюконата 1 - 3 или 5 % -ный	7		120	8	Растворяют в горячей
11.	Раствор кальция хлорида 3 % -ный	30		120	8	Для приготовления растворов целесообразно использовать 10—5% концентрат
12.	Раствор кислоты аскорбиновой1 %-ный	5	В защищенном от света месте	100	30	Готовят на свежепрокипяченной воде очищенной. При фасовке флаконов заполняют доверху
13.	Раствор кислоты никотиновой 0,05 %-ный	30	В защищенном от света месте	120	8	
14.	Раствор кислоты хлористоводородной 1 %-ный	30		120	8	При приготовлении используют разбавленную кислоту хлористоводородную (8,2—8,4%) ГФ X, ст. 18, принимая ее за 100 %
15.	Раствор натрия хлорида 0,9 %-ный	30		120	8	
16.	Раствор натрия бромида 1 %-ный	30	В защищенном от света месте	120	8	
16.	Растворэуфиллина 0,05 или 0,5 %-ный	15		120	8	

Таблица № 5

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ МАССОЙ И ЕДИНИЦАМИ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ АНТИБИОТИКОВ

Наименование антибиотиков	Единицы действия (ЕД), млн	Масса, г
Ампициллин	1	0,58
Бензилпенициллина калиевая соль	1	0,65
Бензилпенициллина натриевая соль	1	0,65
Канамицин	1	1,23
Леворин	1	0,1
Линкомидина гидрохлорид	1	1,0
Неомицина сульфат	1	1,564
Окситетрациклина гидрохлорид	1	1,0
Олеандомицина основание	1	1,0
Олеандомицина фосфат	1	1,1
Олететрин	1	1,0
Полимексин	1	0,125
Стрептомицина основание	1	1,0
Стрептомицина сульфат	1	1,25
Феноксиметилпенициллин	1	0,65
Эритромицин	1	1,11

Таблица № 6

Перечень и характеристика моющих и дезенфицирующих средств для обработки аптечной посуды

Наименование средства	Агрегативное состояние	Активные вещества	Действие рабочего раствора
Дезенфицирующие			
Водорода пероксид (Россия)	Жидкость	Водорода пероксид 3%	Бактерии, микробактерии, грибы, споры
Хлоромины (Россия) Хлоромин Б	Белый или слегка желтоватый порошок	Активный хлор 25 ± 1%. Дезенфицирующая концентрация 0,25 – 0,5%, 1%	Бактерии, микробактерии, вирусы
Натрия гипохлорит (ЭЛМА, Россия)	Жидкость	Активный хлор 0,125; 0,25; 0,5%	Бактерии, вирусы, грибы
Клорсепт 25 (Ирландия)	Таблетки белого цвета по 3,3	Натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты 0,05; 0,1; 0,3%	Бактерии, вирусы, грибы, споры
Моющие-дезенфицирующие			
Хлорцин (Россия)	Порошок	Натриевая (или калиевая) соль дихлоризоциануровой кислоты, сульфанол 0,05 – 1%	Бактерии, дерматофиты, вирусы, споры
ДП – (Россия)	Порошок	Трихлоризоциануровая кислота, сульфанол 0,05 – 1%. Массовая доля активного хлора – 32%	Бактерии, микобактерии, вирусы, споры, грибы,
Виркон (Словения)	Порошок	Пероксисульфат калия (50%), катионные ПАВ. Рабочие растворы 0,1 – 2%, стабильны в течение суток, используются многократно 0,05 – 1%	Бактерии, микобактерий, вирусы (17 семейств, в том числе гепатина В и ВИЧ), грибы
Наименование средства	Агрегатное состояние	Активные вещества	Действие рабочего раствора
Клор-клин (Ирландия)	Таблетки оранжевого цвета по 4,0	Натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты, анионные ПАВ, 0,05 – 1,%	Бактерии, микобактерии, вирусы, грибы
Моющие			
«Лотос», «Астра», «Луч», «Зифа», «Сарма» (Россия)	Порошки гранулированные	ПАВ, триполифосфат натрия и другие соли, 0,1 – 0,5%	Предстерилизационная очистка изделий медицинского назначения
«Прогресс», «Посудомой», (Россия)	Жидкости	Алкилосульфаты, соли, 0,1 – 05%	Тоже

Таблица № 7

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИМЕЮЩИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ДЕТЯМ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА

Наименование	Не назначают детям
1	2
Адиурекрин	До 3 лет
Аммифурин	До 5 лет
Анастман (таблетки)	До 2 лет
Бактрим (бисептол)	Недоношенным и новорожденным
Бероксан	До 5 лет
Букарбан	В детском и юношеском возрасте
Бутамид	В детском и юношеском возрасте
Бромгексин	До 3 лет
Вольтарен (диклофенак)	До 6 лет
Гибенкламид (манинил)	В детском и юношеском возрасте
Глюкобай	Лицам моложе 18 лет
Дикаин	До 10 лет
Диоксициллина гидрохлорид (вибрамицин)	
Дитилин	Грудного возраста
Жидкий бальзам «Ким»	До 5 лет
Индометацин (метиндол)	До 14 лет
Имодиум	До 1 года
Йода спиртовой раствор (внутрь)	До 5 лет
Калия арсенита раствор (Фаулеров раствор мышьяка)	До 2 лет
Кальция глюконат	Внутримышечно
Каметон	До 5 лет
Камфомен	До 5 лет
Канамицин	Новорожденным и недоношенным детям назначают только по жизненным показаниям
Кислота налидиксовая (неграмневиграмон),	До 2 лет
Кислота оксолиниевая (грамурин)	До 2 лет
Кодеин	До 2 лет
Кодеина фосфат	До 6 месяцев
Корень ревеня (порошок)	До 1 года
Кофеин	До 2 лет
Кромолин-натрия (интал)	До 5 лет
Леводопа	До 12 лет
Мадопар	До 12 лет
Мазиндол (теренак)	До 12 лет
Мазь «Дермазин»	Новорожденным и недоношенным
Ментол в каплях для носа	Раннего возраста
Морфина гидрохлорид	До 2 лет
Мышьяка препараты	До 2 лет
Наком	До 12 лет
Напросин (напроксен)	До 16 лет
Нафтизин	Грудного возраста
Омнопон	До 2 лет
Пирроксан	До 6 месяцев
Пирацетам (в гранулах)	До 1 года
Пластырь эпилиновый	До 1 года
Потесептил	Недоношенным и новорожденным
Празозин	До 12 лет
Промедол	До 2 лет
Псоберан	До 5 лет
Псорален	До 5 лет
Ранисан (ранитидин)	До 14 лет
Реопирин	До 7 лет, после 7 лет — в чрезвычайных случаях в стационаре

продолжение таблицы № 7

1	2
Рифампицин (бенемицин)	Грудного возраста
Стрихнина нитрат	До 2 лет
Сульфатон	Недоношенным и новорожденным
Таривид ростом	Детям и подросткам с незавершенным скелета
Теофедрин таблетки	До 2 лет
Теофиллин	До 2 лет
Тетрациклины	До 8 лет
Тимол	До 2 лет
Триэтилперазин (торекан)	До 15 лет
Фенолфталеин	До 3 лет
Цефазолин (кефзол)	Недоношенным и новорожденным
Циметидин (цинамет)	До 7 лет
Чилибухи настойка	До 2 лет
Эметина гидрохлорид	До 6 месяцев
Эстоцин	До 2 лет
Этакриновая кислота (урегит)	До 2 лет назначается в исключительных случаях (при резистентности к другим диуретикам)
Этилморфина гидрохлорид (дионин)	До 2 лет

Таблица № 8

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, НАЗНАЧАЕМЫЕ ДЕТЯМ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Наименование	Примечание
Бактрим	Для детей раннего возраста
Блеомицин	Рассчитывают дозу в соответствии с массой тела ребенка
Дигоксин	Подбор доз строго индивидуально
Клоназепам (антэлепсин)	Назначать с уменьшенных доз. Подбор доз строго индивидуально
Левомицетин	Для детей раннего возраста
Метоклопрамид (церукал)	До 14 лет возможны побочные явления
Пирогенал	Назначать с уменьшенных доз, особенно детям младшего возраста
Пропанидин (сомбревин)	С особой осторожностью и строго индивидуально до 4 лет
Сизомицина сульфат	Детям раннего возраста только по жизненным показаниям
Циметидин (цинамет)	С большой осторожностью в уменьшенных дозах после 7 лет
Ципрогептадин (перитол)	От 6 месяцев до 2 лет
Эметина гидрохлорид	Нельзя превышать дозы

ПРИКАЗ
№ 214 от 16.07.97 г.
(ИЗВЛЕЧЕНИЕ)

ИНСТРУКЦИЯ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТОВЛЯЕМЫХ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ (АПТЕКАХ)

VII. Физический контроль

7.1. Физический контроль заключается в проверке общей массы или объема лекарственной формы, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в данную лекарственную форму.

7.1.1. Проверяются:

- каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки в количестве не менее трех упаковок (в том числе фасовка промышленной продукции и гомеопатических лекарственных средств);
- лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), выборочно в течение рабочего дня с учетом различных видов лекарственных форм, но не менее 3% от количества лекарственных форм, изготовленных за день;
- каждая серия лекарственных форм, требующих стерилизации, после расфасовки до их стерилизации в количестве не менее пяти флаконов (бутылок);
- количество гомеопатических гранул в определенной массе навески в соответствии с требованиями действующих нормативных документов.

7.2. Результаты физического контроля регистрируются в журнале по прилагаемой форме (Приложение Б к настоящей Инструкции).

7.3. При проверке лекарственных форм контролируется также качество укупорки.

VIII. Химический контроль

8.1. Химический контроль заключается в оценке качества изготовления лекарственного средства по показателям: "Подлинность", "Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей" (качественный анализ) и "Количественное определение" (количественный анализ) лекарственных веществ, входящих в его состав.

8.2. Качественному анализу подвергаются обязательно:

8.2.1. Вода очищенная, вода для инъекций ежедневно (из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу на каждом рабочем месте) на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Вода, предназначенная для изготовления стерильных растворов, кроме указанных выше испытаний должна быть проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей

аммония и углерода диоксида в соответствии с требованиями действующей Государственной Фармакопеи.

Ежеквартально вода очищенная должна направляться в ЦККиСЛС для полного химического анализа.

8.2.2……

8.2.3……

8.2.4……

8.3. Качественному анализу подвергаются выборочно:

8.3.1. Лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных организаций, у каждого фармацевта в течение рабочего дня, но не менее 10% от общего количества изготовленных лекарственных форм. Проверке должны подвергаться различные виды лекарственных форм. Особое внимание обращается на лекарственные формы: для детей; применяемые в глазной практике; содержащие наркотические и ядовитые вещества.

Качественному анализу подвергаются выборочно гомеопатические разведения четвертого десятичного разведения, содержащие ядовитые и сильнодействующие биологически активные вещества или ядовитые и сильнодействующие неорганические и органические соединения.

8.4……

8.5. Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются обязательно:

8.5.1. Все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение величины pH, изотонирующих и стабилизирующих веществ. Растворы для инъекций и инфузий после стерилизации проверяются на величину pH, подлинность и количественное содержание действующих веществ. Стабилизаторы в этих растворах после стерилизации проверяются в случаях, предусмотренных действующими нормативными документами, в том числе методическими указаниями. Для контроля после стерилизации отбирается один флакон раствора от каждой серии.

8.5.2. Стерильные растворы для наружного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения и др.).

8.5.3. Глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества. При анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации.

8.5.4. Все лекарственные формы для новорожденных детей. <*>

<*> - При отсутствии методик количественного анализа лекарственных форм, указанных в п. 8.5.4., эти лекарственные формы должны быть подвергнуты качественному анализу.

В порядке исключения изготовление сложных по составу лекарственных форм для новорожденных детей, не имеющих методик каче-

ственного и количественного анализа, производится под наблюдением провизора - аналитика или провизора - технолога.

8.5.5. Растворы атропина сульфата и кислоты хлористоводородной (для внутреннего употребления), растворы ртути дихлорида и серебра нитрата.

8.5.6……

8.5.7……

8.5.8……

8.5.9……

8.5.10…….

8.5.11…….

8.6. Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются выборочно:

8.6.1. Лекарственные формы, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных организаций, проверяются в количестве не менее трех лекарственных форм при работе в одну смену с учетом различных видов лекарственных форм. Особое внимание обращается на лекарственные формы для детей; применяемые в глазной практике; содержащие наркотические и ядовитые вещества; растворы для лечебных клизм.

8.7…….

ЖУРНАЛ
РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ СТАДИЙ ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИЙ <*>

ЖУРНАЛ
РЕГИСТРАЦИИ РЕЖИМА СТЕРИЛИЗАЦИИ ИСХОДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ПОСУДЫ И ПРОЧЕЕ

Дата	NN п/п	N серии, N рецепта, N лечебной организации с названием отделения	Наименование	Количество		Условия стерилизации		Термо - тест	Подпись-проводившего-стерилизацию
				до стерилизации	после-стерилизации	температура	время <*>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

<*> - Указывается время начала и окончания стерилизации.

ИНСТРУКЦИЯ ПО КОНТРОЛЮ ИНЪЕКЦИОННЫХ И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ И ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ В АПТЕКАХ, НА МЕХАНИЧЕСКИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ КОНТРОЛЯ В АПТЕКАХ

Настоящая Инструкция устанавливает порядок визуального контроля инъекционных и офтальмологических растворов и глазных капель, изготовленных в аптеках, на отсутствие механических включений.

Под механическими включениями подразумеваются посторонние подвижные нерастворимые вещества, кроме пузырьков газа, случайно присутствующие в растворах. В процессе изготовления растворы подвергаются первичному и вторичному контролю.

Первичный контроль осуществляется после фильтрования и фасовки раствора. При этом просматривается каждая бутылка или флакон с раствором. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают, маркируют и стерилизуют. Растворы, изготовленные асептически, просматривают один раз после фасовки или стерилизующего фильтрования.

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

Контроль растворов на отсутствие механических включений осуществляется провизором - технологом с соблюдением условий и техники контроля.

УСЛОВИЯ КОНТРОЛЯ

Для просмотра бутылок или флаконов должно быть специально оборудованное рабочее место, защищенное от попадания прямых солнечных лучей, где устанавливается "Устройство для контроля растворов на отсутствие механических загрязнений" (УК-2) или др. Допускается применение черно - белого экрана, освещенного таким образом, чтобы исключить попадание света в глаза непосредственно от его источника.

Контроль растворов осуществляется путем просмотра невооруженным глазом на черном и белом фонах, освещенных 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 - 30 см, а угол оптической оси просмотра к направлению света около 90 град. Линия зрения должна быть направлена книзу при вертикальном положении головы.

Провизор - технолог должен иметь остроту зрения равную единице, которая при необходимости корректируется очками.

Поверхность просматриваемых бутылок и флаконов должна быть снаружи чистой и сухой.

ТЕХНИКА КОНТРОЛЯ

В зависимости от объема флакона просматривают одновременно от одного до пяти штук. Флаконы берут в одну или обе руки за горловины, вносят в зону контроля, плавным движением переворачивают в положение "вверх донышками" и просматривают на черном и белом фонах. Затем плавным движением, без встряхивания переворачивают в первоначальное положение "вниз донышками" и также просматривают на черном и белом фонах.

Забракованные по наличию механических включений флаконы выбирают и укладывают отдельно в специальную тару.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СТЕРИЛЬНЫХ РАСТВОРОВ В АПТЕКАХ

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ

Хлориды. К 10 мл воды прибавляют по 0,5 мл разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата. Через 5 мин вода должна быть прозрачной.

Сульфаты. К 10 мл воды прибавляют 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 1 мл раствора бария хлорида. Через 10 мин вода должна быть прозрачной.

Соли кальция. К 10 мл воды прибавляют по 1 мл растворов аммиака, аммония хлорида и аммония оксалата. Через 10 мин вода должна быть прозрачной.

Восстанавливающие вещества. Доводят до кипения 100 мл воды, прибавляют 1 мл 0,01 М раствора калия перманганата и 2 мл разведенной серной кислоты, кипятят 10 мин. Розовое окрашивание воды должно сохраниться.

Угольный ангидрид. При взбалтывании воды с равным объемом известковой воды в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение 1 ч.

