

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии**

Жукова О.В., Малыгина Д.С., Воробьева О.А.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ. ОСОБЕННОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

Учебное пособие

Нижний Новгород  
Издательство ПИМУ, 2020

УДК

ББК

Ф-

Авторы: Жукова О.В., к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии; Малыгина Д.С., к.фарм.н. доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии; Воробьева О.А., к.фарм.н. доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии

*Рецензенты:*

Мартинсон Екатерина Александровна — заведующий кафедрой биотехнологии ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», к.т.н., доцент

Гордецов Александр Сергеевич - заведующий кафедрой общей химии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, д.х.н., профессор

Ф- Лекарственные формы для парентерального применения. Особенности изготовления / Жукова О.В., Малыгина Д.С., Воробьева О.А. – Нижний Новгород: Изд-во «ПИМУ», 2020. – 96 с.

Методические указания к практическим занятиям по фармацевтической технологии, составлено для студентов фармацевтического факультета в соответствии ФГОС ВО по направлению подготовки 33.05.01 «Фармация» и рабочей программой по фармацевтической технологии. В предлагаемом пособии в краткой форме изложен материал, включающий процедуру изготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм.

Для более успешного освоения материала, пособие содержит вопросы и тестовые задания для самостоятельной работы.

Утверждено и рекомендовано к изданию цикловой методической комиссией по фармацевтическим дисциплинам (протокол № \_ от « » \_\_\_\_\_ 2020 г.) и центральным методическим советом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № \_ от « » \_\_\_\_\_ 2020 г.)

© ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава  
России, 2020

ISBN

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА. КЛАССИФИКАЦИЯ.....</b>	<b>5</b>
<b>1. РАСТВОРЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИЙ.....</b>	<b>7</b>
1.1. Примеры прописей растворов для инъекций и инфузий .....	19
1.2. Общие правила изготовления растворов для инъекций и инфузий.....	19
1.3. Особенности технологии растворов для инъекций и инфузий ...	22
1.4. Алгоритм расчетов при изготовлении растворов для инъекций и инфузий .....	24
1.5. Технологические стадии изготовления растворов для инъекций и инфузий.....	25
1.6. Упаковка и оформление к отпуску .....	28
<b>АСЕПТИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ.....</b>	<b>30</b>
<b>ИНФУЗИОННЫЕ РАСТВОРЫ.....</b>	<b>31</b>
Методические рекомендации к практической работе «Изготовление парентеральных лекарственных форм».....	42
Вопросы для контроля знаний.....	58
Ситуационные задачи.....	60
Тестовые задания для самоконтроля знаний и умений.....	64
Рекомендуемая литература.....	74
Список нормативных документов.....	74
Приложение 1. Общая фармакопейная статья ГФ XIV «Парентеральные лекарственные формы».....	75
Приложение 2. Изотонические эквиваленты лекарственных веществ по натрия хлориду.....	85
Приложение 3. Требования к режимам стерилизации лекарственных препаратов.....	87

## **Список условных сокращений**

ГФ – Государственная фармакопея

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

НДО – норма допустимого отклонения

НПА – нормативно-правовой акт

ОФС – общая фармакопейная статья

ППК – паспорт письменного контроля

## **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА. КЛАССИФИКАЦИЯ**

Согласно ГФ XIV, ОФС.1.4.1.0007.15, лекарственные формы для парентерального применения представляют собой стерильные жидкие, мягкие или твёрдые лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантации (с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт).

Идея введения лекарственных средств через кожный покров принадлежит французскому врачу А. Фуркруа (1785г.), который с помощью скарификаторов делал на коже насечки и в полученные ранки втирал лекарственные вещества. Впервые подкожное впрыскивание лекарственных растворов было осуществлено в начале 1851г. русским врачом Владикавказского военного госпиталя П. Лазаревым. Он использовал часть барометрической трубки с поршнем, на свободном конце которой укреплялся серебряный наконечник, вытянутый в иглу. В 1852г. чешский врач Правац предложил шприц современной конструкции.

Большая часть лекарственных форм для парентерального применения представлена инъекционными лекарственными формами.

Инъекционные лекарственные формы (от лат. *injection* - впрыскивание) – стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и сухие твердые лекарственные средства (порошки, пористые массы и таблетки), которые растворяют стерильной водой непосредственно перед введением в организм при помощи шприца с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек. Инъекционные растворы объемом 100 мл и более относятся к инфузионным (от лат. *infusio* - вливание).

Преимущества инъекционного способа введения:

- быстрота действия (иногда через несколько секунд);

- возможность введения лекарственных препаратов больному, находящемуся в бессознательном состоянии;
- 100% биодоступность, так как лекарственные средства вводятся, минуя желудочно-кишечный тракт, печень - органы, способные изменять и разрушать лекарственные средства, для которых невозможны другие способы введения (препараты инсулина, антибиотики, гормоны и др.);
- локализация действия лекарственных средств в зоне инъекции (например, анестезия местная, проводниковая, инфльтрационная);
- отсутствие ощущений, связанных с неприятным запахом и вкусом лекарственных препаратов.

Недостатки инъекционного способа введения:

- нарушаются защитные барьеры организма, возникает серьезная опасность внесения инфекции;
- возникает опасность эмболии вследствие попадания твердых частиц или пузырьков воздуха, возможен летальный исход;
- введение инфузионных растворов непосредственно в ткани может вызвать сдвиги осмотического давления, рН, возникает резкая боль, жжение, иногда лихорадочные явления;
- инъекционный способ введения требует высокой квалификации медицинского персонала, т.к. неумелое введение приводит к повреждению нервных окончаний, стенок кровеносных сосудов или другим опасным последствиям;
- высокая стоимость - всегда выше энтеральных лекарственных форм одного и того же наименования.

К лекарственным формам для парентерального применения относятся:

- инъекционные и инфузионные лекарственные формы (раствор для инъекций, эмульсия для инъекций, суспензия для инъекций, раствор для инфузий, эмульсия для инфузий);
- концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм;

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

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

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

В условиях аптечного производства изготавливают растворы для инъекций и инфузий.

## **1. РАСТВОРЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИЙ**

**Раствор для инъекций** – стерильные водные или неводные растворы действующего вещества (веществ) в соответствующем растворителе, предназначенный для инъекционного введения в определённые ткани или органы или в сосудистое русло.

