**Лекция №28**

**Тема:** *«*Стерильные и асептические лекарственные формы*»*

План:

1. Иньекционные лекарственные формы. Характеристика.Требования ГФ к лекарственным средствам, к получению и хранению воды для инъекций.
2. Комплекс асептических мероприятий при изготовлении инъекционных лекарственных форм.
3. Типовая схема изготовления инъекционных растворов натрия хлорида, калия хлорида, кальция хлорида.
4. ***Иньекционные лекарственные формы. Характеристика. Требования ГФ к лекарственным средствам, к получению и хранению воды для инъекций***

Стерильные лек.препараты производят с материалов и методов, предотвращающих загрязнение и обеспечивающих стерильность в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность». Для их обеспечения используют методы и условия стерилизации, указанные в ОФС «Стерилизация».

К стерильным и асептическим л.ф. относят: парентеральные лек.формы, глазные капли, детские лек .формы для новорожденных и детей до года, лекарственные формы с антибиотиками. ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» 1.4.1.0001.15 (ГФ-14):

Это стерильные жидкие, мягкие, твердые лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантации (с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт).

*Инъекционные лекарственные формы* – это лек.формы для парентерального применения. Они представляют собой стерильные лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантации (с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт).

К лекарственным формам для парентерального применения относятся:

инъекционные и инфузионные лекарственные формы (раствор для инъекций, эмульсия для инъекций, суспензия для инъекций, раствор для инфузий, эмульсия для инфузий);

концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм;

твердые лекарственные формы, предназначенные для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм (порошок; лиофилизат, в том числе «лиофилизированный порошок»);

лекарственные формы для имплантации (имплантат, таблетка для имплантации и т.д.).

***Раствор для инъекций***(в том числе «гель для инъекций») –водный или неводный раствор лекарственного вещества/веществ в соответствующем растворителе, предназначенный для инъекционного введения в определенные ткани или органы или сосудистое русло.

***Эмульсия для инъекций*** – эмульсия типа «масло в воде» или «вода в масле», предназначенная для инъекционного введения.

***Суспензия для инъекций*** – суспензия, предназначенная для инъекционного введения.

В зависимости от способа введения инъекционные лекарственные формы подразделяются на подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутрисуставные, внутриcердечные, внутриполостные, субконъюктивальные и др.

***Раствор для инфузий*** – стерильные водные растворы, предназначенные для инъекционного применения, путем, как правило, медленного, часто капельного введения в циркулирующий кровоток с помощью инфузионных систем в объеме 100 мл и более.

***Эмульсия для инфузий*** – эмульсия для внутрисосудистого введения типа «масло в воде» объёмом 100 мл и более.

***Концентрат для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм*** – жидкая лекарственная форма, из которой путем разведения соответствующим растворителем получают инъекционную или инфузионную лекарственную форму.

***Порошок для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм*** – твёрдая дозированная лекарственная форма с добавлением или без вспомогательных веществ, обладающая свойством сыпучести, предназначенная для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения.

***Лиофилизат (в т.ч. «лиофилизированный порошок») для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм*** – твёрдая дозированная лекарственная форма, полученная методом лиофилизации, предназначенная для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения.

***Лекарственные формы для имплантации*** – лекарственные формы, предназначенные для имплантации и высвобождающие лекарственное вещество (вещества) в течение определенного (длительного) периода времени.

***Требования предъявляемые к растворам для инъекций***

ЛВ для приготовления стерильных ЛФ хранят в небольших штангласах, закрытых стеклянными притёртыми пробками в закрытом шкафу. Перед наполнением штангласы моют и стерилизуют в сушильном шкафу. Штангласы должны иметь паспорт. Хранятся субстанции в штангласах не более 14 суток.

Готовят растворы для инъекций в аптечных условиях в больших ёмкостях, т.к. готовят очень большие объёмы. Перемешиваются ЛВ в этих ёмкостях специальными мешалками.

Запрещается одновременно изготавливать на одном рабочем месте несколько ЛФ с разными ЛВ или инъекционные растворы одного наименования, но разных концентраций.

После изготовления все растворы подвергаются полному химическому анализу.

