## **ЛЕКЦИЯ 4**

## **Тема №1 ИНЪЕКЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

##### FORMAE MEDICAMENTORUM PRO INJECTIONIBUS

**ПЛАН ЛЕКЦИИ:**

1. **Характеристика лекарственных средств парентерального применения**
2. **Пирогенные вещества. Методы депирогенизации. Контроль пирогенности.**
3. **Растворители для инъекционных растворов.**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

Инъекционные лекарственные средства относят к лекарственным средствам для парентерального применения. Лекарственные средства для парентерального применения - стерильные лекарственные средства, предназначенные для введения путем инъекций, инфузий или имплантаций в организм человека или животного. Для приготовления лекарственных средств для парентерального применения используют вспомогательные вещества, например, обеспечивающие изотоничность лекарственных средств относительно крови, регулирующие рН, улучшающие растворимость действующих веществ, предотвращающие их разложение, обеспечивающие соответствующие антимикробные свойства. Эти вещества не должны отрицательно влиять на основное действие лекарственного средства или, в используемых концентрациях, вызывать токсичность или нежелательное местное раздражающее действие. Инъекционные лекарственные средства – стерильные растворы, эмульсии или суспензии. Их готовят путем растворения эмульсий или суспензии, действующего вещества или веществ и вспомогательных веществ в воде для инъекции или подходящей стерильной неводной жидкости или в смеси этих растворителей. Все эти жидкости вводят в организм с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек. Различают 2 формы такого введения: инъекция - injectio - объемом до 100 мл и вливание - infusio объемом от 100 м

В настоящее время применяют следующие пути введения инъекционных лекарственных форм:

1) внутрикожные инъекции;

2) подкожные инъекции;

3) внутримышечные инъекции;

4) внутрисосудистые инъекции;

5) спинномозговые инъекции;

6) внутричерепные инъекции.

Реже применяют другие виды инъекций: внутрикостные, внутрисуставные, внутриплевральные, внутрибрюшинные.

Введение лекарственных средств инъекционным путем имеет ряд **преимуществ** перед другими способами введения.

1) быстрота проявления терапевтического эффекта - иногда действие наступает через несколько секунд;

2) возможность введения лекарственных средств пациенту, находящемуся в бессознательном состоянии

3) лекарственные средства поступают в организм, минуя желудочно-кишечный тракт и печень. Эти органы способны разрушать и изменять действующие вещества. Тем самым обеспечивается точность дозирования лекарственных средств;

4) возможность локализации действия лекарственных веществ;

5) доставка в организм лекарственных веществ, которые невозможно ввести другим путем - некоторые антибиотики, гормоны;

6) снятие ощущений, связанных с неприятным запахом и вкусом лекарственных веществ;

7) отсутствие раздражающего действия на ЖКТ;

8) возможность длительного хранения инъекционных растворов, особенно в ампулах;

9) возможность замены крови при значительных кровопотерях.

**Недостатки:**

1) применение инъекционных форм возможно только в присутствии медицинского персонала;

2) опасность внесения инфекции;

3) болезненность в результате травмирования иглой шприца тканей, изменение осмотического давления, сдвига рН;

4) опасность эмболии при введении препаратов в кровь вследствие попадания в нее пузырьков воздуха или взвешенных частиц.

К растворам для инъекций ГФ ХI предъявляет требования апирогенности, стерильности, отсутствия механических примесей и токсичности. К некоторым инъекционным растворам предъявляются дополнительные требования изотоничности, изоионичности, изогидричности, изовязкостности.

#### **ПИРОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА.**

#### **МЕТОДЫ ДЕПИРОГЕНИЗАЦИИ**

Пирогенные вещества (от слов "пир" - огонь, "генан" - производить) впервые были выделены из загнивающего мяса Бердон-Сандерсеном в 1875 г. Пирогенные вещества образуют грамотрицательные бактерии. Установлено, что пирогенную реакцию вызывают живые и мертвые микробные клетки, а также продукты их жизнедеятельности. При попадании в кровь пирогенные вещества вызывают у человека и животных лихорадку, озноб, повышение температуры тела, падение артериального давления, цианоз, рвоту, понос, нейропению, лейкоцитоз.