Аммиак. К 10 мл воды прибавляют 0,15 мл (3 капли) реактива Несслера. Через 5 мин окраска воды не должна быть интенсивнее эталона, состоящего из 1 мл эталонного раствора Б на аммоний-ион (ГФ РФ XI, вып. 1), 9 мл воды, не содержащей аммиака (из ампулы) и 0,15 мл (3 капли) реактива Несслера. Реактив Несслера прибавляют в обе пробирки одновременно.

Примечания. 1. Пробирки, в которых проводят наблюдения, должны быть из бесцветного стекла и иметь одинаковый диаметр.

2. Муть и опалесценцию в воде наблюдают в проходящем свете на темном фоне, а окраску - в отраженном свете на белом фоне.

ИНСТРУКЦИИ
по приготовлению и контролю качества инъекционных растворов и глазных капель.*

ИНСТРУКЦИЯ
по приготовлению и контролю качества растворов
калия хлорида 0,5%, 1%, 3%, 5%, 7,5%, 10% для инъекций
в условиях аптек

Характеристика готового продукта

Раствор калия хлорида 0,5%; 1%; 3%; 5%; 7,5%; 10% для инъекций.

Препарат представляет собой 0,5%; 1%; 3%; 5%; 7,5%; 10% раствор калия хлорида в воде для инъекций.

Состав: Калия хлорида 5 г; 10 г; 30 г; 50 г; 75 г; 100 г
Воды для инъекций до 1 л

Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса без запаха; pH 6,0 – 8,0.

Препарат по стерильности, апирогенности и отсутствию механических примесей должен выдерживать требования указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 140-143.

Содержание калия хлорида в 1 мл препарата соответственно должно быть: 0,00485-0,00515 г; 0,0097-0,00103 г; 0,0291-0,0309 г; 0,0485-0,0515 г; 0,07275-0,07725 г; 0,097-0,103 г.

Выпускают во флаконах 50, 100, 200 мл, укупоренных резиновыми пробками под обкатку алюминиевыми колпачками.

Хранят препарат при температуре не выше 25ºС, срок хранения 30 суток.

Раствор калия хлорида применяют внутривенно при гипокалиемии как источник ионов калия; антиаритмическое средство.

Изложение технологического процесса

Технологический процесс производства раствора калия хлорида для инъекций состоит из 6 стадий:
1. Подготовительные работы;
2. Приготовление раствора;
3. Фильтрование и фасовка раствора;
4. Стерилизация раствора;
5. Контроль готовой продукции;
6. Оформление.

Стадия 1. Подготовительные работы

Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, тароукупорочных средств.

Подготовку и уборку помещения, персонала, стерилизацию воздуха проводят в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Вспомогательный материал, сосуды для приготовления растворов, мерные колбы, цилиндры, воронки, стеклянные фильтры, тароукупороч-

ные средства (сосуды и резиновые пробки) обрабатывают и стерилизуют в соответствии требованиями приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Алюминиевые колпачки выдерживают 15 мин. в 1-2% растворе моющих средств, подогретом до 70-80ºС, затем моют, использованный раствор сливают, а колпачки промывают проточной водопроводной водой.

Чистые колпачки сушат в биксах в воздушных стерилизаторах.

Подготовка сырья.

Исходным сырьем для получения 0,5%; 1%; 3%; 5%; 7,5%; 10% раствора калия хлорида являются:

- субстанция калия хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула KCl. М.м. 74,56;

- вода для инъекций должна быть апирогенной согласно требованиям приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309 и подвергнута внутриаптечному контролю на соответствие приказа Минздрава РФ от 16.07.1997 г № 214 п.п. 8.2.1.

Стадия 2. Приготовление раствора

Загрузка сырья, растворение, анализ пробы.

Раствор калия хлорида для инъекций готовят весообъемным методом. В мерник-смеситель или другую емкость наливают воду для инъекций приблизительно 2/3 нужного количества, загружают калия хлорид, отвешенный на стерильных весах, перемешивают, затем доливают воды для инъекций до нужного объема и снова перемешивают.

Раствор контролируют на содержание калия хлорида и по pH.

Подлинность.

1. Ионы-калия

а) К 1 мл препарата прибавляют 1 мл раствора винной кислоты, 1 мл раствора натрия ацетата, 0,5 мл 95% спирта, охлаждают и встряхивают; постепенно образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей;

б) К 0,5 мл препарата прибавляют 0,5 мл разведенной уксусной кислоты и 0,5 мл раствора кобальтинитрита натрия; образуется желтый кристаллический осадок.

2. Хлорид-ионы

К 0,5 мл препарата прибавляют по 2-3 капли разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в аммиаке.

Определение количественного содержания калия хлорида.

1. Помещают 5 мл (5% и 7,5%) или 2 мл (10%) препарата в мерную колбу вместимостью 100 мл и объем доводят водой до метки (раствор А).

2. К аликвоте *(а)* 2мл (0,5%), 1 мл (1%), 0,5 мл (3%), 5 мл раствора А (5% и 7,5%), 2 мл раствора А (10%) прибавляют 2-3 мл воды и титруют

0,1н раствором нитрата серебра до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия).

1 мл 0,1н раствора нитрата серебра соответствует 0,007456 г калия хлорида.

Содержание калия хлорида X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{AgNO_3} \times K \times 0{,}007456 \times V_{общ}}{a};$$

для 5% и 7,5% раствора учитывается разбавление и расчет калия хлорида X (г) находят по следующей формуле:

$$X = \frac{V_{AgNO_3} \times K \times 0{,}007456 \times V_{общ} \times 100}{a \times 5};$$

для 10% раствора учитывается разбавление и расчет калия хлорида X (г) находят по следующей формуле:

$$X = \frac{V_{AgNO_3} \times K \times 0{,}007456 \times V_{общ} \times 100}{a \times 2};$$

где: V_{AgNO_3}, K – объем и поправочный коэффициент 0,1н раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование 1 мл раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты.

Определение pH раствора проводят с помощью потенциометра (6,0 – 8,0).

Стадия 3. Фильтрование и фасовка раствора

Фильтрование, розлив, укупорка пробками и первичный контроль на отсутствие механических включений.

При удовлетворительном результате анализа раствор фильтруют. Первые порции фильтрата подвергаются повторному фильтрованию. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стеклянные, стерилизованные флаконы, которые укупоривают простерилизованными пробками и тут же проводят первичный контроль раствора на отсутствие механических включений по методике, утвержденной приказом Минздрава РФ 16.07.1997 г. № 214. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруют. В процессе расфасовки проводят контроль объема раствора во флаконах, проверяя выборочно 5 флаконов от каждой партии путем измерения объема мерным цилиндром.

После расфасовки на каждый флакон наклеивают бирку с наименованием раствора, № анализа, укупоривают под обкатку алюминиевыми колпачками, затем передают на стерилизацию.

Стадия 4. Стерилизация раствора

Раствор во флаконах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см^2 (атм.) при температуре 119-121ºС. Раствор во

флаконах объемом до 100 мл стерилизуют 8 мин, свыше 100 мл – в течение 12 мин.

Для контроля стерилизации используют химические термотесты.

Параметры и время стерилизации оформляются в «Журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных веществ, изготовленных лекарственных средств, вспомогательных материалов, посуды».

Стадия 5. Контроль готовой продукции

5.1. Раствор во флаконах контролируют на отсутствие механических включений,герметичность укупорки.

5.2. От каждой серии отбирают 1 флакон для контроля по всем физико-химическим показателям (определяют внешний вид раствора, pH, подлинность, количественное содержание).

Бактериологический контроль на стерильность и контроль на отсутствие пирогенных веществ осуществляется в соответствии с утвержденной программой производственного контроля.

5.3. Бракераж. Раствор во флаконе считают забракованным при несоответствии его физико-химическим показателям, содержании видимых механических включений, нарушении герметичности укупорки, объема заполнения флаконов, превышающего нормы допустимых отклонений (приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 г. № 305).

Стадия 6. Оформление

Флаконы с растворами оформляют согласно методическим указаниям от 24.07.1997 г. «Единые правила оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности».

ИНСТРУКЦИЯ

по приготовлению и контролю качества

раствора Рингера-Локка для инъекций

в условиях аптеки

Характеристика готового продукта

Раствор Рингера-Локка для инъекций.

Состав:	Натрия хлорида	9 г
	Калия хлорида	0,2 г
	Кальция хлорида	0,2 г (1 мл раствора 1:5)
	Натрия гидрокарбоната	0,2 г
	Глюкозы	1 г
	Воды для инъекций до	1 л

Бесцветная прозрачная жидкость солоноватого вкуса без запаха; pH 5,0-7,5 (7,5-8,2).

Препарат получают путем смешивания равных объемов 2-х отдельно приготовленных и простерилизованных растворов состава:

1. Натрия хлорида 9 г
   Калия хлорида 0,2 г
   Кальция хлорида 0,2 г (1 мл раствора 1:5)
   Глюкозы 1 г
   Воды для инъекций до 500 мл
   (pH 5,5-6,5);
2. Натрия гидрокарбоната 0,2 г
   Воды для инъекций до 500 мл
   (pH 7,8-8,6).

Препарат по стерильности, апирогенности и отсутствию механических примесей должен выдерживать требования указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 140-143.

Выпускают во флаконах для кровезаменителей разной вместимости, укупоренных резиновыми пробками под обкатку алюминиевыми колпачками.

Срок хранения каждого из растворов 30 суток, хранят при температуре не выше 25ºС.

Раствор Рингера-Локка получают путем добавления солевого раствора с глюкозой в раствор натрия гидрокарбоната в асептических условиях. Полученный раствор используют в течение суток.

Раствор Рингера-Локка используют для внутривенного введения.

Изложение технологического процесса

Технологический процесс производства раствора Рингера-Локка для инъекций состоит из 6 стадий:

1. Подготовительные работы;
2. Приготовление раствора;
3. Фильтрование и фасовка раствора;
4. Стерилизация раствора;
5. Контроль готовой продукции;
6. Оформление;

Стадия 1. Подготовительные работы

Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, тароукупорочных средств.

Подготовку и уборку помещения, персонала, стерилизацию воздуха проводят в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Вспомогательный материал, сосуды для приготовления растворов, мерные колбы, цилиндры, воронки, стеклянные фильтры, тароукупорочные средства (сосуды и резиновые пробки) обрабатывают и стерилизуют в соответствии требованиями приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Алюминиевые колпачки выдерживают 15 мин. в 1-2% растворе моющих средств, подогретом до 70-80ºС, затем моют, использованный раствор сливают, а колпачки промывают проточной водопроводной водой.

Чистые колпачки сушат в биксах в воздушных стерилизаторах.

Подготовка сырья.

Исходным сырьем для получения раствора Рингера-Локка являются:

- субстанция натрия хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула NaCl. М.м. 58,44.

С целью разрушения пирогенных веществ субстанцию натрия хлорида перед приготовлением раствора нагревают в открытой стеклянной или фарфоровой посуде в суховоздушных стерилизаторах при 180ºС 2 ч. при толщине слоя порошка не более 6–7 см, после чего закрывают и используют в течении 24 ч;

- субстанция калия хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула KCl. М.м. 74,56;

- субстанция кальция хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула $CaCl_2$. М.м. 110,99;

- субстанция натрия гидрокарбоната, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула $NaHCO_3$. М.м. 84,01;

- субстанция глюкозы (декстроза моногидрат), отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств.

Брутто – формула глюкозы $C_6 H_{12}O_6 \times H_2O$. М.м. 198,17.

- вода для инъекций должна быть апирогенной согласно требованиям приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309 и подвергнута внутриаптечному контролю на соответствии с приказом Минздрава РФ от 16.07.1997 г № 214 п.п. 8.2.1.

Стадия 2. Приготовление раствора

Солевой физиологический раствор для внутривенного введения. При совместном присутствии натрия гидрокарбоната и кальция хлорида возможно образование осадка кальция карбоната. Поэтому готовят два раствора. При приготовлении используют стерильный 20% раствор кальция хлорида.

Загрузка сырья, растворение, анализ пробы.

Раствор Рингера-Локка для инъекций готовят весообъемным методом.

1.Приготовление раствора № 1

В стерильной мерной колбе на 500 мл в части воды для инъекций растворяют 0,9 г натрия хлорида, 0,2 г калия хлорида, 0,2 г (1 мл раствора 1:5) кальция хлорида, 1 г глюкозы и водой для инъекций доводят объём до 500 мл.

При изготовлении раствора глюкозу берут с учетом содержания кристаллизационной воды, используя следующую формулу расчета:

$$m_{глюкозы} = \frac{a \times 100}{100 - б}$$

где: *а* – количество безводной глюкозы, указанное в прописи,

б – процентное содержание воды в препарате по анализу.

Раствор анализируют, фильтруют во флакон, укупоривают стерильной резиновой пробкой, проводят контроль на механические включения, обкатывают металлическим колпачком, проверяют герметичность укупорки и стерилизуют при 120^0 С в течение 8 минут, проводят вторичный контроль и оформляют к отпуску.

2.Приготовление раствора №2

В другой мерной колбе на 500 мл готовят раствор натрия гидрокарбоната. Если натрия гидрокарбонат содержит влагу, то делают пересчёт на сухое вещество.

По данной прописи 0,2 натрия гидрокарбоната помещают в мерную колбу на 500 мл, растворяют в части воды для инъекций, затем доводят объём раствора до 500 мл. Ввиду потенциальной нестабильности натрия гидрокарбоната его растворяют при возможно более низкой температуре (15-20^0С), избегая сильного взбалтывания раствора. Проводят первичный химический анализ, фильтруют, укупоривают и проверяют на отсутствие механических примесей. При положительном анализе флакон, укупоренный резиновой пробкой, закрывают металлическим колпачком и обкатывают. Во избежание разрыва флаконов при стерилизации их заполняют раствором не более чем на 80% объёма. Раствор стерилизуют при 120^0С в течение 8 минут. Во время стерилизации натрия гидрокарбонат подвергается гидролизу. При этом выделяется углерода диоксид и образуется натрия карбонат. При охлаждении идёт обратный процесс, углекислота растворяется и образуется натрия гидрокарбонат. Поэтому для достижения равновесия в системе простерилизованные растворы можно использовать только после их полного охлаждения, не ранее чем через 2 часа, перевернув их несколько раз с целью перемешивания и растворения углекислоты, находящейся над раствором. После стерилизации проводят вторичный контроль качества раствора и оформляют к отпуску.

Растворы соответственно контролируют на качественное и количественное содержание натрия хлорида, калия хлорида, кальция хлорида, глюкозы, натрия гидрокарбоаната и по pH.

Подлинность.

1. Ионы натрия

Упаривают 1 мл раствора на водяной бане до 2-3 капель, прибавляют 3-5 капель разведенной уксусной кислоты и 6-8 капель раствора цинк-уранилацетата; постепенно образуется желтый кристаллический осадок.

2. Ионы калия

Упаривают 1 мл раствора на водяной бане до 2-3 капель, прибавляют 2-3 капли разведенной уксусной кислоты и 1-2 капли раствора кобальтинитрита натрия; постепенно образуется желтый осадок.

3. Ионы кальция

К 0,5 мл раствора прибавляют 0,5 мл разведенной уксусной кислоты и 3-5 капель раствора оксалата аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в растворе аммиака, растворимый в минеральных кислотах.

4. Глюкоза

К 5 мл препарата прибавляют 2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения; образуется кирпично–красный осадок.

5. Гидрокарбонат-ионы

К раствору препарата прибавляют разведенную соляную кислоту; выделяются пузырьки газа.

Определение количественного содержания натрия хлорида, калия хлорида, кальция хлорида.

1 мл препарата (*а*) титруют 0,1н раствором нитрата серебра до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия).

1мл 0,1н раствора нитрата серебра соответствует 0,00596 г суммы хлоридов натрия, калия и кальция.

Содержание суммы хлоридов натрия, калия и кальция X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{AgNO_3} \times K \times 0{,}00596 \times V_{общ}}{a};$$

где: V_{AgNO_3}, K – объем и поправочный коэффициент 0,1н раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование 1 мл раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (1 мл).

Определение количественного содержания кальция хлорида.

К 5 мл препарата (*а*) прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси эриохрома черного Т (или кислотного хром темно-синего) и титруют 0,01М (0,02н) раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01М раствора трилона Б соответствует 0,00219 г кальция хлорида.

Содержание кальция хлорида X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{трилонБ} \times K \times 0{,}00219 \times V_{общ}}{a};$$

где: $V_{трилонБ}$, K – объем и поправочный коэффициент 0,01М (0,02н) раствора трилона Б, пошедшего на титрование раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (5 мл).

