Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов   
медицинский университет»

Кафедра фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

Утверждено на заседании кафедры

фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

протокол № \_\_ от \_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_ г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ОБУЧАЮЩИМСЯ

для лабораторного занятия

по промышленной технологии лекарственных средств

специальности 1 -79 01 08 «Фармация»

4 курс, фармацевтический факультет

дневная форма получения высшего образования

**Тема занятия:** Особенности промышленной технологии растворов для инъекций в ампулах и инфузий, стерильных суспензий и эмульсий. Оценка влияния технологических факторов на качество растворов для инъекций.

**Продолжительность:** 4 часа

Составители:

О.М. Хишова, заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор

Витебск, 2024 г.

**Мотивационная характеристика необходимости изучения темы**

**Цели и задачи занятия:**

**Обучающие цели:**

1. Научить студентов основам стабилизации и приготовления растворов для инъекций.

2. Научить студентов методам стерилизации и контроля производства ампулированных растворов.

3. Научить студентов готовить растворы для инъекций в ампулах, содержащих легкоокисляющиеся вещества.

4. Научить студентов основам приготовления инфузий, стерильных суспензий и эмульсий.

**Развивающие цели:** Формирование у студентов внимательности, наблюдательности при рассмотрении вопросов занятия и при отработке практических навыков.

**Воспитательные цели**: Формирование у студентов ответственности за порученное дело, аккуратности в выполнение практической части занятия, исполнительности, добросовестности, понимания значимости профессии.

В ходе изучения темы учебного занятия обучающийся должен

**изучить:**

основные понятия: определение стабильность лекарственного средства, химические методы стабилизации, физические методы стабилизации, микробиологические методы стабилизации, срок годности лекарственного средства, суспензии для парентерального применения, эмульсии для парентерального применения, инфузионные растворы, классификация инфузионных растворов;

вопросы промышленного производства и контроля качества растворов легкоокисляющихся веществ для инъекций в ампулах, суспензий и эмульсий для парентерального применения;

технологическое оборудование, применяемое для производства растворов для инъекций в ампулах, суспензий и эмульсий для парентерального применения.

**научиться:**

проводить стандартизацию полученных растворов для инъекций в ампулах и их оформление к реализации.

**отработать:**

навыки составления технологических схем производства растворов для инъекций в ампулах.

**Практические навыки, формируемые при проведении занятия, в том числе с использованием симуляционных технологий обучения:**

1. Практический навык: составление технологических схем производства растворов для инъекций в ампулах.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме обратить внимание на принципы стабилизации растворов для инъекций в ампулах (химические, физические и микробиологические методы стабилизации).

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на особенности стабилизации растворов легкоокисляющихся веществ для инъекций в ампулах на фармацевтических предприятиях и их контроль качества. Также следует обратить внимание на производство суспензий и эмульсий для парентерального применения на фармацевтических предприятиях и использование ультразвука при их получении.

***Стабилизация растворов.***

При изготовлении и хранении ЛС нередко наблюдается изменение их свойств, протекающее с различной скоростью и степенью проявления.

Это связано с уменьшением содержания действующих веществ или снижением их фармакологической активности, изменением свойств лекарственных форм.

Протекающие в ЛС процессы, можно условно классифицировать на:

* физические;
* химические;
* биологические.

Условность заключается в их взаимосвязи: химические превращения могут стать причиной изменения физических свойств. Физические изменения становятся причиной нежелательных химических процессов. Биологические же процессы сопровождаются как химическими, так и физическими превращениями.

К физическим процессам, протекающим преимущественно при хранении, относятся:

* укрупнение частиц дисперсной фазы;
* расслаивание;
* изменение консистенции;
* испарение;
* сублимация.

Химические процессы протекают нередко при получении ЛС (особенно при термической стерилизации). Они сопровождаются разнообразными химическими реакциями:

* гидролиз;
* омыление;
* окислительно-восстановительные процессы;
* фотохимические превращения;
* полимеризация;
* изомеризация.