Пирогенная активность грамположительных микроорганизмов в 10000 – 100000 раз слабее.

По химическому составу пирогенные вещества - это высокомолекулярные соединения липополисахаридной природы с молекулярной массой до 8000000 и размером частиц от 50 нм до 1 мкм. Молекула пирогена состоит из 3 частей:

1) общий полисахарид, он одинаков для многих грамотрицательных бактерий;

2) иммуноспецифическая полисахаридная цепь, характерная для каждого вида микробов;

3) липид А (токсичная часть) - именно он вызывает пирогенную реакцию организма. Представляет собой дисахарид глюкозамин, к которому амидными и эфирными связями присоединяются жирные кислоты.

Пирогены являются термостабильными веществами. Они не разрушаются при температуре стерилизации 120оС и 132°С. Поэтому при приготовлении лекарственных форм для инъекций очень важно строгое соблюдение асептики. Кроме того, применяют следующие методы депирогенизации:

1) химические - обработка материалов 0,5-1% раствором калия перманганата, подкисленном серной кислотой; или нагревание в течение 1 часа при t=100°С в растворе пероксида водорода;

2) адсорбционные - поглощение пирогенов активированным углем, целлюлозой;

3) термический - прокаливание при t 180°С и выше;

4) механические - отделение пирогенов мембранным фильтрованием.

**КОНТРОЛЬ ПИРОГЕННОСТИ**

Испытания на пирогенность воды и растворов для инъекций проводят в соответствии с ГФ . Ежеквартально испытание на пирогенность инъекционных растворов и воды для инъекций осуществляют в бактериологических лабораториях биологическим методом. Метод основан на измерении температуры тела кроликов после введения растворов испытуемых веществ.

Испытание проводят на здоровых взрослых кроликах обоего пола массой не менее 1,5 кг., желательно от 2,0 до 3,5 кг. Каждый кролик должен содержаться индивидуально в спокойном помещении при однородной подходящей температуре. В течение недели, предшествующей опыту, кролики не должны терять в массе. Температура тела кроликов должна быть в пределах 38,5-39,50С (измеряется ректально, используют термометр или электрическое устройство). При уборке клеток и взвешивании животных оберегают от возбуждения (шум и резкие движения). Испытуемые лекарственные средства, вода для инъекций, шприцы и иглы должны быть стерильными и апирогенными. Предварительное испытание на животных проводят в соответствии с ГФ . При испытании на пирогенность воды для инъекций из нее готовят изотонический раствор натрия хлорида. Растворы подогревают до температуры 370С и медленно вводят в крайнюю вену уха каждого из кроликов в течение не более 2 минут, если иное не предписано в частной статье. Определение исходной и максимальной температуры проводят в соответствии с ГФ РБ. При определении исходной температуры кролики, у которых два последовательных значения температуры варьируются в пределах, превышающих 0,2 оС, изымаются из испытания.

Воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают непирогенными, если сумма повышений температуры у трех кроликов меньше или равна 1,4оС. Если эта сумма превышает 2,2оС, то воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают пирогенными. В случае, когда сумма повышения температуры у 3 кроликов находится в пределах от 1,5 до 2,2оС, испытание повторяют дополнительно на 5 кроликах. В этом случае воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают непирогенными, если сумма повышений температуры у всех 8 кроликов не превышает 3,70С. Если же эта сумма равна 3,80С или больше, воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают пирогенными.

**Определение бактериальных эндотоксинов**

Для определения пирогенности воды и растворов для инъекций применяют тест на определение эндотоксинов (лимулус-тест или лал-тест). В основе этого теста лежит способность лизата амебоцитов (клеток крови) мечехвоста специфически реагировать с эндотоксинами (липосахаридами) грамотрицательных бактерий. В результате реакции между эндотоксином и лизатом происходит помутнение прозрачной смеси или образование твердого геля, что и служит подтверждением присутствия эндотоксина. Реакция проходит за 30-60 мин. Чувствительность реакции во много раз превышает чувствительность фармакопейного теста на кроликах. Сырьем для получения лал-реагента служит кровь мечехвостов – морских животных, обитающих у берегов Северной Америки, Японии, Китая, Вьетнама, Индии. Лал-реактив получают по следующей схеме: сбор крови в раствор антикоагулянта → отделение амебоцитов от плазмы центрифугированием → отмывание амебоцитов → лизирование амебоцитов → очистка лизата → повышение чувствительности лизата → сублимационная сушка. Перед использованием сублимационно высушенный лизат растворяют в апирогенной воде.