После положительного результата растворы фильтруют. Сначала кладут ватно-марлевый тампон, затем складчатый фильтр. Складчатый фильтр делается для того, чтобы увеличить площадь соприкосновения с раствором и ускорить процесс фильтрации. Первые порции раствора фильтруют в подставку, чтобы обмыть все волоски фильтрующего материала и профильтрованный раствор фильтруют ещё, но уже во флакон. Затем ведут фильтрование в стерильные отпускные флаконы. При фильтровании принято закрывать воронку пергаментной бумагой, во избежание попадания туда механических примесей.

После фильтрации флакон закрывают резиновой пробкой и смотрят на чистоту, переворачивая флакон не сильно активно, создавая экран ладонью. Также на чистоту смотрят при помощи специального прибора. Если были замечены механические частицы, то флакон открывают, выливают раствор в подставку и фильтруют снова.

После того, как раствор получился чистый, отправляем флакон под обкатку и маркируем его биркой для стерилизации:

* название раствора, концентрация;
* дата приготовления;
* фамилия приготовившего.

После маркировки стерилизуют и после стерилизации обязательно смотрят на чистоту. После этого оформляют к отпуску: этикетка с синей сигнальной полосой. Должно быть написано «Для инъекций», «Стерильно» или «Приготовлено асептически» (когда саму л.ф.не стерилизуют). Всё пишется на русском языке без сокращений.

Если раствор не чистый после стерилизации, то повторно не стерилизуют, а бракуют. После стерилизации проводят повторный полный химический анализ (изымают 1 флакон из партии).

Готовят инъекционные растворы на воде для инъекций. Она должна отвечать требованиям, предъявляемым к воде очищенной, но кроме того она должна быть апирогенной и не должна содержать антимикробных веществ и других добавок. Вода, используемая при производстве лекарственных форм для парентерального применения, должна соответствовать требованиям ФС «Вода для инъекций».

Воду для инъекций хранят в обработанных паром стеклянных баллонах с соответствующей маркировкой с указанием даты получения воды. Разрешается иметь суточный запас воды при условии её стерилизации, сразу после получения. Хранят её в плотно закрытых сосудах в асептических условиях. Срок хранения 24 часа.

Для инъекционных ЛФ изготовленных в асептических условиях и не подлежащих стерилизации используют стерильную воду для инъекций. Производство и хранение апирогенной воды для инъекций должно быть под системным контролем санитарно-эпидемической и контрольно-аналитической (КАЛ) служб.

***2. Комплекс асептических мероприятий при изготовлении инъекционных лекарственных форм.***

Идея введения ЛВ с нарушением кожного покрова принадлежит французу Фуркруа (1785г). Впервые подкожное впрыскивание с помощью серебряного наконечника вытянутого в иглу применил Лазарев (1851г). В 1852г Чешский врач Провац предложил шприц современной конструкции. Широкое использование инъекционных ЛФ в медицинской практике стало возможным в результате изыскания эффективных способов стерилизации. Изобретение прибора для их введения и создания специальных ампул для хранения стерильных ЛФ.

В зависимости от места введения различают инъекции:

* Внутрикожные
* Подкожные
* Внутримышечные
* Внутрисосудистые
* Спинномозговые
* Внутричерепные
* Внутрибрюшные
* Внутрипревральные
* Внутрисуставные
* Инъекции в сердечную мышцу

Наиболее распространенное внутривенное введение оно позволяет обеспечить очень быстрое действие ЛВ и вводить в кровь большие объемы жидкости (до 3л). Буферные свойства крови позволяют вводить в кровь жидкости с рН от 3 до 10.

В сосуды можно вводить только водные растворы, которые хорошо смешиваются с кровью. При введение масляных растворов возможно образование эмболии, исключение алоэ. Нельзя вводить суспензии. Можно вводить эмульсии с диаметром частиц не превышающих диаметр эритроцитов (эмульсии для парентерального питания выполняют функции переносчиков кислорода).

Применяется безигольный метод введения ЛВ с помощью безигольных инъекторов. Вещества вводят тонкой струей под высоким давлением (быстрый фармацевтический эффект).

*Преимущества инъекционного введения ЛФ*

1. Высокая скорость наступления фармацевтического действия, иногда через несколько секунд.
2. Отсутствие разрушительного действия ферментов ЖКТ и печени
3. Отсутвие действия на органы вкуса, обоняния и ЖКТ.
4. Полное всасывание вводимых веществ, абсолютная биодоступность.
5. Возможность локализации действия в случае применения анестезирующих средств.
6. Точное дозирование.
7. Возможность введения больному в бессознательном состоянии.
8. Замена крови после её потери.
9. Устойчивость при хранении.
10. Возможность заготовки впрок.

