**Лекция №11.**

**Тема:** «Приготовление растворов глюкозы и аскорбиновой кислоты для инъекций. Приготовление инъекционных растворов 1 и 2 групп. Приготовление растворов для инъекций натрия гидрокарбоната*»*

**План:**

1. Растворы глюкозы. Технология изготовления.
2. Растворы аскорбиновой кислоты. Технология изготовления.
3. Инъекционные растворы 1 группы.
4. Инъекционные растворы 2 группы.
5. Растворы для инъекций натрия гидрокарбоната.
	* + 1. ***Растворы Глюкозы***

***Технология изготовления. Стабилизаторы.***

Растворы Глюкозы относят к инфузионным и применяют в основном внутривенно струйно или капельно, в качестве инъекционного раствора используется для разведения лекарственных веществ.

 При изготовлении раствора Глюкозы на стадии термической стерилизации без добавления стабилизатора происходит разрушение лекарственного вещества – раскрытие цикла и образование ациклической молекулы; далее идёт дегидратация, затем окисление и раствор Глюкозы приобретает жёлтую или бурую окраску. В результате образуются и накапливаются оксикислоты (Молочная, Гликолевая, Уксусная и альдегид 5-оксиметилфурфурол). Окислительно-восстановительная реакция происходит за счет появления щелочной реакции среды (происходит вымывание катионов натрия и калия из стекла), атомарного кислорода, находящегося над раствором во флаконе, высокой температуры.

Для предотвращения разрушения Глюкозы в растворах во время стерилизации применяют стабилизатор Вейбеля. Учитывается, что при определённом pH 1 – 3 в растворе Глюкозы образуется 5-оксиметилфурфурол (слабожёлтое окрашивание); при понижении pH разложение Глюкозы замедляется, а при повышении pH происходит разложение цепи Глюкозы (процесс карамелизации).

**Стабилизатор Вейбеля состоит из:**

Натрия хлорида 5,2

Р-ра кислоты хлороводородной 8,3% - 4,4 мл

Воды для инъекций до 1 л

Кислота убирает щелочную реакцию среды, натрия хлорид является здесь антиоксидантом. Добавляют его 5% от общего объема раствора глюкозы.

**Пример № 1** Rp.: Sol. Glucosi 5% - 100 ml

 D.t.d. №12

 Sterillis!

 S. Внутривенно капельно.

*Определение:* Жидкая лекарственная форма для парентерального применения, свободная дисперсная система гомогенная, истинный раствор.

Т.О.: Готовим согласно ГФ-15, пр.№249-н массо-объемным способом. В асептическом блоке работаем со стерильной посудой и материалом, соблюдая все правила асептики, на основании СанПина. Фармацевт работает в стерильной технологической одежде, спец. обуви и в четырёхслойном респираторе.

*Расчеты:*

Vобщ= 100 х 12 = 1200мл

Глюкозы 5,0 -------100мл

 Х---------1200мл Х= 5,0х1200/100 + 10% (гигроскопичность) = 66,6

V 2/3 от общего = Vводы = 1200/3х2=800мл

Стабилизатор = 5% = 60 мл

Т.П.: В стерильную подставку наливаем 2/3 воды. Отвешиваем 66,6 Глюкозы. Отмериваем 60 мл стабилизатора Вейбеля, выливаем в подставку. Доводим до 1200 мл. Отдаём на полный хим. анализ. И после положительного результата раствор фильтруем. Фильтруем через ватно-марлевый тампон, который кладут в воронку, затем кладут складчатый фильтр. Комбинированный фильтр предварительно промывают первыми порциями раствора.

После фильтрования закрываем пробкой и смотрим на чистоту и одновременно подвергаем физическому контролю. Если раствор чистый, прикрепляем бирку с указанием названия раствора, его концентрации, даты приготовления и росписи фармацевта.

 Затем надеваем металлический колпачок и отправляем под обкатку. Ставим стерилизовать в автоклав на 8 мин при температуре 120°С под давлением 1,1 атм.

После стерилизации смотрят на чистоту, но в первую очередь проводят снова полный хим. анализ. А также каждый флакон подвергают физическому контролю.

Если флаконы чистые, оформляем к отпуску. ППК заполняем сразу, как приготовили.

Требования к лекарственному веществу: должна быть марка «Для инъекций» и дополнительное требование – это апирогенность.

