

Одеський національний медичний університет  
Фармацевтичний факультет  
Кафедра технології ліків

Борисюк, І.Ю., Фізор Н.С., Замкова А.В.

## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ

### ІН'ЄКЦІЙНІ ТА ІНФУЗІЙНІ РОЗЧИНИ

навчальний посібник для студентів фармацевтичного  
профілю  
денної та заочної форми навчання  
(для самостійної роботи за умов дистанційного  
навчання)

ОДЕСА 2023

UDC615.45:661.122

Рекомендовано ЦМК

(протокол № \_\_)

Автори: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Замкова А.В.,

Рецензент:

Посібник до практичних занять з технології ліків (промислова технологія) / Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Замкова А.В. - Одеса, ОНМедУ., 2023. – С.-32.

Відповідно до змісту програми «Технологія наркотиків», у цьому посібнику представлені основні теоретичні питання, необхідні для проходження курсу, а також тестові завдання для перевірки засвоєння учнями навчального матеріалу.

Видання рекомендовано для студентів фармацевтичних факультетів, а також для студентів медичних вузів.

**UDC615.45:661.122**

© Борисюк І.Ю.,

Фізор Н.С.,

Замкова А.В.

2023©

ОНМедУ, 2023

## ЗМІСТ

Фармацевтичні розчини .....	4
Розчини для ін'єкцій в ампулах.....	7
Ампульне скло Одержання, технічні вимоги.....	7
Ін'єкційні розчини .....	10
Вода для ін'єкцій .....	12
Приготування розчинів для ін'єкцій.....	13
Розрахунок ізотонічних концентрацій неелектролітів.....	16
Розрахунок ізотонічних концентрацій електролітів.....	17
Розрахунок ізотонічних концентрацій за еквівалентом хлориду натрію.....	18
Виробництво ін'єкційних розчинів зі стабілізаторами.....	19
Стерилізуюча фільтрація.....	22
Неводні розчинники у виробництві ін'єкційних розчинів.....	23
Виробництво інфузійних розчинів.....	26
Тести за темою ін'єкційні та інфузійні розчини.....	30

## Фармацевтичні розчини

Інформаційний матеріал.

**Розчини** – рідкі гомогенні системи, що складаються з розчинника і одного або декількох компонентів, розподілених в ній у вигляді іонів або молекул.

Розчини, вживані у фармацевтичній практиці, готують по масі, об'єму і масо-об'ємному способами. При масо-об'ємному способі речовину, що розчиняється, беруть по масі, а розчинник додають до отримання необхідного об'єму розчину (виробництва йоду 5% спиртного). Об'ємний спосіб застосовують для виготовлення розчинів етанолу різної концентрації. По масі зазвичай готують розчини на в'язких розчинниках (гліцерині, маслах рослинних і мінеральних та ін.). В цьому випадку розчинна речовина і розчинник беруть в кількостях по масі.

На виробництві наявні розчини часто необхідно розбавляти або упарювати до заданої концентрації. Для того, щоб виконати ці роботи, треба заздалегідь провести відповідні розрахунки.

Якщо необхідно змішати два розчини різної концентрації, щоб отримати новий розчин, концентрація якого була б менша першого і більше другого, користуються формулами

$$X = P \cdot \frac{b - c}{a - c}, \quad (3.1)$$

$$Y = P \cdot \frac{a - b}{a - c}, \quad (3.2)$$

$$P = X + Y, \quad (3.3)$$

де  $X$  – маса найбільш концентрованого розчину, г, кг;

$Y$  – маса найбільш розбавленого розчину, г, кг;

$P$  – маса суміші необхідної концентрації, г, кг;

$a$  – масовий відсоток найбільш концентрованого розчину, % мас.;

$b$  – масовий відсоток розчину необхідної концентрації, % мас.

Якщо концентрований розчин необхідно розбавити чистим розчинником, то формули (3.1) і (3.2) перетворюються в рівняння

$$X = P \cdot \frac{b}{a}, \quad (3.4)$$

$$Y = P \cdot \left(1 - \frac{b}{a}\right) \quad (3.5)$$

В деяких випадках розбавлення рідин необхідно проводити до заданої питомої ваги. При цьому потрібно враховувати, що залежно від зміни температури змінюються і густини змішуваних речовин.

Якщо розчини дані в об'ємних відсотках, то їх за допомогою відповідних розрахунків переводять у масові відсотки, і тоді розбавлення проводять по загальних вказаних методах.

Якщо потрібно отримати розчин з густиною  $\rho_2$  з двох розчинів, що мають густину  $\rho_1$  і  $\rho_3$  ( $\rho_1 > \rho_2 > \rho_3$ ), то для вирішення поставленого завдання можна використовувати формули (3.1) і (3.2) або правило змішення

$$\begin{array}{ccc}
 \rho_1 & & \rho_2 - \rho_3 \\
 & \diagdown & / \\
 & \rho_2 & \\
 & / & \diagdown \\
 \rho_3 & & \frac{\rho_1 - \rho_2}{\rho_1 - \rho_3}
 \end{array}
 \quad (\rho_2 - \rho_3) + (\rho_1 - \rho_2) = \rho_1 - \rho_2 \quad (3.6)$$

$$X_{об} = P_{об} \cdot \frac{\rho_2 - \rho_3}{\rho_1 - \rho_3}, \quad (3.7)$$

$$Y_{об} = P_{об} \cdot \frac{\rho_1 - \rho_2}{\rho_1 - \rho_3}, \quad (3.8)$$

$$X_B = P_B \cdot \frac{\rho_1}{\rho_2} \cdot \frac{\rho_2 - \rho_3}{\rho_1 - \rho_3}, \quad (3.9)$$

$$Y_B = P_B \cdot \frac{\rho_3}{\rho_2} \cdot \frac{\rho_1 - \rho_2}{\rho_1 - \rho_3} \quad (3.10)$$

При цьому

$$P_{об} = X_{об} + Y_{об}; P_B = X_B + Y_B,$$

де  $P_{об}$  – необхідний об'єм отримуваної суміші,  $\text{дм}^3$ ,  $\text{мл}$ ;

$P_B$  – необхідна маса отримуваної суміші,  $\text{кг}$ ,  $\text{г}$ ;

$X_{об}$  і  $X_B$  – необхідний об'єм або маса рідини, що розбавляється (найбільш концентрованої рідини –  $\rho_1$ ),  $\text{дм}^3$ ,  $\text{мл}$  або  $\text{кг}$ ,  $\text{г}$ ;

$Y_{об}$  і  $Y_B$  – необхідний об'єм або маса розчинника (найменше концентрованої рідини –  $\rho_3$ ),  $\text{дм}^3$ ,  $\text{мл}$  або  $\text{кг}$ ,  $\text{г}$ .

Якщо необхідно вирішити, скільки потрібно додати води  $X$  на  $P$  розчину з густиною  $\rho_1$ , щоб отримати розчин з густиною  $\rho_2$ , то використовують формули

$$X_{\text{H}_2\text{O}} = P_{об} \cdot \frac{\rho_1 - \rho_2}{\rho_2 - \rho_3}, \quad (3.11)$$

$$X_{\text{H}_2\text{O}} = P_B \cdot \frac{\rho_3}{\rho_1} \cdot \frac{\rho_1 - \rho_2}{\rho_2 - \rho_3} \quad (3.12)$$

*Приклади рішення задач.*

*Приклад задачі 1.*

Отримано 240  $\text{мл}$  розчину основного ацетату алюмінію з густиною  $1,050 \text{ кг/дм}^3$ . Скільки потрібно додати води, щоб отримати препарат з густиною  $1,048 \text{ кг/дм}^3$ ?

*Рішення.*

За правилом змішення

$$\begin{array}{ccc}
 1,050 & & 0,048 \\
 & \diagdown & / \\
 & 1,048 & \\
 & / & \diagdown \\
 1,000 & & 0,002
 \end{array}$$

$$\frac{0,048 - 0,002}{240 - X}$$

$$X = \frac{240 \cdot 0,002}{0,048} = 10 \text{ мл}$$

За формулою (3.11)

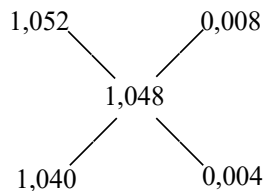
$$X_{\text{H}_2\text{O}} = 240 \cdot \frac{1,050 - 1,048}{1,048 - 1,000} = 10 \text{ мл.}$$

*Приклад задачі 2.*

Яка кількість розчину основного ацетату алюмінію з густиною  $1,052 \text{ кг/дм}^3$  буде потрібно для зміцнення  $2 \text{ кг}$  розчину основного ацетату алюмінію з густиною  $1,040 \text{ кг/дм}^3$ , щоб отримати розчин з густиною  $1,048 \text{ кг/дм}^3$ ?

*Рішення.*

За правилом змішення



Якщо розрахунок проводити по масі, то необхідно додати розчину основного ацетату алюмінію густиною  $1,052 \text{ кг/дм}^3$

$$\frac{0,004 \cdot 1,040 - 0,008 \cdot 1,052}{2 - X_1}$$

$$X_1 = \frac{2 \cdot 0,008 \cdot 1,052}{0,004 \cdot 1,040} = 4,05 \text{ кг}$$

Якщо розрахунок проводити за об'ємом, то необхідно додати розчину основного ацетату алюмінію густиною  $1,052 \text{ кг/дм}^3$

$$\frac{0,004 - 0,008}{2/1,040 - X_2}$$

$$X_2 = \frac{2 \cdot 0,008}{0,004 \cdot 1,040} = 3,85 \text{ дм}^3.$$

*Приклад задачі 3.*

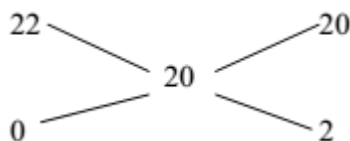
Приготовано  $500 \text{ мл}$   $20\%$  розчину активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ). Аналіз показав, що розчин містить  $22\%$  препарату. Скільки необхідно додати води для ін'єкцій для отримання  $20\%$  стандартного розчину?