Реакция лизата амебоцитов с эндотоксинами была открыта в США в 1964 г. Первые исследования были проведены на мечехвостах вида Limulus Polyphemus. Лизат, полученный из их крови Limulus Amebocyte Lisate – сокращенно – ЛАЛ-реактив, а сама реакция – ЛАЛ-тест.

Промышленный выпуск ЛАЛ-реактива начался в США в конце 70-х годов XX столетия. В настоящее время в США 10 фирм-производителей выпускают реактив, кроме того, есть производители в Китае и Японии. Выпускаемые препараты отличаются чувствительностью (самый высокочувствительный способен определять 0,01 э.ед./л.), назначением (для определения в фармацевтических препаратах, крови, фильтрах и др.), методикой выполнения анализа (гель-тромб тест, турбидиметрический метод). Срок годности ЛАЛ-реактивов составляет от 2 до 5 лет.

Впервые официально ЛАЛ-тест признан в 1980 г в США. В Федеральном регистре было опубликовано руководство по его применению для контроля медицинских и ветеринарных препаратов. В 1980 г ЛАЛ-тест был включен в XX издание фармакопеи США.

Применение ЛАЛ-теста в медицине и фармации имеет несколько направлений:

1. Применение в клинической практике для диагностики заболеваний, вызванных грамотрицательными микроорганизмами.
2. Применение в фармации для постадийного контроля и оценки качества готового продукта.

Так как приготовление инъекционных средств должно проводиться максимально быстро, ЛАЛ-тест сегодня – единственный реактив, который может быть использован для постадийного контроля растворов для инъекций на апирогенность. Наиболее рациональными точками контроля являются исходное сырье, вода для инъекций, фильтры, растворы перед стерилизующим фильтрованием, ампулы и флаконы. Следует отметить также эффективность ЛАЛ-реактивов для установления режимов работы технологического оборудования – мойки ампул, флаконов, термической депирогенизации и др.

Применение ЛАЛ-теста для постадийного контроля инъекционных растворов позволяет повысить их качество и снизить стоимость затрат. Применение ЛАЛ-теста позволило фирме «Берингер Мангейм» (Германия) сэкономить 1100 кроликов, ликвидировать 280 мест их содержания, в 2 раза уменьшить затраты на питание. На фирме «Хаус Хекст» (Германия) экономия составила 500 мест и 1000 животных.

Лал-тест используется прежде всего для определения содержания эндотоксинов в радиофармацевтических средствах, в тех средствах, которые невозможно оценить на кроликах – седативных, наркотических, а также в лекарственных средствах, не вводимых внутривенно.

В большинстве случаев ЛАЛ-тест, даже если он и включен в Фармакопею, не заменяет тест на кроликах, а является самостоятельным. Это связано с тем, что не всегда прослеживается четкая корреляция между ЛАЛ-тестом и определением апирогенности на кроликах. Определенно установлено следующее: содержание эндотоксина < 5 э.ед./л дает у кроликов отрицательную реакцию на пирогенность, а > 50 э.ед./л – положительную.

Определение бактериальных эндотоксинов в инъекционных лекарственных средствах проводят в соответствии требованиями ГФ .

**РАСТВОРИТЕЛИ ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ**

**Вода для инъекций** - Аqua pro inectionibus, ГФ . Вода для инъекций должна отвечать требованиям, предъявляемым к воде очищенной и, кроме того, быть апирогенной.

Пирогенные вещества нелетучи и не перегоняются с водяным паром. Однако при интенсивном кипении пар может захватывать капельки жидкости с растворенным в ней пирогенными веществами. Во избежание попадания капель воды в дистиллят в современных аквадистилляторах предусмотрены специальные брызгоулавливающие устройства - сепараторы. Сепараторы бывают центробежные, пленочные, объемные, комбинированные. В центробежных аппаратах создается вращательное движение сепарируемого пара. Под действием ускорения частицы влаги выделяются из потока пара. Пленочные сепараторы состоят из набора пластинок различного профиля, через зазоры которых проходит пар. В объемных сепараторах капли воды выпадают из потока пара под действием сил тяжести. В комбинированных сепараторах используется соединение нескольких видов сепарации.