Биологические процессы обусловлены жизнедеятельностью микроорганизмов. Они часто приводят к нежелательным химическим превращениям действующих веществ, иногда они приводят к изменению внешнего вида лекарственной формы.

Стабильность ЛС зависит от:

* температуры хранения;
* освещенности;
* состава окружающей атмосферы;
* способа приготовления;
* вспомогательных веществ;
* вида лекарственной формы (особенно ее агрегатного состояния);
* упаковки.

В настоящее время используются физические и химические методы стабилизации.

Химические методы основаны на добавлении химических веществ – стабилизаторов, антиоксидантов и консервантов.

Физические методы базируются на:

* защите действующих веществ от неблагоприятных воздействий внешней среды;
* применении действующих и вспомогательных веществ высокой степени очистки;
* использовании современного технологического оснащения;
* применении результатов научных исследований в технологии лекарственных форм;
* применении неводных растворителей, обезвоживание ЛС, ампулирование в токе инертных газов.

Таким образом, ***стабильность*** ЛС – это способность биологически активного вещества сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность в течение определенного срока хранения, предусмотренного нормативно – правовыми актами (НПА).

***Химические методы стабилизации.***

Стабилизация гомогенных дисперсных систем основана на подавлении процесса разложения действующих веществ за счет связывания или нейтрализации тех химических соединений, которые активируют деструкцию действующего вещества. Такие соединения находятся в растворе в незначительных количествах, либо переходят в раствор из контейнера (стекла) при его технологической обработке (стерилизации) и хранении.

Стабильность инъекционных растворов зависит от:

* качества исходных растворителей и фармацевтических субстанций;
* класса и марки стекла ампул и флаконов;
* наличия кислорода в воде и растворах;
* рН растворов;
* температуры и времени стерилизации;
* наличия ионов тяжелых металлов;
* условий хранения лекарственных средств.

Основной принцип стабилизации ЛС предусматривает максимальное устранение факторов, способствующих изменению действующих веществ.

***Влияние качества стекла на стабильность веществ.***

В зависимости от качественного и количественного соотношения оксидов металлов в стекле различают классы и марки медицинского стекла, обладающие различной химической устойчивостью.

На поверхности стекла ампул или флаконов при контакте с водными инъекционными растворами во время хранения, и особенно при тепловой стерилизации, в зависимости от его марки и значения рН раствора может происходить процесс выщелачивания или растворения верхнего слоя стекла.

Выщелачивание – это выход из стекла преимущественно оксидов щелочных и щелочноземельных металлов, благодаря высокой подвижности ионов этих металлов по сравнению с высоким зарядом четырех валентного иона кремния.

Выщелачивание из стекла компонентов и их гидролиз ведут к увеличению или уменьшению величины рН раствора. Это приводит к изменениям свойств действующих веществ, в основе которых лежат различные химические процессы (гидролиз, окисление, восстановление, омыление, декарбоксилирование, изомеризация и др).

Оптимальная концентрация водородных ионов в инъекционных растворах – *существенный стабилизирующий фактор.* Она достигается путем добавления стабилизаторов, а также использованием комплекса технологических приемов в процессе приготовления парентеральных растворов*.*

Требования, предъявляемые к стабилизаторам:

* терапевтическая индифферентность;
* хорошая растворимость в растворителях;
* эффективность в применяемых концентрациях;
* химическая чистота;
* доступность.

***Лекарственные средства, требующие стабилизации, можно условно разделить на три группы:***

1. Растворы солей, образованных слабыми основаниями и сильными кислотами.
2. Растворы солей, образованных сильными основаниями и слабыми кислотами.
3. Растворы легкоокисляющихся веществ.

***Физические методы стабилизации ампулированных растворов.***

Используются различные технологические приемы.