*Рішення.*

Розрахунок можна проводити, використовуючи правила змішування або за формулою.

1) Правила змішування дають можливість розрахувати, в яких співвідношеннях слід взяти розчини, щоб отримати розчин потрібної концентрації, а також визначити кількість

міцного розчинника або розріджувача, необхідну для отримання розчину необхідної концентрації:



$$20 - 2$$

$$500 - x, \quad x = 50 \text{ мл}$$

2) Розрахунок кількості води можна провести за формулою:  $x = \frac{V(c-b)}{b}$ ,

де:  $a$  – концентрація міцного розчину;

$c$  – концентрація слабкого розчину;

$b$  – необхідна концентрація за умови, що  $a > b > c$ .

$$x = \frac{500 \cdot (22 - 20)}{20} = 50 \text{ мл}$$

### **Розчини для ін'єкцій в ампулах.**

Лікарські засоби для парентерального застосування (ЛЗдПЗ) – це стерильні препарати, призначені для введення у вигляді ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини (ДФУ. Доповнення 2. – С.303).

До ЛЗдПЗ відносяться розчини, емульсії, суспензії, порошки і таблетки для отримання розчинів і імплантації, ліофілізовані препарати, що вводяться в організм парентерально (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньо-артеріально, в різні порожнини).

За ДФУ (Доповнення 2) лікарські засоби для парентерального застосування поділяють на 6 груп:

- а) ін'єкційні лікарські засоби,
- б) внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби,
- в) концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів,
- г) порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів,
- д) імпланти,
- є) гелі для ін'єкцій.

### **Ампульне скло. Одержання, технічні вимоги.**

Ампульне скло. Вперше скляну ампулу як контейнер для стерильних розчинів лікарських речовин запропонував петербурзький фармацевт проф. А.В. Пель в 1885 р. Ця форма відпуску ін'єкційних засобів була зручною, вона вдосконалювалась рік за роком в технологічному відношенні і використовується до теперішнього часу. Крім скляних ампул

лікарські засоби для парентерального застосування випускаються в пластмасових контейнерах, або заздалегідь наповнених шприцах.

Скло являє собою твердий розчин, одержаний в результаті охолодження розплавленої суміші силікатів, оксидів металів і деяких солей. До складу скла входять різні оксиди:  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  і ін. Серед видів неорганічного скла (боросилікатні, боратні і ін.) велика практична роль належить склу, що сплавляється на основі кремнезему – силікатному склу. Вводячи до його складу визначені оксиди, одержують скло з наперед заданими фізико-хімічними властивостями.

Найбільш простий склад має скло, яке одержують розплавленням кварцевого піску (складається з 95-98% кремнію діоксиду) до утворення скловидної маси, що використовується для виготовлення так званої кварцевої посуду, яка володіє великою термічною і хімічною стійкістю.

В залежності від якісного і кількісного складу, а також від одержаних властивостей на даний час розрізняють два класи і декілька марок скла (НС-3, НС-1, СНС-1, НС-2, НС-2А, АБ-1, ХТ, ХТ-1).

*Скло відрізняють за складом:* так НС – нейтральне скло, АБ – безборне скло. Марку ампульного скла НС-3 відносять до найбільш хімічно стійких із нейтральних марок скла, завдяки більшому вмісту оксиду бора (6%). Для підвищення хімічної стійкості скла додають оксиди бору. Для підвищення термічної стійкості додають оксид магнію. Це скло використовують для виготовлення ампул і флаконів для розчинів речовин, які підлягають гідролізу, окисленню і т.д.

Нейтральне скло марки НС-1 містить більшу кількість оксиду бора і меншу оксиду натрію в порівнянні з марками НС-2 і НС-2А і використовується для ампулювання лікарських речовин, які менше чутливі до лугів.

Нейтральне скло марок НС-2 і НС-2А на даний час використовують для виготовлення флаконів для крові і інфузійних розчинів. Скло марки АБ-1 називають лужним і використовують для виготовлення ампул і флаконів, які містять стабільні в олійних розчинах речовини, оскільки в цьому випадку вилужнювання практично не проходить.

*Якість ампульного скла визначають за наступними параметрами:*

1. безколірність і прозорість – для контролю на відсутність механічних включень і можливості виявлення ознак псування розчину;
2. легкоплавкість - для здійснення швидкого запаювання ампул;
3. залишкова напруга – це напруга, яка залишається у склі після охолодження;
4. механічна міцність - для витримування навантажень при обробці ампул в процесі виробництва, транспортування і зберігання (ця вимога повинна поєднуватися з необхідною крихкістю скла для легкого розкриття ампул);
5. термостійкість

Термічна стійкість - здатність скла не руйнуватися при різких коливаннях температури, зокрема при стерилізації і різкому охолодженні;

6. хімічна стійкість - тобто стійкість до руйнуючої дії агресивних середовищ, що гарантує стабільність всіх компонентів препарату.

**Визначення хімічної стійкості** ампульного скла можна проводити також за допомогою різних індикаторів, наприклад, кислого розчину метиленового червоного



(методика ДФ VIII вид.) або за допомогою кислотного-основного індикатора фенолфталеїну (метод Попова і Клячкіної).

Для визначення хімічної стійкості ампули заповнюють розведеним розчином метиленового червоного, запаюють і стерилізують при 120°C протягом 30 хвилин. Колір розчину в ампулах не повинен змінюватись.

За другим методом ампули заповнюють водою для ін'єкцій з додаванням 1 краплі 1% розчину фенолфталеїну на 2 мл води, запаюють і стерилізують і при 120°C протягом 30 хвилин. Ампули, в яких вода не забарвилась після стерилізації відносяться до першого класу. Вміст забарвлених ампул титрують 0,01М розчином кислоти хлористоводневої, по кількості якої і визначають хімічну стійкість скла. Якщо для знебарвлення витрачено менше 0,05 мл кислоти – ампули відносяться до другого класу, більше 0,05 – ампули вважають непридатними для зберігання ін'єкційних розчинів.

**Термічну стійкість ампульного скла** визначають одночасно з перевіркою хімічної стійкості (метод ГОСТ). Термічну стійкість визначають нагріванням 50 ампул витримують при 180 °С протягом 30 хвилин, потім поміщають в сушильну шафу не менше, ніж на 15 хвилин при температурі, вказаній в ГОСТі. Після цього ампули занурюють у воду з температурою 20 °С і витримують не менше 1 хв. Ампули будуть придатними, якщо після проведення досліду не менше 98% їх залишаться цілими (ГОСТ 17733).

Залишкову напругу визначають за допомогою полярископа. Поле зору полярископа без досліджуваних ампул забарвлене у фіолетовий колір. При відсутності напруги ампули мають такий самий колір. При наявності напруги у склі спостерігаються різні кольори: голубий, зелений, жовтий.

Не повинно бути напруги, яка містить питому різницю ходу променів більше 8 млн<sup>-1</sup>. Для зняття залишкової напруги ампули підлягають відпалу.

У ампул, які виготовлені із нейтрального світлозахисного скла, визначають світлозахисні властивості шляхом вимірювання світло пропускання в області спектру від 290 до 450 нм (ГОСТ 17651-72).

### **Виготовлення ампул**

**Виготовлення склодроту** – витягуванням із рідкої скляної маси на спеціальних лініях. Вимоги: відсутність включень, чистота поверхонь, пряmolінійність, певний розмір.

**Калібрування дроту** – для одержання ампул однієї партії необхідно використовувати трубки **одного діаметра**. Дріт калібрують на машині **Філіпіна**.

**Миття і висушування дроту** – миття – камерний спосіб, за допомогою ультразвуку; висушування – гаряче повітря.

**Виготовлення ампул** – використовують склоформуєчі машини.

## Ін'єкційні розчини

Інформаційний матеріал.

При виготовленні лікарських форм для ін'єкцій необхідними є наступні умови:

- жорсткі асептичні умови;
- лікарські речовини і розчинники повинні бути високої якості і апірогенні;
- розчини для ін'єкцій повинні бути високої якості і не містити механічних включень;
- стерильність;
- ізотоничність;
- стійкість лікарських форм при стерилізації і зберіганні.

Розчини для ін'єкцій готують масо-об'ємним способом, тобто речовини, що розчиняються, беруть по вазі, а розчинника стільки, щоб вийшов необхідний об'єм розчину; наприклад, для приготування 10 % розчину беруть 100 г речовини, а води стільки, щоб вийшло 1 дм<sup>3</sup> розчину.

На практиці поступають таким чином: у невеликій кількості розчинника розчиняють лікарську речовину, відважену у вагових одиницях. Розчин якщо потрібно охолоджують до кімнатної температури і переливають в мірник, куди додають при ретельному перемішуванні розчинник до отримання заданого об'єму розчину.

У тих випадках, коли по технічних причинах розчин не можна приготувати в мірниках, його готують звичайним ваговим методом, зберігаючи вказаний принцип масо-об'ємного методу і проводячи відповідні розрахунки.

Ці розрахунки ґрунтуються або на визначенні густини рідини, або на визначенні збільшення об'єму розчинника після додавання і розчинення сухих речовин.

Коефіцієнт збільшення об'єму показує, наскільки мілілітрів збільшується об'єм розчину при розчиненні у воді 1 г речовини. У заводських умовах розчини готують в реакторах, забезпечених оболонкою для підігріву і перемішувачами пристроями.

У таблиці 1 приведено коефіцієнти збільшення об'ємів при розчиненні деяких лікарських речовин.

Таблиця 1

Коефіцієнти збільшення об'ємів водного розчину  
при розчиненні лікарських речовин

Лікарська речовина (1 г)	Коефіцієнт збільшення об'єму, мл/г
Амідопірин	0,90
Анальгін	0,68
Антипірин	0,85
Барбаміл	0,76
Барбітал-натрій	0,64
Гексаметилентетрамін	0,78
Кальцію глюконат	0,50

Продовження таблиці 1

Лікарська речовина (1 г)	Коефіцієнт збільшення об'єму, мл/г
Глюкоза (вміст води 10%)	0,69
Кальцію хлорид	0,58
Калію бромід	0,27
Калію йодид	0,25
Кислота аскорбінова	0,61
Кислота борова	0,68
Кофеїн-бензоат натрію	0,65
Магнію сульфат	0,50
Натрію бромід	0,25
Натрію гідроксид	0,46
Натрію гідрокарбонат	0,30
Натрію саліцилат	0,59
Натрію тіосульфат	0,51
Натрію хлорид	0,33
Пахикарпін	0,31
Срібло нітрат	0,18
Сульфацил-натрій	0,62
Темісал	0,59
Тримекаїн	0,11
Фетанол	0,22
Ефедрину гідрохлорид	0,84

У організм людини можна вводити без особливих ускладнень не більше 2 мл звичайних ін'єкційних розчинів. Якщо ж необхідно в один прийом ввести більше вказаної кількості, то властивості рідин, що вводяться, в тій чи іншій мірі повинні наближатися до плазми людської крові, наприклад, по величині осмотичного тиску. Густина деяких ін'єкційних розчинів приведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Густина деяких ін'єкційних розчинів

Назва розчину	Густина, кг/м <sup>3</sup>
Глюкоза 50 %	1185,7
Глюкоза 40 %	1132,0
Глюкоза 20 %	1072,0
Глюкоза 10%	1038,0

Продовження таблиці 2

Назва розчину	Густина, кг/м <sup>3</sup>
Гексаметилентетрамін 40 %	1086,0
Кофеїн-бензоат натрію 20 %	1073,0
Кофеїн-бензоат натрію 10 %	1034,1
Сульфат магнію 25 %	1118,0
Бромід натрію 20 %	1120,0
Йодид калія 20 %	1152,0
Саліцилат натрію 20 %	1088,0
Бромід калію 20 %	1146,0
Барбітал-натрію	1035,0
Хлорид кальцію 10 %	1034,0
Камфорне масло 20 %	930,0

Розчини, осмотичний тиск яких приблизно рівний осмотичному тиску кров'яної плазми, називаються ізотонічними.

Прикладом ізотонічного розчину може служити розчин хлориду натрію 0,906 %, що має осмотичний тиск приблизно рівне  $7,5 \cdot 10^5$  Па (осмотичний тиск крові, лімфи і клітинного соку в нормальних умовах постійний і приблизно рівний  $7,4-7,5 \cdot 10^5$  Па).

### Вода для ін'єкцій

Вода для ін'єкцій (ДФУ) (лат. Aqua ad iniectabilia). H<sub>2</sub>O, мол. м. 18,02 — вода, яка використовується як розчинник при приготуванні ЛП для парентерального застосування (вода для ін'єкцій in bulk) або для розчинення чи розведення діючих речовин безпосередньо перед парентеральним застосуванням (в.д.і. стерильна). За органолептичними показниками вона являє собою прозору, безбарвну рідину без смаку та запаху. Згідно з ДФУ вода для ін'єкцій повинна відповідати вимогам, що висуваються до води дистильованої, й бути апірогенною. Воду для ін'єкцій одержують із води питної або води очищеної шляхом дистиляції згідно з валідованими методиками та процедурами при регулярному контролі її питомої електропровідності та мікробіологічної чистоти в процесі виробництва. Одержання води для ін'єкцій здійснюється в асептичних приміщеннях, де категорично забороняється виконувати будь-які роботи, не пов'язані з процесом дистиляції, перегонкою питної або знесолоної води. Для цього використовують термокомпресійні аквадистилятори або установки зворотного осмосу, частини яких, що контактують із водою, виготовлені з нейтрального скла, кварцу або підходячого металу. Проблемою при одержанні води для ін'єкцій є забруднення дистилату пірогенними речовинами, що відбувається шляхом перенесення дрібних крапель води або винесення їх потоком пари в конденсатор. Тому обладнання має бути забезпечене ефективним пристроєм для запобігання захопленню крапель, а також належне утримування й технічне обслуговування обладнання. Першу порцію води, одержану на початку роботи, відкидають, потім дистилат збирають.

Під час виробництва води для ін'єкцій і подальшого її зберігання контролюють і відстежують загальну кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій устанавлюють відповідну попереджувальну межу і відповідну межу, яка вимагає вживання заходів (10 життєздатних аеробних мікроорганізмів у 100 мл). При необхідності можуть бути встановлені більш жорсткі попереджувальні межі. Крім того, вода для ін'єкцій має витримувати випробування на нітрати — не більше 0,00002% (0,2 мг рт. ст.), важкі метали — не більше 0,00001% (0,1 мг рт. ст.) та бактеріальні ендотоксини — менше 0,25 МО/мл. Воду для ін'єкцій зберігають і використовують в умовах, що дозволяють запобігти росту мікроорганізмів й уникнути будь-яких інших забруднень. Надійність гарантується в спеціальних системах з інертного матеріалу, де вода знаходиться при високій температурі та в постійному русі. Система складається з двох ємкостей з паровим підігрівом та стерилізуючим повітряним фільтром і насоса, який перекачує воду з однієї ємності в другу з постійною швидкістю 1–3 м/с. Температура циркулюючої води підтримується теплообмінниками в межах 80–95 °С. З'єднуючі труби мають нахил 2–3° для забезпечення можливості повного змиву води при промиванні системи. Резервуари для зберігання води, трубопроводи та арматуру виготовляють із стійких до хімічної дії матеріалів спеціальних марок нержавіючої сталі, титану або скла. Максимальний термін зберігання — 24 год в асептичних умовах. Вода для ін'єкцій, розфасована у відповідні контейнери, закупорена і стерилізована нагріванням в умовах, які гарантують, що одержаний продукт витримує випробування на бактеріальні ендотоксини, отримала назву «в.д.і. стерильна». Вона не повинна містити жодних додаткових речовин, має бути прозорою й безбарвною. Кожний контейнер має містити достатню кількість в.д.і., щоб забезпечити можливість витягування номінального об'єму. в.д.і. стерильна також повинна відповідати всім вимогам ДФУ на чистоту та стерильність. в.д.і. використовують як розчинник, входить до складу парентеральних та очних ЛП, розчинів для іригацій та інгаляцій.

### **Приготування розчинів для ін'єкцій**

Однією з основних стадій технологічного процесу є приготування ін'єкційних розчинів для наповнення ампул або флаконів. Стадія приготування розчину включає наступні операції: розчинення речовин, ізотонування, стабілізація, введення консервантів, фільтрація. Залежно від властивостей лікарських речовин деякі операції можуть бути виключені.

Виготовлення розчинів для ін'єкцій проводять у спеціальних приміщеннях з дотриманням правил асептики. Приготування водних або неводів розчинів для ін'єкцій проводять масооб'ємним методом, з використанням реакторів, що герметично закриваються, забезпечених сорочкою і перемішуючим пристроєм. У тих випадках, коли щільність розчинника значно відрізняється від тільності води, використовують масовий метод. Для запобігання контамінації розчинів реактори повинні герметично закриватися підйомною або відкидною кришкою. У кришці реактора повинні бути штуцери для подачі сировини, розчинника, інертного газу, люк з оглядовим склом, кожух для термодатчика. Розвантаження реакторів здійснюється через нижній випускний отвір, а заповнення - через

приєднаний трубопровід за допомогою вакууму або тиску. Реактор повинен бути обладнаний сорочкою (для подачі холодо- або теплоагенту) і перемішувачем.

Розчинення лікарських речовин, що повільно або важко розчиняються, ведуть при нагріванні і перемішуванні.

Нормативно-технічна документація пред'являє високі вимоги до чистоти ін'єкційних розчинів, що досягається їх фільтруванням. При виробництві ампульованих розчинів найчастіше використовують тонке фільтрування як основне або попереднє, що передують мікрофільтруванню. Серед великої кількості фільтрувальних установок використовують нутч-, друк- фільтри, фільтр ХНДХФІ. установки стерильної фільтрації і т.д.

Очищений (профільтрований) розчин передають на стадію ампулювання, яка включає операції наповнення і запаювання ампул.

Наповнення ампул розчинами проводиться на вітчизняних підприємствах в основному в приміщеннях класу чистоти А-С з дотриманням всіх правил асептики і здійснюється двома способами:

- вакуумним;
- шприцевим.

Основною перевагою вакуумного методу наповнення є невелика вартість процесу, висока продуктивність, простота конструкції і обслуговування устаткування. Найчастіше використовують автомат для наповнення ампул вакуумним методом (АП-ЧМ2), продуктивністю 12-20 тис. амп./год.; лінію вакуумного наповнення АПП 25 М. Недоліки вакуумного методу:

- неможливість точного дозування;
- ампули при наповненні занурюються в дозований розчин, що призводить до забруднення капілярів ампул;

- тільки частина розчину потрапляє в ампули, а частина його залишається в апараті і після циклу наповнення йде на перефільтрацію, що веде до додаткового забруднення і перевитрати фільтрованих матеріалів;

- проміжок часу від наповнення до запаювання більший порівняно зі шприцевим наповненням (більше 3 хв.), що створює сприятливі умови для контамінації розчину механічними частинками і мікрофлорою з навколишнього середовища (у сотні разів більше, ніж при шприцевому наповненні).

У вітчизняній промисловості зараз усе більше поширюється шприцевий метод наповнення, не дивлячись на те, що апаратне оформлення цього методу конструктивно значно складніше. Схема виробництва ін'єкційних розчинів відповідно до правил GMP подана на рис. 1.