Используют аппараты АА-1, А-10, АЭВС- 60. Основные части аппаратов: камера испарения с нагревающим устройством, сепаратор, конденсатор, сборник. Для химической обработки воды с целью окисления органических и пирогенных веществ и связывания аммиака имеется дозирующее устройство для подачи растворов калия перманганата и алюмокалиевых квасцов с гидрофосфатом натрия. На 1 л кипящей воды добавляют 0,152 г калия перманганата, 0,228 г алюмокалиевых квасцов и 0,228 г натрия фосфата двузамещенного.

Получение воды для инъекций производится в асептических условиях в помещении водоподготовки. Категорически запрещается выполнять какие-либо работы, не связанные с перегонкой воды. В аптеке назначается лицо, ответственное за сбор и за хранение воды очищенной и воды для инъекций. Полученная вода для инъекций собирается в обработанные паром сборники, чаще всего в стеклянные баллоны. Если сборников несколько, они нумеруются. Сборники снабжаются пробкой с трубкой, в которую помещают стерильную вату. Вату меняют ежедневно. Вода для инъекций может подаваться на рабочее место фармацевта с помощью трубопровода.

Вода для инъекций должна использоваться свежеприготовленная. Хранится в аптеке при температуре от 5 до 25°С. Срок хранения 24 часа.

Для приготовления глазных капель и примочек, растворов для новорожденных детей, отдельных растворов для наружного прим используется вода очищенная.

## **Неводные растворители**

Кроме воды, для приготовления инъекционных растворов используют неводные растворители. Они обладают различной растворяющей способностью, антигидролизными, стабилизирующими, бактерицидными свойствами. С помощью неводных растворителей можно получить растворы пролонгированного действия, повысить стабильность лекарственных средств, получить растворы веществ, нерастворимых в воде. Наиболее широкое применение из неводных растворителей получили следующие.

**Жирные масла**. Используют только масла, полученные холодным прессованием. Кислотное число должно быть не более 2,5 (миндальное, персиковое). Жирные масла имеют ограниченное применение, т.к. обладают высокой вязкостью. Масляные инъекции болезненны, могут вызывать образование гранулем. Для уменьшения вязкости добавляют этиловый или этилгликолевый эфир. В основном применяют для внутримышечных и подкожных инъекций.

**Спирты** - этиловый, бензиловый, глицерин, пропиленгликоль - чаще используют как сорастворители.

**Мокроголы или полиэтиленоксиды**. Прекрасный растворитель сульфаниламидов, анестезина, камфоры, бензойной и салициловой кислот, фенобарбитала.

**Простые и сложные эфиры**.

Этилолеат - разрешается использовать как добавку к жирным маслам или вместо них.

Бензилбензоат - используется как сорастворитель с жирными маслами.

# **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

К инъекционным растворам предъявляются требования апирогенности (отсутствие бактериологических эндотоксинов), стерильности, отсутствия механических включений. Пирогены – это вещества липополисахаридной природы, при попадании в кровь вызывают повышение температуры, лихорадку и др.

Для выполнения требования апирогенности инъекционных растворов используют апирогенный растворитель (воду для инъекций), некоторые фармацевтические субстанции подвергают депирогенизации термическим методом (натрия хлорид), некоторые - дополнительной очистке в процессе производства (глюкоза, желатин, бензилпенициллина калиевая соль). Освободиться от пирогенных веществ можно также методом стерильной фильтрации через мембранные фильтры.

## **Тема № 2 СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ**

**ПЛАН ЛЕКЦИИ:**

1. **Гидролиз лекарственных средств и пути его предотвращения.**
2. **Гидролиз солей.Гидролиз органических соединений.**
3. **Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ.**

В процессе стерилизации инъекционных растворов и последующем хранении возможно разложение некоторых лекарственных веществ, что вызывает необходимость их стабилизации. Выбор стабилизатора определяется механизмом реакции, вызывающим разложение вещества. Можно выделить 2 основных пути деструкции веществ в водных растворах - гидролиз и окисление.

**ГИДРОЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**И ПУТИ ЕГО ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ**

Гидролиз – реакция ионного обмена между различными веществами и водой. В общем виде этот процесс можно представить уравнениями:

КА + Н2 О↔К+ + ОН- + НА (24.1)

КА + 2Н2 О↔ КОН+Н3О+ +А-  (24.2)

где КА - гидролизующееся вещество;

КОН и АН - продукты гидролиза.

Реакции гидролиза характерны для солей, эфиров, белков, углеводов, жиров. Важнейшим из них является гидролиз солей. Гидролизу подвергаются только те соли, которые образованы слабой кислотой и сильным основанием, сильной кислотой и слабым основанием, или обоими слабыми компонентами.

Степень гидролиза зависит от рН среды. Изменяя концентрацию ионов Н3О+ и ОН- в растворе, можно управлять гидролизом, направляя его в нужную сторону. Гидролиз усиливается при повышении температуры, при разбавлении раствора соли водой, если один из компонентов соли - сильный электролит. Если же оба компонента слабые, гидролиз от разведения не зависит.

Гидролиз солей можно свести к трем типам:

**ГИДРОЛИЗ СОЛЕЙ, ОБРАЗОВАННЫХ**

**СИЛЬНЫМ ОСНОВАНИЕМ И СЛАБОЙ КИСЛОТОЙ**

В водном растворе соль КА практически полностью диссоциирует на ионы. Диссоциируют на ионы Н3О+ и ОН- и молекулы воды. Взаимодействие К+ и ОН- не нарушает диссоциацию воды, так как это сильное основание, полностью диссоциирующее на ионы. Взаимодействие Н+ и А- приводит к образованию слабо диссоциирующей кислоты. Это способствует к уменьшению в растворе свободных ионов водорода и накоплению ионов ОН-. В результате рН раствора увеличивается:

КА + Н2О↔ К+ + ОН- + НА

Гидролиз усиливается в кислой среде. Для подавления гидролиза необходимо создать слабощелочную среду. Для этого используют 0,1 М раствор натрия гидроксида или раствор натрия гидрокарбоната.

Относятся соли:

## **натрия нитрит**- стабилизируют добавлением 2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида на 1 л раствора;

## **кофеин-бензоат натрия** - 4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида на 1 л раствора;

## **натрия тиосульфат -** добавляют для стабилизации раствора 20 г натрия гидрокарбоната на 1 л раствора;

## **натриевые соли барбитуровой кислоты** - 0,05 - 0,25 % раствор натрия гидроксида для гексенала; 5 - 6 % раствор натрия гидрокарбоната для тиопентала натрия.

**ГИДРОЛИЗ СОЛЕЙ, ОБРАЗОВАННЫХ**

**СЛАБЫМ ОСНОВАНИЕМ И СИЛЬНОЙ КИСЛОТОЙ**

В результате гидролиза такого типа солей в растворе образуется слабо диссоциирующее основание. В растворе накапливаются свободные ионы Н+, что приводит к понижению рН:

КА+2Н20↔К0Н + Н30+ + А-

По такому типу протекает гидролиз солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований:

Alc∙HCl + Н20 ↔ Alc↓ + 0H+3 + Cl‾

HCl + Н20 →0H+3 + Cl‾

Гидролиз усиливается даже при незначительном повышении рН, которое может повышаться за счет выщелачивания стекла. Чаще всего повышение рН сопровождается образованием осадка (стрихнин, папаверин, наркотин, омнопон). При значительном повышении рН (щелочное стекло) наблюдается выделение даже сильных оснований, например, новокаина. Основание всплывает в виде маслянистых капелек на поверхности раствора. Иногда процесс гидролиза протекает без видимых внешних проявлений, хотя вещество гидролизуется, и фармакологическое действие изменяется. Например, основание эфедрина растворимо в воде, а морфин, апоморфин взаимодействуют со щелочью, образуя водорастворимые продукты.

Стабилизируют растворы таких солей сильной кислотой. Чаще всего берут 10 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной на 1 л раствора. Так стабилизируют растворы стрихнина нитрата, дибазола, дикаина. Для стабилизации растворов совкаина требуется 6 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной; 1-5% растворов морфина гидрохлорида - 10-20 мл раствора кислоты на 1 л раствора.