Относятся:

* дополнительная (специальная) очистка исходных веществ или растворителей;
* покрытие внутренней поверхности ампул химически стойкими пленками;
* использование оптимальных методов и режимов стерилизации;
* производство ЛС в виде стерильных порошков или таблеток, из которых готовятся инъекционные растворы;
* предварительное связывание (удаление) кислорода в растворителях;
* ампулирование с применением газовой защиты.

### *Некоторые физические методы удаления кислорода*: кипячение; барботирование инертными газами; распыление воды в вакууме; дистилляция воды в среде углекислого газа или азота.

В некоторых случаях возможно использование органических смол для связывания растворенного кислорода.

***Принцип ампулирования растворов в среде инертных газов.***

Для получения стабильных растворов необходимо в ампуле максимально заменить воздух на инертный газ и удалить кислород из раствора. Для этого раствор предварительно насыщается газом, ампулы непосредственно перед заполнением и запайкой продуваются инертным газом. В качестве инертной среды могут использоваться углекислый газ, азот, аргон.

***Инфузии.***

**Классификация инфузионных растворов**

Инфузионные растворы – это ЛС на водной основе, применяемые для парентеральной терапии с целью восполнения и поддержания водно-электролитного баланса и обеспечения оптимального метаболизма организма. Существуют различные классификации инфузионных растворов. Согласно классификации, все инфузионные растворы делятся на следующие виды:

1. *Объемозамещающие растворы (плазмозаменители и кровь).* Основная цель их применения - быстрое восстановление плазматического и глобулярного объемов, улучшение реологии крови.

2. *Базисные инфузионные растворы глюкозы и электролитов.* Применяются для поддержания водно-электролитного баланса.

3. *Корригирующие инфузионные растворы*, в том числе молярные растворы электролитов и гидрокарбаната натрия, предназначенные для коррекции нарушений гидроионного и кислотно-щелочного баланса.

4. *Растворы диуретиков.* Основная цель их применения – восстановление диуреза, предупреждение почечной недостаточности и детоксикации.

5. *Растворы переносчики кислорода (перфторан, мафусол),* увеличивающие кислородную емкость крови и нормализующие нормальный кислородный режим организма и метаболизм.

6. *Средства парентерального питания*, являющиеся субстратами для энергообеспечения.

*В зависимости от функции, выполняемой при введении в организм, инфузионные растворы подразделяются на 6 групп.*

1. *Гемодинамические, или противошоковые лекарственные средства.*

Предназначены для лечения шока различного происхождения, восполнения объема циркулирующей крови и восстановления нарушений гемодинамики.

Относятся: полиглюкин, реополиглюкин, желатиноль, реоглюман.

Часто к противошоковым растворам добавляют спирт, бромиды, барбитураты, наркотические вещества, нормализующие возбуждение и торможение центральной нервной системы, глюкозу, активирующую окислительно-восстановительные процессы организма.

*2. Дезинтоксикационные растворы.*

Многие заболевания и патологические состояния сопровождаются интоксикаций организма (инфекционные заболевания, обширные ожоги, почечная и печеночная недостаточность, отравление различными ядовитыми веществами др.). Для их лечения необходимы целенаправленные дезинтоксикационные растворы, компоненты которых должны связываться с токсинами и быстро выводиться из организма. К таким соединениям относятся поливинилпирролидон, спирт поливиниловый, гемодез, полидез, неогемодез, глюконеодез, энтеродез.

*3. Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия.*

Такие растворы осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, вызванной диареей, при отеках мозга, токсикозах. К ним относятся солевые инъекционные растворы натрия хлорида 0,9 % и 10 %, растворы Рингера и Рингера-Локка, жидкость Петрова, 4,5 – 8,4 %, растворы натрия гидрокарбоната, 0,3 – 0,6 % растворы калия хлорида и др.