До складу такої лінії входять наступні установки:

- ультразвукова машина для миття;
- сушильний і стерилізуючий тунель;
- установка шприцевого наповнення і запаювання;
- установка нанесення маркувальних кілець на ампули.

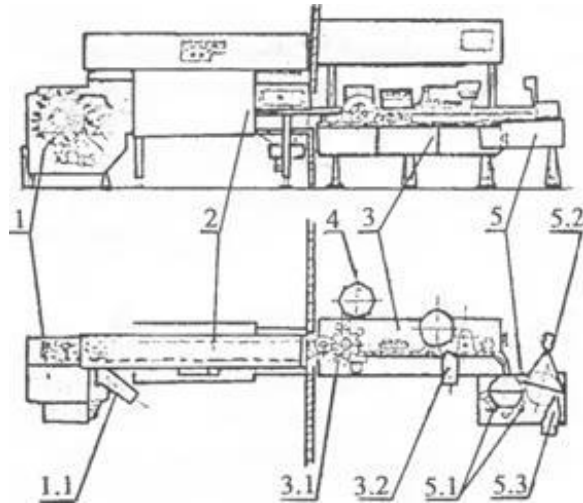


Рисунок 1 - Схема автоматичної лінії ампулювання розчинів для ін'єкцій:

1 - автомат для миття ампул (1.1- вхідний бункер); 2 - тунель для сушки і стерилізації; 3 - автомат шприцевого наповнення і запаювання (3.1 — проміжний ротор; 3.2 - вихід наповнених ампул); 4 - бункер для розчину препарату; 5 — установка маркувальних кілець на ампули (підштовхуючий пристрій; 5.2 - сушка; 5.3 - вихід маркованих ампул)

Всі установки взаємозв'язані і місця переходу між ними захищені ламінарним стерильним повітряним потоком, що забезпечує дотримання вимог GMP.

Принцип роботи стерилізуючого тунеля: транспортування ампул або флаконів здійснюється за допомогою горизонтального і двох вертикальних бічних транспортерів. На вході в тунель ампули проходять через ламінарний потік стерильного повітря. Тунель розділений на три зони: сушки, стерилізації і охолодження (рис. 2).

Температура в зоні стерилізації 360 °С, а на виході 23 °С. Повітряний потік проходить двоступінчасте очищення. Ступінь очищення повітря в другому ступені від частинок з розміром більше або рівним 0,3 мкм складає 99,97 %. Нагрів повітря в зоні сушки і стерилізації здійснюється тенями зі спеціальною обробкою поверхні, щоб уникнути утворення окалини.

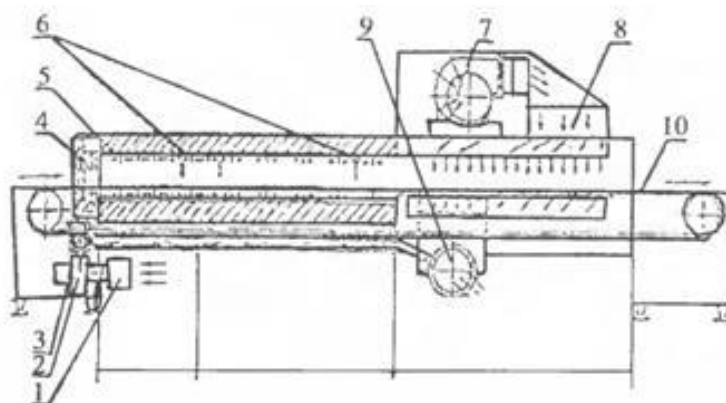


Рисунок 2. Схема стерилізуючого тунеля: А - зона сушки; В - стерилізаційна зона; С - зона охолодження; 1 - подача повітря після грубого очищення; 2 - вентилятор; 3 - фільтр; 4 - ламінарна повітряна завіса; 5 - нагрівальні елементи; 6 - температурні датчики; 7 —

вентилятор подачі повітря; 8 - фільтр повітря; 9 - вентилятор відведення повітря; 10 - транспортер

Операція запаювання ампул (закупорювання флаконів) найвідповідальніша у технологічному процесі ампулювання, оскільки неякісне або довготривале запаювання призводить до браку.

Нині запаювання ампул за допомогою газових пальників здійснюється двома основними способами:

- оплавленням капілярів;
- відтяжкою капілярів.

Для закупорювання флаконів з ін'єкційними формами використовують пробки зі спеціальних сортів гуми і додатково «обкатують» їх металевими ковпачками.

Наповнені і запаяні посудини піддають стерилізації. Нині існує три групи методів стерилізації:

- механічні,
- хімічні;
- фізичні.

До *механічних методів стерилізації* відносять стерильну фільтрацію з використанням глибинних і мембранних фільтрів.

Своєрідною *хімічною стерилізацією* є газова стерилізація із застосуванням стерилізантів, що виявляють бактеріостатичний або бактерицидний ефект. Додавання консервантів також умовно можна віднести до методів хімічної стерилізації.

До *фізичних методів* відноситься стерилізація фізичними чинниками: теплова (термічна), радіаційна, ультразвукова, струмами високої частоти і СВЧ-випромінюванням, УФ-випромінюванням та інші.

Залежно від температурного режиму і умов проведення теплова стерилізація поділяється на: парою під тиском (автоклавування), текучою парою, тиндалізацію, повітряну стерилізацію.

### **Розрахунок ізотонічних концентрацій неелектролітів.**

Залежність між осмотичним тиском, температурою і концентрацією в розбавленому розчині неелектроліту виражається рівнянням Клайперона

$$P = 1000 \cdot C \cdot R \cdot T, \quad (5.1)$$

де  $P$  – осмотичний тиск кров'яної плазми, Па;

$C$  – молярна концентрація моль/дм<sup>3</sup>;

$R$  – газова постійна, Дж/(кг·К);

$T$  – температура тіла, К.

$P = 7,5 \cdot 10^5$  Па;  $R = 8,31$  Дж/(кг·К);  $K = 310$  К.

Звідси

$$C = \frac{7,5 \cdot 10^5}{1000 \cdot 8,31 \cdot 310} = 0,29 \text{ моль / дм}^3$$



Отже, щоб приготувати 1 дм<sup>3</sup> ізотонічного розчину будь-якого неелектроліту, потрібно взяти 0,29 моль/дм<sup>3</sup> цієї речовини.

### Розрахунок ізотонічних концентрацій розчинів електролітів.

При розрахунках ізотонічних концентрацій електролітів до рівняння Клайперона (5.1) вноситься поправочний множник –  $i$

$$P = 1000 \cdot C \cdot R \cdot T \cdot i, \quad (5.2)$$

де  $i$  – множник, що показує, в скільки разів збільшується за рахунок електролітичної дисоціації число елементарних частинок розчиненої речовини в порівнянні з числом вихідних недисоційованих молекул.

Множник визначають за рівнянням

$$i = 1 + \alpha \cdot (n - 1), \quad (5.3)$$

де  $\alpha$  – ступінь електролітичної дисоціації;

$n$  – число частинок, що утворюються з однієї молекули при дисоціації.

Отже концентрація електроліту визначають за рівнянням

$$C = \frac{P}{1000 \cdot R \cdot T \cdot [1 + \alpha \cdot (n - 1)]} = \frac{0,29}{1 + \alpha \cdot (n - 1)} \quad (5.4)$$

Кількість речовини з молярною масою, необхідна для отримання будь-якого заданого об'єму ізотонічного розчину,  $m$ , г, кг, виражають наступною формулою

$$m = \frac{0,29 \cdot M \cdot V}{i \cdot 1000}, \quad (5.5)$$

де  $M$  – молярна маса речовини;

$V$  – об'єм ізотонічного розчину.

Ступінь електролітичної дисоціації залежить від природи речовини.

Всі електроліти за ступенем дисоціації поділяють на чотири групи:

1) бінарні однозарядні електроліти типу  $K'A'$  (приклад:  $NaCl$ ,  $KCl$ ), для яких  $\alpha = 0,86$ ,  $n = 2$ ;

2) електроліти типу  $K''A'_2$  і  $K'_2A''$  (приклад:  $CaCl_2$ ,  $MgCl_2$ ,  $K_2SO_4$ ,  $Na_2SO_4$ ), для яких  $\alpha = 0,75$ ,  $n = 3$ ;

3) бінарні двохзарядні електроліти типу  $K''A''$  (приклад:  $ZnSO_4$ ,  $MgSO_4$ ,  $CuSO_4$ ,  $FeSO_4$ ), для яких  $\alpha = 0,5$ ,  $n = 2$ ;

4) для слабких електролітів (борна кислота, лимонна кислота та ін.)

$$i = 1,1$$

Для визначення ізотонічних концентрацій при приготуванні розчинів, до складу яких входить декілька речовин, необхідно провести додаткові розрахунки. Згідно із законом Дальтона осмотичний тиск газової суміші рівний сумі парціального тиску її компонентів

$$P = P_1 + P_2 + P_3 + \dots P_n \quad (5.6)$$

Виходячи з цього, спочатку розраховують, яка кількість ізотонічного розчину отримується з речовини, вказаної в прописі. Потім встановлюють за різницею, яка кількість ізотонічного розчину повинна дати речовину, за допомогою якої розчин ізотонується, після чого знаходять кількість цієї речовини.

### **Розрахунок ізотонічних концентрацій за еквівалентом хлориду натрію.**

Ізотонічним еквівалентом речовини по хлориду натрію називається кількість хлориду натрію, осмотичний тиск, що створює в тих же умовах, однаковий з осмотичним тиском 1 г даної речовини.

Приклади рішення задач.

1 Складіть робочий пропис для отримання 250 мл 20% розчину кофеїн-бензоату натрію за відсутності мірного посуду.

Склад за ГФ Х, с.174:

кофеїн-бензоату натрію – 200 г;

розчину натрію гідроксиду 0,1 н – 4 мл;

води для ін'єкцій – до 1 дм<sup>3</sup>.

Рішення.

Для отримання 250 мл 20% розчину кофеїн-бензоату натрію необхідно узяти

$$\begin{array}{l} 1000 \text{ мл} - 200 \text{ г кофеїн-бензоату натрію} \\ 250 \text{ мл} - X_1 \text{ г} \end{array}$$

$$X_1 = \frac{250 \cdot 200}{1000} = 50 \text{ г}$$

Гідроксиду натрію 0,1 н розчину необхідно узяти

$$\begin{array}{l} 1000 \text{ мл} - 4 \text{ мл } 0,1 \text{ н розчину гідроксиду натрію} \\ 250 \text{ мл} - X_2 \text{ мл} \end{array}$$

$$X_2 = \frac{4 \cdot 250}{1000} = 1 \text{ мл}$$

Точний об'єм води розраховують, використовуючи коефіцієнт збільшення об'єму, який для кофеїн-бензоату натрію рівний 0,65 мл/г (див. таблицю. 5.1), тобто при розчиненні 1 г кофеїн-бензоату натрію об'єм збільшиться на 0,65 мл.

Отже, при розчиненні 50 г збільшиться об'єм на

$$\begin{array}{l} 1 \text{ г} - 0,65 \text{ мл} \\ 50 \text{ г} - X_3 \text{ мл} \end{array}$$

$$X_3 = \frac{50 \cdot 0,65}{1} = 32,5 \text{ мл}$$

Таким чином, необхідний об'єм води складає

$$250 - 32,5 - 1 = 216,5 \text{ мл.}$$

Точну кількість води можна так само визначити перекладом об'єму розчину в масу, користуючись густиною 20 % розчину кофеїн-бензоату натрію (див. таблицю 5.2), яка складає 1073,0 кг/м<sup>3</sup>.

Отже, маса 250 мл 20 % розчину дорівнює

$$250 \cdot 1,073 = 268 \text{ г}$$

Необхідна кількість води

$$268 - 50 = 218 \text{ г або } 218 \text{ мл}$$

Таким чином, робочий пропис має вигляд:

кофеїн-бензоату натрію – 50 г;

розчину натрію гідроксиду 0,1 н – 1 мл;

води для ін'єкцій – 217 мл.

2 Розрахуйте ізотонічну концентрацію розчину глюкози.

Рішення.

Молярна маса глюкози – 180. На 1 дм<sup>3</sup> ізотонічного розчину потрібно глюкози

$$180 \cdot 0,29 = 52,2 \text{ г/дм}^3$$

Ізотонічна його концентрація дорівнює 5,22 %.

3 Розрахуйте ізотонічну концентрацію розчину хлориду натрію.

Рішення.

Для розрахунку ізотонічної концентрації скористаємося формулою (5.5). Молярна маса хлориду натрію дорівнює 58,5;  $\alpha=0,86$ ;  $n=2$

$$m = \frac{0,29 \cdot 58,5}{[1 + 0,86 \cdot (2 - 1)] \cdot 1000} = 9,06 \text{ г}$$

Ізотонічна концентрація хлориду натрію дорівнює 0,906 %.

4 Визначити кількість натрію хлориду для ісотування розчину наступного складу: дикаїн – 3 г; натрію хлорид – ?; води для ін'єкцій до 1 дм<sup>3</sup>.

Рішення.

Для приготування ізотонічного розчину тільки із натрію хлориду його необхідно взяти 9,06 г на 1 дм<sup>3</sup> (ізотонічна концентрація натрію хлориду дорівнює 0,906%). Згідно таблиці В.1 (див. Додаток В) еквівалент дикаїну по натрію хлориду дорівнює 0,18. Це означає, що 1 г дикаїну рівноцінний 0,18 г натрію хлориду, а 3 г дикаїну рівноцінні 0,54 г натрію хлориду. Отже, за прописом натрію хлориду необхідно взяти

$$9,06 - 0,54 = 8,52 \text{ г.}$$

### **Виробництво ін'єкційних розчинів зі стабілізаторами.**

Всі вихідні речовини, що використовуються у фармацевтичній промисловості, повинні задовольняти вимогам Державної фармакопеї або іншої нормативно-технічної документації - ГОСТ, АНД, ФС, ДСТ, ТУ. Для деяких речовин, що використовуються для приготування ін'єкційних розчинів, ДФ висуваються підвищені вимоги щодо хімічної

чистоти речовин, так званий сорт «для ін'єкцій». До цих речовин відносяться: магнію сульфат, кальцію хлорид, натрію кофеїн-бензоат, еуфілін, натрію гідрокарбонат, натрію гідроцитрат, кальцію глюконат та інші. Для глюкози і желатину ДФ введена вимога апірогенності, оскільки вони можуть бути живильним середовищем для мікроорганізмів. Якщо вищеперелічені речовини не відповідають вимогам сорту «для ін'єкцій», їх піддають спеціальному очищенню від недопустимих домішок.

За відсутності спеціального сорту магнію сульфату «для ін'єкцій», що не містить сполук марганцю і заліза, очищення від цих домішок проводять магнію оксидом при нагріванні і відстоюванні з подальшою адсорбцією їх на активованому вугіллі.

Розчин кальцію хлориду, який використовують для ін'єкцій, не повинен містити іонів заліза і кальцію сульфату. Звільнення від іонів заліза проводять осадженням кальцію гідроокисом і у вигляді заліза гідроокису адсорбують на активованому вугіллі. Кальцію сульфат випадає в осад при нагріванні розчину і тривалому відстоюванні. Потім розчин фільтрується і піддається стабілізації кислотою хлороводневою до значення рН 6,5-7,0.

Є особливості і в технології виробництва розчину кальцію глюконату. Розчин перед ампулуванням кип'ятять протягом 3-х годин (із зворотним холодильником), при цьому препарат звільняють від домішки кальцію оксалату, який випадає в осад під час стерилізації.

З метою очищення ін'єкційних розчинів глюкози від важких металів і забарвлених продуктів розпаду глюкози, її заздалегідь обробляють вугіллям активованим і стабілізують кислотою хлороводневою до рН 3,0-4,0.

За допомогою вугілля активованого очищують ін'єкційні розчини від пірогенних речовин. Ефективність очищення залежить від природи пірогенів. Пірогени — це речовини складної структури з високою молекулярною масою і розміром частинок від 50 до 1 мкм. Пірогенністю можуть володіти мікроорганізми, продукти їх життєдіяльності, тіла мертвих бактерій, які можуть знаходитися в розчині після стерилізації. Пірогенні речовини при введенні в організм викликають гарячковий стан, що супроводжується різким підвищенням температури тіла до 40 °С, прискоренням пульсу, нудотою і сильним головним болем. Методи виявлення пірогенів поділяються на хімічні, фізичні і біологічні. Серед методів депірогенізації ін'єкційних розчинів найбільш прийнятними є фізичні. Прикладом фізичного способу видалення пірогенних речовин є адсорбція їх на вугіллі активованому.

*Вугілля активоване*, використовуване у виробництві ін'єкційних розчинів, заздалегідь обробляють розчином кислоти хлористоводневої і неодноразово промивають водою. Промите вугілля повинне відповідати наступним вимогам:

- рН водної витяжки повинен бути 4,5-5,0;
- вміст солей заліза не більше 0,003 %;
- повинні бути відсутні хлориди, сульфати, солі кальцію і важкі метали.

Вугілля активоване отримують з деяких хвойних і листяних порід шляхом нагрівання їх деревини до 500 °С без доступу повітря. Отримане вугілля-сирець протягують у течії вуглекислого газу при 850-960 °С, при цьому звільняється внутрішня поверхня вугілля і воно стає активним.

Проте далеко не всі лікарські речовини можна піддавати очищенню на вугіллі активованому, через те що вони можуть частково або повністю на ньому адсорбуватися (наприклад, алкалоїди, їх синтетичні замінники, гексаметилентетрамін та ін.).

Важливою вимогою, що висувається до ін'єкційних розчинів, є їх стабільність упродовж певного часу зберігання. *Стабільність препарату* — це здатність лікарської речовини (речовин) зберігати фізико-хімічні властивості і фармакологічну активність протягом часу, передбаченого НТД.

Деякі лікарські речовини, нестійкі при виробництві або зберіганні, не витримують умов теплової стерилізації і т.д. і можуть піддаватися різним хімічним перетворенням у розчині. При цьому перебігають такі хімічні реакції, як гідроліз, окисно-відновні і фотохімічні процеси, ізомеризація і т.д. Багато реакцій ініціюється під впливом світла, кисню повітря, підвищеної температури при стерилізації, зміни значення рН розчину, хімічних домішок у вихідній сировині і т.д.

Стабільність ін'єкційних розчинів у першу чергу залежить від якості вихідних розчинників і лікарських речовин, класу і марки скла ампул і флаконів, наявності у воді і розчинах кисню, рН розчинів, температури і часу стерилізації, наявності іонів важких металів, умов виробництва і зберігання препаратів і т.д.

*Стабілізацію розчинів проводять фізичними і хімічними методами.*

До фізичних методів відносяться: роздільне ампулування лікарської речовини і розчинника, підбір ампул з хімічно стійкого матеріалу, покриття внутрішньої поверхні ампул спеціальними плівками, заміна ампульного скла на полімер, дотримання принципу газового захисту.

Хімічні методи ґрунтуються на додаванні стабілізаторів або антиоксидантів.

Стабілізатори можуть уповільнювати або усувати небажані хімічні реакції, створювати певне значення рН розчинів, підвищувати розчинність лікарських речовин або утримувати їх у зваженому стані. Вибір стабілізатора в першу чергу залежить від природи лікарських речовин.

*Не дивлячись на надзвичайну складність процесів, які відбуваються у розчинах, лікарські речовини, що вимагають стабілізації, можна умовно поділити на три групи:*

- 1) розчини солей, утворених слабкими основами і сильними кислотами (солі алкалоїдів, солі азотних і синтетичних азотистих основ та ін.);
- 2) розчини солей, утворених сильними основами і слабкими кислотами (натрію тіосульфат, теофілін, натрію кофеїн-бензоат та ін.);
- 3) розчини легкоокислюваних речовин (кислота аскорбінова тощо).

Для стабілізації речовин *першої групи* використовують *0,1 М розчин кислоти хлористоводневої*, для речовин *другої групи* - *0,1 М розчин натрію гідроксиду або натрію гідрокарбонату*.

З метою *стабілізації розчинів легкоокислюваних речовин використовують прямі і непрямі антиоксиданти*.

Прямі антиоксиданти мають вищу здатність до окислення: зв'язуючи кисень, вони запобігають небажаним процесам у розчинах. Непрямі антиоксиданти, або негативні каталізатори — речовини, що створюють комплексні сполуки з іонами важких металів, які інгібують окисно-відновні процеси.

Можливість окислення лікарських речовин знижується із зменшенням концентрації кисню в розчиннику і над розчином, тому розчинники, які використовуються для приготування ін'єкційних розчинів, повинні бути звільнені від кисню шляхом кип'ятіння, насиченням вуглецю діоксидом чи азотом і іншими методами. Доцільніше видаляти кисень

безпосередньо перед заповненням ампул. Одним із способів видалення кисню і стабілізації деяких ін'єкційних розчинів є газовий захист.

Ще одним методом стабілізації *легкоокислюваних* речовин може бути *використання високомолекулярних або поверхнево-активних речовин* (пропілепгліколь, поліетиленоксид з низькою молекулярною масою та ін.).

У кожному конкретному випадку випробування стабілізуючих речовин вимагає ретельного вивчення при введенні їх до складу ін'єкційних розчинів.

### **Стерилізуюча фільтрація**

Деякі ін'єкційні розчини, які готують в асептичних умовах, повинні містити певні антимікробні консерванти у відповідних концентраціях. Кількість речовин, таких як хлорбутанол, крезол, фенол, не повинна перевищувати 0,5%, сірчистого ангідриду, сульфіту, бісульфіту або мета бісульфіту калію або натрію – 0,2%.

Стерильна фільтрація досягається використанням глибинних і мембранних фільтрів різних концентрацій. Для тонкої і стерилізуючої фільтрації інфузійних розчинів у фармацевтичній промисловості застосовуються різні типи мембран, що отримуються з нітроцелюлози, капрому, поліпропілену, тефлону тощо.

Мембранні фільтри з ефірів целюлози товщиною 50-150 мкм і розміром пор 1,0 – 0,002 мкм нестійкі до дії спиртів, кетонів, ефірів і галогеноводнів. При фільтруванні олійних та інших рідин, що не змішуються з водою, з фільтруючих пластин вода видалається етиловим спиртом.

В Україні для виробництва інфузійних розчинів широко використовують мембранні фільтри типу «Міфіл». Також широке використання мають фільтри «Міліпор», які виготовлені з використанням фільтруючих пластин з тонких целюлозних, тефлонових, полівінілхлоридних і нейлонових волокон, які мають властивості стерилізуючої фільтрації, не адсорбують з розчинів лікарські речовини. Фільтри типу «Міліпор» мають високу пористість – 84%, вони хімічно стійкі і біологічно нейтральні, не викликають тканинних реакцій при імплантаціях, мають однорідну структуру.

*Для виробництва ін'єкційних розчинів використовують два типи фільтрів: листові і патронні. Листові фільтри (типу Зейтца) застосовують в основному для малотоннажних і середніх виробництв. Патронні фільтри (фірм «Міліпор», «Сарторіс» та ін..) використовуються для фільтрації великих об'ємів рідин, тобто у виробництві інфузійних розчинів.*

Ліофілізація (сублімація) – один з ефективних шляхів підвищення стабільності малостійких і термолабільних лікарських речовин, таких як антибіотики, ферменти, гормони та інші біологічно активні речовини.

При висушуванні методом сублімації створюються умови, при яких речовини зазнають мінімальних перетворень, тим самим зменшується кількість дестабілізуючих чинників і підвищується стабільність препарату. Ліофілізовані препарати являють собою пористі порошки, що містять незначну кількість води. Ін'єкційні розчини ліофілізованих речовин готують безпосередньо перед введенням за допомогою стерильного розчинника, який додається.

### **Неводні розчинники у виробництві ін'єкційних розчинів.**

Для приготування ін'єкційних лікарських форм, окрім води для ін'єкцій, використовують також неводні розчинники, що дає змогу отримати розчини нерозчинних або важкорозчинних у воді речовин. За хімічною природою неводні розчинники діляться на декілька груп: жирні олії рослинного походження, прості і складні ефіри (етери і естери), аміди, одно- і багатоатомні спирти, сульфоксиди, сульфоні і ін. Для приготування ін'єкційних розчинів застосовуються неводні розчинники, як індивідуальні, так і комплексні. В складі комплексного розчинника можуть бути використані спирт етиловий, гліцерин, пропіленгліколь, етилолеат, бензилбензоат, бензиловий спирт і ін.

Застосування цих розчинників дає змогу усунути гідроліз лікарських речовин, виключає негативний вплив скла на розчин і, як наслідок, підвищує стабільність препаратів. Окрім того, за допомогою неводних розчинників можна пролонгувати дію лікарських речовин. Однак далеко не всі неводні розчинники можуть бути використані для отримання стерильних розчинів через фармакологічну активність, токсичність, іноді гемолітичну дію. Тому до неводних розчинів пред'являються наступні вимоги: хімічна чистота, стабільність, прозорість, термостійкість, нетоксичність, біологічна сумісність за величиною осмотичного тиску і значенню рН середовища, в'язкість розчинів не повинна утруднювати фільтрування, наповнення ампул і всмоктування лікарських речовин у організмі. Найпоширенішими із неводних розчинників є рослинні олії. Рослинні олії, призначені для виготовлення ін'єкційних лікарських засобів, повинні відповідати наступним вимогам: Кислотне число повинне бути не більше 0,56; Йодне число – від 79 до 137; Число омилення – від 185 до 200. Вони повинні бути прозорі при 10 °С, не мати запаху і смаку прогіркання. Технологічний процес виробництва масляних ін'єкційних препаратів має особливості:

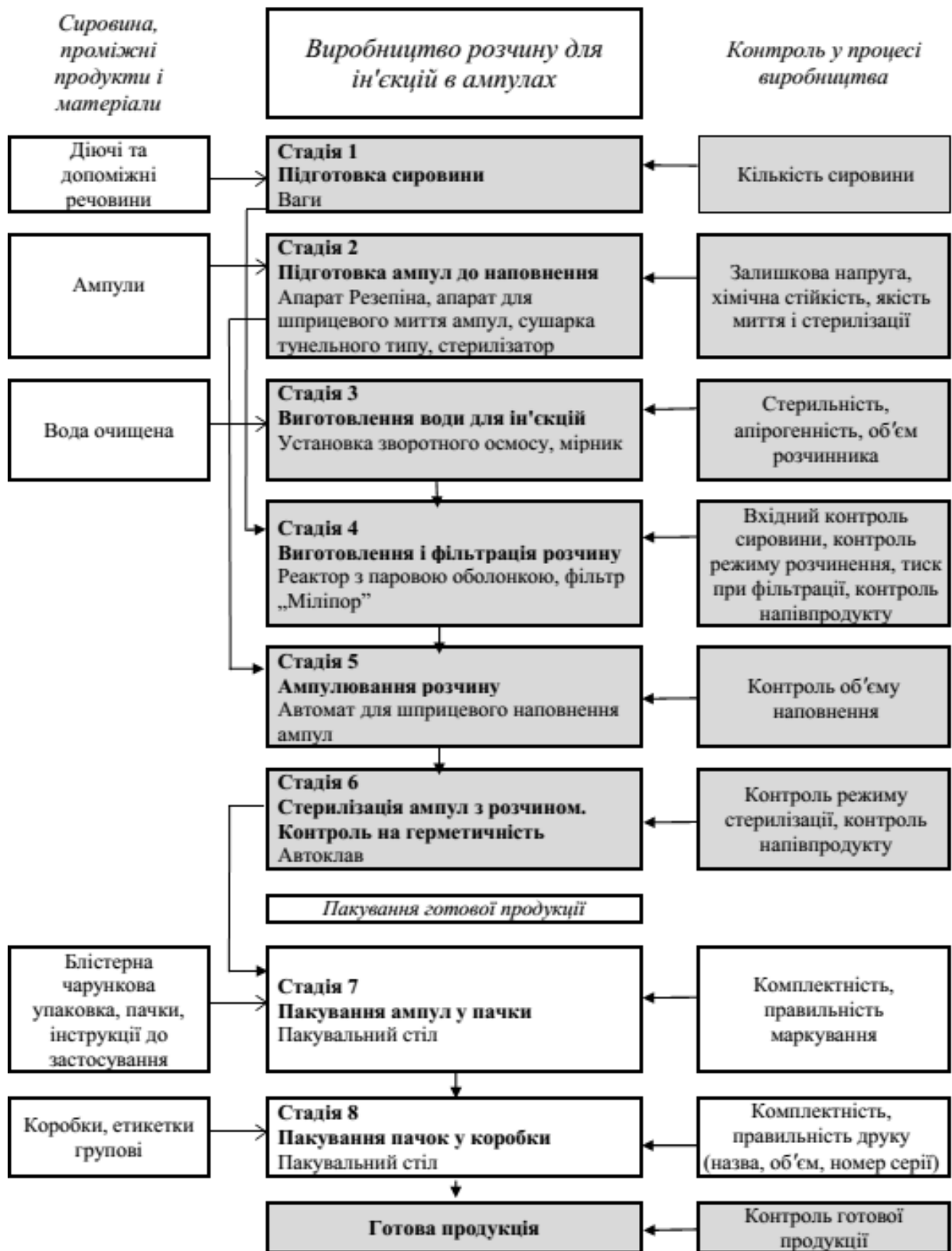
1. Рослинні олії попередньо піддають стерилізації при 120 °С протягом 2 годин.
2. Розчинення лікарської речовини проводять у напівохолодженій (40 –60 °С) олії, нерідко для покращення розчинності вводять стерильні співрозчинники.
3. Олійні розчини не взаємодіють із інгредієнтами скла, і вплив ампульного скла виключається, тому їх можна поміщати в ампули, виготовлені із скла 2 класу (АБ-1).
4. При наповненні ампул неводними розчинами виникає безпека забруднення капіляра олією, яка при наступному запаюванні буде пригоряти і перешкоджати якісному запаюванню. Раціональним методом наповнення слід вважати шприцевий, а запаювання проводити методом відтягування капілярів.
5. Запаєні ампули, що містять олійний розчин лікарської речовини, стерилізують при 110 °С протягом 30 хвилин.
6. Визначення герметичності таких ампул проводять у воді або водному розчині мила.
7. Ампули з олійними розчинами миють у мильному розчині.

На даний час у медичній практиці застосовується значна кількість суспензій і емульсій для ін'єкційного введення. Готують їх у асептичних умовах шляхом розчинення, емульгування або суспендування стерильної лікарської речовини у стерильному відфільтрованому розчиннику. Для покращення якості отриманої продукції у деяких випадках використовують ультразвукову дію, яка сприяє додатковому подрібненню і диспергуванню лікарської речовини у розчиннику, а з іншого боку, надає лікарській формі стерильність. В цих умовах ступінь дисперсності підвищується до 1–3 мкм, і такі суспензії і емульсії можуть бути придатні для введення у кров'яне русло. Для підвищення

стабільності у технології суспензій і емульсій використовуються співрозчинники, стабілізатори, емульгатори і консерванти. Емульсії для ін'єкцій не повинні виявляти ознак розшарування. В суспензіях для ін'єкцій може спостерігатись осад, який повинен швидко диспергуватись при взбовтуванні, утворюючи суспензію. Суспензія, що утворилась, повинна бути досить стабільною для того, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні. Суспензії для парентерального застосування після струшування до однорідності повинні зберігати її протягом 5 хвилин, якщо нема інших вказівок у власних статтях. Необхідно зазначити, що всі суспензії призначені тільки для внутрішньом'язових введень. Суспензія повинна вільно проходити в шприц через голку № 0840, розмір частинок контролюють за методиками, вказаними у власних статтях.



## Технологічна схема виробництва ін'єкційних розчинів



## **Виробництво інфузійних розчинів**

Інфузійні розчини є найскладнішою групою лікарських засобів для парентерального застосування. До них належать так звані фізіологічні розчини, які за складом розчинених речовин здатні підтримувати життєдіяльність клітин і органів, не викликаючи суттєвих зсувів фізіологічної рівноваги у організмі. Розчини, які за властивостями максимально наближені до плазми людської крові, називаються плазмозамінюючими рідинами.

При різних патологічних станах, що супроводжуються втратою крові, шоком, порушенням водно-електролітного і кислотно-лужного стану організму, виникає необхідність введення у кров'яне русло значних об'ємів інфузійних розчинів. В залежності від функції, які виконуються при введенні у організм, інфузійні розчини поділяють на 6 груп:

1. *Гемодинамічні* або протишоккові препарати. Призначені для лікування шоку різного походження і відновлення порушень гемодинаміки. До даної групи належать – поліглюкін, реополіглюкін, желатиноль, реоглюман і ін.

2. *Дезинтоксикаційні* розчини. Багато захворювань і патологічні стани супроводжуються інтоксикацією організму (інфекційні захворювання, великі опіки, ниркова і печінкова недостатність, отруєння різними отруйними речовинами і ін.). Для їх лікування необхідні цілеспрямовані дезинтоксикаційні розчини, компоненти яких повинні зв'язуватись з токсинами і швидко виводитись із організму. До них належить полівінілпіролідон, спирт полівініловий, гемодез, полідез і ін.

3. *Регулятори водно-сольового балансу і кислотно-лужної рівноваги*. Такі розчини здійснюють корекцію складу крові при обезводненні, викликаній діареєю, набряком мозку, токсикозами і т.д. До них належать ін'єкційні розчини 0,9%- і 10%-ві розчини натрій хлориду, розчини Рінгера і Рінгера-Локка, рідина Петрова і ін.

4. *Препарати для парентерального живлення*. Вони служать для забезпечення енергетичних запасів організму, доставки поживних речовин до органів і тканин, особливо після операційних втручань, при коматозних станах хворого і т.д. До даної групи належать розчин глюкози 40%-вий, гідролізат казеїну, амінопептид, амінокровин, фібриносол, ліпостабіл, лепідин, ліпофундин, інтроліпід, амінофосфатид і ін.

5. *Розчини з функцією перенесення кисню*. Вони призначені для відновлення дихальної функції крові. До них належать перфторвуглецеві сполуки. Ця група інфузійних препаратів знаходиться в стадії вивчення і розвитку.

6. *Розчини комплексної дії або поліфункціональні*. Це препарати, що мають широкий діапазон дії, можуть комбінувати декілька вище перелічених функцій. Окрім загальних вимог, що пред'являються до розчинів для ін'єкцій (апирогенність, стерильність, стабільність, відсутність механічних включень), до плазмозамінюючих препаратів пред'являють і специфічні вимоги. Багато інфузійних розчинів обов'язково повинні бути ізотонічними, ізоіонічними і ізогідричними. Їх в'язкість повинна відповідати в'язкості плазми крові. Ізотонічними називаються розчини з осмотичним тиском, що дорівнює осмотичному тиску рідин організму: слізної рідини, лімфи, спинномозкової рідини і т.д. Розчини з меншим осмотичним тиском називаються гіпотонічними, з більшим – гіпертонічними.

Ізотонічні концентрації лікарських речовин у розчинах можна розрахувати наступним способами: 1. метод, заснований на законі Вант-Гоффа; 2. криоскопічний метод, заснований

на законі Рауля; 3. за ізотонічними еквівалентами натрій хлориду; 4. графічні методи за номограмами. Ізоіонічність – це властивість інфузійних розчинів містити певні іони у відношеннях і кількостях, типових для сироватки крові. До складу інфузійних розчинів входять іони  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $PO_4^{3-}$  і ін.

*Ізогідричність* – це здатність зберігати постійність концентрації водневих іонів, тобто рН інфузійного розчину повинен бути рівним рН плазми крові. Ізогідричність фізіологічних розчинів досягається введенням буферів. При використанні інфузійних розчинів часто виникає необхідність в їх тривалій циркуляції при введенні у кров'яне русло. Для цього додають речовини, що підвищують в'язкість розчинів, приближуючи її до в'язкості плазми людини: продукти білкового походження і ВМС. Із числа синтетичних ВМС найбільш часто використовують декстран, до групи натуральних відносять желатин.

Нормою вважають значення рН крові 7,36–7,47,  
в'язкість 0,0015–0,0016 Н·с/м<sup>2</sup>,  
осмотичний тиск плазми крові тримається на рівні 72,52·10<sup>4</sup> Н/м<sup>2</sup> (Па)  
або 7,4 атм, температура депресії сироватки крові – 0,52°C.

#### *Приклад завдання*

Скласти робочий пропис і приготувати 10 ампул по 5 мл розчину натрій хлориду 0,9% для ін'єкцій (Solutio Natrii chloridi isotonica 0,9% pro injectionibus).

#### *Виконання завдання*

**Склад:** (ДФ Х, ст. 427) Натрій хлорид гатунку "для ін'єкцій" 9,0 г Вода для ін'єкцій до 1 л

**Опис.** Безбарвна прозора рідина солонуватого смаку. Вміст натрій хлориду у 1 мл препарату повинен бути від 0,0087 до 0,0093 г.

**Приготування.** Технологічний процес починають із розкриття, миття і сушіння 10 ампул нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого миття. Сушіння ампул проводять у сушильній шафі при температурі 180 – 200 °С.

Згідно робочого пропису зважують необхідну кількість натрій хлориду (гатунок "для ін'єкцій") і розчиняють у мірній колбі місткістю 50 мл у половинній кількості (25 мл) води для ін'єкцій при перемішуванні. Після розчинення натрій хлориду розчин доводять до мітки водою для ін'єкцій і знову перемішують. Отриманий розчин коректують за вмістом натрій хлориду, після чого фільтрують через скляний фільтр з максимальним розміром пор 0,3 мкм і наповнюють ампули шприцевим способом з урахуванням норм наповнення.

Ампули запаюють відтягуванням або оплавленням капілярів і стерилізують парою під тиском при 119 – 121°C (0,1МПа) протягом 15 хвилин або текучою парою при 100°C протягом 30 хвилин, після чого їх піддають контролю якості.

**Контроль якості** розчину у ампулах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення норм наповнення ампул, визначення герметичності ампул, контроль на наявність механічних включень. Після отримання задовільних результатів аналізу готову продукцію маркують і упаковують.

#### *Приклад задачі*

1 Під час проведення визначення термічної стійкості партії, що складається з 200 ампул, не витримали випробування 3 ампули. Чи буде партію забраковано?

*Приклад рішення*

1) Кількість ампул, яке витримало випробування на термічну стійкість:

$$200 - 3 = 197 \text{ ампул}$$

2) У відсотках від контрольованої партії це склало:

$$200 \text{ амп.} - 100\%$$

$$197 \text{ амп.} - x$$

$$\text{Таким чином } x = (197 \cdot 100) / 200 = 98,5\%$$

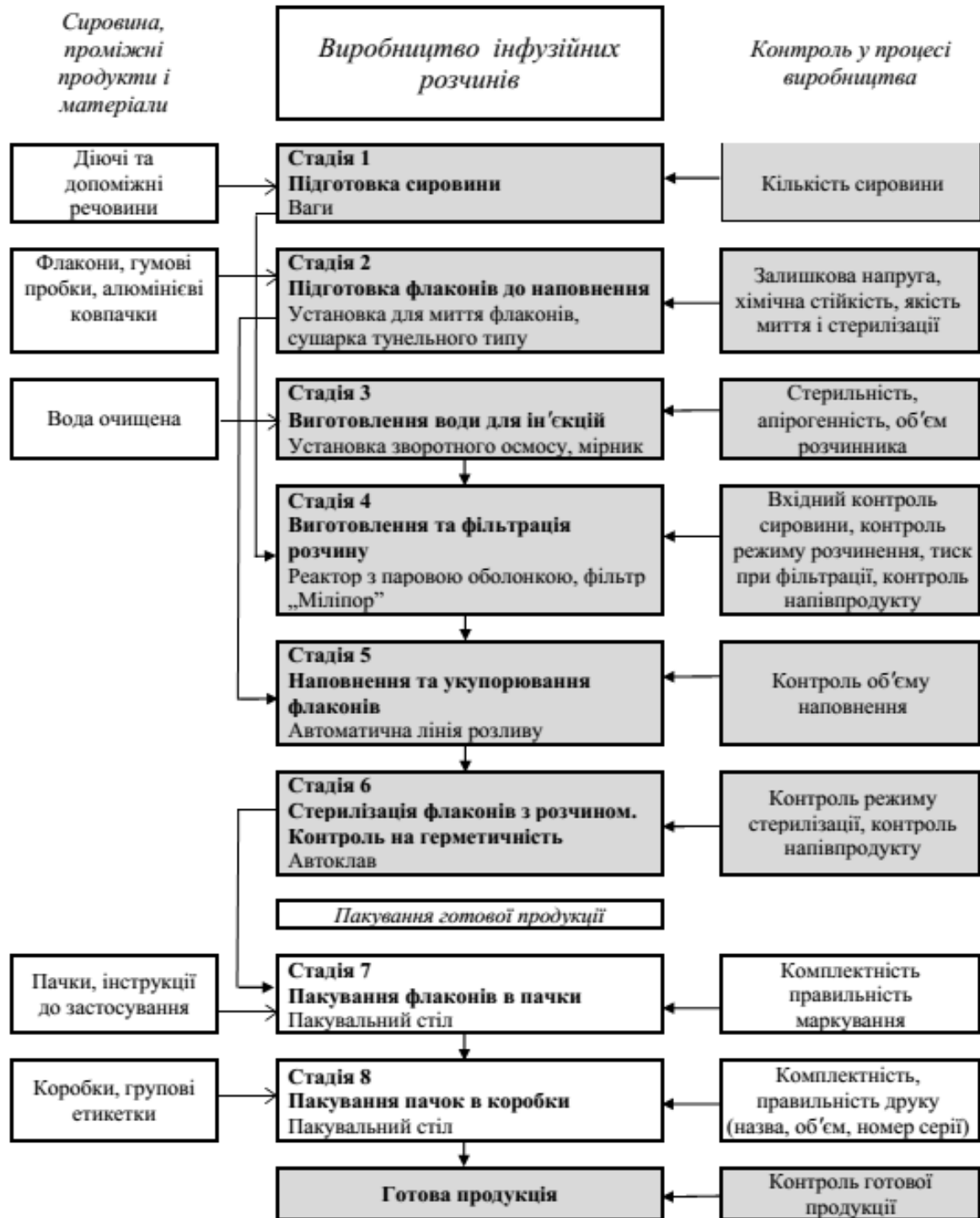
Отже, ампули відповідають вимогам термічної стійкості (не менше 98% від досліджуваної партії має витримати випробування).

*Задачі для самостійної роботи*

1 При визначенні термічної стійкості ампул з узятих для аналізу 500 ампул, не витримали випробування 4 ампули. Чи буде партія забракована?

2 При перевірці термічної стійкості 100 ампул з однієї партії виявилося, що 24 з них лопнули. Чим пояснюється низька міцність ампул і чи можливо її підвищити?

## Технологічна схема виробництва інфузійних розчинів



## Тести за темою ін'єкційні та інфузійні розчини.

**1**

Яка марка скла повинна використовуватися при виготовленні ампул для розчину ціанокобаламіну 0,01%?

- \* А) Світлозахисне нейтральне (СНС-1)
- Б) Безборное (АБ-1)
- В) Нейтральне (НС-2)
- Г) Нейтральне (НС-1)
- Д) Нейтральне (НС-2А)

**2**

Фармацевтичне підприємство виготовляє лікарські препарати з термолабільними речовинами. Вкажіть метод сушіння, який використовують при отриманні зазначених препаратів:

- \* А) Сублімаційний
- Б) Радіаційний
- В) Висушування струмом високої частоти
- Г) Інфрачервоний
- Д) Ультразвуковий

**3**

На фармацевтичному підприємстві виготовляють розчин еуфіліну для ін'єкцій. Вкажіть особливості приготування даного розчину:

- \* А) Очищення методом стерильного фільтрування
- Б) Очищення розчину від фарбувальних і пірогенних речовин
- В) Розчинення лікарської речовини при нагріванні
- Г) Приготування розчину вищої концентрації
- Д) Додавання стабілізатора

**4**

Однією з операцій технологічного процесу отримання розчинів для ін'єкцій є фільтрування розчинів. Які фільтри використовують для стерильної фільтрації?

- \* А) Фільтри-свічки
- Б) Друк-фільтри
- В) Фільтр-грибок
- Г) Нутч-фільтри
- Д) Фільтр ХНІХФІ

**5**

У хімічному цеху виготовляють спиртовий розчин кислоти борної. Які фільтри використовують для фільтрування цього розчину?

- \* А) Друк-фільтри
- Б) Нутч-фільтри
- В) Мембранні фільтри
- Г) Фільтри-мішки
- Д) Паперові фільтри

**6**

У ампульному цеху виготовляють розчини для ін'єкцій. До якої групи розчинів відноситься розчин еуфіліну для ін'єкцій?

- \* А) Розчини, що не підлягають тепловій стерилізації
- Б) Розчини солей, утворені слабкими основами і сильними кислотами
- В) Розчини речовин, що вимагають спеціального очищення

Г) Розчини солей, утворені сильними основами і слабкими кислотами

Д) Розчини легко окислюючихся речовин

**7**

На фармацевтичному підприємстві виготовляють розчин еуфіліну для ін'єкцій. Вкажіть особливості приготування даного розчину:

\*А) Очищення методом стерильного фільтрування

Б) Очищення розчину фарбувальних і пірогенних речовин

В) Розчинення лікарської речовини при нагріванні

Г) Приготування розчину високої концентрації

Д) Додавання стабілізатора

**8**

Які розчини для парентерального введення з перерахованих речовин піддаються спеціальному очищенню при відсутності сорту «для ін'єкцій»?

\* А. Магнію сульфат, кальцію хлорид, глюкоза.

В. Натрію хлорид, новокаїн.

С. натрію нітрит, ерготал, кальцію хлорид.

Д. Аскорбінова кислота, анальгін.

Е. Желатин, новокаїн, натрію сульфат.

**9**

Вкажіть мінімальну кількість аскорбінової кислоти, яку можна відважити на ручних однограмових вагах:

\* А. 0,02

В. 0,01

З 0,03

Д. 0,04

Е. 0,05

**10**

Втехнології виробництва ін'єкційних розчинів кальцію хлориду і магнію сульфату спільним є те, що вони:

\* А. Вимагають додаткового очищення

В. Вимагають стабілізації

С. Готують в асептичних умовах

Д. Не вимагають стерилізації

Е. Не потребують додаткового очищення

**11**

При розрахунку ізотонічної концентрації розчинів для ін'єкцій використовують значення депресії плазми крові. Вкажіть її значення:

\* А. 0,52

В. 0,34

З 0,10

Д. 0,45

Е. 0,90

**12**

Яка особливість технології розчину кальцію глюконату?

А. Розчинення у гарячій воді

В. Готують в асептичних умовах без подальшої стерилізації

С. Попередня стерилізація порошку

Д. Заповнення флакону розчином на 2/3 об'єму

Е. Стабілізація розчином 0,1 М кислоти хлороводневої

**13**

В ампульному цеху виготовляють розчини для ін'єкцій. Вкажіть, до якої групи розчинів відноситься розчин аскорбінової кислоти для ін'єкцій:

- A. Розчини, які легко окислюються
- B. Розчини солей, які утворені сильними основами і слабкими кислотами
- C. Розчини речовин, які не підлягають тепловій стерилізації
- D. Розчини солей, які утворені слабкими основами і сильними кислотами
- E. Розчини речовин, які потребують спеціальної очистки

**14**

Фармацевт приготував ін'єкційний розчин з легко окислювальною речовиною, яка потребує стабілізації антиоксидантом. Вкажіть дану речовину:

- A. Кислота аскорбінова
- B. Димедрол
- C. Натрію хлорид
- D. Уротропін
- E. Кальцію глюконат

**15**

Фармацевт приготував ін'єкційний розчин аскорбінової кислоти. Вкажіть речовину, необхідну для стабілізації розчину:

- A. Натрію сульфат
- B. Натрію цитрат
- C. Натрію ацетат
- D. Натрію хлорид
- E. Натрію бромід

**16**

Яка особливість технології розчину кальцію глюконату?

- A. Розчинення у гарячій воді
- B. Стабілізація розчином 0,1 М кислоти хлороводневої
- C. Готують в асептичних умовах без подальшої стерилізації
- D. Попередня стерилізація порошку
- E. Заповнення флакону розчином на 2/3 об'єму