Так как в аптеке часто готовят объемы инъекционных растворов, значительно меньше 1 литра, для удобства отмеривания в аптеках готовят 0,01 М раствор HCl: 42 мл кислоты хлористоводородной разведенной (8,3 %) на 100 мл раствора. Приготовленный раствор стерилизуют при температуре 120оС 8 мин. Раствор можно использовать в течение 5 дней.

**ГИДРОЛИЗ СОЛЕЙ, ОБРАЗОВАННЫХ**

**СЛАБЫМ ОСНОВАНИЕМ И СЛАБОЙ КИСЛОТОЙ**

## В этом случае в результате гидролиза образуются мало диссоциирующие кислота и основание. Гидролиз протекает более полно, реакция среды близка к нейтральной.

КА + Н2О↔ = КОН + НА

Предотвратить такой тип гидролиза можно добавлением ПАВ. В фармации такой вид гидролиза встречается редко.

**ГИДРОЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

**Гидролиз сложных эфиров**

Может протекать и в кислой, и в щелочной среде. Кислотный гидролиз обратим, щелочной - необратим.

R─C ─ 0R1 +H0H↔ R─C─Н + H0R1

║ ║

О О

Примером щелочного гидролиза может служить гидролиз новокаина в нейтральной или слабощелочной среде с образованием диэтиламиноэтанола и парааминобензойной кислота; спазмолитина - с образованием диэтиламиноэтанола и дифенилуксусной кислоты

Новокаин – это соль, образованная слабым основанием и сильной кислотой. В щелочной среде идет гидролиз соли. В результате основание новокаина всплывает в виде маслянистой жидкости. Кроме того, реакционной становится первичная ароматическая аминогруппа. В щелочной среде идет гидролиз сложного эфира. Для подавления гидролиза сложных эфиров добавляют сильную кислоту.

Стабилизируют: 0,25%, 0,5%, 1% и 2% растворы добавлением 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной до pH 3,8-4,5 (3, 4, 9 и 12 мл на 1 литр раствора новокаина соответственно). Для стабилизации растворов новокаина более высокой концентрации недостаточно только кислоты хлористоводородной. Более заметным становится окисление первичной ароматической аминогруппы. Поэтому 2, 5, и 10% растворы новокаина стабилизируют добавлением 4, 6, 8 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной соответственно и 0,5 г натрия тиосульфата на 1 л раствора, независимо от концентрации раствора новокаина.

Гидролизу подвергаются также многие сердечные гликозиды. Он протекает под действием ферментов и кислот и приводит к образованию сахарной части и агликона - менее активного, чем гликозид. Например, К-строфантин при кислотном гидролизе образует агликон строфантидин и сахаристую часть, состоящую из цимарозы и 2 молекул глюкозы. Стабилизируют буферными растворами.

**СТАБИЛИЗАЦИЯ РАСТВОРОВ**

**ЛЕГКООКИСЛЯЮЩИХСЯ ВЕЩЕСТВ**

К легко окисляющимся относятся вещества, содержащие в своей молекуле карбонильные, фенольные, спиртовые, аминогруппы с подвижными атомами водорода. В присутствии кислорода, особенно при тепловой стерилизации, в результате окисления образуются токсичные или фармакологически неактивные продукты.

Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ основана на знании механизма их окисления, в частности, перекисной теории А. Н. Баха и И.О. Энглера и теории цепных реакций Н.Н.Семенова. Окисление развивается путем взаимодействия молекул исходных веществ со свободными радикалами, которые образуются под влиянием инициирующих факторов - света, температуры, примесей. Свободный радикал начинает цепь окислительных превращений, в результате которых образуется первичный промежуточный продукт - гидропероксид и новый свободный радикал. Гидропероксид в свою очередь распадается с образованием свободных радикалов, что приводит к зарождению новых цепных реакций.

Упрощенно процесс окисления можно представить следующим образом:

γ О2

RH → R· → RОО· → RООH + R·

↓

RО∙+ ОH∙ + RH → H2О+ R·

+

RH → RОH + R∙

где RH - окисляемое вещество;

R∙- алкильный радикал;

RОО∙- пероксидный радикал;

RООH - гидропероксид.