1. *Лекарственные средства для парентерального питания.*

Применяются для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям, особенно после операционных вмешательств, при коматозных состояниях больного, когда он не может принимать пищу естественным путем и т.д. К данной группе относятся: раствор глюкозы 40 %, гидролизат казеина, аминопептид, аминокровин, фибриносол, липостабил, липидин, липофундин, интролипид, аминофосфатид.

1. *Растворы с функцией переноса кислорода.*

Предназначены для восстановления дыхательной функции крови. К ним относятся перфторуглеродные соединения. Эта группа инфузионных ЛС находится в стадии изучения и развития.

*6. Растворы комплексного действия или полифункциональные.*

Это ЛС, обладающие широким диапазоном действия, могут комбинировать несколько перечисленных выше функций.

По механизму лечебного действия они делятся на следующие группы:

|  |  |
| --- | --- |
| **Типы кровезаменителей** | **Препараты** |
| Гемодинамические | Декстраны (полиглюкин, реополи-глюкин), производные желатина (желатиноль, гелофузин), гидрокси-этилкрахмалы-ГЭК (волювен, венофундин, волекам, гемохес, HAES – стерил, рефортан, рефортан-плюс, стабизол), производные полиэтиленгликоля (полиоксидин) |
| Дезинтоксикационные | Производные низкомолекулярного поливинил- пирралидона (гемодез, неогемодез, глюконеодез) и поливинилового спирта (полидез) |
| Регуляторы водно-солевого и кислотно-основного состояния | Солевые растворы (растворы натрия хлорида 0,9%, Рингера, Дарроу, лактасоль, плазмалит 148, плазмалит 148 с 5% глюкозой, дисоль, ацесоль, трисоль, хлосоль, квартасоль, мафусол, натрия хлорид 7,5% и 10%, натрия гидрокарбонат 4,2% и 8,4%) |
| Инфузионные антигипоксанты | Мафусол, полиоксифумарин, реамберин |
| Кровезаменители с функцией переноса кислорода | Растворы гемоглобина (геленпол), эмульсии перфторуглеродов (перфторан) |
| Кровезаменители для «малообъемной реанимации» | Гипертонический раствор натрия хлорида 7,2-7,5%, гипер HAES, венофундин плюс |
| Препараты для парентерального питания | Белковые гидролизаты (аминокровин, инфузамин), смеси аминокислот (аминоплазмаль, аминостерил, аминостерил гепа, аминостерил нефро, вамин, инфезол 40), жировые эмульсии (липофундин МСТ\ЛСТ, липовеноз, интралипид, инфузолипол), растворы углеводов и спиртов (глюкоза, фруктоза) |

**Требования, предъявляемые к инфузионным растворам:**

Общие:

1. апирогенность;
2. стерильность;
3. стабильность;
4. отсутствие механических включений.

Специфические:

1. должны выполнять свое функциональное назначение;
2. полностью выводиться из организма, не куммулируясь;
3. не должны повреждать ткани и не нарушать функции отдельных органов;
4. в связи с большими вводимыми объемами плазмозамещающие ЛС не должны быть токсичными, а также не должны вызывать сенсибилизацию организма при повторных введениях и эмболии;
5. не раздражать сосудистую систему;
6. их физико-химические свойства должны быть постоянными;
7. должны быть изотоничными;
8. изоионичными;
9. изогидричными;
10. их вязкость должна соответствовать вязкости плазмы крови.

При использовании инфузионных растворов часто возникает необходимость в длительной их циркуляции при введении в кровяное русло. С этой целью добавляют вещества, повышающие вязкость растворов, приближая ее к вязкости плазмы крови человека. Из числа синтетических ВМС наиболее часто используют декстран, к группе натуральных относят желатин.

**Осмолярность** – сумма концентраций катионов, анионов и неэлектролитов, т.е. всех кинетически активных частиц в 1 литре раствора. Она выражается в миллиосмолях на литр (мосм/л).

**Осмоляльность** – концентрация тех же частиц, растворенных в килограмме воды, выражающаяся в миллиосмолях на килограмм (мосм/кг).