После изготовления растворов приклеивается *этикетка* с синей сигнальной полосой и обязательной надписью: «Для инъекций».

Дополнительные этикетки или предупредительные надписи: «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в недоступном для детей месте», «Стерильно».

Глюкоза – белый кристаллический порошок без запаха и сладкого вкуса, очень хорошо растворим в воде, гигроскопичен.

* + - 1. **Раствор аскорбиновой кислоты**

Некоторые ЛВ, как кислота аскорбиновая, натрия сульфацил, тиамин, бромид при термической стерилизации окисляется даже незначительным количеством кислорода воздуха, содержащегося в воде для инъекций и в воздухе над раствором.

Процесс окисления ускоряется в щелочной среде, создаваемой стеклом или при хранении на свету. При этом образуются токсичные и неактивные вещества. Аскорбиновая кислота всегда должна иметь слегка жёлтый цвет.

Для устранения факторов, способствующих окислению Аскорбиновой кислоты, применяют антиоксиданты: добавляется Na2SO3 2,0 на 1 л раствора.

При введении Аскорбиновой кислоты она имеет кислую среду и вызывает болевые ощущения. Для нейтрализации добавляют NaHCO3 и образуется Натрия аскорбинат. На 1,0 Аскорбиновой кислоты добавляется 0,477 NaHCO3.

**3.Инъекционные растворы 1 группы. Технология изготовления. Стабилизация.**

*I группа инъекционных растворов* – соли,образованные сильной кислотой и слабым основанием.

К этой группе относится большое количество солей алкалоидов и синтетических азотистых органических оснований. Растворы этих солей создают слабокислую среду в результате гидролиза. При этом образуется слабо диссоциируемое основание и сильная кислота

Образуются продукты распада ЛВ, они чаще являются ядовитыми.

Нарастание рН может быть обусловлена некоторой щелочностью стекла и возрастает рН с ростом температуры стерилизации, иногда азотистые основания не выпадают в осадок, а взаимодействуют с образованиями растворенных продуктов. Далее они подвергаются окислению, что сопровождается изменением окраски раствора (морфин- желтеет, апоморфин – зеленеет, адреналин - розовеет).

Для нейтрализации щелочи при термической стерилизации вещества этой группы стабилизируют 0,1 М раствором НСl. Наиболее часто готовят растворы новокаина.

**К I группе лекарственных веществ относятся:**

* все соли алкалоидов (морфина г/х, апоморфина г/х, атропина сульфат);
* азотистые основания или синтетические аналоги солей алколоидов (новокаин, димедрол, папаверина г/х, дикаин, дибазол, атропина сульфат).

Для стабилизации этих растворов добавляют раствор **0,1 моль HCl.** На 1 л раствора требуется 10 мл 0,1М хлороводородной кислоты.

Для новокаина количество **0,1 моль HCl зависит от концентрации раствора.**

**Для растворов Новокаина различной концентрации требуется HCl:**

0,25% раствор Новокаина – 3 мл 0,1 моль HCl на 1 л.

0,5% раствор Новокаина – 4 мл 0,1 моль HCl на 1 л.

1% раствор Новокаина – 9 мл 0,1 моль HCl на 1 л.

2% раствор Новокаина – 12 мл 0,1 моль HCl на 1 л.

5% раствор Новокаина для спиномозговой анестезии – не добавляют стабилизатор.

MM (HCl) = 36,5 г/моль

36,5 – 1000 мл (1 молярный раствор)

3,65 – 1000 мл (0,1 молярный раствор)

0,365 – 100 мл (0,1 молярный раствор)

8,3% (HCl) – 100 ml

0,365 – X

**X** = 4,4 ml (8,3%)

**Приготовление раствора НОВОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА**

Учитывая, что в спинномозговой канал нельзя вводить стабилизаторы, раствор новокаина 5% для спинномозговой анестезии готовят в асептических условиях на стерильной воде для инъекций.

Предварительно стерилизуют порошок Новокаина в воздушном стерилизаторе при 120°С 2 часа. Высота слоя порошка 0,5 – 1 см.

Рассчитывают с учётом КУО количество воды. Фильтруют её в отпускной флакон, смотрят на чистоту и ставят стерилизовать. Затем во флакон высыпаем отвешенное количество простерилизованного порошка Новокаина, растворяем, смотрим на чистоту и отдаём на полный хим. анализ.