Недостатки

1. Болезненность
2. Обязательное участие медперсонала
3. Опасность внесения инфекции
4. Возможность эмболии
5. Опасность нарушения физиологических показателей плазмы крови, сдвиг рН крови и осмотического давления
6. Трудоемкость технологического процесса, необходимость создания особых условий, применение соответствующей аппаратуры и значительные затраты.

В соответствии с ГФ к ЛФ для инъекций:

- водные и масляные растворы

- суспензии и эмульсии

- стерильные порошки

- и таблетки, которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением

Водные инъекционные растворы объемом 100 мл и более называются **инфузионными**.

**Требования предъявляемые к ЛС**

На современном этапе развития производства и аптечного изготовления растворов возникла необходимость выполнения официальных требований к организации технологического процесса и контроля качества, такие требования получили названия «Правила правильного надлежащего производства» (GMP)

GMP в нем включены требования:

- к современной технологии производства

- контроль качества ЛС, дисперсионных растворов, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов

- к помещениям, оборудованию, персоналу

Для обеспечения минимальной контаминации (обсеменение) микроорганизмов, растворы готовят в асептических условиях. Стерильные растворы должны готовить в специальных помещениях с многоступенчатой системой приточно-вытяжной вентиляции. Воздух должен соответствовать стандартам (классам чистоты). Изготовленные инъекционные растворы должны быть прозрачны, стабильны, стерильны и апирогены. Успешное выполнение указанных требований в значительной степени зависит от научных обоснований, организации труда фармацевта и провизора-технолога.

1. **Прозрачность** (отсутствие механических включений). Механические включения могут быть представлены частицами резины, металла, стекла, волокнами целлюлозы (вата, марля), чешуйками лака, посторонними химическими и биологическими частицами. Поэтому в технологическом процессе велико значение правил асептики, эффективности фильтрования и надежности методов контроля. Попадая в организм при инъекционном введении, механические включения вызывают различные патологические изменения. Отсутствие механических включений в профильтрованных растворах для инъекций проверяют визуально, после фильтрации во флаконы и после стерилизации растворов. В растворах не должно быть посторонних частиц видимых глазом 50 мкм и более.
2. **Стабильность** растворов – это неизменность составов и концентрации находящейся в растворе ЛВ в течение установленного срока хранения. Стабильность растворов зависит от качества исходных растворителей и ЛВ. Они должны полностью отвечать требованию ГФ и ГОСТам. Чем выше частота исходных веществ, тем более стабильны полученные растворы для инъекций. Неизменность ЛВ достигают соблюдением оптимальных условий стерилизации (температура, время), использование допустимых консервантов и применение стабилизаторов соответствующих природе ЛВ. Выбор стабилизатора зависит от физико-химических свойств ЛВ.

Условно вещества, растворы которых требуют стабилизации, делят на 4 группы:

I. Соли образованные сильной кислотой и слабым основанием

II. Соли сильных оснований и слабых кислот

III. Легко окисляющиеся вещества

IV. соли образованные сильным основанием и сильной кислотой – растворы электролиты.

Для стабилизации ЛВ представленные соли сильных кислот и слабых оснований применяют децемолярную НCl. При этом рН раствора смещается в кислую сторону, объема и концентрация используемых растворов НCl могут варьироваться в зависимости от свойств ЛВ.

Для солей образованных сильной щелочью и слабой кислотой применяют NaOH и NaHCO3. При добавлении стабилизаторов для веществ I и II групп реакция гидролиза этих веществ подавляется.

К легко окисляющимся веществам (аскорбиновая кислота, глюкоза) добавляют антиоксиданты – это вещества, прерывающие радикальный окислительный процесс, т.е. этот процесс берут на себя.

В качестве антиоксиданта используют: ароматические амиды, фенолы, производные серы низкой валентности (сульфид натрия, метабисульфит, ронголит, тиомочевина), токоферолы.

В качестве антиоксиданта непрямого (косвенного) типа действия применяют трилон Б. Косвенным его называют потому что он сам не вступает в окислительный процесс, а связывает ионы тяжелых металлов, которые являются катализатором окислительных процессов. Некоторые растворы стабилизируют специальными веществами: раствор глюкозы. Сведения о составах стабилизаторов и их количествах приведены в соответствии с НД.