Уравнение для расчета осмоляльности плазмы крови:

**Опл=2Х(Na+) + (C6 H12 O6) + (мочевина).**

***Эмульсии и суспензии для инъекций.***

Суспензии готовят в асептических условиях диспергированием стерильного действующего вещества в стерильном профильтрованном растворителе.

Для улучшения качества получаемой суспензии в некоторых случаях используют ультразвуковое воздействие. Это, во-первых, способствует дополнительному измельчению действующего вещества в растворителе. Во-вторых, придает лекарственной форме стерильность.

Величина частиц уменьшается до 1-3 мкм и такие суспензии (эмульсии) могут быть пригодны для введения в кровяное русло.

Для повышения стабильности в технологии производства суспензий и эмульсий используют сорастворители, стабилизаторы, эмульгаторы и консерванты.

*Эмульсии для парентерального питания.*

Лечебное парентеральное питание применяется в случаях, когда вследствие заболевания или травмы прием пищи естественным путем невозможен или ограничен.

Поступление в организм питательных веществ при парентеральном питании обеспечивается путем внутривенного введения специально предназначенных для этой цели лекарственных средств. Исключительно важная задача парентерального питания - восполнение белковых потребностей.

Осуществляется введением азотсодержащих лекарственных средств, выпускаемых в виде белковых гидролизатов, растворов синтетических смесей кристаллических аминокислот.

Энергетические потребности организма при парентеральном питании покрываются за счет введения растворов глюкозы, многоатомных спиртов. Энергетической ценностью обладают также жировые эмульсии. Кроме этого, жировые эмульсии содержат значительное количество незаменимых полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой, арахидиновой), которые выполняют исключительно важную роль в обменных процессах, составляют постоянные структурные элементы клеточных мембран (мембранные липиды) и относятся к предшественникам тканевых гормонов - простогландинов. В состав растительных эмульгирующих жиров входят жирорастворимые витамины А, Д, Е, К.

Размер частиц диспергированного масла в эмульсиях во много раз меньше диаметра эритроцитов (7-8 мкм). Основная масса частиц в жировых эмульсиях имеет размер 0,5-1,0 мкм, т.е. соответствует размерам хиломикронов крови.

Эмульсии для парентерального питания можно отнести к лекарственным формам третьего покаления, так как масло может инкорпорировать в себе липофильные вещества, тем самым создавая «микрорезервуары», содержащие лекарственные средства.

Для стабилизации жировых эмульсий в их составы вводят ПАВ, образующие вокруг жировых микрокапель молекулярные слои, ориентированные гидрофобными (липофильными) радикалами к жиру и гидрофильными к водной фазе. Так создаются структуры, известные под названием липосом.

Наиболее часто в качестве эмульгаторов применяют фосфолипиды, выделенные из яичного желтка, мозга крупного рогатого скота, подсолнечника, сои.

Оптимальный размер частиц эмульсий для парентерального питания получают с помощью методов механического и ультразвукового диспергирования.

Очень важный момент в технологии эмульсий - это стерилизация (кроме эмульсий, полученных методом ультразвукового диспергирования). В настоящее время основным способом стерилизации считаются термические методы. Но эти способы могут привести к окислению фосфолипидов и триглицеридов, что снижает устойчивость эмульсий.

Наиболее прогрессивный метод стерилизации - ультрафильтрация через различные мембранные фильтры.

*Номенклатура эмульсий для парентерального питания:*

«Интралипид» (Швеция)

«Липофундин» (Германия, Финляндия)

«Вентолин» (Япония)

«Липозин» (США)

«Липидин» (Украина)

*Состав эмульсий для парентерального питания:* фракционированное и специально очищенное растительное масло (соевое, подсолнечное, оливковое) - 10-20 %; фракционированные фосфолипиды (соевые, яичные) - 1-2 %; углеводная добавка для обеспечения изотоничности (глицерин, ксилит, сорбит) и вода для инъекций. В эмульсии вводят так же токоферолы и метионин для достижения антиоксидантного эффекта и улучшения утилизации жира.