Исходя из представленной схемы, процесс окисления можно замедлить следующими способами:

а) ввести вещество, быстро реагирующее с алкильными радикалами. В результате в пероксидные радикалы RОО∙ будут превращаться не все, а только часть алкильных радикалов R∙ . К ингибиторам этой группы относятся хиноны, нитроксильные радикалы, нитросоединения, молекулярный йод, некоторые ароматические многоядерные углеводороды (антрацен). Они обрывают цепь окисления до ее разветвления. Однако кислород очень быстро реагирует с алкильными радикалами, поэтому такие ингибиторы малоэффективны. Эффективность повышается в отсутствие кислорода.

б) второй путь стабилизации - ввести вещества, реагирующие с пероксидными радикалами:

RОО∙ + InH→ RООH + In

К этой группе относятся эффективные, используемые на практике фенолы, нафтолы, ароматические амины, аминофенолы.

в) третий путь стабилизации - ввести вещества, разрушающие гидропероксиды с образованием молекулярных продуктов. Ингибиторы этой группы не могут остановить цепной процесс окисления, но, снижая скорость разветвления цепей, замедляют окислительный процесс. Относятся: натрия сульфит, натрия метабисульфит, натрия бисульфит, ронгалит, унитиол.

Особую группу веществ, замедляющих процессы окисления, составляют комплексообразователи. Они связывают ионы железа, хрома и другие ионы с переменной валентностью. Катионы перечисленных металлов, находясь в растворе даже в ничтожных количествах, вызывают распад гидропероксидов на радикалы. Попадают в раствор из стекла или могут присутствовать в препарате в качестве производственной примеси.

Для связывания ионов тяжелых металлов применяют натрияэдетат, этилендиаминтетрауксусную кислоту, тетацин кальция.

Возможность окисления лекарственных средств уменьшается при снижении концентрации кислорода. Для удаления кислорода раствор необходимо кипятить, что уменьшает содержание кислорода с 9 мг/л до 1,4 мг/л. После насыщения раствора углекислотой содержание кислорода снижается до 0,2 мг/л.

## К легкоокисляющимся веществам относятся: растворы адреналина, норадреналина, этилморфина гидрохлорида - стабилизируют добавлением на 1 л раствора 2 г сульфита натрия или 1 г метабисульфита натрия.

Растворы кислоты аскорбиновой стабилизируют добавлением 2 г/л сульфита натрия или 1 г/л метабисульфита натрия

Для стабилизации растворов новокаинамида добавляют 5 г/л натрия метабисульфита, растворов стрептоцида растворимого - 2 г/л натрия сульфита, растворов натрия парааминосалицилата – 5 г/л ронгалита

Комплексообразователи используют: натрияэдетат - для стабилизации растворов рибофлавин-мононуклеотида, салюзида растворимого; тетацин кальция – для стабилизации раствора билигноста.

**Стабилизация растворов глюкозы**

Основным фактором, определяющим устойчивость глюкозы в растворе, является рН среды. При рН 1,0-3,0 в растворах глюкозы образуется альдегид оксиметилфурфурол, окрашивающий раствор в желтый цвет. При рН 3,0-5,0 реакция разложения замедляется, а при рН выше 5,0 разложение до оксиметилфурфурола снова усиливается. Повышение рН способствует разложению глюкозы до различных продуктов - уксусной, молочной, муравьиной, глюконовой кислот. Оптимальное значение рН 3,0-4,0. Для стабилизации растворов используют стабилизатор Вейбеля:

натрия хлорида - 5,2 г;

кислоты хлористоводородной разведенной - 4,4 мл;

воды до 1 л.

Этого стабилизатора берут 5 % от объема независимо от концентрации раствора глюкозы.

Кислота хлористоводородная создает оптимальное рН среды. Механизм стабилизирующего действия натрия хлорида следующий. В твердом состоянии глюкоза находится в циклической форме. В растворе происходит частичное раскрытие колец с образованием альдегидных групп. Между циклической и ациклической формами устанавливается динамическое равновесие. Как известно, альдегидная форма более реакционноспособная. Натрия хлорид образует по месту альдегидной группы комплексное соединение, тем самым блокируя ее от окисления. Кроме того, он способствует превращению ациклической альдегидной группы в более устойчивую циклическую.

При приготовлении инъекционных растворов глюкозы ее берут больше, с влаги. Прописанное в рецепте количество глюкозы рассчитывают по формуле 25.3:

### 100

#### х = а . --------

##### 100-в

где х – количество глюкозы, которое необходимо взять для приготовления раствора глюкозы;

а – количество глюкозы, прописанное в рецепте;

в – влажность глюкозы.

###### **Стабилизация растворов кислоты аскорбиновой**

Растворы кислоты аскорбиновой готовят 5%-ной концентрации. В своей молекуле аскорбиновая кислота имеет ендиольную группу с подвижными атомами водорода. Окисляясь, кислота аскорбиновая превращается в неактивную 2,3-дикетогулоновую кислоту. В кислых растворах при рН=1,0-3,0 кислота разлагается до альдегида фурфурола. При этом раствор окрашивается в желтый цвет.

Для стабилизации раствора в качестве антиоксиданта используют натрия сульфит безводный (2 г/л раствора) или натрия метабисульфит (1 г/л). Растворы кислоты аскорбиновой готовят с добавлением натрия гидрокарбоната в количестве 23,5 г/л раствора. Инъекции натрия аскорбината менее болезненны, чем чистой кислоты аскорбиновой.

**Стабилизация растворов апоморфина гидрохлорида**

Апоморфина гидрохлорид имеет в молекуле два фенольных гидроксила и является легкоокисляющимся веществом. На воздухе и на свету его раствор зеленеет. 1%-ный раствор апоморфина гидрохлорида готовится по следующей прописи:

Rp.: Apomorphini hydrochloridi 10,0

*Analgini 0,5*

*Cysteini 0,2*

*Sol. Acidi hydrochlorici 0,1 M 40 ml*

*Aquae pro injectionibus ad 1000 ml*

*Sterilisetur!*

Для стабилизации раствора апоморфина гидрохлорида применяется комплексный стабилизатор. Анальгин обрывает цепи окисления путем связывания пероксидных радикалов. Цистеин разрушает гидропероксиды. Для связывания ионов гидроксила и предотвращения их каталитического действия применяют кислоту хлористоводородную.

Растворы во флаконах объемом 100 мл стерилизуют в паровом стерилизаторе. Давление 1,1 кгс/см2, температура 120оС, время стерилизационной выдержки 8 минут. Хранят при комнатной температуре в защищенном от света месте. Срок хранения 1 месяц. При укупоривании «Под обвязку» срок хранения 2 суток.

В заводских условиях запайку ампул с растворами апоморфина гидрохлорида производят в токе инертного газа. Растворы устойчивы в течение нескольких лет.

**Стабилизация растворов лекарственных средств,**

**производных фенотиазина**

Есть особенности приготовления растворов **аминазина** и **дипразина.** Эти вещества обладают местным раздражающим действием и вызывают дерматиты. Поэтому работа с ними должна производиться под тягой, в резиновых перчатках и марлевых повязках. Раствор для анализа необходимо забирать в пипетку с помощью груши. После работы с этими веществами руки необходимо мыть без мыла только холодной водой, лучше всего подкисленной.

Водные растворы аминазина и дипразина легко окисляются даже при кратковременном воздействии света. Образуются продукты разложения красного цвета. Поэтому для получения стабильного раствора этих веществ на 1 л раствора добавляют:

1 г натрия сульфита безводного;

1 г натрия метабисульфита;

2 г кислоты аскорбиновой;

6 г натрия хлорида.

В данной прописи аскорбиновая кислота выполняет роль фармацевтических субстанций, а антиоксиданта. Окисляясь быстрее, чем аминазин, она предохраняет его от разложения. Натрия хлорид добавляют с целью изотонирования раствора.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

При приготовлении инъекционных растворов стабилизации подлежат следующие группы лекарственных средств соли, образованные сильным основанием и слабой кислотой – стабилизируют добавлением натрия гидроксида или натрия гидрокарбоната; соли, образованные слабым основанием и сильной кислотой – стабилизируют добавлением кислоты хлористоводородной; легкоокисляющиеся вещества – стабилизируют добавлением антиоксидантов прямого и косвенного действия.