Определение количественного содержания глюкозы.

К 5 мл раствора прибавляют 2,5 мл 0,1 н раствора йода, 0,5 мл 1 н раствора натра едкого и оставляют на 5 мин в темном месте. После этого добавляют 0,5 мл разведенной серной кислоты и избыток йода оттитровы-

вают 0,1 н раствором тиосульфата натрия (V_1) до обесцвечивания (индикатор – крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт ($V_{контр}$).

1 мл 0,1 н раствора йода соответствует 0,009 г безводной глюкозы.

Содержание глюкозы X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{(V_{контр} - V_1) \times K \times 0{,}00219 \times V_{общ}}{a};$$

где: V_1, K – объем и поправочный коэффициент 0,01М (0,02н) раствора трилона Б, пошедшего на титрование раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (5 мл).

Определение количественного содержания натрия гидрокарбоната.

5 мл препарата титруют 0,02н раствором кислоты хлористоводородной до красного окрашивания (индикатор – метиловый красный).

1 мл 0,02н раствора кислоты хлористоводородной соответствует 0,00168 г натрия гидрокарбоната.

Содержание натрия гидрокарбоната X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{HCL} \times K \times 0{,}00168 \times V_{общ}}{a};$$

где: V_{HCl}, K – объем и поправочный коэффициент 0,02н раствора кислоты хлористоводородной, пошедшей на титрование раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (5 мл).

Определение pH раствора проводят с помощью потенциометра.

Стадия 3. Фильтрование и фасовка раствора

Фильтрование, розлив, укупорка пробками и первичный контроль на отсутствие механических включений.

При удовлетворительном результате анализа каждый из растворов фильтруют. Первые порции фильтрата подвергаются повторному фильтрованию. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стеклянные, стерилизованные флаконы, которые укупоривают простерилизованными пробками и тут же проводят первичный контроль раствора на отсутствие механических включений по методике, утвержденной приказом Минздрава РФ 16.07.1997 г. № 214, при обнаружении механических включений раствор повторно фильтруют. В процессе расфасовки проводят контроль объема раствора во флаконах, проверяя выборочно 5 флаконов от каждой партии путем измерения объема мерным цилиндром.

Флаконы с раствором натрия гидрокарбоната заполняют на половину номинальной емкости. Солевой раствор в этом случае разливают по 200 мл во флаконы вместимостью 250 мл.

После расфасовки на каждый флакон наклеивают бирку с наименованием раствора, № анализа, укупоривают под обкатку алюминиевыми колпачками, затем передают на стерилизацию.

Стадия 4. Стерилизация раствора

Раствор во флаконах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см^2 (атм) при температуре 120ºС. Раствор во флаконах объемом до 100 мл стерилизуют 8 мин, свыше 100 мл – в течение 12 мин, от 500-1000 мл в течение 15 мин.

Во избежание разрыва флаконов с раствором натрия гидрокарбоната из-за выделившийся углекислоты разгрузку автоклава следует производить не ранее, чем через 20-30 мин после того как давление внутри стерилизационной камеры станет равным нулю.

Для контроля стерилизации используют химические термотесты.

Параметры и время стерилизации оформляются в «Журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных веществ, изготовленных лекарственных средств, вспомогательных материалов, посуды».

Стадия 5. Контроль готовой продукции

5.1. Раствор во флаконах контролируют на отсутствие механических загрязнений, герметичность укупорки.

Флакон с раствором натрия гидрокарбоната несколько раз переворачивают с целью перемешивания и растворения углекислоты, находящейся над раствором.

5.2. От каждой партии отбирают 1 флакон для контроля по всем физико - химическим показателям (определяют внешний вид раствора, pH, подлинность, количественное содержание).

Бактериологический контроль на стерильность и контроль на отсутствие пирогенных веществ осуществляется в соответствии с утвержденной программой производственного контроля.

5.3. Бракераж. Раствор во флаконе считают забракованным при несоответствии его физико-химическим показателям, содержании видимых механических загрязнений, нарушении герметичности укупорки, объема заполнения флаконов, превышающего нормы допустимых отклонений (приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 г. № 305).

Стадия 6. Оформление

Флаконы с растворами оформляют согласно методическим указаниям от 24.07.1997 г. «Единые правила оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности».

Стадия 7. Приготовление раствора Рингера-Локка.

Раствор Рингера-Локка для введения больному приготавливают путем добавления солевого раствора с глюкозой в раствор натрия гидрокарбоната в асептических условиях, непосредственно перед применением. Используют немедленно.

ИНСТРУКЦИЯ

по приготовлению и контролю качества раствора
кислоты аминокапроновой 5% для инъекций
в условиях аптек

Характеристика готового продукта

Раствор кислоты аминокапроновой 5% для инъекций.

Препарат представляет собой 5% раствор кислоты аминокапроновой в воде для инъекций, стабилизированный 0,9% раствором натрия хлорида.

Состав: Аминокапроновая кислота 50 г
Натрия хлорида 9 г
Воды для инъекций до 1 л

Бесцветная прозрачная жидкость солоноватого вкуса без запаха; pH 7,0 – 8,0.

Препарат по стерильности, апирогенности и отсутствию механических примесей должен выдерживать требования указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 140-143.

Содержание кислоты аминокапроновой в 1 мл препарата должно быть: 0,0485-0,0515 г.

Выпускают во флаконах 50, 100, 200 мл, укупоренных резиновыми пробками под обкатку алюминиевыми колпачками.

Хранят препарат при температуре не выше 25ºС, в защищенном от света месте, срок хранения 30 суток.

Раствор кислоты аминокапроновой применяют внутривенно, капельно при кровотечениях, кровотечениях при хирургических вмешательствах и патологических состояниях, сопровождающихся повышением фибринолитической активности крови.

Изложение технологического процесса

Технологический процесс производства раствора кислоты аминокапроновой для инъекций состоит из 6 стадий:

1. Подготовительные работы;
2. Приготовление раствора;
3. Фильтрование и фасовка раствора;
4. Стерилизация раствора;
5. Контроль готовой продукции;
6. Оформление.

Стадия 1. Подготовительные работы

Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, тароукупорочных средств.

Подготовку и уборку помещения, персонала, стерилизацию воздуха проводят в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Вспомогательный материал, сосуды для приготовления растворов, мерные колбы, цилиндры, воронки, стеклянные фильтры, тароукупорочные средства (сосуды и резиновые пробки) обрабатывают и стерилизуют в

соответствии с требованиями приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Алюминиевые колпачки выдерживают 15 мин. в 1-2% растворе моющих средств, подогретом до 70-80ºС, затем моют, использованный раствор сливают, а колпачки промывают проточной водопроводной водой.

Чистые колпачки сушат в биксах в воздушных стерилизаторах.

Подготовка сырья.

Исходным сырьем для получения 5% раствора кислоты аминокапроновой являются:

- субстанция кислоты аминокапроновой, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула $C_6H_{13}NO_2$. М.м. 131,18;

- субстанция натрия хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула NaCl. М.м. 58,44.

С целью разрушения пирогенных веществ субстанцию натрия хлорида перед приготовлением раствора нагревают в открытой стеклянной или фарфоровой посуде в суховоздушных стерилизаторах при 180ºС 2 ч. при толщине слоя порошка не более 6–7 см, после чего закрывают и используют в течении 24 ч;

- вода для инъекций должна быть апирогенной согласно требованиям приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309 и подвергнута внутриаптечному контролю на соответствие приказа Минздрава РФ от 16.07.1997 г № 214 п.п. 8.2.1.

Стадия 2. Приготовление раствора

Загрузка сырья, растворение, анализ пробы.

Раствор кислоты аминокапроновой для инъекций готовят весообъемным методом.

В мерник-смеситель или другую емкость наливают воду для инъекций приблизительно 2/3 нужного количества, загружают рассчитанное количество кислоты аминокапроновой, отвешенной на стерильных весах, перемешивают, загружают рассчитанное количество натрия хлорида, затем доливают воды для инъекций до нужного объема и снова перемешивают.

Раствор контролируют на содержание аминокапроновой кислоты, натрия хлорида и по pH.

Подлинность.

1. Аминокапроновая кислота

а) К 2 мл препарата прибавляют 6 капель раствора нингидрина и нагревают; появляется сине-фиолетовое окрашивание. После охлаждения наблюдается ярко-голубое свечение в ультрафиолетовом свете.

б) К 1-2 каплям раствора прибавляют 0,5 мл воды, раствора хлорамина и 1% раствора фенола, нагревают на водяной бане 2 мин. Появляется синее окрашивание.

2. Ионы-натрия

1 мл раствора подкисляют разведенной уксусной кислотой, если необходимо, фильтруют, затем прибавляют 0,5 мл раствора цинк-уранилацетата; образуется желтый кристаллический осадок.

3. Хлорид-ионы

К 0,5 мл препарата прибавляют по 2-3 капли разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в аммиаке.

Определение количественного содержания аминокапроновой кислоты.

1. Титриметрический метод.

К аликвоте *(а)* 0,5мл раствора препарата прибавляют 5 мл нейтрализованного по фенолфталеину формалина, перемешивают 1-2 мин. и титруют 0,1 н раствором гидроксида натрия (индикатор-фенолфталеин).

1 мл 0,1 н раствора гидроксида натрия соответствует 0,01312 г кислоты аминокапроновой.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание аминокапроновой кислоты X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{(V_{NaOH} - V_{контр}) \times K \times 0{,}01312 \times V_{общ}}{a};$$

где: V_{NaOH}, K – объем и поправочный коэффициент 0,1 н раствора гидроксида натрия, пошедшего на титрование 1 мл раствора;

$V_{контр.}$ – объем 0,1 н раствора гидроксида натрия, пошедшего на титрование в контрольном опыте;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты.

2. Рефрактометрический метод.

На призму рефрактометра наносят несколько капель воды и по шкале находят показатель преломления. Вытирают призму досуха, наносят на нее несколько капель испытуемого раствора и находят показатель преломления, который определяют 3-4 раза, каждый раз беря новую порцию препарата. Для расчета берут среднее из всех определений.

Содержание кислоты аминокапроновой X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{(n - n_0) - (C \times 0{,}00170)}{0{,}00185 \times 100} \times V_{общ};$$

где: n – показатель преломления раствора;

n_0 – показатель преломления воды;

0,00185 – величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации кислоты аминокапроновой на 1% (табличное значение);

C – найденная концентрация натрия хлорида в испытуемом растворе, %

$$C = \frac{V_{AgNO_3} \times K \times 0{,}005844 \times 100}{a};$$

$V_{общ}$ – общий объем раствора.

Определение количественного содержания натрия хлорида.

К 1мл (a) раствора кислоты аминокапроновой прибавляют 2 мл воды и титруют 0,1н раствором нитрата серебра до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия).

1 мл 0,1н раствора нитрата серебра соответствует 0,005844 натрия хлорида.

Содержание натрия хлорида X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{AgNO_3} \times K \times 0{,}005844 \times V_{общ}}{a};$$

где: V_{AgNO_3}, K – объем и поправочный коэффициент 0,1н раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование 1 мл раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (1 мл).

Определение pH раствора проводят с помощью потенциометра (7,0 – 8,0).

Стадия 3. Фильтрование и фасовка раствора

Фильтрование, розлив, укупорка пробками и первичный контроль на отсутствие механических включений.

При удовлетворительном результате анализа раствор фильтруют. Первые порции фильтрата подвергаются повторному фильтрованию. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стеклянные, стерилизованные флаконы, которые укупоривают простерилизованными пробками и тут же проводят первичный контроль раствора на отсутствие механических включений по методике, утвержденной приказом Минздрава РФ 16.07.1997 г. № 214, при обнаружении механических включений проводят повторное фильтрование. В процессе расфасовки проводят контроль объема раствора во флаконах, проверяя выборочно 5 флаконов от каждой партии, путем измерения объема мерным цилиндром.

После расфасовки на каждый флакон наклеивают бирку с наименованием раствора, № анализа, укупоривают под обкатку алюминиевыми колпачками, затем передают на стерилизацию.

Стадия 4. Стерилизация раствора

Раствор во флаконах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см^2 (атм) при температуре 119-121ºС. Раствор во

флаконах объемом до 100 мл стерилизуют 8 мин, свыше 100 мл – в течение 12 мин.

Для контроля стерилизации используют химические термотесты.

Параметры и время стерилизации оформляются в «Журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных веществ, изготовленных лекарственных средств, вспомогательных материалов, посуды».

Стадия 5. Контроль готовой продукции

5.1. Раствор во флаконах контролируют на отсутствие механических включений,герметичность укупорки.

5.2. От каждой серии отбирают 1 флакон для контроля по всем физико-химическим показателям (определяют внешний вид раствора, pH, подлинность, количественное содержание).

Бактериологический контроль на стерильность и контроль на отсутствие пирогенных веществ осуществляется в соответствии с утвержденной программой производственного контроля.

5.3. Бракераж. Раствор во флаконе считают забракованным при несоответствии его физико-химическим показателям, содержании видимых механических включений, нарушении герметичности укупорки, объема заполнения флаконов, превышающего нормы допустимых отклонений (приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 г. № 305).

Стадия 6. Оформление

Флаконы с растворами оформляют согласно методическим указаниям от 24.07.1997 г. «Единые правила оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности».

ИНСТРУКЦИЯ

по приготовлению и контролю качества растворов

кальция хлорида 0,25%, 0,5%, 1%, 5%, 10% для инъекций

в условиях аптек

Характеристика готового продукта

Раствор кальция хлорида 0,25%; 0,5%; 1%; 5%; 10% для инъекций.

Препарат представляет собой 0,25%; 0,5%; 1%; 5%; 10% раствор кальция хлорида в воде для инъекций.

Состав: Кальция хлорида 2,5 г; 5,0 г; 10 г; 50 г; 100 г

Воды для инъекций до 1 л

Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса без запаха; pH 5,5 – 7,0.

Препарат по стерильности, апирогенности и отсутствию механических примесей должен выдерживать требования указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 140-143.

Содержание кальция хлорида в 1 мл препарата соответственно должно быть: 0,00242-0,00258 г; 0,00485-0,00515 г; 0,0097-0,0103 г; 0,0485-0,0515 г; 0,097-0,103 г.

Выпускают во флаконах 10-20 мл, 50, 100, 200 мл, укупоренных резиновыми пробками под обкатку алюминиевыми колпачками.

Хранят препарат при температуре не выше 25ºС, срок хранения 30 суток.

Раствор кальция хлорида применяют внутривенно как источник ионов кальция; антиаллергическое средство.

Изложение технологического процесса

Технологический процесс производства раствора кальция хлорида для инъекций состоит из 6 стадий:

1. Подготовительные работы;
2. Приготовление раствора;
3. Фильтрование и фасовка раствора;
4. Стерилизация раствора;
5. Контроль готовой продукции;
6. Оформление.

Стадия 1. Подготовительные работы

Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, тароукупорочных средств.

Подготовку и уборку помещения, персонала, стерилизацию воздуха проводят в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Вспомогательный материал, сосуды для приготовления растворов, мерные колбы, цилиндры, воронки, стеклянные фильтры, тароукупорочные средства (сосуды и резиновые пробки) обрабатывают и стерилизуют в соответствии требованиями приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Алюминиевые колпачки выдерживают 15 мин. в 1-2% растворе моющих средств, подогретом до 70-80ºС, затем моют, использованный раствор сливают, а колпачки промывают проточной водопроводной водой.

Чистые колпачки сушат в биксах в воздушных стерилизаторах.

Подготовка сырья.

Исходным сырьем для получения 0,25%; 0,5%; 1%; 5%; 10% раствора кальция хлорида являются:

- субстанция кальция хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула $CaCl_2 \cdot 6H_2O$. М.м. 219,08;

- вода для инъекций должна быть апирогенной согласно требованиям приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309 и подвергнута внутриаптечному контролю на соответствие приказа Минздрава РФ от 16.07.1997 г № 214 п.п. 8.2.1.

Стадия 2. Приготовление раствора

Загрузка сырья, растворение, анализ пробы.

Раствор кальция хлорида для инъекций готовят весообъемным методом.