После положительного результата герметически укупориваем под обкатку и снабжаем флакон дополнительной этикеткой «Изготовлено асептически».

Срок годности 1 сутки.

ПРИМЕР № 1. Rp.:Sol. Novocaini 0,25% – 50 ml №6

 D. S. Внутримышечно

Определение: ЖЛФ для парентерального применения с нарушением целостности кожи и слизистых оболочек, свободная дисперсная система гомогенная.

Расчеты:

Общий объем = 50 х 6 = 300 мл

Количество воды для приготовления раствора берем 2/3 от общего объема = 300 : 3 х 2 = 200 мл

Количество субстанции считаем по пропорции:

0,25 новокаина – 100мл

Х Новокаина – 300 мл раствора Х = 0,75

Количество стабилизатора

3 ml – 1000 ml

X – 300 ml

**X** = 0,9

1 ml – 20 капель

0,9 ml – X капель

**X** = 18 кап (HCl 0,1 моль)

Теоретическое обоснование.

Готовим в асептическом блоке, соблюдая сан.режим, пр.№ 249-н – готовим массо-объемным способом, добавляя стабилизатор.

Технология изготовления.

Готовим рабочее место. Цилиндром отмериваем 200мл воды для инъекций и помещаем в подставку. Отвешиваем субстанцию на ручных весах ВР-1 и помещаем в подставку, растворяем. Отмериваем стабилизатор каплемером 18 капель HCl 0,1 моль в подставку и перемешиваем. Доводим водой для инъекций до 300 мл, взбалтываем в подставке. Отдаем на полный хим.контроль и после положительного результата фильтруем через комбинированный фильтр в отпускной флакон, фасуя на 6 флаконов по 50мл, смотрим на чистоту, плотно укупориваем под обкатку, маркируем и отправляем на стерилизацию при t=1200 в течение 8 минут. Готовый раствор 1 фл.подвергают полному хим.контролю, после положительного результата проверяют на отсутствие механических включений каждый флакон и оформляют к отпуску. Основная этикетка с синей сигнальной полосой, дополнительные: хранить в прохладном и защищенном от света месте, стерильно.

**4.Инъекционные растворы 2 группы. Технология изготовления. Стабилизация.**

***II группа растворов – это*** соли, образованные сильным основанием и слабой кислотой.

К этой группе относятся:

* Кофеин натрия бензоат;
* Тиосульфат натрия Na2S2O3;
* Натрия нитрит;
* Натрия гидрокарбонат.

Растворы этих веществ имеют щелочную среду и устойчивы в ней. Вода для инъекций поглощает CO2 из воздуха и при хранении к концу суток уменьшает значение pH. Достаточно следов угольной кислоты, чтобы при растворении в ней перечисленных веществ вызвать необратимые реакции разложения.

**Приготовление раствора КОФЕИНА НАТРИЯ БЕНЗОАТА**

Наиболее часто готовят растворы Кофеина натрия бензоата 10 и 20%.

В кислой среде в процессе стерилизации выпадает в осадок Бензойная кислота.

Для получения стабильного раствора добавляют раствор 0,1 моль NaOH 4 мл на 1 л ЛФ.

**Приготовление раствора НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТА**

Это соль, представляющая собой бесцветные прозрачные кристаллы без запаха.

Очень легко растворима в воде. В тёплом сухом воздухе выветривается; во влажном – расплывается.

Хранят в хорошо укупоренной таре. Вещество простого списка.

Оказывает дезинтоксикационное, десенсибилизирующее действие.

Готовят 30% раствор.

Na2S2O3 при термической стерилизации разлагается в водном растворе в кислой среде с выделением свободной серы и сернистого газа.

Для получения стабильных растворов используют **NaHCO3 20,0 на 1 л Na2S2O3** и свежеполученную прокипяченную воду для инъекций для удаления CO2.

**5.Растворы для инъекций натрия гидрокарбоната.**

Эта соль образована сильным основанием и слабой кислотой.

Растворы NaHCO3 применяют в неотложной помощи. Натрия гидрокарбонат – препарат, оказывающий влияние на водно-электролитный баланс.

 Натрия гидрокарбонат относится к числу веществ с антацидным действием. Антацидный эффект имеет быстрый, но непродолжительный характер. Образующийся в результате реакции нейтрализации СО2 приводит к раздражению рецепторов слизистой оболочки желудка, усилению выделения гастрина с вторичной активацией секреции, что может стать причиной неприятных ощущений в желудке и появления отрыжки. Повышает выделение из организма ионов натрия и хлора, увеличивает осмотический диурез. Всасываясь, приводит к возникновению алкалоза. Ощелачивание мочи способствует предупреждению осаждения в мочевыводящих путях мочевой кислоты. Внутрь клеток бикарбонатный анион не проникает. При местном применении оказывает противовоспалительное действие. Повышает бронхиальную секрецию (за счет сдвига в щелочную сторону реакции бронхиальной слизи), уменьшает вязкость мокроты и улучшает ее отхаркивание.
Показания к применению

 Инфузионный раствор натрия гидрокарбоната применяется при некомпенсированном метаболическом ацидозе, связанном с различными заболеваниями, включая следующие: интоксикация различного генеза; ожоги обширных участков; шок; диабетическая кома; неукротимая рвота и продолжительная диарея; острые массивные кровопотери; тяжелые поражения почек/печени; продолжительные лихорадочные состояния; послеоперационный период; тяжелая гипоксия новорожденных. Абсолютным показателем для применения препарата является снижение pH крови ниже 7,2 (в норме – 7,37–7,42).

Дополнительные требования, которые предъявляются к ЛФ: раствор для инъекций 5% должен быть прозрачным и бесцветным до и после химической стерилизации.

При изготовлении растворов NaHCO3 одним из осложнений является помутнение и образование осадка после стерилизации. Происходит взаимодействие продуктов гидролиза NaHCO3 с примесями ионов Са и Mg в веществе. Наименьшее содержание примесей Са и Mg в NaHCO3 в субстанции высокой степени очистки, использование таких веществ позволяет готовить прозрачные растворы – это NaHCO3 марки ХЧ (химически чистый) и ЧДА (чистый для анализа). В марках NaHCO3 «Годен для инъекций» содержится не более 0,005 % примесей Са и Mg , поэтому необходимо добавить стабилизатор трилон-Б в количестве:

для 3-5% растворов – 0,1

для 7-8,4% растворов – 0,2 на 1 л.

При изготовлении раствора соблюдают следующие правила:

* 5% раствор должен быть прозрачным до и после стерилизации.
* При растворении нельзя активно взбалтывать, т.к. потеряем CO2.
* Готовить нужно при температуре 20°С (вода тоже 20°С), чтобы исключить потери CO2.
* Растворы фильтруют во флакон, заполняя на 80% во избежание их разрыва при стерилизации за счёт выделения CO2.
* Укупорка должна быть герметична.
* После стерилизации ни в коем случае нельзя сразу вынимать флаконы, пока они не остынут (30 мин – 1 час).

Использовать этот раствор можно только после полного охлаждения, т.е. не ранее, чем через 2 часа и флакон нужно несколько раз перевернуть, чтобы растворить CO2 над раствором. Раствор должен быть прозрачным.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1. Чем стабилизируют раствор глюкозы? Состав стабилизатора.

2. Стабилизатор для первой группы инъекционных растворов.

3.Правила приготовления растворов натрия гидрокарбоната.

**Рекомендуемая литература**

Обязательная:

1. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учеб. для мед. училищ и колледжейИ. И. Краснюк, Г. В. Михайлова М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.

Дополнительные:

1. Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970424995.html С. Н. Орехов ; ред. В. А. Быков , А. В. Катлинский М. : ГЭОТАРМедиа, 2013.

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ «Colibris»;
2. ЭБС Консультант студента ВУЗ; ЭБС Консультант студента Колледж;
3. ЭМБ Консультант врача;
4. СПС КонсультантПлюс
5. . Фармацевтическая библиотека [Электронный ресурс].

URL:http://pharmchemlib.ucoz.ru/load/farmacevticheskaja\_biblioteka/farmacevticheskaja\_tekhnologija/9

1. Фармацевтические рефератики - Фармацевтический образовательный портал [Электронный ресурс]. URL: http://pharm-eferatiki.ru/pharmtechnology

URL:http://pharmchemlib.ucoz.ru/load/farmacevticheskaja\_biblioteka/farmacevticheskaja\_tekhnologija/9