Растворы электролиты – устойчивые соединения при стерилизации не требуют стабилизации.

1. **Стерильность и апирогенность**

Стерильность – обеспечение точным соблюдениям норм изготовления, применение установленного метода стерильности, температурного режима, времени стерильности, добавление консервантов – антимикробных веществ.

Стерилизовать л.ф. требуется не позже, чем через 3 часа после начала изготовления. Глюкоза 30 минут. Стерилизация растворов в емкости более 1 литра не разрешается. Повторная стерилизация растворов запрещена.

*Стерилизация* - процесс освобождения объектов (лек.субстанций, вспом.веществ, оборудования, упаковки, воздушной среды и др) от всех видов и форм жизнеспособных микроорганизмов. Это обязательный технологический этап по производству стерильных лек.форм, обеспечивающий их стерильность

*Апирогенность* – обеспечивается точным соблюдением правил получения и хранения апирогенной воды (Aqua pro injectionibus) и условий изготовления инъекционных растворов.

Требования апирогенности относятся к:

- инфузионным растворам (100 мл и более)

- инъекционные растворы при объеме одноразового введения 10 мл и более

Контроль апирогенности воды и растворов, изготовленных в аптеках проводят 1 раз в квартал. Также 1 раз в квартал обязательно в КАЛ подвергают растворы для инъекций полному химическому контролю.

*Асептика* – определение условия работы позволяет в максимальной степени предохранить лекарство от попадания в них микроорганизмов.

*Пирогенные вещества* – различают вещества, вызывающие при внутрисосудистом введение лихорадочные состояния организма. Источники пирогенных веществ в ЛС являются микроорганизмы, главным образом Гр(-), бактерии, грибы, вирусы. А также клеточно-тканные продукты и выделенные в процессе их жизнедеятельности, в основном это Гр(-) пирогенные вещества. В присутствие этих веществ у больного при введении в сосуды спинномозгового канала может вызвать пирогенную реакцию: повышение температуры тела, озноб и высокое соединение пирогенных веществ – летальный исход. Пирогенные вещества термостабильны, проходят через многие фильтры. Освободить от них воду и инъекционные растворы практически невозможно, поэтому очень важно создать асептические условия изготовления, т. е. нужно добиться таких условий, чтобы пирогенные вещества не оказались в растворах.

***3.Типовая схема изготовления инъекционных растворов натрия хлорида, калия хлорида, кальция хлорида.***

Это растворы образованные сильным основанием и сильной кислотой – растворы электролиты.

1. Фармацевтическая экспертиза прописи.

Правильность написания, совместимость. Правильность оформления документа (рецепт, требование)

2.Подготовка рабочего места.

Готовят в асептическом блоке. Субстанции используют марки «Для инъекций». Стерилизуют: воздух в помещении, все поверхности обрабатывают дез.средствами, посуду, вспомогательный материал, технологическую одежду, субстанции (обязательно натрия хлорид), при необходимости растворители (если готовят растворы, которые нельзя подвергать стерилизации).

3.Расчеты.

Производят соответствующие расчеты и заполняют оборотную и лицевую стороны ППК.

4.Технология изготовления л.ф.

Отмеривание растворителя 2/3 от общего объема (вода для инъеций), отвешивание субстанции, ее растворение, доведения растворителем до нужного объема в цилиндре и перемешивание в подставке, полный химический контроль, после положительного результата фильтрование с одновременным фасованием во флаконы, укупорка пробкой и проверка на чистоту, а также проводиться физический контроль. Если раствор без механических включений укупоривают флакон под обкатку и маркируют для стерилизации. Стерилизуют паром под давлением Р= 1,1 Атмосфера, температура 1200 С в течение 8,12,15 минут в зависимости от объема. После стерилизации 1флакон из партии отдают на полный хим.контроль и после положительного результата подвергают органолептическому контролю и физическому каждый флакон.

5.Оформление к отпуску.

Оформляют основной этикеткой с синей сигнально полосой «Для инъекций» и дополнительными «Хранить в недоступном для детей месте», «Стерильно» или «Приготовлено асептически» и согласно физико-химическим свойствам.

**Упаковка**

В соответствии с требованиями [ОФС «Лекарственные формы»](http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0001-15-lekarstvennye-formy/). Лекарственные формы для парентерального применения выпускают во флаконах, ампулах, шприцах, картриджах или полимерной упаковке. Упаковки должны быть изготовлены из достаточно прозрачных материалов, позволяющих проводить визуальный контроль содержимого, за исключением упаковки для имплантатов и других случаев, описанных в фармакопейных статьях.

Марка стекла и укупорочных средств должны быть указаны в фармакопейной статье. Материалы, которые используются при производстве упаковок и укупорочных средств, не должны обладать токсическим действием.

Упаковка и укупорочные средства должны обеспечивать герметичность лекарственных форм для парентерального применения, быть химически и физически индифферентными по отношению к лекарственному средству, сохранять его терапевтическую активность, качество и чистоту в процессе приготовления, хранения, транспортирования, реализации и использования.

Пластиковые материалы или эластомеры, используемые при производстве укупорочных средств, должны быть достаточно плотными и эластичными, чтобы при прохождении иглы сохранялась целостность пробки и обеспечивалась герметичность упаковки после удаления иглы.

Лекарственные формы для парентерального применения могут выпускаться в однодозовых упаковках (ампулы, картриджи или заполненные шприцы) или в многодозовых, содержащих несколько доз действующего вещества.

Объем лекарственной формы для парентерального применения в однодозовой упаковке должен быть достаточным для однократного введения, но не должен превышать 1 л. Лекарственные формы для парентерального применения, предназначенные для орошения, гемофильтрации, диализа или парентерального питания, освобождаются от указанного ограничения по объему.

Лекарственные формы для парентерального применения, предназначенные для внутриполостных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, должны выпускаться только в однодозовых упаковках.

Имплантаты и таблетки для имплантации упаковывают в индивидуальные стерильные упаковки.

**Маркировка**

В соответствии с требованиями [ОФС «Лекарственные формы»](http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0001-15-lekarstvennye-formy/) и пр№751н. На упаковке лекарственных форм для парентерального применения указывают название действующих веществ и их количества, перечень названий всех вспомогательных веществ, для инфузионных растворов – дополнительно количества вспомогательных веществ. При использовании антимикробных консервантов для всех лекарственных форм для парентерального применения указывают концентрацию каждого антимикробного консерванта.

Для инфузионных растворов указывают осмолярность, при указании в фармакопейной статье — дополнительно ионный состав в ммоль/л.

Если к порошку, порошку лиофилизированному или лиофилизату, предназначенному для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм прилагается упаковка с растворителем, на этикетке упаковки должен быть указан состав растворителя.

На упаковке концентратов для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм дополнительно должно быть указано, что раствор разводят перед использованием в соответствии с инструкцией по применению.

**Хранение**

В соответствии с требованиями [ОФС «Лекарственные формы»](http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0001-15-lekarstvennye-formy/) и [ОФС «Хранение лекарственных средств»](http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0010-15-hranenie-lekarstvennyh-sredstv/). В стерильной упаковке, обеспечивающей стабильность лекарственной формы для парентерального применения в течение указанного срока годности, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в фармакопейной статье.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1.Дать определение стерильным лекарственным формам.

2.Перечислить требования, которые предъявляются к стерильным лекарственным формам.

3.Требование к растворителю и правила получения его.

4.Перечислить основные этапы в технологической схеме изготовления инъекционных растворов.

**Рекомендуемая литература**

Обязательная:

Фармацевтическая технология : учеб. пособие для студентов учреждений сред. проф. образования, обучающихся по специальности 060108.51 "Фармация" по дисциплине "Фармацевтическая технология" / В. А. Гроссман. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - с. 208-232, 233-245.

Дополнительная:

1.Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк,

Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Скляренко ; под ред.

И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016.

2.Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм:

Учебное пособие/под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой.

-2-е изд. - М: Академия, 2016, с. 75-87, 187-194.

3.Государственная фармакопея Российской Федерации/ Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2012.-704с.:ил.

Государственная фармакопея 14 изд

4.Технология производства инъекционных лекарственных форм Жилякова Е.Т., Автина Н.В., Новикова М.Ю. 2016.zip

Источник: <https://meduniver.com/Medical/Book/knigi_po_farmacevtike.html> MedUniver

5.Фармацевтическая технология Алексеев К.В., Суслина С.Н. 2016.djvu

Источник: <https://meduniver.com/Medical/Book/knigi_po_farmacevtike.html> MedUniver

Электронные ресурсы:

1. Фармацевтическая библиотека [Электронный ресурс].

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

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