При изготовлении растворов кальция хлорида целесообразно предварительно приготовить раствор- концентрат кальция хлорида 50%(1:2). В мерник-смеситель или другую емкость наливают воду для инъекций приблизительно 2/3 нужного количества, загружают рассчитанное количество кальция хлорида, предварительно отвешенного, перемешивают, затем доливают воды для инъекций до нужного объема и снова перемешивают. Определяют содержание кальция хлорида и при необходимости доводят концентрацию до требуемой-(50%).
Затем в мерник-смеситель или другую емкость наливают воду для инъекций приблизительно 2/3 нужного количества, загружают рассчитанный объём концентрата кальция хлорида 50% (при изготовлении 0,25%; 0,5%; 1%; 5%,10% растворов - 50% раствора кальция хлорида соответственно берут 5 мл, 10 мл, 20 мл, 100 мл,200 мл на 1 л раствора), доливают воды для инъекций до нужного объема и снова перемешивают.

Раствор контролируют на содержание кальция хлорида и по pH.

Подлинность.

1. Ионы-кальция

а) К 0,5 мл препарата прибавляют 2-3 капли раствора оксалата аммония; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

2. Хлорид-ионы

К 0,5 мл препарата прибавляют по 2-3 капли разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Определение количественного содержания калия хлорида.

1. Помещают 5 мл (10%) раствора препарата в мерную колбу вместимостью 50 мл и объем доводят водой до метки (раствор А).

2. К аликвоте *(а)* 5мл (0,25% и 0,5%), 2 мл (1%), 0,5 мл (5%) или 2 мл раствора А прибавляют 5 мл воды, 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего и титруют 0,05 М (0,1 н) раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М (0,1 н) раствора трилона Б соответствует 0,01095 г кальция хлорида.

Содержание кальция хлорида X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{трилонаБ} \times K \times 0{,}01095 \times V_{общ}}{a};$$

для 10% раствора учитывается разведение и содержание кальция хлорида X (г) находят по следующей формуле:

$$X = \frac{V_{трилонаБ} \times K \times 0{,}01095 \times V_{общ} \times 50}{a \times 5}$$

где: $V_{трилонаБ}$, K – объем и поправочный коэффициент 0,05 М раствора трилона Б, пошедшего на титрование 1 мл раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты.

Определение pH раствора проводят с помощью потенциометра (5,5 – 7,0).

Стадия 3. Фильтрование и фасовка раствора

Фильтрование, розлив, укупорка пробками и первичный контроль на отсутствие механических включений.

При удовлетворительном результате анализа раствор фильтруют. Первые порции фильтрата подвергаются повторному фильтрованию. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стеклянные, стерилизованные флаконы, которые укупоривают простерилизованными пробками и тут же проводят первичный контроль раствора на отсутствие механических включений по методике, утвержденной приказом Минздрава РФ 16.07.1997 г. № 214, при обнаружении механических включений проводят повторное фильтрование. В процессе расфасовки проводится контроль объема раствора во флаконах, проверяя выборочно 5 флаконов от каждой партии путем измерения объема мерным цилиндром.

После расфасовки на каждый флакон наклеивают бирку с наименованием раствора с указанием процентного содержания кальция хлорида, № анализа, укупоривают под обкатку алюминиевыми колпачками, затем передают на стерилизацию.

Стадия 4. Стерилизация раствора

Раствор во флаконах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см^2 (атм) при температуре 119-121ºС. Раствор во флаконах объемом до 100 мл стерилизуют 8 мин, свыше 100 мл – в течение 12 мин.

Для контроля стерилизации используют химические термотесты.

Параметры и время стерилизации оформляются в «Журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных веществ, изготовленных лекарственных средств, вспомогательных материалов, посуды».

Стадия 5. Контроль готовой продукции

5.1. Раствор во флаконах контролируют на отсутствие механических включений, герметичность укупорки.

5.2. От каждой серии отбирают 1 флакон для контроля по всем физико-химическим показателям (определяют внешний вид раствора, pH, подлинность, количественное содержание).

Бактериологический контроль на стерильность и контроль на отсутствие пирогенных веществ осуществляется в соответствии с утвержденной программой производственного контроля.

5.3. Бракераж. Раствор во флаконе считают забракованным при несоответствии его физико-химическим показателям, содержании видимых механических включений, нарушении герметичности укупорки, объема заполнения флаконов, превышающего нормы допустимых отклонений (приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 г. № 305).

Стадия 6. Оформление

Флаконы с растворами оформляют согласно методическим указаниям от 24.07.1997 г. «Единые правила оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности».

ИНСТРУКЦИЯ

по приготовлению и контролю качества
раствора Рингера для инъекций
в условиях аптеки

Характеристика готового продукта

Раствор Рингера для инъекций.

Состав:	Натрия хлорида	9 г
	Калия хлорида	0,2 г
	Кальция хлорида	0,2 г (1 мл раствора 1:5)
	Натрия гидрокарбоната	0,2 г
	Воды для инъекций до	1 л

Бесцветная прозрачная жидкость солоноватого вкуса без запаха; pH 7,5-8,2.

Препарат по стерильности, апирогенности и отсутствию механических примесей должен выдерживать требования указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 140-143.

Выпускают во флаконах разной вместимости, укупоренных резиновыми пробками под обкатку алюминиевыми колпачками.

Хранят препарат при температуре не выше 25ºС, срок хранения 30 суток.

Раствор Рингера используют для внутривенного введения.

Изложение технологического процесса

Технологический процесс производства раствора Рингера для инъекций состоит из 6 стадий:

1. Подготовительные работы;
2. Приготовление раствора;
3. Фильтрование и фасовка раствора;
4. Стерилизация раствора;
5. Контроль готовой продукции;
6. Оформление.

Стадия 1. Подготовительные работы

Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, тароукупорочных средств.

Подготовку и уборку помещения, персонала, стерилизацию воздуха проводят в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Вспомогательный материал, сосуды для приготовления растворов, мерные колбы, цилиндры, воронки, стеклянные фильтры, тароукупорочные средства (сосуды и резиновые пробки) обрабатывают и стерилизуют в соответствии требованиями приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Алюминиевые колпачки выдерживают 15 мин. в 1-2% растворе моющих средств, подогретом до 70-80ºС, затем моют, использованный раствор сливают, а колпачки промывают проточной водопроводной водой.

Чистые колпачки сушат в биксах в воздушных стерилизаторах.

Подготовка сырья.

Исходным сырьем для получения раствора Рингера являются:

- субстанция натрия хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула NaCl. М.м. 58,44.

С целью разрушения пирогенных веществ субстанцию натрия хлорида перед приготовлением раствора нагревают в открытой стеклянной или фарфоровой посуде в суховоздушных стерилизаторах при 180ºС 2 ч. при толщине слоя порошка не более 6–7 см, после чего закрывают и используют в течении 24 ч;

- субстанция калия хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула KCl. М.м. 74,56;

- субстанция кальция хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула $CaCl_2$. М.м. 110,99;

- субстанция натрия гидрокарбоната, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула $NaHCO_3$. М.м. 84,01;

- вода для инъекций должна быть апирогенной согласно требованиям приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309 и подвергнута внутриаптечному контролю на соответствии с приказом Минздрава РФ от 16.07.1997 г № 214 п.п. 8.2.1.

Стадия 2. Приготовление раствора

Солевой физиологический раствор для внутривенного введения. При совместном присутствии натрия гидрокарбоната и кальция хлорида возможно образование осадка кальция карбоната. Поэтому готовят два раствора. При приготовлении используют стерильный 20% раствор кальция хлорида.

Загрузка сырья, растворение, анализ пробы.

Раствор Рингера для инъекций готовят весообьемным методом. В стерильной мерной колбе на 500 мл в части воды для инъекций растворяют 0,9 натрия хлорида,0,2 калия хлорида,0,2(1 мл раствора 1:5) кальция хлорида и водой для инъекций доводят объём до500 мл.

Раствор анализируют, фильтруют во флакон, укупоривают стерильной резиновой пробкой ,проводят контроль на механические примеси, обкатывают металлическим колпачком, проверяют герметичность укупорки и стерилизуют при 120^0 С 8 минут, проводят вторичный контроль и оформляют к отпуску.

В другой мерной колбе на 500 мл готовят раствор натрия гидрокарбоната. При использовании натрия гидрокарбоната «годен для инъекций» не всегда удаётся получить прозрачные и устойчивые растворы, поэтому применяют натрия гидрокарбонат «х.ч.» или «ч.д.а.». Если натрия гидрокарбонат содержит влагу, то делают пересчёт на сухое вещество.

По данной прописи 0,2 натрия гидрокарбоната помещают в мерную колбу на 500 мл, растворяют в части воды для инъекций, затем доводят объём раствора до 500 мл. Ввиду потенциальной нестабильности натрия гидрокарбоната его растворяют при возможно более низкой температуре(15-20^0С), избегая сильного взбалтывания раствора. Проводят первичный химический анализ, фильтруют, укупоривают и проверяют на отсутствие механических примесей. При положительном анализе флакон, укупоренный резиновой пробкой, закрывают металлическим колпачком и обкатывают. Во избежание разрыва флаконов при стерилизации их заполняют раствором не более чем на 80% объёма. Раствор стерилизуют при120^0С 8 минут. Во время стерилизации натрия гидрокарбонат подвергается гидролизу. При этом выделяется углерода диоксид и образуется натрия карбонат. При охлаждении идёт обратный процесс, углекислота растворяется и образуется натрия гидрокарбонат. Поэтому для достижения равновесия в системе простерилизованные растворы можно использовать только после их полного охлаждения, не ранее чем через 2 часа, перевернув их несколько раз с целью перемешивания и растворения углекислоты, находящейся над раствором. После стерилизации проводят вторичный контроль качества раствора и оформляют к отпуску.

Перед применением оба раствора сливают в асептических условиях!

Подлинность.

1. Натрий хлорид и натрий гидрокарбонат

Упаривают 1 мл раствора на водяной бане до 2-3 капель, прибавляют 3-5 капель разведенной уксусной кислоты и 6-8 капель раствора цинк-уранила ацетата; постепенно образуется желтый кристаллический осадок.

2. Калия хлорид

Упаривают 1 мл раствора на водяной бане до 2-3 капель, прибавляют 2-3 капли разведенной уксусной кислоты и 1-2 капли раствора кобальтинитрита натрия; постепенно образуется желтый осадок.

3. Кальция хлорид

К 0,5 мл раствора прибавляют 0,5 мл разведенной уксусной кислоты и 3-5 капель раствора оксалата аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в растворе аммиака, растворимый в минеральных кислотах.

4. Хлорид-ионы

К 0,5 мл раствора прибавляют 2-3 капли разведенной азотной кислоты и 2-3 капли раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в аммиаке.

5. Натрия гидрокарбонат

К раствору препарата прибавляют разведенную соляную кислоту; выделяются пузырьки газа.

Определение количественного содержания натрия хлорида, калия хлорида, кальция хлорида.

1 мл препарата (*а*) титруют 0,1н раствором нитрата серебра до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия).

1мл 0,1н раствора нитрата серебра соответствует 0,00596 г суммы хлоридов натрия, калия и кальция.

Содержание суммы хлоридов натрия, калия и кальция X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{AgNO_3} \times K \times 0{,}00596 \times V_{общ}}{a};$$

где: V_{AgNO_3}, K – объем и поправочный коэффициент 0,1н раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование 1 мл раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (1 мл).

Определение количественного содержания кальция хлорида.

К 5 мл препарата (*а*) прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси эриохрома черного Т (или кислотного хром темно-синего) и титруют 0,01М (0,02н) раствором трилона Б до синего окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01М раствора трилона Б соответствует 0,00219 г кальция хлорида.

Содержание кальция хлорида X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{трилонБ} \times K \times 0{,}00219 \times V_{общ}}{a};$$

где: $V_{трилонБ}$, K – объем и поправочный коэффициент 0,01М (0,02н) раствора трилона Б, пошедшего на титрование раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (5 мл).

Определение количественного содержания натрия гидрокарбоната.

5 мл препарата титруют 0,02н раствором кислоты хлористоводородной до красного окрашивания (индикатор – метиловый красный).

1 мл 0,02н раствора кислоты хлористоводородной соответствует 0,00168 г натрия гидрокарбоната.

Содержание натрия гидрокарбоната X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{HCL} \times K \times 0{,}00168 \times V_{общ}}{a};$$

где: V_{HCl}, K – объем и поправочный коэффициент 0,02н раствора кислоты хлористоводородной, пошедшей на титрование раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (5 мл).

Определение pH раствора проводят с помощью потенциометра (7,5-8,2).

Стадия 3. Фильтрование и фасовка раствора

Фильтрование, розлив, укупорка пробками и первичный контроль на отсутствие механических включений.

При удовлетворительном результате анализа раствор фильтруют. Первые порции фильтрата подвергаются повторному фильтрованию. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стеклянные, стерилизованные флаконы, которые укупоривают простерилизованными пробками и тут же проводят первичный контроль раствора на отсутствие механических включений по методике, утвержденной приказом Минздрава РФ 16.07.1997 г. № 214, при обнаружении механических включений перефильтровывают. В процессе расфасовки проводится контроль объема раствора во флаконах, проверяя выборочно 5 флаконов от каждой партии путем измерения объема мерным цилиндром.

После расфасовки на каждый флакон наклеивают бирку с наименованием раствора, № анализа, укупоривают под обкатку алюминиевыми колпачками, затем передают на стерилизацию.

Стадия 4. Стерилизация раствора

Раствор во флаконах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см^2 (атм) при температуре 120ºС. Раствор во флаконах объемом до 100 мл стерилизуют 5-7 мин, свыше 100 мл – в течение 12 мин, от 500-1000 мл в течение 15 мин.

Во избежание разрыва флакона из-за выделившийся углекислоты разгрузку автоклава следует производить не ранее, чем через 20-30 мин. после того как давление внутри стерилизационной камеры станет равным 0.

Для контроля стерилизации используют химические термотесты.

Параметры и время стерилизации оформляются в «Журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных веществ, изготовленных лекарственных средств, вспомогательных материалов, посуды».

Стадия 5. Контроль готовой продукции

5.1. Раствор во флаконах контролируют на отсутствие механических загрязнений.

5.2. От каждой серии отбирают 1 флакон для контроля по всем физико - химическим показателям (определяют внешний вид раствора, pH, подлинность, количественное содержание глюкозы).

Бактериологический контроль на стерильность и контроль на отсутствие пирогенных веществ осуществляется в соответствии с утвержденной программой производственного контроля.

5.3. Бракераж. Раствор во флаконе считают забракованным при несоответствии его физико-химическим показателям, содержании видимых механических загрязнений, нарушении герметичности укупорки, объема заполнения флаконов, превышающего нормы допустимых отклонений (приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 г. № 305).

Стадия 6. Оформление

Флаконы с растворами оформляют согласно методическим указаниям от 24.07.1997 г. «Единые правила оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности».

ИНСТРУКЦИЯ

по приготовлению и контролю качества растворов
натрия гидрокарбоната 3%, 4%, 5%, 7% для инъекций
в условиях аптеки

Характеристика готового продукта

Раствор натрия гидрокарбоната 3%, 4%, 5%, 7% для инъекций.

Препарат представляет собой 3%, 4%, 5%, 7% раствор натрия гидрокарбоната в воде для инъекций.

Состав: Натрия гидрокарбоната 30 г, 40 г, 50 г, 70 г,
Воды для инъекций до 1 л

Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха, щелочной реакции: pH 8,1-8,9.

Препарат по стерильности, апирогенности и отсутствию механических примесей должен выдерживать требования указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 140-143.

Содержание натрия гидрокарбоната в 1 мл препарата соответственно должно быть 0,0291-0,0309 г; 0,0388-0,0412 г; 0,0485-0,0515 г; 0,0679-0,0721 г.

Выпускают во флаконах разной вместимости, укупоренных резиновыми пробками под обкатку алюминиевыми колпачками.

Хранят препарат при температуре не выше 25ºС, срок хранения 30 суток.

Растворы натрия гидрокарбоната применяют для капельного внутривенного введения, при гемолизе крови,ацидозах, для реанимации,для регулирования солевого равновесия.

Изложение технологического процесса

Технологический процесс производства раствора натрия гидрокарбоната для инъекций состоит из 6 стадий:

1. Подготовительные работы;
2. Приготовление раствора;
3. Фильтрование и фасовка раствора;

4. Стерилизация раствора;
5. Контроль готовой продукции;
6. Оформление.

Стадия 1. Подготовительные работы

Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, тароукупорочных средств.

Подготовку и уборку помещения, персонала, стерилизацию воздуха проводят в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Вспомогательный материал, сосуды для приготовления растворов, мерные колбы, цилиндры, воронки, стеклянные фильтры, тароукупорочные средства (сосуды и резиновые пробки) обрабатывают и стерилизуют в соответствии требованиями приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Алюминиевые колпачки выдерживают 15 мин. 1-2% растворе моющих средств, подогретом до 70-80ºС, моют, затем раствор сливают, а колпачки промывают проточной водопроводной водой.

Чистые колпачки сушат в биксах в воздушных стерилизаторах.

Подготовка сырья.

Исходным сырьем для получения раствора натрия гидрокарбоната 3%, 4%, 5%, 7% являются:

- субстанция натрия гидрокарбоната, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула $NaHCO_3$. М.м. 84,01;

- вода для инъекций должна быть апирогенной согласно требованиям приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309 и подвергнута внутриаптечному контролю на соответствие приказа Минздрава РФ от 16.07.1997 г № 214 п.п. 8.2.1.

Стадия 2. Приготовление раствора

Загрузка сырья, растворение, анализ пробы.

Раствор натрия гидрокарбоната для инъекций готовят весообъемным способом. В мерник-смеситель или другую емкость загружают воду для инъекций (примерно половину от расчётной), вносят отвешенное количество субстанции натрия гидрокарбоната, перемешивают, затем доводят водой для инъекций до нужного объема и снова перемешивают до полного растворения натрия гидрокарбоната.

В связи с тем, что натрия гидрокарбонат в процессе приготовления раствора подвергается гидролизу с образованием натрия карбоната и углекислого газа, что в свою очередь приводит к увеличению pH раствора, следует соблюдать условия, препятствующие потере углекислоты: растворение препарата проводят при температуре не выше 20ºС, в закрытом сосуде, избегая при этом сильного взбалтывания.

Раствор контролируют на содержание натрия гидрокарбоната и по pH.

Подлинность.

1. К 4-5 каплям раствора прибавляют 2-3 капли разведенной соляной кислоты; выделяются пузырьки углекислого газа.

2. К 4-5 каплям раствора прибавляют 5 капель насыщенного раствора сульфата магния и кипятят, образуется белый осадок.

Определение количественного содержания натрия гидрокарбоната.

1. Титриметрический метод.

5 мл (V_a) препарата помещают в мерную колбу емкостью 50 мл (W) и доводят объем раствора до метки. 2 мл (a) разведения для 3%, 4% растворов препарата или 1 мл (a) разведения для 5%, 7% растворов натрия гидрокарбоната титруют 0,1н раствором кислоты хлористоводородной до розового окрашивания (индикатор – метиленовый оранжевый).

1мл 0,1н раствора кислоты хлористоводородной соответствует 0,0084 г натрия гидрокарбоната.

Содержание натрия гидрокарбоната X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{HCL} \times K \times 0{,}0084 \times V_{общ} \times W}{a \times V_a};$$

где: V_{HCl}, K – объем и поправочный коэффициент 0,1н раствора кислоты хлористоводородной, пошедшей на титрование раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (1 или 2 мл);

W – объем разведения;

V_a – объем аликвоты, взятый для разведения.

2. Рефрактометрический метод.

На призму рефрактометра наносят несколько капель воды и по шкале находят показатель преломления. Вытирают призму досуха, наносят на нее несколько капель испытуемого раствора и находят показатель преломления, который определяют 3-4 раза, каждый раз беря новую порцию препарата. Для расчета берут среднее из всех определений.

Содержание натрия гидрокарбоната X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{(n - n_0) \times V_{общ}}{0{,}00125 \times 100};$$

где: n – показатель преломления раствора;

n_0 – показатель преломления воды;

0,00125 – величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации натрия гидрокарбоната на 1% (табличное значение);

$V_{общ}$ – общий объем раствора.

Определение pH раствора проводят с помощью потенциометра (8,1-8,9).

Стадия 3. Фильтрование и фасовка раствора

Фильтрование, розлив, укупорка пробками и первичный контроль на отсутствие механических включений.

При удовлетворительном результате анализа раствор фильтруют. Первые порции фильтрата подвергаются повторному фильтрованию. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стеклянные, стерилизованные флаконы, которые укупоривают простерилизованными пробками, заполнение флакона проводят на 2/3 объёма флакона и тут же проводят первичный контроль раствора на отсутствие механических включений по методике, утвержденной приказом Минздрава РФ 16.07.1997 г. № 214, при обнаружении механических включений раствор перефильтровывают. В процессе расфасовки проводят контроль объема раствора во флаконах, проверяя выборочно 5 флаконов от каждой партии путем измерения объема мерным цилиндром.

После расфасовки на каждый флакон наклеивают бирку с наименованием раствора, № анализа, укупоривают под обкатку алюминиевыми колпачками, затем передают на стерилизацию.

Стадия 4. Стерилизация раствора

Раствор во флаконах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см^2 (атм) при температуре 119-121ºС. Раствор во флаконах объемом до 100 мл стерилизуют 5-7 мин, свыше 100 мл – в течение 12 мин, от 500-1000 мл в течение 15 мин.

Для контроля стерилизации используют химические термотесты.

Параметры и время стерилизации оформляются в «Журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных веществ, изготовленных лекарственных средств, вспомогательных материалов, посуды».

Во время стерилизации натрия гидрокарбонат подвергается гидролизу. При этом выделяется углерода диоксид и образуется натрия карбонат. При охлаждении идёт обратный процесс, углекислота растворяется и образуется натрия гидрокарбонат. Поэтому, для достижения равновесия в системе, простерилизованные растворы можно использовать только после их полного охлаждения, не ранее чем через 2 часа, перевернув их несколько раз с целью перемешивания и растворения углекислоты, находящейся над раствором.

Стадия 5. Контроль готовой продукции

5.1. Раствор во флаконах контролируют на отсутствие механических включений.

5.2. От каждой серии отбирают 1 флакон для контроля по всем физико-химическим показателям (определяют внешний вид раствора, pH, подлинность, количественное содержание глюкозы).

Бактериологический контроль на стерильность и контроль на отсутствие пирогенных веществ осуществляется в соответствии с утвержденной программой производственного контроля.

5.3. Бракераж. Раствор во флаконе считают забракованным при несоответствии его физико-химическим показателям, содержании видимых механических включений, нарушении герметичности укупорки, объема заполнения флаконов, превышающего нормы допустимых отклонений (приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 г. № 305).

Полученный раствор должен быть бесцветным и прозрачным, pH 9,1-8,9. При внутриаптечной заготовке срок хранения раствора при комнатной температуре 30 суток.

Стадия 6. Оформление

Флаконы с растворами оформляют согласно методическим указаниям от 24.07.1997 г. «Единые правила оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности».

ИНСТРУКЦИЯ

по приготовлению и контролю качества растворов
натрия хлорида изотонического 0,9% для инъекций
в условиях аптеки

Характеристика готового продукта

Раствор натрия хлорида изотонический 0,9% для инъекций.

Препарат представляет собой 0,9% раствор натрия хлорида в воде для инъекций.

Состав: Натрия хлорида 9 г
Воды для инъекций до 1 л

Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса без запаха; pH 5,0 – 7,0.

Препарат по стерильности, апирогенности и отсутствию механических примесей должен выдерживать требования указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 140-143.

Содержание натрия хлорида в 1 мл 0,9% раствора должно быть 0,0087-0,0093 г.

Выпускают во флаконах разной вместимости, укупоренных резиновыми пробками под обкатку алюминиевыми колпачками.

Хранят препарат при температуре не выше 25ºС, срок хранения 90 суток.

Изотонический раствор натрия хлорида используют для внутривенного введения.

Изложение технологического процесса

Технологический процесс производства раствора натрия хлорида для инъекций состоит из 6 стадий:
1. Подготовительные работы;
2. Приготовление раствора;
3. Фильтрование и фасовка раствора;
4. Стерилизация раствора;
5. Контроль готовой продукции;
6. Оформление.

Стадия 1. Подготовительные работы

Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, тароукупорочных средств.

Подготовку и уборку помещения, персонала, стерилизацию воздуха проводят в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Вспомогательный материал, сосуды для приготовления растворов, мерные колбы, цилиндры, воронки, стеклянные фильтры, тароукупорочные средства (сосуды и резиновые пробки) обрабатывают и стерилизуют в соответствии требованиями приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Алюминиевые колпачки выдерживают 15 мин. в 1-2% растворе моющих средств, подогретом до 70-80ºС, затем моют, использованный раствор сливают, а колпачки промывают проточной водопроводной водой.

Чистые колпачки сушат в биксах в воздушных стерилизаторах.

Подготовка сырья.

Исходным сырьем для получения раствора натрия хлорида 0,9% являются:

- субстанция натрия хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула NaCl. М.м. 58,44.

С целью разрушения пирогенных веществ субстанцию натрия хлорида перед приготовлением раствора нагревают в открытой стеклянной или фарфоровой посуде в суховоздушных стерилизаторах при 180ºС 2 ч. при толщине слоя порошка не более 6–7 см, после чего закрывают и используют в течении 24 ч;

- вода для инъекций должна быть апирогенной согласно требованиям приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309 и подвергнута внутриаптечному контролю на соответствие приказа Минздрава РФ от 16.07.1997 г № 214 п.п. 8.2.1.

Стадия 2. Приготовление раствора

Загрузка сырья, растворение, анализ пробы.

Изотонический 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций готовят весообъемным методом. В мерник-смеситель или другую емкость наливают воду для инъекций приблизительно 2/3 нужного количества, загружают простерилизованный натрия хлорид, отвешенный на стерильных весочках, перемешивают, затем доливают воды для инъекций до нужного объема и снова перемешивают.

Раствор контролируют на содержание натрия хлорида и по pH.

Подлинность.

К 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида прибавляют 2-3 капли разведенной азотной кислоты и 2-3 капли раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Определение количественного содержания натрия хлорида.

К 1мл (*a*) 0,9% раствора натрия хлорида прибавляют 2 мл воды и титруют 0,1н раствором нитрата серебра до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия).

1 мл 0,1н раствора нитрата серебра соответствует 0,005844 натрия хлорида.

Содержание натрия хлорида X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{AgNO_3} \times K \times 0{,}005844 \times V_{общ}}{a};$$

где: V_{AgNO_3}, K – объем и поправочный коэффициент 0,1н раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование 1 мл раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (1 мл).

Определение pH раствора проводят с помощью потенциометра (5,0 – 7,0).

Стадия 3. Фильтрование и фасовка раствора

Фильтрование, розлив, укупорка пробками и первичный контроль на отсутствие механических включений.

При удовлетворительном результате анализа раствор фильтруют. Первые порции фильтрата подвергаются повторному фильтрованию. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стеклянные, стерилизованные флаконы, которые укупоривают простерилизованными пробками и тут же проводят первичный контроль раствора на отсутствие механических включений по методике, утвержденной приказом Минздрава РФ 16.07.1997 г. № 214, при обнаружении механических включений перефильтровывают. В процессе расфасовки проводится контроль объема раствора во флаконах, проверяя выборочно 5 флаконов от каждой партии путем измерения объема мерным цилиндром.

После расфасовки на каждый флакон наклеивают бирку с наименованием раствора, № анализа, укупоривают под обкатку алюминиевыми колпачками, затем передают на стерилизацию.

Стадия 4. Стерилизация раствора

Раствор во флаконах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см^2 (атм) при температуре 119-121ºС. Раствор во флаконах объемом до 100 мл стерилизуют 5-7 мин, свыше 100 мл – в течение 12 мин, от 500-1000 мл в течение 15 мин.

Для контроля стерилизации используют химические термотесты.

Параметры и время стерилизации оформляются в «Журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных веществ, изготовленных лекарственных средств, вспомогательных материалов, посуды».

Стадия 5. Контроль готовой продукции

5.1. Раствор во флаконах контролируют на отсутствие механических включений.

5.2. От каждой серии отбирают 1 флакон для контроля по всем физико-химическим показателям (определяют внешний вид раствора, pH, подлинность, количественное содержание глюкозы).

Бактериологический контроль на стерильность и контроль на отсутствие пирогенных веществ осуществляется в соответствии с утвержденной программой производственного контроля.

5.3. Бракераж. Раствор во флаконе считают забракованным при несоответствии его физико-химическим показателям, содержании видимых механических включений, нарушении герметичности укупорки, объема заполнения флаконов, превышающего нормы допустимых отклонений (приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 г. № 305).

Стадия 6. Оформление

Флаконы с растворами оформляют согласно методическим указаниям от 24.07.1997 г. «Единые правила оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности».

ИНСТРУКЦИЯ

по приготовлению и контролю качества
растворов новокаина 0,25%, 0,5%, 1%, 2% для инъекций
в условиях аптеки

Характеристика готового продукта

Раствор новокаина 0,25%; 0,5%; 1%; 2% для инъекций.

Препарат представляет собой 0,25%; 0,5%; 1%; 2% раствор новокаина, стабилизированный 0,1н раствором кислоты хлористоводородной.

Состав: Новокаина 2,5 г; 5 г; 10 г; 20 г
Раствор кислоты хлористоводородной 0,1н до pH 3,8-4,5
Воды для инъекций до 1 л

Прозрачная бесцветная жидкость; pH 3,8-4,5.

Препарат по стерильности, апирогенности и отсутствию механических примесей должен выдерживать требования указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 140-143.

Содержание новокаина в 1 мл препарата соответственно должно быть 0,00242-0,00258 г; 0,00485-0,00515 г; 0,0097-0,00103 г; 0,0194-0,0206 г.

Выпускают во флаконах разной вместимости, укупоренных резиновыми пробками под обкатку алюминиевыми колпачками.

Хранят препарат по списку Б, в защищенном от света месте, при температуре не выше 25ºС, срок хранения 30 суток.

Раствор новокаина используют для внутрикожных, внутримышечных и внутривенных инъекций.

Изложение технологического процесса

Технологический процесс производства растворов новокаина для инъекций состоит из 6 стадий:
1. Подготовительные работы;
2. Приготовление раствора;
3. Фильтрование и фасовка раствора;
4. Стерилизация раствора;
5. Контроль готовой продукции;
6. Оформление.

Стадия 1. Подготовительные работы

Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, тароукупорочных средств.

Подготовку и уборку помещения, подготовку персонала, стерилизацию воздуха проводят в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Вспомогательный материал, сосуды для приготовления растворов, мерные колбы, цилиндры, воронки, стеклянные фильтры, тароукупорочные средства (сосуды и резиновые пробки) обрабатывают и стерилизуют в соответствии требованиями приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Алюминиевые колпачки выдерживают 15 мин. в 1-2% растворе моющих средств, подогретом до 70-80ºС, затем моют, использованный раствор сливают, а колпачки промывают проточной водопроводной водой.

Чистые колпачки сушат в биксах в воздушных стерилизаторах.

Подготовка сырья.

Исходным сырьем для получения раствора новокаина 0,25% 0,5% 1,%, 2% являются:

- субстанция новокаина (прокаина гидрохлорида), отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств РФ ;

- кислота хлористоводородная 0,1н. Для приготовления 1 л 0,1н раствора кислоты хлористоводородной необходимо взять 44 мл разведенной кислоты хлористоводородной с плотностью 1,038 – 1,039, отвечающей требованиям соответствующей НД, зарегистрированной в государственном реестре лекарственных средств;

- вода для инъекций должна быть апирогенной согласно требованиям приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309 и подвергнута внутриаптечному контролю в соответствии с приказом Минздрава РФ от 16.07.1997 г № 214 п.п. 8.2.1.

Стадия 2. Приготовление раствора

Загрузка сырья, растворение, анализ пробы.

Раствор новокаина гидрохлорида для инъекций готовят весообъемным способом. В мерник-смеситель или другую емкость загружают воду для инъекций приблизительно 2/3 нужного количества, добавляют новокаин, перемешивают до полного растворения новокаина, затем для стабилизации раствора новокаина добавляют 0,1н раствор кислоты хлористоводородной до pH 3,8-4,5; соответственно 3, 4, 9, 12 мл на 1 л раствора новокаина 0,25%; 0,5%; 1%; 2%- концентрации. Раствор контролируют на содержание новокаина гидрохлорида, стабилизатора (кислоты хлористоводородной) и по pH.

Подлинность.