Энергетическая ценность одного флакона у всех жировых эмульсий составляет 1000 ккал. Используются в послеоперационный период, при заболеваниях пищеварительного тракта, в случае бессознательных состояний, при голодании.

Особую группу составляют жировые эмульсии, содержащие различные действующие вещества, способные доставлять действующие вещества в определенные органы и ткани - «ультраэмульсии». Они способны проходить через гематоэнцефалический барьер, избирательно накапливаться в глиобластоме и саркоме (например, жирорастворимый цитостатик). С их помощью можно доставлять в ткани транквилизаторы, витамины и другие действующие вещества.

Обязательными для заключения о пригодности для клинического применения ЛС жировых эмульсий для парентерального питания следует считать следующие исследования:

* визуальное исследование ЛС;
* проверка стабильности эмульсии методом центрифугирования;
* измерение диаметра микрочастиц масла в эмульсии под имерсионным микроскопом;
* определение рН эмульсии;
* контроль стерильности;
* испытания на общую токсичность;
* испытания на пирогенность.

*Эмульсии для кровезамещения -* это эмульсии на основе фторуглеродных соединений. Используются для переноса соединений в организме. Роль эмульгаторов в них выполняют фосфолипиды.

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Пути стабилизации инъекционных растворов. Газовая защита. Консерванты.

2. Особенности промышленного производства ампулированных растворов кислоты аскорбиновой.

3. Инфузионные растворы. Виды инфузионных растворов: плазмозамещающие (гемодинамические, противошоковые), дезинтоксикационные, регуляторы водно-солевого баланса, для парентерального питания, переносчики кислорода и полифункциональные. Полиглюкин. Реополиглюкин. Гемодез. Желатиноль и др.

4. Стерильные суспензии промышленного производства. Суспензии инсулина, кортикостероидов и др.

5. Получение эмульсий для парентерального применения. Ультразвуковые установки.

6. Порошки для стерильных растворов. Особенности технологии. Лиофилизация. Расфасовка порошков во флаконы и ампулы.

7. Перспективы развития стерильных лекарственных форм. Пути повышения сроков годности.

Практическая часть

1. Рассчитать количество компонентов, необходимых для приготовления 100 мл инъекционного раствора аскорбиновой кислоты 5%.
2. Приготовить 100 мл инъекционного раствора аскорбиновой кислоты 5%.
3. Описать технологию приготовления инъекционного раствора аскорбиновой кислоты 5%.
4. Провести ампулирование приготовленного инъекционного раствора аскорбиновой кислоты 5% шприцевым методом в ампулы вместимостью 2 мл с указанием особенностей ампулирования и запайки инъекционных растворов легкоокисляющихся веществ.
5. Простерилизовать запаянные ампулы насыщенным водяным паром под давлением.
6. Проверить простерилизованные ампулы на герметичность.
7. Начертить технологическую схему производства раствора аскорбиновой кислоты 5% для инъекций в ампулах.
8. Дать определения понятиям инфузии; изотоничность; изогидричность; изоионичность; осмоляльность; осмолярность.
9. Заполнить таблицу:

Классификация инфузионных растворов (ИФР)

|  |  |
| --- | --- |
| **Группа ИФР** | **Примеры** |
| **Противошоковые** |  |
| **Регуляторы водно-солевого баланса** |  |
| **Дезинтоксикационные** |  |
| **Переносчики кислорода** |  |

1. Перечислить особенности промышленного производства суспензий и эмульсий для парентерального применения.
2. Привести примеры эмульсий для парентерального применения.