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

Правила изготовления растворов для инъекций и инфузий регламентируются общей статьей Государственной Фармакопеи XIV издания (далее ГФ XIV) (приложение 1) и приказом МЗРФ №751н от 26.10.2015г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» (далее приказ МЗ РФ №751н от 26.10.2015г.).

Растворы для инъекций и инфузий изготавливаются в асептических

условиях массо-объемным методом на воде для инъекций.

В качестве водных растворителей, кроме воды для инъекций, можно использовать изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, раствор глюкозы 5 % и др., в качестве неводных растворителей – жирные растительные масла или другие органические растворители.

В составе комплексных растворителей могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, макрогол 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и др.

Растворители, используемые для получения лекарственных форм для парентерального применения, должны отвечать требованиям фармакопейных статей или нормативной документации по показателям «Бактериальные эндотоксины» или «Пирогенность».

При изготовлении лекарственных форм для парентерального применения необходимо строго соблюдать условия, обеспечивающие их качество. В соответствии с требованиями ГФ XIV и приказа МЗ РФ №751н от 26.10.2015г., основными показателями качества лекарственных форм для парентерального применения являются:

- стерильность;
- апирогенность;
- отсутствие механических включений;
- стабильность (противомикробная и химическая).

**Стерильность.** Под стерильностью понимают отсутствие жизнеспособных микроорганизмов и их спор. Стерильность лекарственных форм для парентерального применения обеспечивается *асептическими условиями* изготовления и различными *методами стерилизации*, которым подвергаются воздух помещений, вспомогательный материал, посуда, упаковочные средства, растворители, лекарственные средства (не все), изготовленные растворы.

*Асептические условия* – это определенные условия работы, позволяющие в максимальной степени предохранить лекарственные средства

от попадания в них микроорганизмов. Аптечные организации используют бактерицидные лампы для стерилизации воздуха, стен и оборудования в асептических и ассистентских комнатах. Источником ультрафиолетового излучения являются люминисцентные лампы различных марок.

Все растворы для инъекций изготавливаются в асептических условиях в асептическом блоке. Санитарные требования при изготовлении лекарственных средств в асептических условиях регламентируется приказом Минздрава РФ от 21.10.97 г №309 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».

Стерилизация лекарственных форм, приготовленных без соблюдения асептики, не освобождает их от погибших микроорганизмов и от выделенных ими токсинов.

*Стерилизация* – это валидируемый процесс, используемый при получении стерильных ЛФ для освобождения продукта, оборудования, вспомогательных веществ и упаковки от живых микроорганизмов и их спор.

Стерилизация может быть проведена одним из следующих методов или их комбинацией.

1. Термические методы:
  - насыщенным водяным паром под давлением (автоклавирование);
  - горячим воздухом (воздушная стерилизация).
2. Химические методы:
  - газами;
  - растворами антисептиков.
3. Стерилизация фильтрованием (через фильтры с требуемым размером пор).
4. Радиационный метод стерилизации.

В условиях аптеки основными являются *термические методы* стерилизации.

Метод стерилизации насыщенным паром под давлением основан на способности водяного пара вызывать набухание и коагуляцию клеточного

белка, что приводит к гибели вегетативных и споровых форм микроорганизмов.

Стерилизацию насыщенным паром под давлением осуществляют в паровых стерилизаторах (автоклавах) при температуре 120-122°C под давлением 120 кПа и при температуре 130-132°C под давлением 200кПа. Этот метод чаще всего применяют для водных растворов и других жидких лекарственных форм в герметично закупоренных, предварительно простерилизованных флаконах, ампулах или других видах упаковки. Стандартными условиями являются нагревание при температуре 120-122°C в течение 8-15 минут. Время стерилизации зависит от физико-химических свойств и объема продукта, а также используемого оборудования. Жиры и масла стерилизуют в течение 2 часов.

Стерилизацию насыщенным паром под давлением используют для изделий из стекла, фарфора, металла, перевязочных и вспомогательных материалов, санитарной технологической одежды, изделий из резины.

Для растворов, которые не выдерживают стерилизацию паром под давлением, может быть использован метод стерилизации в текучепаровых стерилизаторах при температуре 100°C, время стерилизационной выдержки 30-60 минут в зависимости от объема раствора. Метод не является фармакопейным, используется, если в НПА он указан как единственно возможный (например, для растворов натрия нитрита, натрия тиосульфата, платифиллина гидротартрата, скополамина гидробромида, стрихнина нитрата, совкаина и др.).

*Воздушный метод* стерилизации заключается в использовании горячего воздуха, который обеспечивает пирогенетическое разложение белка и гибель микроорганизмов.

Воздушный метод стерилизации осуществляется в специальном сухожаровом шкафу с принудительной циркуляцией стерильного воздуха или на другом оборудовании, специально предназначенном для этих целей.

Стандартными условиями являются нагревание при температуре не менее 160°C в течение не менее 2 часов.

Для стерилизации термостойких порошкообразных веществ или минеральных и растительных масел, жиров, ланолина, вазелина, воска и др. температуру и время стерилизации устанавливают в зависимости от массы образца.

Воздушную стерилизацию используют для изделий из стекла, металла, фарфора, установок для стерилизующего фильтрования.

Контроль параметров и эффективности термических методов стерилизации осуществляется с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов.

*Химические методы* стерилизации основаны на избирательной чувствительности микроорганизмов к различным химическим веществам.

*Газовая стерилизация* применяется только в случае, если не могут быть использованы другие методы. При этом способе стерилизации должно быть обеспечено проникновение газа и влаги в стерилизуемый продукт, а также последующая дегазация и удаление продуктов его разложения в стерилизуемом продукте до уровня, не вызывающего токсического эффекта при применении лекарственного средства.

Стерилизацию газом проводят в газовых стерилизаторах или микроанаэростатах (портативный аппарат), оборудованных системой подачи газа и постстерилизационной дегазации. В качестве газа обычно используют оксид этилена. В связи с его высокой пожароопасностью, допускается его смешивание с каким-либо инертным газом.

Оксид этилена может проявлять мутагенные свойства и токсичность, особенно при использовании материалов, содержащих ионы хлора. В связи с токсичностью оксида этилена и бромистого метила применение стерилизованных этими газами изделий допускается только после их дегазации, т. е. выдержки в вентилируемом помещении до допустимых остаточных количеств, указанных в нормативной документации.

Стерилизуемые изделия упаковывают в пакеты из полиэтиленовой пленки толщиной от 0,06 до 0,20 мм, пергаменты и др. Метод рекомендован для изделий из резины, полимерных материалов, стекла, металла.

Химическую *стерилизацию растворами* проводят с помощью растворов антисептиков (водорода пероксид и надкислоты). Эффективность стерилизации растворами антисептиков зависит от концентрации активного действующего вещества, времени стерилизации и температуры стерилизующего раствора.

Химическую стерилизацию растворами антисептиков проводят в закрытых емкостях из стекла, пластмассы или емкостях, покрытых неповрежденной эмалью, при полном погружении изделия в раствор на время стерилизации. После этого изделие промывают стерильной водой в асептических условиях.

Метод стерилизации растворами антисептиков применяют для изделий из полимерных материалов, резины, стекла, коррозионно-стойких металлов.

*Стерилизация фильтрованием* основана на освобождении объекта от микроорганизмов путем фильтрации. Некоторые действующие вещества и лекарственные препараты, которые не могут быть подвергнуты финишной стерилизации ни одним из описанных выше методов, могут быть простерилизованы с использованием мембранных фильтров. Такие продукты требуют соблюдения специальных мер предосторожности. Производственный процесс и производственная среда должны обеспечивать минимальный риск микробного загрязнения и требуют регулярного мониторинга. Оборудование, упаковка, укупорочные средства и, по возможности, ингредиенты следует подвергать соответствующей стерилизации. Рекомендуется проводить фильтрацию непосредственно перед наполнением упаковки. Операции, следующие за фильтрацией, проводят в асептических условиях.

Предварительную фильтрацию осуществляют через мембранные фильтры с размером пор не более 0,45 мкм. Затем растворы пропускают через мембранные фильтры с номинальным размером пор не более 0,22 мкм.

В связи с тем, что при проведении стерилизации фильтрованием существует больший потенциальный риск по сравнению с другими методами стерилизации, рекомендуется проводить предварительную фильтрацию через мембранные фильтры в тех случаях, когда низкий уровень микробной контаминации не может быть обеспечен другими средствами.

*Радиационный метод* стерилизации основан на бактерицидном действии ионизирующего излучения, действующего на ядро клетки. Источниками излучения могут служить изотопы кобальта и цезия.

Радиационный метод осуществляют путем облучения продукта ионизирующим излучением. Данный метод может быть использован для стерилизации лекарственного растительного сырья, лекарственных растительных препаратов, лекарственных средств растительного происхождения и др.

Преимуществом радиационной стерилизации является ее низкая химическая активность и легко контролируемая доза излучения, которая может быть точно измерена. Радиационная стерилизация проходит при минимальной температуре, однако могут быть ограничения при использовании некоторых типов стеклянной и пластиковой упаковки.

Для сохранения стерильности лекарственных форм для парентерального применения в период их использования, а также увеличения срока хранения в их состав включают специально подобранные консерванты, препятствующие росту и размножению микроорганизмов. В многодозовые лекарственные формы для парентерального применения консерванты добавляют независимо от способа стерилизации, за исключением тех случаев, когда само лекарственное средство обладает антимикробной активностью.

Лекарственные формы для парентерального применения при разовой

дозе, превышающей 15мл, за исключением специальных случаев, а также лекарственные формы для внутрисосудистых, внутрисердечных, внутриглазных инъекций или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, не должны содержать антимикробных консервантов.

**Апирогенность.** Под апирогенностью понимают отсутствие в инъекционных растворах продуктов метаболизма микроорганизмов, так называемых пирогенных веществ. Апирогенность достигается максимальным использованием асептики, а также применением апирогенной воды для инъекций и апирогенных лекарственных средств.

Освобождение воды от пирогенных веществ основано на нелетучести их с водяным паром и исключении заброса жидкой фазы в дистиллят.

Депирогенизация лекарственных средств проводится разными методами в зависимости от их свойств: длительным нагреванием термостабильных лекарственных средств при температуре 180-250°C, адсорбцией или ультрафильтрацией в растворах. Обязательна проверка тест-дозы на пирогенность для глюкозы, желатина, бензилпенициллина калиевой соли.

Испытание на пирогенность проводят в соответствии с ГФ XIII ОФС.1.2.4.0005.15 «Пирогенность», согласно которой испытание проводится биологическим методом на кроликах путем введения им в ушную вену исследуемого раствора. Контрольным показателем является повышение температуры тела кролика, которое должно укладываться в определенные пределы.

Адекватным фармакопейному методу считается ЛАЛ-тест, в основе которого лежит процесс физико-химического взаимодействия эндотоксинов с лизатом клеток (амебоцитов) крови некоторых видов крабов, в результате которого происходит образование геля. Гель обнаруживается по увеличению вязкости смеси.

Апирогенность обеспечивается так же асептическими условиями изготовления.

**Отсутствие механических включений.** Для лекарственных форм для парентерального применения, которые представляют собой водные растворы лекарственных средств, этот показатель качества обеспечивается тщательным фильтрованием. Инъекционные и инфузионные растворы фильтруются с использованием разрешенных к применению фильтровальных материалов и установок. Используют лучшие сорта фильтровальной бумаги и длинноволокнистую вату, или стеклянные фильтры, мембранные фильтры. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стерильные флаконы, которые укупориваются стерильными пробками.

В лекарственных формах для парентерального применения определяется отсутствие механических включений до и после стерилизации на установке УК-2 на черном и белом фоне.

**Стабильность.** В процессе изготовления лекарственных форм для парентерального применения, при их тепловой стерилизации и дальнейшем хранении возможно разрушение многих лекарственных средств вследствие гидролиза, окисления и других деструктивных процессов. Многие лекарственные средства не безразличны к изменению рН, а оно возможно из-за щелочности стекла, особенно с повышением температуры. В таких случаях стабильность лекарственных форм для парентерального применения обеспечивается добавлением стабилизаторов – вспомогательных веществ, регулирующих рН среды, или антиоксидантов. Выбор стабилизатора зависит от свойств лекарственных средств. Стабильность достигается также строгим соблюдением условий асептики, подбором оптимальной температуры и времени стерилизации.

Условно лекарственные средства, требующие стабилизации делят на 3 группы:

- соли образованные сильными кислотами и слабыми основаниями;
- соли образованные сильными основаниями и слабыми кислотами;
- легкоокисляющиеся лекарственные средства.

*Соли образованные сильными кислотами и слабыми основаниями.* К этой группе относятся многие соли алкалоидов (атропина сульфат, морфина гидрохлорид, стрихнина нитрат, скополамина гидробромид и др.), соли синтетических органических азотистых оснований (новокаин, дикаин, дибазол, совкаин и др.).

Водные растворы этих солей при нагревании (тепловой стерилизации) подвергаются гидролизу с образованием кислой реакции среды. Для подавления гидролиза применяется стабилизатор 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты. При этом рН стабилизируемых растворов смещается в кислую сторону (до рН=3). Объем и концентрация раствора хлористоводородной кислоты могут варьировать в зависимости от свойств лекарственных средств (табл. 1).

Растворы новокаина 5% для спинномозговой анестезии готовят асептически без тепловой стерилизации, без стабилизатора, т.к. при подкислении происходит падение анестезирующей способности, поэтому предварительно стерилизуют порошок новокаина воздушным методом, при температуре 120°C в течение 2 часов. Раствор готовят на стерильной воде с последующей микрофильтрацией раствора.

**Таблица 1. Стабилизация растворов солей, образованных сильной кислотой и слабым основанием**

<b>Наименование раствора</b>	<b>Количество 0,1М раствора хлористоводородной кислоты на 1000мл раствора</b>
Раствор атропина сульфата Раствор морфина гидрохлорида Раствор дибазола Раствор стрихнина нитрата и др.	10 мл
Раствор лобелина гидрохлорида	15 мл
Раствор скополамина гидробромида	20 мл
Раствор совкаина	6 мл
Раствор новокаина 0,25%	3 мл
Раствор новокаина 0,5%	4 мл

Раствор новокаина 1%	9 мл
Раствор новокаина 2%	12 мл

*Соли образованные сильными основаниями и слабыми кислотами.*  
Водные растворы этих солей при нагревании (тепловой стерилизации) подвергаются гидролизу с образованием щелочной реакции среды. Для подавления гидролиза вводят избыток гидроксид-ионов, путем добавления 0,1 М раствора натрия гидроксида или натрия гидрокарбоната (табл. 2).

**Таблица 2.** Стабилизация растворов солей, образованных слабой кислотой и сильным основанием

<b>Наименование раствора</b>	<b>Количество стабилизатора на 1000мл раствора</b>
Раствор натрия нитрита	2 мл 0,1М NaOH
Раствор кофеина-бензоата натрия	4 мл 0,1М NaOH
Раствор натрия тиосульфата	20,0 натрия гидрокарбоната

*Легкоокисляющиеся лекарственные средства.* К легкоокисляющимся лекарственным средствам следует отнести: глюкозу, аскорбиновую кислоту, натрия салицилат, стрептоцид растворимый, адреналина гидрохлорид, викасол, этилморфина гидрохлорид и др.

Для стабилизации растворов лекарственных средств этой группы используются антиоксиданты – вещества, прерывающие радикальный процесс окисления. В качестве антиоксидантов предложены производные фенола, ароматические амины, производные серы низкой валентности, токоферолы. Антиоксиданты делятся на 2 группы:

- прямые (восстановители) - эти вещества окисляются легче, чем лекарственные средства, тем самым защищают их от окисления. К ним относятся натрия сульфит, натрия метабисульфит, унитиол, тиомочевина, ронголит и др.;
- непрямые (косвенные, отрицательные катализаторы) – вещества, образующие комплексные соединения с катионами тяжелых металлов

(железа, меди, хрома), которые катализируют процессы окисления на стадии распада гидропероксида. Катионы тяжелых металлов попадают в растворы лекарственных средств из воды, стекла или самого лекарственного средства, в котором они присутствуют как производственная примесь. К косвенным антиоксидантам относятся трилон Б, тетацин-натрий др.

Скорость окислительно-восстановительной реакции зависит также от рН-раствора, т.е. наличия ионов гидроксидов, которые оказывают не каталитическое действие. Поэтому для замедления процессов окисления вводят кислоту или буферные растворы.

Для уменьшения концентрации кислорода в растворителе и над раствором воду для инъекций насыщают углекислотой, а процесс производства проводят в среде инертного газа.

Растворы ряда лекарственных средств не могут приобрести необходимую стойкость при использовании какой-либо одной формы защиты. Сочетание стабилизирующих факторов может быть различным (табл. 3). Комбинированную защиту используют для растворов глюкозы, аскорбиновой кислоты и др. Сведения о составах стабилизаторов и их количествах приведены в соответствующих НПА.

**Таблица 3. Стабилизация растворов легкоокисляющихся лекарственных средств**

<b>Наименование раствора</b>	<b>Количество стабилизатора на 1000мл раствора</b>
Раствор кислоты аскорбиновой 5% (10%)	2,0 натрия сульфита или 1,0 натрия метабисульфита, 23,85 (47,7) натрия гидрокарбоната
Раствор глюкозы	0,26 натрия хлорида, 5мл 0,1М раствора HCl или аптечного стабилизатора 50мл (состав: 5,2 натрия хлорида, 4,4мл раствора HCl 8,3% воды для инъекций до 1л )

К лекарственным средствам, не нуждающимся в стабилизации, следует отнести растворы натрия хлорида, калия хлорида, магния сульфата, кальция хлорида, папаверина гидрохлорида, эфедрина гидрохлорида, кодеина фосфата, димедрола, анальгина и др.

### 1.1. Примеры прописей растворов для инъекций и инфузий

В прописях рецептов на инъекционные и инфузионные растворы, изготавливаемые массо – объемным способом, концентрация лекарственных средств может быть обозначена в процентах (%) (рецепт 1,2):

*Rp.: Solutionis Acidi ascorbinici 5% - 10ml*

*Sterilisetur!*

*Da. Signa. Для внутримышечного введения. (рецепт 1)*

*Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9% - 200ml*

*Sterilisetur!*

*Da. Signa. Для внутривенного введения. (рецепт 2)*

### 1.2. Общие правила изготовления растворов для инъекций и инфузий

Главная технологическая задача при изготовлении растворов для инъекций и инфузий состоит в правильном выборе стабилизирующего компонента (если он необходим) и оптимальной технологии, которая должна обеспечивать реализацию всех требований, предъявляемых к растворам для инъекций и инфузий, и гарантировать их высокое качество (рис.1). Технология растворов для инъекций и инфузий должна обеспечивать максимально точную концентрацию прописанных лекарственных средств, чистоту и стерильность. Стабильность растворов для инъекций и инфузий должна гарантировать неизменность их состава при хранении в течение установленного срока годности.

## Изготовление растворов для инъекций и инфузий

### Подготовительный этап

Расчет лекарственных средств

### Основные технологические стадии

Растворение лекарственных средств и вспомогательных веществ в 50-80% объема растворителя

Доведение раствора до нужного объема в цилиндре

Контроль качества изготовленного раствора

Фильтрация раствора

Рисунок 1. Общий алгоритм изготовления растворов для инъекций и инфузий в условиях аптеки.

Технологический процесс изготовления растворов для инъекций и инфузий в условиях аптек складывается из подготовительной стадии и основных технологических стадий. На подготовительном этапе проводятся расчеты количества лекарственного средства и вспомогательных веществ, необходимого для изготовления раствора.

На следующем этапе изготавливают раствор, руководствуясь общими правилами изготовления жидких лекарственных форм, которые регламентируются приказом МЗРФ №751н от 26.10.2015г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными

предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Инъекционные и инфузионные растворы изготавливаются массовым методом, методом В первую очередь в подставку помещают 50-80% от прописанного объема воды для инъекций, затем последовательно растворяют лекарственные средства и вспомогательные вещества с учетом растворимости и возможного их взаимодействия.

В первую очередь в отмеренном объеме воды для инъекций растворяются наркотические, психотропные, сильнодействующие лекарственные средства; далее - остальные с учетом их растворимости.

Добавление в раствор жидких ингредиентов осуществляется по общим правилам согласно приказу МЗРФ №751н от 26.10.2015г.

*Rp.: Sol. Novocaini 2%-50ml*

*D.S. Для внутримышечного введения. (рецепт 3)*

Выписана жидкая лекарственная форма для парентерального применения – раствор для инъекций.

Общий объем лекарственной формы составляет 50мл. Новокаина по рецепту потребуется 1,0. Новокаин является солью синтетического азотистого основания. При стерилизации раствор новокаина подвергается гидролизу с образованием кислой реакции среды. Для подавления реакции гидролиза добавляют стабилизатор 0,1М раствор кислоты хлористоводородной из расчета 12мл на 1л 2% раствора новокаина. Следовательно, стабилизатора необходимо взять 0,6мл (12 капель). Воды для инъекций для изготовления раствора потребуется до 50мл.

Изготовленный раствор должен быть простерилизован в соответствии с требованиями приказа МЗРФ №751н от 26.10.2015г. Раствор новокаина 2% стерилизуют паровым методом при температуре 120<sup>0</sup>С, избыточном давлении 120 кПа в течение 8 минут.

ППК

Дата                      № требования

Больница №

Отделение

*Aquae per injectionis q.s.*

*Novocaini 4,0*

*Sol. Acidi hydrochlorici 0,1M – 0,6ml (gtts. XII)*

*Aquae per injectionis ad 50ml*

*V<sub>0</sub> = 50ml*

Изготовил:            (подпись)

Проверил:            (подпись)

### **1.3. Особенности технологии растворов для инъекций и инфузий**

Растворы для инъекций и инфузий изготавливают методом доведения или рассчитывают точный объем растворителя для изготовления. Изменение общего объема раствора для инъекций или инфузий при растворении порошкообразных лекарственных средств не учитывается, если оно укладывается в отклонения, допустимые в общем объеме жидких лекарственных форм при изготовлении массо-объемным методом.

С целью предупреждения несчастных случаев, необходимо при изготовлении растворов для инъекций и инфузий соблюдать ряд требований:

- запрещается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких инъекционных и инфузионных растворов, содержащих лекарственные средства с различными наименованиями или лекарственные средства одного наименования в разных концентрациях;
- запрещается изготавливать инъекционные и инфузионные растворы при отсутствии данных о химической совместимости входящих в них лекарственных средств, технологии и режиме стерилизации, а также

при отсутствии методов контроля качества, установленных фармакопейной статьей, общей фармакопейной статьей либо в случае ее отсутствия - документа в области контроля качества;

- интервал времени от начала изготовления инъекционного и инфузионного раствора до стерилизации не должен превышать 3-х часов;
- инъекционные и инфузионные растворы стерилизуются в соответствии с требованиями к режимам стерилизации, указанными в приказе МЗРФ №751н от 26.10.2015г. (приложение 3);
- не допускаются стерилизация растворов объемом более 1 литра и повторная стерилизация инъекционных и инфузионных растворов. Процесс стерилизации должен обеспечивать эффективность стерилизации всего объема загрузки.

Режимы стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных инъекционных и инфузионных растворов, а также вспомогательных материалов и посуды регистрируются в журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов.

В журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов указываются следующие сведения:

- а) дата и порядковый номер проведения стерилизации;
- б) номер рецепта или требования;
- в) наименование материала, подлежащего стерилизации;
- г) количество исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов;
- д) условия стерилизации (температура, время);
- е) термотест;

ж) подпись лица, проводившего стерилизацию материалов.

Журнал регистрации режима стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя аптечной организации (индивидуального предпринимателя) и печатью (при наличии печати).

Инъекционные и инфузионные растворы лекарственных средств, требующих защиты от воздействия повышенной температуры, стерилизуются фильтрованием в ламинарном потоке воздуха с помощью мембранных фильтров с номинальным размером пор не более 0,22 мкм и глубинных фильтров с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов. Непосредственно перед наполнением флакона рекомендуется повторная фильтрация раствора через дополнительный удерживающий микроорганизмы стерилизующий фильтр. Окончательную стерилизующую фильтрацию раствора следует проводить непосредственно около места наполнения. Следует использовать фильтры с минимальным отделением волокон.

В прописях растворов для инъекций и инфузий может быть выписана глюкоза, которую следует брать с учетом содержания в ней влаги. Расчет производят по формуле:

$$\text{М вл. глюкозы} = \frac{a \times 100}{100 - b}$$

$a$  – масса безводной глюкозы, требуемая для изготовления раствора, г;

$b$  – содержание влаги в глюкозе, %.

#### **1.4. Алгоритм расчетов при изготовлении растворов для инъекций и инфузий**

1. Определить общий объем лекарственной формы.
2. Рассчитать массу выписанных лекарственных средств.
3. Если выписан изотонический раствор, проверить изотоничность раствора, при необходимости рассчитать изотонирующий компонент.

4. Рассчитать массу или объем вспомогательных веществ (стабилизаторов).

### **1.5. Алгоритм изготовления растворов для инъекций и инфузий**

*Изготовление раствора.* При изготовлении растворов для инъекций и инфузий лекарственные средства растворяют в стерильной емкости в воде для инъекций, при необходимости добавляют вспомогательные вещества. На изготовленный раствор фармацевт немедленно составляет ППК. Если раствор для инъекций был изготовлен по индивидуальному рецепту, то на обороте необходимо указать количество изотонирующих и стабилизирующих веществ. ППК с рецептом и небольшим количеством раствора фармацевт передает провизору-аналитику.

*Контроль качества.* Растворы для инъекций и инфузий подвергаются обязательным видам внутриаптечного контроля: письменному, органолептическому, физическому, полному химическому и контролю при отпуске.

Оценка качества инъекционных и инфузионных растворов до стерилизации проводится по внешнему виду, значению рН, подлинности и количественному содержанию лекарственных средств, содержанию изотонирующих и стабилизирующих веществ.

Оценка качества инъекционных и инфузионных растворов после стерилизации проводится по внешнему виду, отсутствию механических включений, проверке номинального объема при розливе во флаконы, значению рН, подлинности и количественному содержанию лекарственных средств, отклонению от номинального объема, фиксированности укупорки, стерильности, пирогенности или содержанию бактериальных эндотоксинов.

При несоответствии одному из перечисленных требований растворы являются недоброкачественными.

*Фильтрация.* После положительного результата анализа раствор фильтруют. Если концентрация раствора меньше 2%, фильтр промывают

раствором, т.е. первую порцию фильтрата возвращают обратно на фильтр. Если концентрация раствора 2% и более, фильтр промывают неучтенным количеством воды для инъекций. После фильтрования раствор укупоривают резиновой пробкой.

*Первичный контроль.* До стерилизации растворы для инъекций и инфузий проверяют на отсутствие механических включений. Контроль проводят на установке УК-2 на черном и белом фоне. Растворы, содержащие механические включения перефильтровывают до чистоты раствора.

*Стерилизация.* Осуществляется методом, указанным в приказе МЗРФ №751н от 26.10.15г. и ГФ XIV. Флаконы с раствором укупоривают алюминиевыми колпачками под обкатку и маркируются путем надписи на колпачке с указанием наименования раствора и концентрации или с использованием металлических жетонов.

*Вторичный контроль.* После стерилизации растворы снова проверяют на отсутствие механических включений. Одновременно должны проверяться: объем раствора во флаконе, цветность, прозрачность, качество укупорки (колпачок под обкатку не должен прокручиваться и раствор не должен выливаться при опрокидывании флакона).

*Регистрация результатов стерилизации.* При изготовлении лекарственных препаратов для инъекций и инфузий все стадии изготовления регистрируются в журнале регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления лекарственных препаратов для инъекций и инфузий.

В журнале регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления растворов для инъекций и инфузий указываются следующие сведения:

- а) дата и порядковый номер проведения контроля;
- б) номер рецепта или требования;
- в) наименование и взятое количество исходных средств (в том числе воды);
- г) наименование и объем изготовленного раствора;
- д) подпись лица, изготовившего раствор;

- е) фильтрование и фасовка (розлив) (указывается объем в миллилитрах и количество бутылок (флаконов));
- ж) подпись лица, расфасовавшего раствор;
- з) подпись лица, проводившего первичный контроль раствора на механические включения;
- и) стерилизация (указывается температура, время «от» и «до», термотест, подпись лица, проводившего стерилизацию раствора на механические включения);
- к) подпись лица, проводившего вторичный контроль раствора на механические включения;
- л) номера анализов до и после стерилизации (указываются через дробь);
- м) количество емкостей готовой продукции, поступившей для отпуска;
- н) подпись лица, допустившего изготовленные лекарственные препараты к отпуску (допуск изготовленных растворов для инъекций и инфузий к отпуску осуществляет ответственное лицо, назначенное руководителем аптечной организации, или индивидуальный предприниматель, имеющий лицензию на фармацевтическую деятельность).

Журнал регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления растворов для инъекций и инфузий должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя аптечной организации (индивидуального предпринимателя) и печатью (при наличии печати).

*Оформление.* Растворы для инъекций и инфузий оформляют согласно приказу МЗРФ №751н от 26.10.2015г.

Срок хранения отдельных инъекционных растворов регламентируется приказом МЗРФ №751н (приложение 3).

## **1.6. Упаковка и оформление к отпуску растворов для инъекций и инфузий**

Растворы для инъекций и инфузий отпускают в стерильных флаконах из нейтрального стекла на 50, 100, 250 и 500мл, укупоривают стерильными резиновыми пробками, обкатывают металлическими колпачками.

Растворы для инъекций оформляют основной этикеткой «Для инъекций» белого цвета с синей сигнальной полосой. На этикетке должна быть отпечатана предупредительная надпись «Стерильно».

Предупредительные надписи, наклеиваемые на изготовленные растворы для инъекций и инфузий:

«Стерилизовано» или «Приготовлено асептически» (если раствор не подвергался стерилизации или после стерилизации лекарственные средства вводились асептически);

«Хранить в защищенном от света месте» - на синем фоне белый шрифт;

«Хранить в прохладном месте» - на голубом фоне белый шрифт;

«Обращаться с осторожностью» - на белом фоне красный шрифт;

«Сердечное» - на оранжевом фоне белый шрифт;

и др. в зависимости от свойств входящих ингредиентов.