1. К 4-5 каплям раствора прибавляют 5-6 капель разведенной соляной кислоты, 2-3 капли 1% раствора натрия нитрита и 0,1-0,3 мл полученной смеси вливают в 1-2 мл щелочного раствора β-нафтола. Образуется

оранжево-красный осадок. При добавлении 1-2 мл 95% этанола осадок растворяется и появляется вишнево-красное окрашивание.

2. К 0,5 мл раствора прибавляют 1-2 капли разведенной серной кислоты и 0,3-0,5 мл 0,1н раствора калия перманганата. Фиолетовая окраска раствора тотчас исчезает.

3. Определение pH раствора проводят с помощью потенциометра (3,8-4,5).

Определение количественного содержания кислоты хлористоводородной.

К 10 мл (*а*) раствора прибавляют 1-2 капли метилового красного и титруют 0,02н раствором едкого натрия до желтого окрашивания.

1 мл 0,02н раствора едкого натрия соответствует 0,0007292 г хлористого водорода.

Содержание 0,1н раствора кислоты хлористоводородной X_1 (мл) вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{V_{NaOH} \times K \times 0{,}0007292 \times V_{общ} \times 100}{a \times 0{,}3646};$$

где: V_{NaOH}, K – объем и поправочный коэффициент 0,02н раствора едкого натра, пошедшего на титрование;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

а – объем аликвоты (10 мл);

0,3646 – содержание хлористого водорода 0,1н раствора кислоты хлористоводородной в г.

Определение количественного содержания новокаина.

К 2 мл, 0,25%; 1,0% и 2% или к 1 мл 0,5% раствора прибавляют 1-2 капли раствора индикатора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,02н (для 0,25%; 0,5% растворов) или 0,1н (для 1%; 2% растворов) раствором нитрата серебра (V_{AgNO_3}) до фиолетового окрашивания.

Содержание новокаина (*X*) (г) находят по формуле:

$$X_{0,25\%} = \frac{\left(V_{AgNO_3} - \frac{V_{NaOH}}{5}\right) \times K \times 0{,}005456 \times V_{общ}}{a};$$

$$X_{0,5\%} = \frac{\left(V_{AgNO_3} - \frac{V_{NaOH}}{10}\right) \times K \times 0{,}005456 \times V_{общ}}{a};$$

$$X_{1\%,2\%} = \frac{\left(V_{AgNO_3} - \frac{V_{NaOH}}{25}\right) \times K \times 0{,}02728 \times V_{общ}}{a};$$

где: V_{AgNO_3}, K – объем и поправочный коэффициент 0,02н (для 0,25%; 0,5% растворов) или 0,1н (для 1%; 2% растворов) раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование раствора;

V_{NaOH} – объем 0,02н раствора едкого натра, пошедшего на титрование 10 мл раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

а – объем аликвоты (2 мл раствора – для 0,25%; 1%; 2%; 1 мл раствора – для 0,5%).

1 мл 0,02н раствора нитрата серебра соответствует 0,005456 г, а 0,1н – 0,02728 г новокаина.

Стадия 3. Фильтрование и фасовка раствора

Фильтрование, розлив, укупорка пробками и первичный контроль на отсутствие механических включений.

При удовлетворительном результате анализа раствор фильтруют. Первые порции фильтрата подвергаются повторному фильтрованию. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стеклянные, стерилизованные флаконы, которые укупоривают простерилизованными пробками и тут же проводят первичный контроль раствора на отсутствие механических включений по методике, утвержденной приказом Минздрава РФ 16.07.1997 г. № 214, при обнаружении механических включений раствор перефильтровывают. В процессе расфасовки проводится контроль объема раствора во флаконах, проверяя выборочно 5 флаконов от каждой партии путем измерения объема мерным цилиндром.

После расфасовки на каждый флакон наклеивают бирку с наименованием раствора, № анализа, укупоривают под обкатку алюминиевыми колпачками, затем передают на стерилизацию.

Стадия 4. Стерилизация раствора

Раствор во флаконах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см^2 (атм) при температуре 119-121ºС. Раствор во флаконах объемом до 100 мл стерилизуют 5-7 мин, свыше 100 мл – в течение 12 мин, от 500-1000 мл в течение 15 мин.

Для контроля стерилизации используют химические термотесты.

Параметры и время стерилизации оформляются в «Журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных веществ, изготовленных лекарственных средств, вспомогательных материалов, посуды».

Стадия 5. Контроль готовой продукции

5.1. Раствор во флаконах контролируют на отсутствие механических включений.

5.2. От каждой серии отбирают 1 флакон для контроля по всем физико-химическим показателям (определяют внешний вид раствора, pH, подлинность, количественное содержание новокаина).

Бактериологический контроль на стерильность и контроль на отсутствие пирогенных веществ осуществляется в соответствии с утвержденной программой производственного контроля.

5.3. Бракераж. Раствор во флаконе считают забракованным при несоответствии его физико-химическим показателям, содержании видимых механи-

ческих включений, нарушении герметичности укупорки, объема заполнения флаконов, превышающего нормы допустимых отклонений (приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 г. № 305).

Стадия 6. Оформление

Флаконы с растворами оформляют согласно методическим указаниям от 24.07.1997 г. «Единые правила оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности».

ИНСТРУКЦИЯ

по приготовлению и контролю качества растворов
натрия хлорида гипертонического 10% для инъекций
в условиях аптеки

Характеристика готового продукта

Раствор натрия хлорида гипертонический 10% для инъекций.

Препарат представляет собой 0,9% раствор натрия хлорида в воде для инъекций.

Состав: Натрия хлорида 100 г
Воды для инъекций до 1 л

Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса без запаха; pH 5,0-7,0.

Препарат по стерильности, апирогенности и отсутствию механических примесей должен выдерживать требования указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 140-143.

Содержание натрия хлорида в 1 мл 10% раствора должно быть 0,097-0,103 г.

Выпускают во флаконах разной вместимости, укупоренных резиновыми пробками под обкатку алюминиевыми колпачками.

Хранят препарат при температуре не выше 25ºС, срок хранения 90 суток.

Гипертонический раствор натрия хлорида используют для внутривенного введения, применяют также наружно в виде компрессов, примочек, при лечении гнойных ран, для клизм.

Изложение технологического процесса

Технологический процесс производства раствора натрия хлорида для инъекций состоит из 6 стадий:
1. Подготовительные работы;
2. Приготовление раствора;
3. Фильтрование и фасовка раствора;
4. Стерилизация раствора;
5. Контроль готовой продукции;
6. Оформление.

Стадия 1. Подготовительные работы

Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, тароукупорочных средств.

Подготовку и уборку помещения, персонала, стерилизацию воздуха проводят в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Вспомогательный материал, сосуды для приготовления растворов, мерные колбы, цилиндры, воронки, стеклянные фильтры, тароукупорочные средства (сосуды и резиновые пробки) обрабатывают и стерилизуют в соответствии требованиями приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Алюминиевые колпачки выдерживают 15 мин. в 1-2% растворе моющих средств, подогретом до 70-80ºС, затем моют, использованный раствор сливают, а колпачки промывают проточной водопроводной водой.

Чистые колпачки сушат в биксах в воздушных стерилизаторах.

Подготовка сырья.

Исходным сырьем для получения раствора натрия хлорида 10% являются:

- субстанция натрия хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств

Брутто – формула NaCl. М.м. 58,44.

С целью разрушения пирогенных веществ субстанцию натрия хлорида перед приготовлением раствора нагревают в открытой стеклянной или фарфоровой посуде в суховоздушных стерилизаторах при 180ºС 2 ч. при толщине слоя порошка не более 6–7 см, после чего закрывают и используют в течении 24 ч;

- вода для инъекций должна быть апирогенной согласно требованиям приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309 и подвергнута внутриаптечному контролю на соответствие приказа Минздрава РФ от 16.07.1997 г № 214 п.п. 8.2.1.

Стадия 2. Приготовление раствора

Загрузка сырья, растворение, анализ пробы.

Гипертонический 10% раствор натрия хлорида для инъекций готовят весообъемным методом. В мерник-смеситель или другую емкость загружают воду для инъекций приблизительно 2/3 нужного количества, добавляют натрия хлорид, предварительно отвешенный на стерильных весах, перемешивают, затем доливают воды для инъекций до нужного объема и снова перемешивают.

Раствор контролируют на содержание натрия хлорида и по pH.

Подлинность.

К 0,5 мл предварительно разведенного (1:10), 10% раствора натрия хлорида, прибавляют 2-3 капли разведенной азотной кислоты и 2-3 капли раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Определение количественного содержания натрия хлорида.

1. Титриметрический метод.

5мл (V_a) 10% раствора натрия хлорида помещают в мерную колбу, объемом 100 мл (W) доводят водой до метки. 2 мл (a) разведения титруют

0,1н раствором нитрата серебра до оранжево-желтого окрашивания (индикатор – хромат калия).

1 мл 0,1н раствора нитрата серебра соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

Содержание натрия хлорида X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{V_{AgNO_3} \times K \times 0{,}005844 \times V_{общ} \times W}{a \times V_a};$$

где: V_{AgNO_3}, K – объем и поправочный коэффициент 0,1н раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование 1 мл раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (2 мл);

W – объем разведения;

V_a – объем аликвоты, взятый для разведения.

2. Рефрактометрический метод.

На призму рефрактометра наносят несколько капель воды и по шкале находят показатель преломления. Вытирают призму досуха, наносят на нее несколько капель испытуемого раствора и находят показатель преломления, который определяют 3-4 раза, каждый раз беря новую порцию препарата. Для расчета берут среднее из всех определений.

Содержание натрия хлорида X (г) находят по формуле:

$$X = \frac{(n - n_0) \times V_{общ}}{0{,}00164 \times 100};$$

где: n – показатель преломления раствора;

n_0 – показатель преломления воды;

0,00164 – величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации натрия хлорида на 1% (табличное значение);

$V_{общ}$ – общий объем раствора.

Определение pH раствора проводят с помощью потенциометра (5,0 – 7,0).

Стадия 3. Фильтрование и фасовка раствора

Фильтрование, розлив, укупорка пробками и первичный контроль на отсутствие механических включений.

При удовлетворительном результате анализа раствор фильтруют. Первые порции фильтрата подвергаются повторному фильтрованию. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стеклянные, стерилизованные флаконы, которые укупоривают простерилизованными пробками и тут же проводят первичный контроль раствора на отсутствие механических включений по методике, утвержденной приказом Минздрава РФ 16.07.1997 г. № 214, при обнаружении механических включений, раствор перефильтровывают. В процессе расфасовки проводится контроль объема раствора во флаконах, проверяя

выборочно 5 флаконов от каждой партии путем измерения объема мерным цилиндром.

После расфасовки на каждый флакон наклеивают бирку с наименованием раствора, № анализа, укупоривают под обкатку алюминиевыми колпачками, затем передают на стерилизацию.

Стадия 4. Стерилизация раствора

Раствор во флаконах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см^2 (атм) при температуре 119-121ºС. Раствор во флаконах объемом до 100 мл стерилизуют 5-7 мин, свыше 100 мл – в течение 12 мин, от 500-1000 мл в течение 15 мин.

Для контроля стерилизации используют химические термотесты.

Параметры и время стерилизации оформляются в «Журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных веществ, изготовленных лекарственных средств, вспомогательных материалов, посуды».

Стадия 5. Контроль готовой продукции

5.1. Раствор во флаконах контролируют на отсутствие механических включений.

5.2. От каждой серии отбирают 1 флакон для контроля по всем физико-химическим показателям (определяют внешний вид раствора, pH, подлинность, количественное содержание натрия хлорида).

Бактериологический контроль на стерильность и контроль на отсутствие пирогенных веществ осуществляется в соответствии с утвержденной программой производственного контроля.

5.3. Бракераж. Раствор во флаконе считают забракованным при несоответствии его физико-химическим показателям, содержании видимых механических включений, нарушении герметичности укупорки, объема заполнения флаконов, превышающего нормы допустимых отклонений (приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 г. № 305).

Стадия 6. Оформление

Флаконы с растворами оформляют согласно методическим указаниям от 24.07.1997 г. «Единые правила оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности».

ИНСТРУКЦИЯ

по приготовлению и контролю качества

растворов глюкозы 5%, 10%, 20%, 25% для инъекций

в условиях аптеки

Характеристика готового продукта

Раствор глюкозы 5%, 10%, 20%, 25% для инъекций.

Препарат представляет собой 5%, 10%, 20% , 25% раствор глюкозы в воде для инъекций, стабилизированный 0,1н раствором соляной кислоты с хлоридом натрия.

Состав: Глюкозы безводной 50 г, 100 г, 200 г, 250 г
Раствора соляной кислоты 0,1н до pH 3,0-4,1
Натрия хлорида 0,26г; 0,26г; 0,26г; 0,26г
Воды для инъекций до 1 л

Бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость сладковатого вкуса без запаха; pH 3,0-4,1.

Препарат по стерильности, апирогенности и отсутствию механических примесей должен выдерживать требования указанные в ГФ XI, вып. 2, с. 140-143.

Содержание глюкозы в 1 мл препарата соответственно должно быть 0,0485- 0,0515 г; 0,097- 0,103 г; 0,194 - 0,206 г; 0,242 - 0,258 г.

Выпускают во флаконах разной вместимости, укупоренных резиновыми пробками под обкатку алюминиевыми колпачками.

Хранят препарат при температуре не выше 25ºС, срок хранения 30 суток.

Изотонические растворы (5%) вводят под кожу, в вену (капельно) и в клизмах.

Гипертонические растворы глюкозы (10%, 20%, 25%) вводят внутривенно.

Изложение технологического процесса

Технологический процесс производства раствора глюкозы для инъекций состоит из 6 стадий:

1. Подготовительные работы;
2. Приготовление раствора;
3. Фильтрование и фасовка раствора;
4. Стерилизация раствора;
5. Контроль готовой продукции;
6. Оформление.

Стадия 1. Подготовительные работы

Подготовка помещения, персонала, вспомогательного материала, оборудования, тароукупорочных средств.

Подготовку и уборку помещения, персонала, стерилизацию воздуха проводят в соответствии с приказом Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Вспомогательный материал, сосуды для приготовления растворов, мерные колбы, цилиндры, воронки, стеклянные фильтры, тароукупорочные средства (сосуды и резиновые пробки) обрабатывают и стерилизуют в соответствии требованиями приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309.

Алюминиевые колпачки выдерживают 15 мин. в 1-2% растворе моющих средств, подогретом до 70-80ºС, затем моют, использованный раствор сливают, а колпачки промывают проточной водопроводной водой.

Чистые колпачки сушат в биксах в воздушных стерилизаторах.

Подготовка сырья.

Исходным сырьем для получения 5%, 10%, 20%, 25% раствора глюкозы являются:

- субстанция глюкозы (декстроза моногидрат), отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств.

Брутто – формула глюкозы $C_6 H_{12}O_6 \times H_2O$. М.м. 198,17.

При изготовлении растворов для инъекций глюкозу берут в большем количестве ($m_{глюкозы}$), чем указано в прописи, с учетом содержания кристаллизационной воды, используя следующую формулу расчета:

$$m_{глюкозы} = \frac{a \times 100}{100 - б}$$

где: *а* – количество безводной глюкозы, указанное в прописи,

б – процентное содержание воды в препарате по анализу;

- кислота хлористоводородная 0,1н. Для приготовления 1 л 0,1н раствора кислоты хлористоводородной необходимо взять 44 мл разведенной кислоты хлористоводородной с плотностью 1,038 – 1,039, отвечающей требованиям соответствующей НД, зарегистрированной в государственном реестре лекарственных средств;

- субстанция натрия хлорида, отвечающая требованиям соответствующей НД, зарегистрированная в государственном реестре лекарственных средств.

Брутто – формула NaCl. М.м. 58,44.

С целью разрушения пирогенных веществ субстанцию натрия хлорида перед изготовлением растворов нагревают в открытых стеклянных или фарфоровых емкостях в суховоздушных стерилизаторах при 180ºС 2 ч. при толщине слоя порошка не более 6 – 7 см используют в течение 24 ч;

- вода для инъекций должна быть апирогенной согласно требованиям приказа Минздрава РФ от 21.10.1997 г. № 309 и подвергнута внутриаптечному контролю в соответствии с приказом Минздрава РФ от 16.07.1997 г № 214 п.п. 8.2.1.

Стадия 2. Приготовление раствора

Загрузка сырья, растворение, анализ пробы.

Раствор глюкозы для инъекций готовят массообъемным методом. В мерник-смеситель или другую емкость загружают воду для инъекций приблизительно 2/3 нужного количества, затем добавляют кристаллическую глюкозу (в пересчете на безводную), и с помощью мешалки раствор перемешивают до полного растворения глюкозы в течение 2-3 мин,добавляют стабилизатор Вейбеля (5% от заданного объёма),затем доводят объём раствора до требуемого.

ГФ X предписывает стабилизировать растворы глюкозы смесью натрия хлорида 0,26г на1 литр раствора и 0,1М раствора кислоты хлористоводородной до pH =3,0-4,0

В условиях аптеки для удобства работы этот раствор(известный под названием стабилизатор Вейбеля) приготавливают заранее по следующей прописи:

Натрия хлорида	*5,2г*
Кислоты хлористоводородной (8,3%)	*4,4мл*

Воды для инъекций до *1л*

При приготовлении растворов глюкозы (независимо от её концентрации) стабилизатора Вейбеля добавляют 5% от объема раствора.

Раствор контролируют на содержание глюкозы, стабилизатора (натрия хлорида, кислоты хлористоводородной) и по pH.

Подлинность.

1. К 1 мл препарата прибавляют 5 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения; образуется кирпично – красный осадок.

2. 2 мл раствора подкисляют разведенной уксусной кислотой, если необходимо, фильтруют, затем прибавляют 0,5 мл раствора цинк-уранилацетата; образуется желтый кристаллический осадок.

3. К 1-2 мл раствора прибавляют 2-3 капли разведенной азотной кислоты и 2-3 капли раствора нитрата серебра; образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

4. Определение pH раствора проводят с помощью потенциометра (3,0-4,1).

Определение количественного содержания глюкозы.

На призму рефрактометра наносят несколько капель воды и по шкале находят показатель преломления. Вытирают призму досуха, наносят на нее несколько капель испытуемого раствора и находят показатель преломления, который определяют 3-4 раза, каждый раз беря новую порцию препарата. Для расчета берут среднее из всех определений.

Содержание глюкозы X (г) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(n - n_0) \times V_{общ}}{0{,}00142 \times 100};$$

где: n – показатель преломления раствора;

n_0 – показатель преломления воды;

0,00142 – величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации глюкозы на 1% (табличное значение);

$V_{общ}$ – общий объем раствора.

Определение количественного содержания стабилизатора в глюкозе.

1. Определение кислоты хлористоводородной.

К 20 мл (a) раствора прибавляют 1 каплю метилового красного и титруют 0,02н раствором едкого натрия до желтого окрашивания.

1 мл 0,02н раствора едкого натрия соответствует 0,0007292 г хлористого водорода.

Содержание 0,1н раствора кислоты хлористоводородной X_1 (мл) вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{V_{NaOH} \times K \times 0{,}0007292 \times V_{общ} \times 100}{a \times 0{,}3646};$$

где: V_{NaOH}, K – объем и поправочный коэффициент 0,02н раствора едкого натра, пошедшего на титрование;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

a – объем аликвоты (20 мл);

0,3646 – содержание хлористого водорода 0,1н раствора кислоты хлористоводородной в г.

2. Определение натрия хлорида.

К 2 мл раствора (*а*) прибавляют 1-2 капли раствора калия хромата и титруют 0,02н раствором нитрата серебра (V_{AgNO_3}) до оранжево – желтого окрашивания.

Содержание натрия хлорида (г) находят по формуле:

$$X_2 = \frac{\left(V_{AgNO_3} - \frac{V_{NaOH}}{10}\right) \times K \times 0{,}0011688 \times V_{общ}}{a};$$

где: V_{AgNO_3}, *К* – объем и поправочный коэффициент 0,02н раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование 2 мл раствора;

V_{NaOH} - объем 0,02н раствора едкого натра, пошедшего на титрование 20 мл раствора;

$V_{общ}$ – общий объем раствора;

а – объем аликвоты (2 мл).

Стадия 3. Фильтрование и фасовка раствора

Фильтрование, розлив, укупорка пробками и первичный контроль на отсутствие механических включений.

При удовлетворительном результате анализа раствор фильтруют. Первые порции фильтрата подвергаются повторному фильтрованию. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стеклянные, стерилизованные флаконы, которые укупоривают простерилизованными пробками и тут же проводят первичный контроль раствора на отсутствие механических включений по методике, утвержденной приказом Минздрава РФ 16.07.1997 г. № 214, при обнаружении механических включений раствор перефильтровывают. В процессе расфасовки проводят контроль объема раствора во флаконах, проверяя выборочно 5 флаконов от каждой партии путем измерения объема мерным цилиндром.

После расфасовки на каждый флакон наклеивают бирку с наименованием раствора, № анализа, укупоривают под обкатку алюминиевыми колпачками, затем передают на стерилизацию.

Стадия 4. Стерилизация раствора

Ввиду того, что глюкоза-хорошая среда для развития микроорганизмов, полученный раствор стерилизуют немедленно после приготовления. Раствор во флаконах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см^2 (атм) при температуре 119-121ºС. Раствор во флаконах

объемом до 100 мл стерилизуют 5-7 мин, свыше 100 мл – в течение 12 мин, от 500-1000 мл в течение 15 мин.

Для контроля стерилизации используют химические термотесты.

Параметры и время стерилизации оформляются в «Журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных веществ, изготовленных лекарственных средств, вспомогательных материалов, посуды».

Стадия 5. Контроль готовой продукции

5.1. Раствор во флаконах контролируют на отсутствие механических включений.

5.2. От каждой серии отбирают 1 флакон для контроля по всем физико - химическим показателям (определяют внешний вид раствора, pH, подлинность, количественное содержание глюкозы).

Бактериологический контроль на стерильность и контроль на отсутствие пирогенных веществ осуществляется в соответствии с утвержденной программой производственного контроля.

5.3. Бракераж. Раствор во флаконе считают забракованным при несоответствии его физико-химическим показателям, содержании видимых механических включений, нарушении герметичности укупорки, объема заполнения флаконов, превышающего нормы допустимых отклонений (приказ Минздрава РФ от 16.10.1997 г. № 305).

Стадия 6. Оформление

Флаконы с растворами оформляют согласно методическим указаниям от 24.07.1997 г. «Единые правила оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности».

ИНСТРУКЦИЯ

по приготовлению и контролю качества растворов

фурацилина 0,01 %, 0,02 % с натрия хлоридом 0,9 % стерильных в условиях аптеки.

Состав. Фурацилина 0,1 г, 0,2 г
Натрия хлорида 9 г
Воды очищенной до 1 л.

Подлинность

Фурацилин. К 0,5 мл раствора прибавляют 2 – 3 капли раствора едкого натра. Появляется оранжево-красное окрашивание.

Натрия хлорид. 1. К 0,5 мл раствора прибавляют по 2 – 3 капли разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

2 Графитовую палочку смачивают раствором и вносят в бесцветное пламя. Наблюдается окрашивание пламени в желтый цвет.

Количественное определение

Фурацилин. 1. Помещают 2 мл 0,01 М раствора йода в колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл, прибавляют 2 капли раствора едкого натра (до обесцвечивания йода), 2 мл (0,02 %) или 5 мл (0,01 %) Анализируемого раствора, закрывают колбу пробкой, перемешивают и оставляют в темном месте на 2 – 3 мин. Затем к раствору добавляют 2 мл веденной серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата (индикатор - крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора йода соответствует 0,0004954 г фурацилина, которого в 1 мл препарата должно быть 0,000085 – 0,000115 г или 0,00018 – 0,00022 г.

2 К 0,5 мл 0,02 % или 1 мл 0,01 % раствора прибавляют пипеткой точно 7,5 мл (0,02 %) или 7 мл (0,01 %) воды, 2 мл 0,1 М раствора едкого натра и перемешивают. Через 20 мин измеряют оптическую плотность окрашенного раствора (D_1) на фотоэлектроколориметре при длине волны около 450 нм в кювете с толщиной слоя 3 мм. В качестве раствора сравнения используют воду.

Параллельно проводят реакцию с 0,5 мл стандартного 0,02 % раствора фурацилина (0,0001)* и измеряют оптическую плотность (D_2).

Содержание фурацилина (X) в 1 мл препарата в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \times 0{,}0001}{D_2 \times a},$$

где *а*- объем раствора, взятый для анализа, в мл.

3. В пять пробирок из одинакового стекла с одинаковым диаметром и притертыми пробками вливают 0,4; 0,45; 0,5; 0,55 и 0,6 мл стандартного 0,02 % раствора фурацилина, в шестую пробирку - 0,5 мл (0,02 %) или 1 мл (0,01 %) анализируемого раствора. Во все пробирки добавляют воду до объема 8 мл, по 2 мл 0,1 М раствора едкого натра и перемешивают.

Через 20 мин сравнивают окраску анализируемого раствора с окраской эталонных растворов, рассматривая по оси пробирок сверху вниз на белом фоне. Содержание фурацилина (X) в 1 мл препарата в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{б \times 0{,}0002}{a},$$

где *а* – объем раствора фурациллина, взятый для анализа, в мл;

б – объем стандартного раствора фурациллина в эталоне, сходном по окраске с анализируемым раствором, в мл.

В 1 мл препарата должно быть 0,000085 – 0,000115 г или 0,00018 – 0,00022 г фурацилина.

Натрия хлорид. 1. К 1 мл раствора прибавляют 1-2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

2. К 1 мл раствора прибавляют 1 каплю разведенной азотной кислоты, 2 – 3 капли раствора дифенилкарбазона и титруют 0,1 М раствором окисной ртути нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора окисной ртути нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида.

В 1 мл препарата должно быть 0,0087 – 0,0093 г натрия хлорида.

Раствора глюкозы 10 % или 20 % – 100 мл,
кислоты глютаминовой 1 г.

Подлинность

Глюкоза. К 0,5 мл раствора прибавляют 1-2 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

Кислота глютаминовая. 1. К 0,5 мл раствора прибавляют 2 – 3 капли раствора нингидрина и нагревают на водяной бане 1 мин. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

2. К 4-5 каплям раствора прибавляют по 1-2 капли диазореактива и спиртового раствора α – нафтиламина, 0,5 мл 96 % спирта. Появляется красное окрашивание.

Количественное определение

Глюкоза. Измеряют показатели преломления раствора (n) и воды (n_o) при температуре 20 °С.

Концентрацию глюкозы в растворе (X) в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{n - (n_0 + 0{,}00160 \times C)}{0{,}00142},$$

где 0,00180 – фактор, равный величине прироста показателя преломления раствора кислоты глютаминовой при увеличении концентраций на1%;

С – концентрация кислоты глютаминовой в растворе, определенная мическим методом, в процентах;

0 00142 – фактор, равный величине прироста показателя преломления раствора безводной глюкозы при увеличении концентрации на 1 %.

Коэффициент пересчета на водную глюкозу при содержании 10 % лаги в препарате – 1,11,

Кислота глютаминовая. Титруют 2 мл раствора 0,1 М раствором едкого натра до перехода желтой окраски в голубовато-зеленую (индикатор - бромтимоловый синий).

1 мл 0,1 М раствора едкого натра соответствует 0,01471 г кислоты глютаминовой.

Раствор сульфацил-натрия 10 %, 20 %, 30 %.

Состав. Сульфацил-натрия 10 г, 20 г или 30 г
Натрия тиосульфата 0,15 г
Раствора кислоты хлористоводородной 1 М – 0,35 мл
Воды очищенной до 100 мл.

Подлинность

Сульфацил-натрия. 1. К 2 – 3 каплям раствора прибавляют 5 – 6 капель разведенной хлористоводородной кислоты, 3 – капли 0,1 М раствора натрия нитрита и 0,1 – 0,3 мл полученной смеси вливают в 1 – 2 мл щелочного раствора ß - нафтола. Появляется вишнево-красное окрашивание.

2. К 2 – 4 каплям раствора прибавляют 2 – 3 капли раствора меди суль-.фата. Образуется голубовато-зеленый осадок, который не изменяете при стоянии.

Натрия тиосульфат. К 1 мл раствора прибавляют по каплям (3 – 4 капли) 0,02 М раствора йода. Раствор йода обесцвечивается.

Количественное определение

Сульфацил-натрия. К 1 мл раствора прибавляют пипеткой точно 9 мл воды или помещают 10 мл раствора в мерную колбу вместимостью 100 мл и объем доводят водой до метки (раствор А).

1. К 1 мл раствора А прибавляют 5 мл воды, 1 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 0,2 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и при температуре 18 – 20 °С титруют 0,1 М раствором натрия нитрита, добавляя его в начале по 0,1 - 0,2 мл через 1 мин, а в конце титрования (за 0,1 мл до эквивален тного количества) по 1 – 2 капли через 1 мин до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,02542 г сульфацил-натрия, которого в 1 мл препарата должно быть 0,097 – 0,103 г 0,194 – 0,206 г или 0,291 – 0,309 г.

2. К 1 мл раствора А прибавляют 2 капли раствора метилового оран жевого, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1 М раство ром хлористоводородной кислоты до фиолетового окрашивания, сходно го с окраской в контрольном опыте.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,02542 г сульфацил-натрия, которого в 1 мл препарата должно быт 0,097 – 0,103 г, 0,194 – 0,206 г или 0,291 – 0,309 г.

3. Измеряют показатель преломления раствора при температур 20 °С.

Концентрацию раствора в процентах определяют по таблице

Таблица № 9

ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕЛОМЛЕНИЯ РАСТВОРА СУЛЬФАЦИЛ-НАТРИЯ С МАССО-ОБЪЕМНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ

Показатель преломления	Концентрация, %
1,3510	9,10
1,3520	9,60
1,3530	10,10
1,3540	10,60
1,3710	19,10
1.3720	19,60
1,3730	20,10
1,3740	20,60
1,3910	29,10
1,3920	29,60
1,3930	30,10
1,3940	30,60
1,3950	31,10

В 1 мл препарата должно быть 0,097 – 0,103 г, 0,194 – 0,206 г или 0,29 – 0,309 г.

Натрия тиосульфат. Титруют 5 мл раствора 0,02 М раствором йода до синего окрашивания (индикатор - крахмал, 2 – 3 капли).

1 мл 0,02 М раствора йода соответствует 0,004964 г натрия тиосульфата, которого в 1 мл препарата должно быть 0,00135 – 0,00165 г.

Раствор: рибофлавина 0,02 %,
кислоты аскорбиновой 0,2 %,
глюкозы 2 %.

Состав. Рибофлавина 0,02 г
Кислоты аскорбиновой 0,2 г
Глюкозы (безводной) 2 г
Натрия хлорида 0,6 г
Воды очищенной до 100 мл.

Подлинность

Рибофлавин. Раствор имеет зеленовато-желтый цвет и зеленое свечение в ультрафиолетовом свете.

Кислота аскорбиновая. К 1 – 2 каплям раствора прибавляют по 1 – 2 капли растворов калия феррицианида и окисного железа хлорида. Появляется синее окрашивание.

Глюкоза. Выпаривают 5 – 6 капель раствора при нагревании на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 0,01 г тимола, 5-6 капель концентрированной серной кислоты и 1 – 2 капли воды. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Натрия хлорид. 1. К 2 – 3 каплям раствора прибавляют по 2 – 3 капли разведенной азотной кислоты и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

2. Графитовую палочку смачивают раствором и вносят в бесцветное пламя. Наблюдается окрашивание пламени в желтый цвет.

Количественное определение

Рибофлавин. К 0,5 мл раствора прибавляют пипеткой точно 9,5 мл воды и измеряют оптическую плотность (Dj) полученного раствора на фотоэлектроколориметре при длине волны около 445 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют воду.
Параллельно измеряют оптическую плотность W2) раствора, содержащего 2,5 мл стандартного 0,004 % раствора рибофлавина (0,0001)* и 7,5 мл воды.

Содержание рибофлавина (X) в 1 мл препарата в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \times 0{,}0001}{D_2 \times 0{,}5},$$

В 1 мл препарата должно быть 0,00016 – 0,00024 г рибофлавина.
Кислота аскорбиновая. Титруют 2 мл раствора 0,02 М раствором едкого натра до оранжевого окрашивания (индикатор - фенолфталеин).
1 мл 0,02 М раствора едкого натра соответствует 0,00352 г кислоты аскорбиновой, которой в 1 мл препарата должно быть 0,0018 – 0,0022 г.
Натрия хлорид. 1. К 1 мл раствора прибавляют 1-2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида, которого в 1 мл препарата должно быть 0,0056 – 0,0064 г.

2. К 1 мл раствора прибавляют 2 мл разведенной азотной кислоты 3 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,1 М раствором аммония роданида до желтовато-розового окрашивания (индикатор - железоаммониевые квасцы).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида, которого в 1 мл препарата должно быть 0,0056 – 0,0064 г.

Глюкоза. Измеряют показатель преломления раствора (n) и воды (n_0) при температуре 20 °С.
Содержание безводной глюкозы (X) в 1 мл препарата в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{n - (n_0 + 0{,}00160 \times C_1 + 0{,}00170 \times C_2)}{0{,}00142 \times 100},$$

где C_1 – концентрация кислоты аскорбиновой в растворе, определенная химическим методом, в процентах;

0,00160 – фактор, равный величине прироста показателя преломления раствора кислоты аскорбиновой при увеличении концентрации на 1%;

0,00170 – фактор, равный величине прироста показателя преломления раствора натрия хлорида при увеличении концентрации на 1 %;

C_2 – концентрация натрия хлорида в растворе, определенная химическим методом, в процентах;

0,00142 – фактор, равный величине прироста показателя преломления раствора безводной глюкозы при увеличении концентрации на 1 %•

В 1 мл препарата должно быть 0,019 – 0,021 г безводной глюкозы.

Раствор рибофлавина 0,02 %.

Состав. Рибофлавина 0,02 г
Натрия хлорида 0,9 г
Воды очищенной до 100 мл.

Подлинность

Рибофлавин (см. пропись 7).

Натрия хлорид (см. пропись 7, реакции 1 и 2).

Количественное определение

Рибофлавин (см. пропись 7).

В 1 мл препарата должно быть 0,00016 – 0,00024 г рибофлавина.

Натрия хлорид. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл воды, 1 – 2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида, которого в 1 мл препарата должно быть 0,00846 – 0,00954 г.

Пропись 9. Раствор: рибофлавина 0,02 %,калия йодида 2 %, глюкозы 2 %.

Состав. Рибофлавина 0,02 г
Калия йодида 2 г
Глюкозы (безводной) 2 г
Трилона Б 0,03 г
Воды очищенной до 100 мл.
Подлинность
Рибофлавин (см. пропись 98).

Калия йодид. 1. К 2 – 3 каплям раствора прибавляют 2 – 3 капли разведенной хлористоводородной кислоты, 3-5 капель раствора хлорамина,

1 мл хлороформа и взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

2. К 4 – 5 каплям раствора прибавляют 1-2 капли раствора свинца ацетата. Образуется желтый осадок.

Глюкоза. К 0,5 мл раствора прибавляют 1 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

Трилон Б. К 1 мл раствора прибавляют 1 мл аммиачного буферного раствора и 0,01 г индикаторной смеси кислотного хром черного специального. Появляется синее окрашивание.

Количественное определение

Рибофлавин (см. пропись 7).
В 1 мл препарата должно быть 0,00016 – 0,00024 г рибофлавина.

Калия йодид. К 1 мл раствора прибавляют 0,5 – 1 мл воды, 0,5 мл разведенной уксусной кислоты, 2 капли 0,1 % раствора натрия эозината и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до ярко-розового окрашивания осадка.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,0166 г калия йодида, которого в 1 мл препарата должно быть 0,0190 – 0,0210 г.

Глюкоза. Измеряют показатели преломления раствора n) и воды (n_o) при температуре 20 °С.

Содержание безводной глюкозы (X) в 1 мл препарата в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{n - (n_0 + 0{,}00130 \times C\ )}{0{,}00142 \times 100},$$

где 0,00130 – фактор, равный величине прироста показателя преломления раствора калия йодида при увеличении концентрации на 1 %;

С – концентрация калия йодида в растворе, определенная титриметрическим методом, в %;

0,00142 – фактор, равный величине прироста показателя преломления раствора безводной глюкозы при увеличении концентрации на 1 %. В 1 мл препарата должно быть 0,0190 – 0,0210 г безводной глюкозы.

Трилон Б. К 10 мл раствора прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром черного специального и титруют 0,01 М раствором цинка сульфата до фиолетового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора цинка сульфата соответствует 0,003722 г трилона Б, которого в 1 мл препарата должно быть 0,00024 – 0,00036 г.

АНАЛИЗ ИЗОТОНИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ

Среди различных способов введения лекарственных средств в организм самым действенным является парентеральное введение. Растворы, используемые для внутривенного или внутриартериального введения, должны быть изотоничны кровяной сыворотке. Согласно статье 319 Государственной Фармакопеи, вып. 10, глазные капли также должны быть изотоничны слезной жидкости, их осмотическое давление должно соответствовать осмотическому давлению растворов хлорида натрия 0,9 ± 0,2%.

Применение изотонированных растворов позволяет устранить сдвиги осмотического равновесия в организме и резко выраженное чувство боли при инъекциях, обусловленное большой разницей между осмотическим

давлением вводимого раствора и жидкостями организма, позволяет предупредить обезвоживание и сморщивание эритроцитов (плазмолиз), набухание и разрыв их (гемолиз), которые могут наступить при введении больших объемов гипертонических или гипотонических растворов.

Согласно Государственной Фармакопее, вып. 10, для изотонирования следует применять хлорид натрия, сульфат натрия или нитрат натрия в необходимых количествах с учетом совместимости с лекарственными веществами.

При изготовлении изотонических растворов следует к прописанному количеству лекарственных средств прибавлять нужное количество веществ для изотонирования.

Наиболее простым и удобным методом расчета количества прибавляемого вещества является метод расчета по изотоническим эквивалентам натрия хлорида.

Изотонический эквивалент по натрию хлориду показывает количество хлорида натрия, которое создает в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению лекарственного вещества.

Величины изотонических эквивалентов приведены в таблице. При отсутствии в таблице эквивалента для нужного препарата его можно рассчитать по формуле:

$$E = \frac{9\,(1 + a/n - 1)}{0{,}29 \times M},$$

где E – изотонический эквивалент по натрию хлориду;

M – молекулярная масса препарата;

α – степень электролитической диссоциации;

n – количество ионов, образующихся при диссоциации молекулы. Для расчетов обычно применяют средние значения степени диссоциации, а именно: для бинарных однозарядных электролитов

Таблица № 10

Экспрессный метод анализа изотонированных растворов

Состав растворов, изотонированых хлоридом натрия	**Концентрация растворов, %**	**Количество 0,1 н. раствора нитрата серебра, *мл***	**Количество 0,1 н. раствора едкого натра, *мл***	**Фактор пересчета для алкалоидов**
Пилокарпина гидрохлорид	1	1,74—1,42	0,35—0,47	2,45
»	2	1,76—1,44	0,73—0,90	
Дикаин	1	1,71—1,41	0,36—0,30	3,00
»	2	1,73—1,45	0,72—0,60	
Новокаин	1	1,72—1,42	0,40—0,33	2,72
»	2	1,82—1,50	0,80—0,66	
Этилморфина гидрохлорид	1	1,69—1,39	0,29—0,23	3,86
»	2	1,70—1,40	0,57—0,47	
Кокаина гидрохлорид	1	1,75—1,43	0,32—0,26	
»	2	1,80—1,43	0,64—0,52	3,39
Совкаин	1	1,72—1,42	0,28—0,24	3,80

* Умножением фактора пересчета на количество миллилитров 0,1 н. раствора едкого натра находят процентное содержание алкалоидов в растворе.

α = 0,86, для бинарных двузарядных электролитов α = 0,50, для тринарных электролитов α = 0,75.

Например, требуется рассчитать эквивалент по натрию хлориду для этилморфина гидрохлорида; подставляя числовые значения, получим:

$$E = \frac{9\ (1 + 0{,}86/2 - 1)}{0{,}29 \times 385{,}89} = 0{,}149 г,$$

Зная изотонический эквивалент, легко рассчитать необходимое количество изотонирующего вещества, которое нужно добавить. Так, например, нужно приготовить изотонический 0,5% раствор новокаина. Изотонический эквивалент новокаина равен 0,18. Следовательно, 1 г новокаина соответствует 0,18 г натрия хлорида, а 0,5 г новокаина создадут осмотическое давление такое же, как 0,09 г натрия хлорида. Таким образом, натрия хлорида следует добавить 0,9 – 0,09 = 0,81.

Прибавление к инъекционным растворам и глазным каплям изотонирующих веществ затрудняет анализ. Так как в большинстве случаев для изотонирования прибавляют натрия хлорид, то следует определять качественно и количественно не только прописанный препарат, но и хлорид натрия в (таблице).

Если раствор содержит галогеноводородные соли алкалоидов или другие азотистые органические основания, то определяют сумму галогеноводородных солей титрованием нитратом серебра в присутствии адсорбционных индикаторов, а затем соответствующим методом (чаще всего титрованием щелочью) определяют алкалоид или азотистое основание (см. стр. 192).

По разности определяют количество натрия хлорида. Этот метод применим для анализа изотонированных растворов: гидрохлоридов, пилокарпина, этилморфина, кокаина, дикаина, новокаина, совкаина и др.

Методика. К 1 мл раствора добавляют 2 капли раствора бромфенолового синего, 3 – 5 капель разведенной уксусной кислоты и титруют 0,1 н. раствором нитрата серебра до фиолетового окрашивания осадка. Затем к 1 мл раствора добавляют 2 – 3 мл смеси спирта и хлороформа (1 : 1), 2 капли раствора фенолфталеина и титруют при взбалтывании 0,1 н. раствором едкого натра до розового окрашивания водного слоя.

СОКРАЩЕНИЯ В ТЕКСТЕ

ВОЗ – всемирная оганизация здравоохранения.
ГФ – государственная фармакопея.
МПа – мега паскаль.
ММ – молекулярная масса.
НД – нормативная документация.
МУ – методические указания.
ЕД – единицы действия.
КУО – коэффициент увеличения объема.
ООД – схема ориентировочной основы деятельности.
ЦККиСЛС – центр контроля качества и сертификации лекарственных средств.
ФС – фармакопейная статья.
ФСП – фармакопейная статья предприятия.
ЛС – лекарственное средство.
ЛФ – лекарственная форма.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ И РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств / И.С. Ажгихин. – М., 1980. – С. 186 – 202.
2. Бондаренко И.А. Коэффициент прироста объема при добавлении к растворителю лекарственных веществ / И.А Бондаренко // Фармация. – 1986. – № 3. – С. 75–76.
3. Бондаренко И.А. Коэффициент прироста объема при добавлении к растворителю лекарственных веществ / И.А. Бондаренко // Фармация. – 1988. – №5 – С. 70-71.
4. Беседина И.В. Асептика в современной технологии стерильных растворов / И.В. Беседина // Книга для провизора технолога. – М. : МЦФЭР, 2004. – 240 с. – (Библиотека журнала «Новая аптека», 2 - 2004).
5. Беседина И.В.Подготовка аптечной посуды как фактор обеспечения качества и безопасности стерильных растворов / И.В. Беседина, С.А. Валевко // Новая аптека. – 2002. – № 4. – С. 45–51.
6. Валевко С.А. Современные требования к воде, используемой для приготовления лекарственных средств. Актуальные проблемы фармацевтической технологии / С.А. Валевко, Л.Ф. Соколова, В.В Карчевская. – М. : НИИФ, 1994. – 340 с.
7. Государственная фармакопея РФ / под. ред. М.Д. Машковского. – 10-е изд. — М. : Медицина, 1968. — 1079 с.
8. Государственная фармакопея РФ / Э.А. Бабаян [и др.]. – 11-е изд. — М. : Медицина, 1989. – Вып. I. – 336 с.
9 Грецкий В.М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств / В.М. Грецкий, В.С. Хоменок. — М. , 2002. – С. 301.
10. Оценка методов определения пирогенности в воде для инъекций / Н.В. Глазова [и др.] // Фармация.– 2005. – № 4. – С. 9–11.
11. Евстратова К.И. Физическая и коллоидная химия / К.И. Евстратова, Н.А. Купина, Е.Е. Малахова. – М., 1990. – С. 421-453.
12. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, С.А. Валевко, Г.В. Михайлова. – М. : Академия, 2006 – 592 с.
13. Краснюк И.И. Практикум по технологии лекарственных форм : учеб. / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, О.Н. Григорьева. – М. : Академия, 2007 – 432 с.
14. Кондратьева. Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т. С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон. — М. : Медицина, 1986. – 288 с.
15. Кондратьева Т.С. Технология лекарственных форм : учеб. / Т.С. Кондратьева. – М., 1991. – Т. 1. – С. 222–227.
16. Муравьев И.А. Технология лекарств : учеб. : в 2 - х т. / И.А. Муравьев. — М. : Медицина, 1988.

17. Серегина О.Б. Простейшие как альтернативный биологический тест – объект в фармации / О.Б. Серегина, Н.Б. Леонидов // Фармация.– 2003. – № 4. – С. 43–45.
18. Методические рекомендации № 99 / 145 «Упаковка лекарственных средств» nov. - ar. № 6 – 2004. – С. 59 – 62.
19. Исследование микрофлоры в инъекционных растворах до стерилизации. Методические указания № 97 / 120. – М., 1997.
20. О массообъемном методе приготовления лекарственных форм в аптеках / А.И. Бондаренко [и др.] // Фармация. – 1991. – № 4. – С. 64–67.
21. Приготовление, хранение и распределение воды очищенной и воды для инъекций : МУ – 78 – цз. – М., 1998.
22. Саканян Е.Н. Суспензии : метод. указ. к лаб. занятиям / Е. Саканян. – СПб .: СПб ХФИ, 1993 – 30 с.
23. Синев Д.Н. Технология и анализ лекарств / Д.Н. Синев, И.Я. Гуревич. — Л., 1989. – С. 38-47.
24. Синев Д.Н. Справочное пособие по аптечной технологии лекарств / Д.Н Синев, Л.Т. Марченко, Т.Д. Синева. – 2-е изд. – СПб. : СПХФА ; Невский Диалект, 2001. – 316 с.
25. Справочник фармацевта / под ред. А.И. Тенцовой. – М. : Медицина, 1981 – 383 с.
26. Тихонов А.И. Технология лекарств : учеб.; пер. с укр. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных ; под ред. А.И. Тихонова. – Харьков : НФАУ ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.
27. Технология фармацевтических эмульсий и биодоступность лекарственных веществ : метод. рекомендации / Н.А. Ляпунов [и др.]. – Харьков : ХГФИ, 1986. – 20 с.
28 Теоретические и практические основы технологии лекарственных форм аптечного производства: учеб.-метод. пособие для студ., обучающихся в фарм. вузах. / сост. В.А. Белогурова. – М., 1990. – Ч. II. – С. 121.
29. Приказ МЗ РФ № 308 от 21. 10. 1997г. «Об утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм» // (fs.main.vsu.ru / consultant).
30. Приказ МЗ РФ № 305 от 16. 10. 1997г. «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовки промышленной продукции в аптеках» // (fs.main.vsu.ru / consultant).
31. Приказ МЗ РФ № 309 от 21. 10. 1997г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» // (fs.main.vsu.ru / consultant).
32. Приказ МЗ РФ №328 от 23. 08. 1999г. «О порядке назначения лекарственных средств и выписывания рецептов на них» // (fs.main.vsu.ru / consultant).
33. Приказ МЗ РФ № 214 от 16. 07. 1997г. «По контролю качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях (аптеках)» // (fs.main.vsu.ru / consultant).
34. Методические указания «Об утверждении единых правил оформления лекарств, приготовляемых в аптечных учреждениях (предприятиях)

различных форм собственности» от 24.07.97.// (fs.main.vsu.ru / consultant).
35. Методические указания «Технология, контроль качества и срок годности растворов глюкозы 5%, 10%, 20% для инъекций (без стабилизатора), изготовляемых в аптеках» от 19.06.97. // (fs.main.vsu.ru / consultant).
36. Информационное письмо Минздрава РФ от 02.03.99. № 20 – 8 / 38 «Методические указания «По применению средства «Клорсепт» для дезинфекции аптечной посуды № МУ – 270 - 113», «По применению средства «Клор - Клин» для дезинфекции аптечной посуды № МУ – 271 – 113», утв. Минздравом РФ от 20.12.98.»
37. Сливкин А.И., Контроль качества экстемпоральных лекарственных форм / А.И. Сливкин., Н.П. Садчикова. – Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета, 2003 – 264 с.