Обобщить результаты работы и выводы записать в протокол

*Раствор кислоты аскорбиновой 5% для инъекций.*

*Solutio acidi ascorbinici 5% pro injectionibus*

Состав:

Кислоты аскорбиновой (ГФ РБ II, том 2, с. 221) 50,0 г

Натрия гидрокарбоната (ГФ РБ II, том 2, с. 714 ) 23,58 г

Натрия метабисульфита (ГФ РБ II, том 2, с. 7260) 1,0 г

или Натрия сульфита безводного (ГФ РБ II, том 2, с. 736) 2,0 г

Воды для инъекций, насыщенной

углекислым газом ГФ РБ II, том 2, с. 305 до 1,0 л

Характеристика готового продукта: бесцветная, прозрачная жидкость, рН 6,0-7,0. В 1 мл ЛС должно быть 0,0475-0,0525 г аскорбиновой кислоты.

Упаковка: выпускается в ампулах по 1 мл или по 5 мл в картонных или полимерных коробках.

Хранение: в прохладном, защищенном от света месте.

**Характеристика исходного сырья**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| НПА | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 221 | Кислота аскорбиновая | Содержит не мене 99,0% и не более 100,5% C6H8O6. Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, растворим в 95% спирте. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 714 | Натрия гидрокарбонат | Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% Na2 НСO3. Белый или почти белый кристаллический порошок. Растворим в воде, практически нерастворим в 96% спирте. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 726 | Натрия метабисульфит | Содержит не менее 95,0% и не более 100,5% Na2S2O5. Белый или почти белый порошок либо бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, мало растворим в 96% спирте. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 305 | Вода для инъекций | Прозрачная, бесцветная жидкость, рН 5,0-7,0, апирогенная. | по ГФ РБ |

Описание технологического процесса.

Удаляют кислород воздуха из воды для инъекций с помощью вакуума или барбатирования углекислым газом.

5,0 г аскорбиновой кислоты и 0,1 г натрия метабисульфита или 0,2 г натрия сульфита растворят в половинном количестве воды для инъекций, затем осторожно растворяют 2,4 г натрия гидрокарбоната. Доводят водой для инъекций до 100 мл. Раствор фильтруют через мембранный фильтр. Чистота профильтрованного раствора проверяется визуально.

После стандартизации профильтрованным раствором заполняют ампулы и вытесняют из них атмосферный воздух углекислым газом.

Ампулы сразу запаивают методом оплавления или оттяжкой капилляра. Проверяют качество запайки. Стерилизуют насыщенным паром под давлением при температуре 1210С в течение 15 мин. Производят контроль наполненных простерилизованных ампул.

Начертить технологическую схему производства раствора кислоты аскорбиновой 5% для инъекций согласно технологическому процессу.

**Задания и вопросы для контроля усвоения темы**

1. Дать определение стабильность и срок годности лекарственного средства.
2. Методы стабилизации растворов для инъекций в ампулах и их классификация.
3. Дать характеристику стабилизаторам для ампулированных растворов и их номенклатура.
4. Дать характеристику физическим методам стабилизации.
5. Способы удаления кислорода из растворов для инъекций в ампулах.
6. Перечислить особенности приготовления раствора аскорбиновой кислоты для инъекций в ампулах.
7. Перечислить особенности получения суспензий и эмульсий на фармацевтических предприятиях.

**Литература**

**Основная:**

* + - 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. –1220с.
      2. Государственная фармакопея Республики Беларусь в 2 т. Т.2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368с.
      3. Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств / В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 567с.
      4. ТКП 030 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 216с.
      5. Хишова, О.М. Руководство для выполнения курсовых работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск: ВГМУ, 2016. – 128с.
      6. Хишова, О. М. Руководство для выполнения лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск, ВГМУ, 2020. – 314с.
      7. Хишова, О. М. Практическое руководство по выполнению лабораторных работ по фармацевтической технологии промышленного производства лекарственных средств для студентов 5 курса заочного отделения / О. М. Хишова – Витебск, 2012. – 182с.
      8. Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

**Дополнительная:**

* + - 1. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
      2. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
      3. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472с.

Зав. кафедрой фармацевтических технологий

с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова