

Стабилизация инъекционных растворов и глазных капель

Лекция для студентов 5 курса Института Фармации



Вопросы

- Виды стерильных лекарственных препаратов, изготавливаемых в условиях аптек
- Стабильность лекарственных препаратов (физическая, химическая, микробиологическая)
- Методы стабилизации инъекционных растворов
- Частные случаи стабилизации инъекционных растворов
- Варианты стабилизации глазных капель
- Виды контроля качества инъекционных растворов и глазных капель

ОФС.1.4.1.0007 Лекарственные формы для парентерального применения

- Лекарственные формы для парентерального применения – стерильные жидкие, мягкие или твёрдые лекарственные формы, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенные для введения в организм человека с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек путём инъекций, инфузий или имплантации.

ОФС.1.4.1.0007 Лекарственные формы для парентерального применения

Различают следующие лекарственные формы для парентерального применения в зависимости от их агрегатного состояния:

- жидкие лекарственные формы: растворы для инъекций, суспензии для инъекций, эмульсии для инъекций; растворы для инфузий, эмульсии для инфузий; концентраты для приготовления лекарственных форм для инъекций или для инфузий; суспензии для имплантации;
- мягкие лекарственные формы: гели для инъекций, гели для подкожного введения;
- твёрдые лекарственные формы: порошки для приготовления лекарственных форм для инъекций или инфузий; лиофилизаты для приготовления лекарственных форм для инъекций или инфузий; имплантаты, включая имплантаты интравитреальные, таблетки для имплантации.
- Лекарственные формы для парентерального применения офтальмологического применения могут быть предназначены для инъекций, для инфузий и для имплантации.

ОФС.1.4.1.0007 Лекарственные формы для парентерального применения

- Растворы для инъекций – стерильные растворы, предназначенные для инъекционного введения в определенные ткани или органы или в сосудистое русло.
- Термин «для инъекций» используют, если лекарственный препарат в такой лекарственной форме предназначен для трёх и более инъекционных путей введения (например, для внутривенного, внутримышечного, подкожного введения и др.).
- Растворы для инфузий – стерильные растворы, предназначенные для парентерального применения, путем, как правило, медленного, часто капельного введения в циркулирующий кровоток с помощью инфузионных систем в значительном объеме.
- Термин «для инфузий» используют, если лекарственный препарат в такой лекарственной форме предназначен, как правило, для медленного, часто капельного введения в больших объёмах с помощью инфузионных систем. Данный термин без уточнения пути введения означает «инфузию для внутривенного введения».

Стабильность – способность лекарственного средства сохранять химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определённых границах в течение установленного срока годности.

ОФС.1.1.0009 Стабильность и сроки годности лекарственных средств

Стабильность лекарственных препаратов зависит от

- температуры хранения;
- освещения;
- состава окружающей среды;
- Технологии (температура);
- вспомогательных веществ;
- вида лекарственной формы;
- упаковки.

Утрата стабильности происходит из-за воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды и зависит от:

- физико-химических свойств ЛВ;
- Значения pH раствора;
- Присутствия ионов тяжелых металлов;
- Кислорода, содержащегося в воде и в воздухе над раствором;
- Температуры (в том числе при стерилизации);
- Щелочности стекла флаконов.

Виды стабильности

Стабильность

```
graph TD; A[Стабильность] --> B[Физическая]; A --> C[Химическая]; A --> D[Микробиологическая];
```

Физическая

Химическая

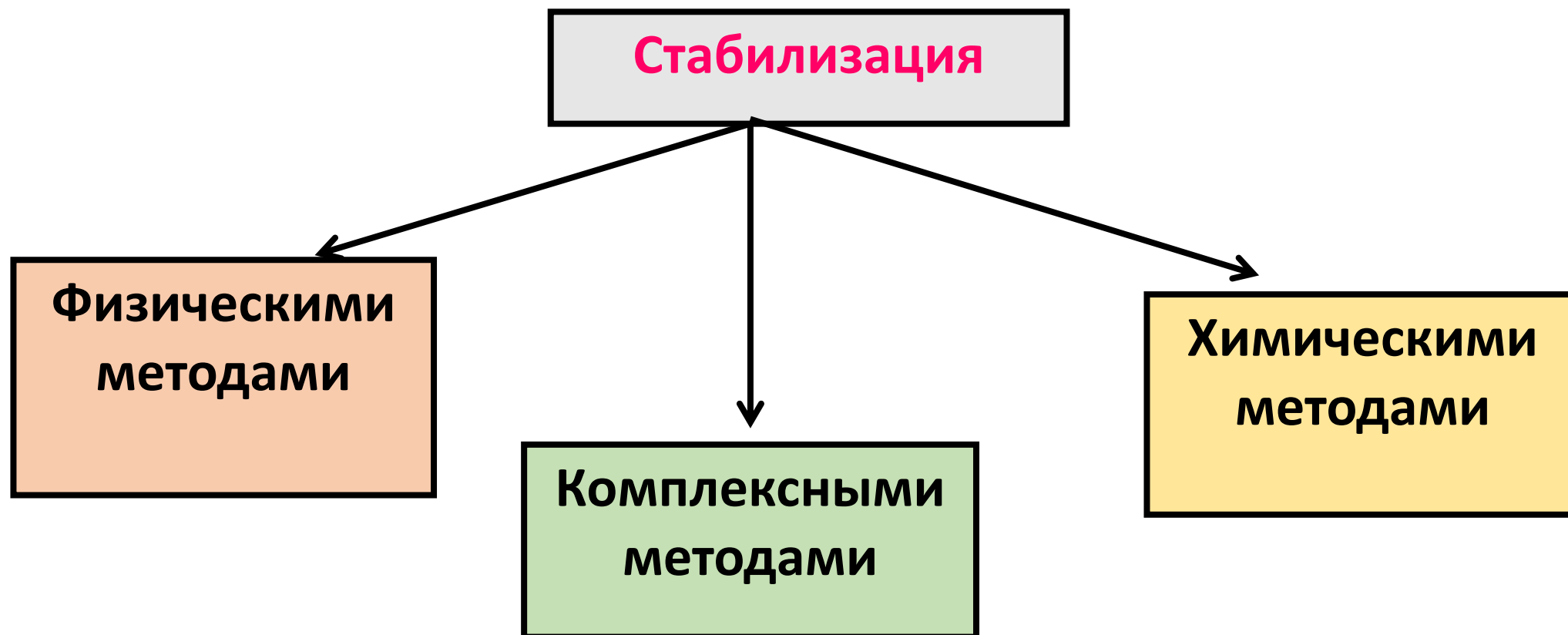
Микробиологическая

Химическая стабильность – способность ЛВ противостоять 4 реакциям разрушения: гидролизу; окислению (восстановлению); фотолизису; рацемизации и др.

Физическая – способность сохранять физические характеристики (цвет, прозрачность, растворимость).

Микробиологическая – способность поддерживать стерильность или ее определенный уровень.

**Основной принцип стабилизации препаратов предусматривает
максимальное устранение факторов, способствующих
изменению свойств лекарственных веществ**



ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

```
graph TD; A[ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ] -- orange arrow --> B(Защита лекарственных веществ от неблагоприятного воздействия окружающей среды); A -- red arrow --> C(Применение лекарственных и вспомогательных веществ высокой степени очистки); A -- green arrow --> D(Использование современных технологий и современного технологического оборудования);
```

Защита
лекарственных
веществ от
неблагоприятного
воздействия
окружающей
среды

Применение
лекарственных и
вспомогательных
веществ высокой
степени очистки

Использование
современных
технологий и
современного
технологического
оборудований

Физические процессы, которые происходят в лекарственных препаратах:

- укрупнение частиц дисперсной фазы;
- расслоение;
- изменение консистенции;
- выпаривание;
- сублимация.

Химические методы стабилизации

Химическая стабильность

растворов зависит от:

- качества растворителей и лекарственных веществ;
- класса и марки стекла флаконов;
- наличие кислорода в воде и растворах;
- pH растворов;
- температуры и времени стерилизации;
- наличие ионов тяжелых металлов;
- условий хранения препаратов.

Химические процессы, которые протекают в лекарственных препаратах:

- гидролиз;
- омыление;
- реакция окисление-восстановления;
- декарбоксилирование;
- изомеризация;
- рацемизация;
- полимеризация;
- фотохимическая деструкция.

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

Химические методы предусматривают повышение стабильности лекарственных веществ за счет добавления стабилизаторов.

Выбор стабилизатора зависит от:

- ❖ природы лекарственных веществ;
- ❖ характера процессов, которые протекают в растворе.

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

Стабилизаторы – это вещества, которые повышают химическую стойкость лекарственных веществ в растворах для инъекций.

Требования к стабилизаторам:

- должны быть безопасными и фармакологически индифферентными;
- должны быть разрешены к применению в медицинской практике;
- должны быть эффективными в применяемых концентрациях (выполнять свое функциональное предназначение);
- химическая чистота;
- доступность.

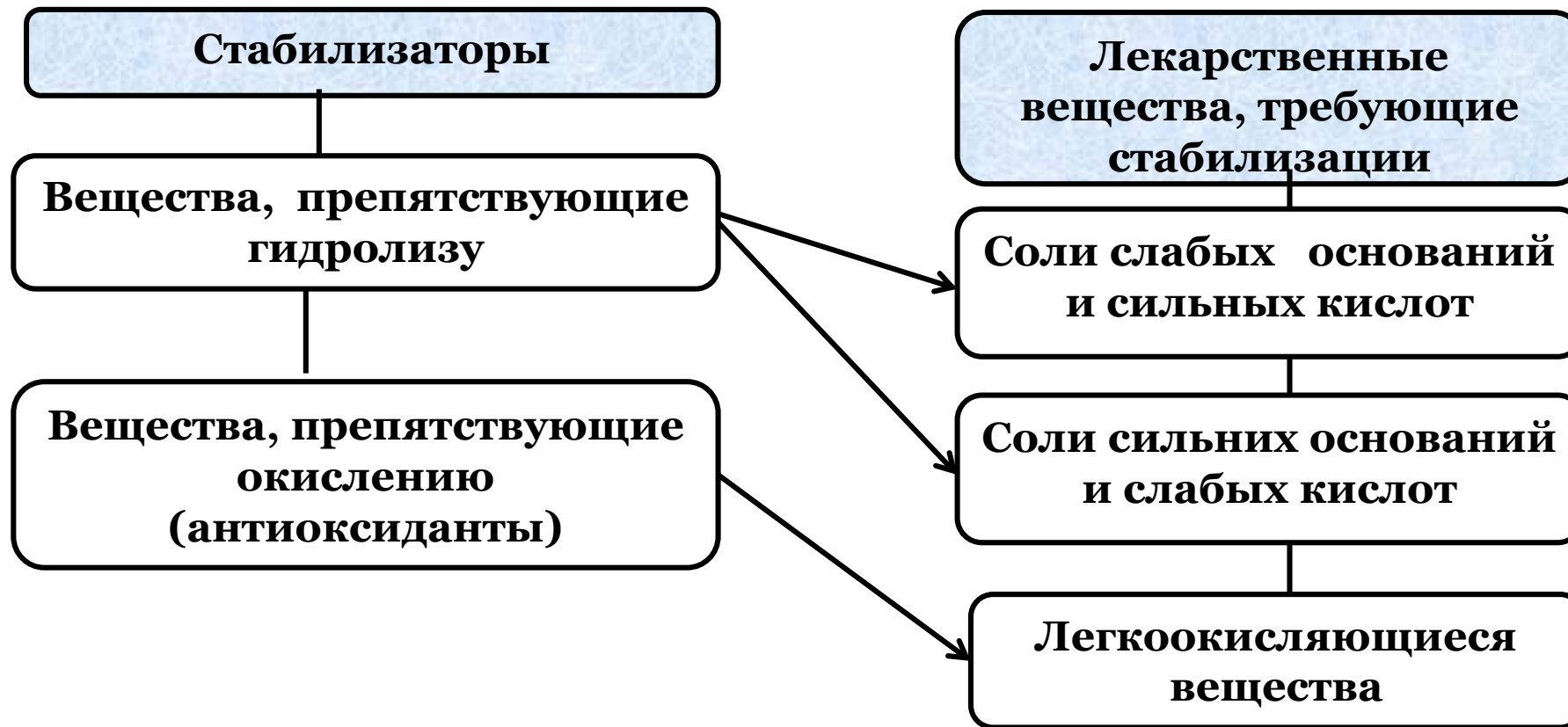
ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

Механизм действия стабилизаторов:

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

ВЫБОР СТАБИЛИЗАТОРОВ

(А.С. Прозоровский, Н.А. Кудакowa)



Наименование стабилизатора и его количество указываются в нормативно-технической документации, а также действующих приказах МЗ и инструкциях, указываются на обратной стороне рецепта и в лицевой стороне ППК

СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ГИДРОЛИЗУ

*Rp.: Sol. Coffeini-Natrii benzoatis 10% 50 ml
Sterilisetur!*

D. S. По 2 мл 2 раза в день для в/м инъекций.

*Растворы кофеина-бензоата натрия
стабилизируют 0,1 М раствором натрия гидроксида
в количестве 4 мл на 1 л раствора,
независимо от концентрации кофеин-бензоата натрия
для создания рН – 6,8-8,5*

СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ГИДРОЛИЗУ

ППК

$V_{p-pa} = 50 \text{ мл} \pm 4\% \text{ [48,0-52 мл]}$

$M_{к.б.н.} = 5,0$

$\uparrow V = 5 \times 0,65 = 3,25 \text{ мл}$

V_{p-pa} натрия гидроксида 0,1М

1000мл – 4 мл

50мл - С С=0,2мл

1мл – 20 капель

0,2мл -С С=4 капель

$V_{вводы}$ для инъекций =

$50 - (3,25 + 0,2) = 46.5 \text{ мл}$

ППК (Л.с.)

Дата

№ рец.

Aquae pro injectionibus 46,5 ml

Coffeini-Natrii benzoas 5,0

Sol. Natrii hydroxydi 0,1 M gtts IV

$V_{общ} = 50 \text{ ml}$

Sterilisa! 120°C-8 мин

Приготовил

Проверил

СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, образованных слабым основанием и сильной кислотой

Rp.: Sol. Novocaini 0,5% 200 ml

Sterilisetur!

D. S. Для инфильтрационной анестезии.

Растворы новокаина стабилизируют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной для создания рН 3,8-4,5, количество которой зависит от концентрации новокаина в растворе

Количество 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной на 1 л раствора новокаина для инъекций

Содержание новокаина %	Объем кислоты хлористоводородной, мл
0,25	3
0,5	4
1	9
2	12

СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, образованных слабым основанием и сильной кислотой

ППК

$V_{p-ra} = 200 \text{ мл} \pm 2\% \text{ [198-202 мл]}$

Уовокаин 1,0

Раствора кислоты

хлористоводородной 0,1М:

1000 мл – 4 мл

200 мл – С

$C = 0,8 \text{ мл}$

1 мл – 20 капель

0,8 мл -С

$C = 16 \text{ капель}$

$\uparrow V = 1 \times 0,81 = 0,81 \text{ мл}$

Воды для инъекций $200 - 0,8 \approx 199 \text{ мл}$

ППК

Дата

№ рец.

Aquae pro injectionibus 199 ml

Novocainum 1,0

Sol. Acidi hydrochlorici 0,1 M gtts XVI

$V_{\text{общ}} = 200 \text{ ml}$

Sterilisa! 120°C-12 мин

Приготовил

Проверил

- Растворы новокаина 0,25% - 3 мл 0,1М раствора кислоты хлористоводородной

0,5% - 4 мл

1,0% - 9 мл

2,0% - 4 мл + 0,5 г натрия тиосульфата

- 5% раствор для введения в спинно-мозговой канал – готовят без стабилизатора в асептических условиях на стерильной воде для инъекций. Порошок новокаина предварительно стерилизуют при 120 °С 2 часа. Растворы фильтруют через мембранные фильтры. Срок годности раствора – 1 сутки.

СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕГКООКИСЛЯЮЩИХСЯ ВЕЩЕСТВ

Стабилизацию растворов легкоокисляющихся веществ производят путем:

- ✓ введения антиоксидантов;
- ✓ введения комплексонов для скрепления ионов тяжелых металлов;
- ✓ создания оптимальных границ рН;
- ✓ уменьшения содержания кислорода в растворителе и над раствором (насыщение CO_2 , заполнение в потоке инертного газа);
- ✓ использования светонепроницаемой тары для уменьшения иницилирующего воздействия света.

СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕГКООКИСЛЯЮЩИХСЯ ВЕЩЕСТВ

Для стабилизации растворов легкоокисляющихся веществ в фармацевтической практике применяют вспомогательные вещества, которые препятствуют окислению – *антиоксиданты*.

Требования, которые предъявляются к антиоксидантам:

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

СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕГКООКИСЛЯЮЩИХСЯ ВЕЩЕСТВ

Rp.: Sol. Acidi ascorbinici 5% 100 ml

Sterilisetur!

D. S. Для внутривенных инъекций.

Данный лекарственный препарат – раствор легкоокисляющегося вещества для инъекций, которое требует стабилизации. **pH – 6,0-7,0**

Аскорбиновая кислота легко окисляется с образованием неактивной 2,3-дикетогулоновой кислоты. В кислых растворах (при pH 1,0-4,0) аскорбиновая кислота разлагается с образованием альдегида фурфурола, что обуславливает желтую окраску разложившихся растворов. Растворы аскорбиновой кислоты готовят в присутствии натрия гидрокарбоната (23,5г на 1 л раствора). В качестве антиоксиданта добавляют натрия сульфит безводный 0,2% или натрия метабисульфита 0,1%.

СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ЛЕГКООКИСЛЯЮЩИХСЯ ВЕЩЕСТВ

ППК
 $V = 100 \text{ мл} \pm 3\% \quad [97-103 \text{ мл}]$
 $\uparrow V = 5 \times 0,61 + 2,38 \times 0,3 = 3,76$
Кислоты аскорбиновой 5,0
Натрия метабисульфита 0,1
(или натрия сульфита 0,2)
Натрия гидрокарбоната 2,38
Воды для инъекций
 $100 - (5,0 \cdot 0,61 + 2,38 \cdot 0,3) = 96,24 \text{ мл}$

ППК
Дата № рец
Aqua pro injectionibus 96,2 ml
Acidum ascorbinicum 5,0
Natrii methabisulfis 0,1
(seu Natrii sulfitis 0,2)
Natrii hydrocarbonas 2,38
 $V_{\text{об.}} = 100 \text{ ml}$
Sterilisa! 120°- 8 мин
Приготовил:
Проверил:

Таблица 1 – Режимы стерилизации растворов для инъекций и инфузий
аптечного изготовления

№ п/п	Наименование лекарственного препарата	Состав	Режим стерилизации (температура, время)	Продолжительность хранения (сутки)	Примечание
1.	Раствор атропина сульфата 0,05 %, 0,1 %, 1 %, 2,5 %, 5 %	Атропина сульфата 0,5 г, 1 г, 10 г, 25 г, 50 г, Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М 10 мл, Воды для инъекций до 1 л	120 °С–8 мин.	30	Хранение в защищённом от света месте
2.	Вода для инъекций		120 °С–8 мин.	30	
3.	Раствор <u>глицерола</u> (глицерина) 10 %	<u>Глицерола</u> (глицерина) (в пересчете на безводный) 100 г, Натрия хлорида 9 г, Воды для инъекций до 1 л	120 °С–8 мин.	30	
4.	Раствор декстрозы (глюкозы) 25%	Декстрозы (глюкозы) (в пересчете на безводную) 250 г, Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М до <u>pH</u> 3,0–4,1, Натрия хлорида 0,26 г, Воды для инъекций до 1 л	120 °С–8 мин.	30	
5.	Раствор декстрозы (глюкозы) 5 % с калия хлоридом 0,5 % или 1 %	Декстрозы (глюкозы) (в пересчете на безводную) 50 г, Калия хлорида 5 г или 10 г, Воды для инъекций до 1 л	120 °С–8 мин.	60	

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАНТОВ

Консерванты – вспомогательные вещества, используемые для предотвращения контаминации и роста микроорганизмов в лекарственных препаратах.

Микробиологическая нестабильность

– изменения в лекарственных препаратах окислительного, гидролитического и другого характера под влиянием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности (токсинов или ферментов).

Предотвращать микробиологическую нестабильность растворов, которые применяются для инъекций возможно путем добавления к ним различных химических веществ антибактериального действия – протимикробных стабилизаторов (консервантов).

Выбор консерванта определяется:

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

Лекарственные препараты для внутримышечных, внутривенных или других инъекций, которые имеют доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, что превышает 15 мл, **не должны содержать консервантов.**

ТРЕБОВАНИЯ К КОНСЕРВАНТАМ

- **фармакологическая индиферентность в концентрации, которая применяется (отсутствие токсического, алергизирующего и местнораздражающего действия);**
- **широкий спектр антимикробного действия при низких концентрациях;**
- **хорошая растворимость в дисперсионной среде;**
- **химическая индиферентность (отсутствие химического взаимодействия с лекарственными и вспомогательными веществами, упаковочным материалом);**
- **стабильность в широком интервале рН и температуры на протяжении срока годности лекарственного препарата;**
- **отсутствие влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов;**
- **поддержка стерильности лекарственных форм на протяжении всего времени их применения (надежная антимикробная активность);**

КОМПЛЕКСНЫЕ МЕТОДЫ СТАБИЛИЗАЦИИ

Стабилизация растворов для инъекций **комплексными методами** осуществляется введением нескольких стабилизаторов различного типа:

- нескольких прямых антиоксидантов;
- прямой и непрямой антиоксидант;
- антиоксидант и вещество, которое обеспечивает рН среды;
- антиоксидант и консервант
- Использование сочетания физических и химических методов стабилизации

- Растворы для инъекций и растворы для инфузий, содержащие вещества, требующие защиты от воздействия повышенной температуры, рекомендуется стерилизовать фильтрованием в ламинарном потоке воздуха с помощью мембранных фильтров с номинальным размером пор не более 0,22 мкм и глубинных фильтров с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов. Необходимо использовать фильтры с минимальным отделением волокон.

ЛФ для офтальмологического применения

ОФС.1.4.1.0003

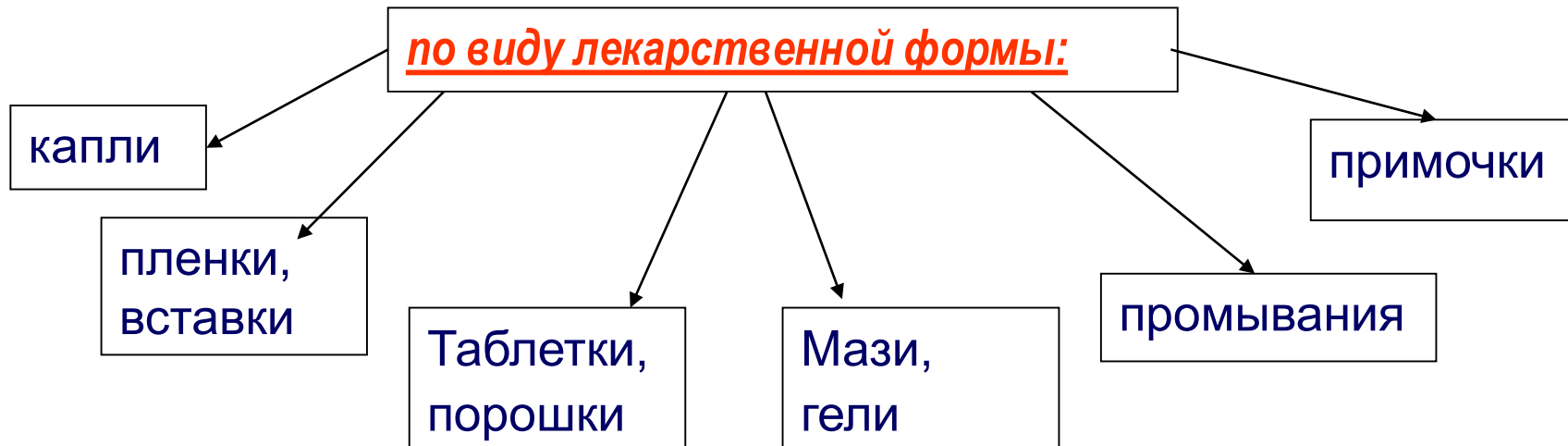
- Лекарственные формы для офтальмологического применения – стерильные жидкие, мягкие или твёрдые лекарственные формы, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенные для местного применения на глазном яблоке и/или конъюнктиве, для инъекционного или для имплантационного введения в ткани глаза

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

по агрегатному состоянию:



по виду лекарственной формы:



- Различают следующие лекарственные формы для офтальмологического применения в зависимости от их агрегатного состояния:
 - жидкие лекарственные формы: капли глазные; растворы для промывания глаз; инъекционные растворы для офтальмологического применения;
 - мягкие лекарственные формы: мази глазные, гели глазные, кремы глазные;
 - твёрдые лекарственные формы: плёнки глазные; имплантаты интравитреальные; таблетки, порошки или лиофилизаты для приготовления капель глазных; порошки или лиофилизаты для приготовления инъекционных растворов для офтальмологического применения.

- Капли глазные – стерильные капли, предназначенные для инстилляции в глаз. Капли глазные могут представлять собой истинные растворы, растворы высокомолекулярных соединений, суспензии, эмульсии.
- Капли глазные с пролонгированным высвобождением — стерильные капли глазные, характеризующиеся высвобождением действующего вещества в течение продолжительного периода времени.
- Растворы для промывания глаз – стерильные водные растворы, предназначенные для промывания и смачивания глаз, а также для пропитывания материалов, накладываемых на глазное яблоко.
- Мазь глазная – стерильная мазь, предназначенная, как правило, для нанесения на слизистую оболочку глаза (конъюнктиву).

Лекарственные вещества в глазных каплях можно разделить на три группы:

Лекарственные вещества, растворы которых могут подвергаться тепловой стерилизации без добавления стабилизаторов

*кислота борная,
кислота никотиновая,
натрия хлорид,
фурацилин и др.*

Лекарственные вещества, растворы которых могут подвергаться тепловой стерилизации после добавления стабилизаторов

*сульфацил-натрия,
этилморфина гидрохлорид,
физостигмина салицилат,
ПАС-натрий,
салюзид растворимый и др.*

Лекарственные вещества, растворы которых не выдерживают тепловой стерилизации и готовятся в асептических условиях без последующей стерилизации.

*протаргол, колларгол,
лидаза, химопсин, трипсин,
пенициллин и др.*

В асептических условиях также готовятся растворы лекарственных веществ, режимы стерилизации которых не разработаны.

Варианты стабилизации глазных капель

```
graph TD; A[Варианты стабилизации глазных капель] <--> B[Введение ВВ, регулирующих pH среды]; A --> C[Введение консервантов]; A --> D[Введение антиоксидантов]; B --> C; B --> D; C --> D;
```

The diagram is a flowchart with four rectangular boxes. The top box is light gray with a blue border and contains the title 'Варианты стабилизации глазных капель'. Below it are three boxes: a yellow one, a green one, and a light gray one. Arrows show a bidirectional relationship between the top box and the yellow box, and unidirectional arrows pointing from the top box to the green and light gray boxes. Additionally, arrows point from the yellow box to both the green and light gray boxes, and an arrow points from the green box to the light gray box.

Введение ВВ, регулирующих pH среды

Введение консервантов

Введение антиоксидантов

Вопросы для самоконтроля

- Какие нормативные документы регламентируют изготовление глазных капель и инъекционных растворов в условиях аптек?
- Укажите причины, приводящие к потере стабильности инъекционных растворов и глазных капель
- Назовите методы стабилизации растворов
- Какие консерванты могут быть использованы в глазных каплях?
- Какие антиоксиданты могут быть использованы в технологии инъекционных растворов и глазных капель?
- Опишите механизм химической стабилизации в зависимости от природы лекарственных веществ



Спасибо за внимание!



Успехов в освоении материала!