На этикетках для оформления растворов для инъекций и инфузий, изготовленных для населения, должно быть указано:

- а) наименование аптечной организации, Ф.И.О. индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- б) местонахождение аптечной организации или место фармацевтической деятельности индивидуального предпринимателя;
- в) номер рецепта (присваивается в аптеке);
- г) Ф.И.О. пациента;
- д) наименование или состав лекарственного препарата;
- е) способ применения лекарственного препарата, вид лекарственной формы (для инъекций);
- ж) подробное описание способа применения (на этикетках лекарственных препаратов для инъекций и инфузий должно быть обязательно предусмотрено место для написания состава лекарственного препарата и указания способа его применения или введения);
- з) дата изготовления лекарственного препарата;

- и) срок годности лекарственного препарата («Годен до \_\_\_\_\_»);
- к) стоимость лекарственного препарата;

На всех этикетках для оформления растворов для инъекций и инфузий, изготовленных для медицинских организаций, должно быть указано:

- а) наименование медицинской организации и её структурное подразделение (при необходимости);
- б) наименование аптечной организации /Ф.И.О. индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- в) местонахождение аптечной организации / фармацевтической деятельности индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- г) Ф.И.О. пациента, для которого индивидуально изготовлен лекарственный препарат (при необходимости);
- д) способ применения лекарственного препарата , вид лекарственной формы (для инъекций);
- е) дата изготовления лекарственного препарата;
- ж) срок годности лекарственного препарата («Годен до \_\_\_\_\_»);
- з) подписи изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил \_\_\_\_\_, проверил \_\_\_\_\_, отпустил \_\_\_\_\_»);
- и) номер анализа проверки лекарственного препарата;
- к) состав лекарственного препарата (предусматривается место для указания состава).

Текст этикеток должен быть напечатан типографским способом на русском языке. Состав лекарственного препарата пишется от руки или наносится штампом. Наименования лекарственных препаратов, часто встречающихся в рецептуре, или изготавливаемых в виде внутриаптечной заготовки, могут быть напечатаны типографским способом.

## 2. АСЕПТИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Асептические растворы для инъекций – это растворы, которые изготавливают в асептических условиях на простерилизованной воде для инъекций или стерильном растворе без последующей стерилизации.

Асептическими условиями работы ограничиваются при изготовлении инъекционных растворов лекарственных средств, которые не выдерживают термическую стерилизацию, т.е. термолабильных.

К термолабильным лекарственным средствам относят:

- адреналина гидрохлорид;
- эуфиллин;
- апоморфина гидрохлорид;
- физостигмина салицилат;
- барбитал натрия и др.

Также асептически готовят растворы для инъекций таких лекарственных средств, которые сами оказывают бактерицидное действие и поэтому не нуждаются в стерилизации:

- аминазин;
- дипразин;
- гексаметилентетрамин.

При изготовлении растворов для инъекций и инфузий из термолабильных лекарственных средств, предварительно стерилизуют рассчитанный объем растворителя. Метод доведения при изготовлении данных растворов не используют. После стерилизации флакон с растворителем охлаждают, вскрывают в асептических условиях, растворяют термолабильное лекарственное средство и герметично укупоривают. Изготовленный раствор проверяют на чистоту, фильтруют в случае необходимости.

При изготовлении растворов эуфиллина следует помнить, что эуфиллин является двойной солью очень слабой кислоты (теофиллин) и слабого основания (этилендиамин). По этой причине инъекционные растворы

эуфиллина изготавливают на воде, лишенной углекислого газа. Воду кипятят непосредственно после дистилляции в течение 30 минут перед использованием. Флаконы применяются только из нейтрального стекла. При изготовлении инъекционного раствора эуфиллина 12%, термическая стерилизация не допускается. Раствор эуфиллина 2,4% можно простерилизовать текучепаровым методом.

Для изготовления инъекционных растворов гексаметилентетрамина должен применяться препарат, не содержащий солей аммония, параформа и аминов.

На все асептически изготовленные лекарственные формы наклеивается предупредительная надпись «Приготовлено асептически».

## **ИНФУЗИОННЫЕ РАСТВОРЫ**

Растворы для парентерального применения, вводимые объемом более 100мл, относят к инфузионным.

К инфузионным растворам предъявляют основные требования стерильности, стабильности, апиrogenности, отсутствия механических включений и специфические требования в соответствии со свойствами плазмы крови: изотоничность, изоионичность, изогидричность, изовязкость.

**Изотоничность.** Изотоническими называются растворы, у которых осмотическое давление равно осмотическому давлению плазмы крови. Кровяная плазма, лимфа, слезная жидкость и спинномозговая жидкости имеют постоянное осмотическое давление, поддерживаемое специальными осморегуляторами. Введение в кровяное русло большого количества инъекционных растворов с другим осмотическим давлением может привести к сдвигу осмотического равновесия, что является весьма опасным и сопровождается тяжелыми последствиями. В кровяное русло следует вводить растворы с осмотическим давлением, равным осмотическому давлению крови, слезной, спинномозговой жидкости, т.е. 7,4 – 7,7атм. (750 – 780 кПа).

Растворы с меньшим осмотическим давлением называются гипотоническими, а с большим – гипертоническими.

Изотоничность для инъекционных и инфузионных растворов является важным свойством, но это требование *не обязательное* и предъявляется не ко всем растворам. Растворы, которые отклоняются от осмотического давления плазмы крови, вызывают резко выраженное ощущение боли. При введении в кровяное русло гипертонического раствора, происходит плазмолиз. При введении гипотонических растворов, происходит гемолиз. Иногда с терапевтической целью вводят гипертонические и гипотонические растворы, но их применяют только в определенных концентрациях и в строго определенных количествах (например, 40% раствор глюкозы применяют при отеках).

Существует несколько способов расчета изотонической концентрации растворов:

- расчет, основанный на законе Вант-Гоффа;
- расчет, основанный на законе Рауля;
- расчет с использованием изотонических эквивалентов по натрия хлориду.

В аптечных условиях применяют расчеты с использованием изотонических эквивалентов по натрия хлориду (приложение 2). Метод является фармакопейным, отличается от остальных универсальностью и высокой точностью.

*Изотонический эквивалент по натрию хлориду показывает количество хлорида натрия в граммах, создающее в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1г данного препарата.*

Если в рецепте не указано вещество для изотонирования, то используется натрия хлорид.

При проведении расчетов, касающихся изотонирования, необходимо определить изотоническую концентрацию лекарственного средства, выписанного в рецепте:

$$C_{\text{изот.}} = \frac{0,9}{\text{Э}}$$

Э – изотонический эквивалент по натрия хлориду.

Далее сравнивают изотоническую концентрацию лекарственного средства с концентрацией, выписанной в рецепте, и делают вывод:

раствор гипотоничный <  $C_{\text{изот.}}$  < раствор гипертоничный

Если в рецепте выписан гипотонический раствор, то его изотонируют.

Для этого рассчитывают массу натрия хлорида для изотонирования прописанного объема раствора, исходя из того, что изотоничным для натрия хлорида является 0,9% раствор:

$$M_{\text{натрия хлорида}} = V_0 \times \frac{0,9}{100} = V_0 \times 0,009$$

Затем находят массу лекарственного средства по рецепту и рассчитывают эквивалентную массу натрия хлорида с использованием изотонического эквивалента:

$$M_{\text{натрия хлорида (эквивал. кол-во)}} = M_{\text{ЛС}} \times \text{Э}$$

Массу натрия хлорида для изотонирования находят как разность между массой, рассчитанной для изотонирования прописанного объема раствора и эквивалентной массой:

$$M_{\text{натрия хлорида (для изотонир.)}} = V_0 \times 0,009 - M_{\text{ЛС}} \times \text{Э}$$

При изотонировании раствора иным веществом (не натрия хлоридом), делают пересчет массы натрия хлорида на изотонирующее вещество, используя эквивалент:

$$M_{\text{изот.в-ва}} = \frac{M_{\text{NaCl}}}{\text{Э}_{\text{изот.в-ва}}}$$

*Rp.: Sol. Novocaini 0,5%-100ml*

*Isotonica!*

*Sterilisetur!*

*D.S. Для инфльтрационной анестезии.*

*(рецепт 4)*

Новокаина по рецепту 0,5 Э=0,18

Изотоническая концентрация раствора новокаина – 5% ( $0,9/0,18=5\%$ ).

Следовательно, в рецепте выписан гипотонический раствор, поскольку его концентрация меньше изотонической. Данный раствор необходимо изотонировать.

Раствор новокаина изотонируют натрия хлоридом, т.к. в рецепте не указано изотонирующее вещество. Для изотонирования 100мл воды для инъекций натрия хлорида требуется 0,9.

Содержащийся в прописи новокаин создает определенное осмотическое давление, которое эквивалентно 0,09 натрия хлорида ( $0,5 \times 0,18 = 0,09$ ). Следовательно, натрия хлорида для изотонирования необходимо взять:  $0,9 - 0,09 = 0,81$ .

Для стабилизации раствора новокаина используют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты из расчета 4мл на 1л раствора – 0,4мл (8 капель).

ППК

Дата №рецепта

*Aquae per injectionis q.s.*

*Novocaini 0,5*

*Natrii choridi 0,81*

*Sol. Acidi hydrochlorici 0,1M – 0,4ml (gtts. VIII)*

*Aquae per injectionis ad 100ml*

---

$V_0=100ml$

Изготовил: (подпись)

Проверил: (подпись)

Кроме расчетов изотонической концентрации инфузионных растворов с использованием изотонических эквивалентов по натрия хлориду можно выполнить расчеты на основе законов Вант-Гоффа и Рауля.

Вант-Гофф предложил эмпирическое уравнение для расчета осмотического давления разбавленных неэлектролитов:

$$P = CRT,$$

где  $P$  – осмотическое давление;  $C$  – молярная концентрация, моль/л;  $R$  – газовая постоянная, 8,31 Дж/моль×К;  $T$  – температура, К<sup>0</sup>.

Подставив в уравнение Вант-Гоффа значение осмотического давления плазмы крови ( $\approx 750$  кПа) и нормальную температуру тела (310 К), получим значение осмотической молярной концентрации изотонического раствора:

$$C_{изот} = P / (RT) = 750 / (8,31 \times 310) = 0,29 M.$$

В соответствии с законом Вант-Гоффа изотоничным плазме крови будет раствор неэлектролита, содержащий 0,29 моля вещества в 1000мл раствора. Следовательно, чтобы изготовить 1л изотонического раствора неэлектролита, например глюкозы, нужно взять 0,29 моля глюкозы безводной. Молекулярная масса глюкозы равна 180,18. Изотонический раствор будет содержать 52,25 г лекарственного средства в 1л раствора, что соответствует концентрации 5,2 %.

При расчете изотонической концентрации электролитов в приведенное выше уравнение вводят поправочный множитель (изотонический коэффициент Вант-Гоффа), который показывает, во сколько раз увеличится осмотическая активность раствора, обусловленная диссоциацией и образованием осмотически активных частиц:

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

где  $\alpha$  – степень электролитической диссоциации;  $n$  – число частиц, образующихся при диссоциации одной молекулы.

Тогда уравнение Вант-Гоффа приобретает вид:

$$P = iCRT, \quad C = P / iRT$$

**Таблица 4.** Значения изотонической концентрации разных групп соединений

Раствор	Пример	<i>n</i>	<i>i</i>	$C_{\text{изот}}$ , моль/л
Неэлектролиты разбавленные	Раствор глюкозы			0,291
Слабые электролиты	Раствор кислоты борной		1,1	0,264
Бинарные электролиты одновалентных ионов	Растворы: натрия хлорида калия хлорида		1,86	0,156
Бинарные электролиты двухвалентных ионов	Растворы: цинка сульфата магния сульфата		1,5	0,194
Тринарные электролиты смешанной валентности	Растворы: кальция хлорида магния хлорида, натрия сульфата атропина сульфата		2,5	0,116

Зная молярную изотоническую концентрацию  $C_{\text{изот}}$  и молекулярную массу лекарственного средства (г), можно рассчитать массу вещества, необходимую для изотонирования (доизотонирования) раствора.

Расчеты носят ориентировочный характер из-за индивидуальных особенностей диссоциации электролитов (табл. 4).

Изотоническую концентрацию можно рассчитать по **криоскопическому методу, основанному на законе Рауля**. Закон Рауля определяет зависимость температуры замерзания раствора от концентрации электролитов в нем. Понижение точки замерзания прямо пропорционально количеству вещества, растворенного в данном количестве растворителя:

$$\Delta t = K \times C,$$

где  $\Delta t$  – депрессия (понижение температуры замерзания) раствора, °С;  $K$  – криоскопическая константа растворителя;  $C$  – концентрация лекарственного средства, моль/л.

Изотонические растворы веществ замерзают при одной и той же температуре, т. е. имеют одинаковую температуру депрессии. Температура депрессии сыворотки крови – 0,52°С и, если изготовленный раствор будет иметь депрессию 0,52°С, то он будет изотоничен сыворотке крови. Для расчета необходимо знать константы депрессии, предположим 1% растворов лекарственных веществ. Искомую концентрацию изотонического раствора находят по формуле:

$$C_{\text{изот}} = (0,52 / \Delta t) \times 1\%$$

Например, для новокаина (депрессия 1% раствора равна  $0,122^{\circ}\text{C}$ ), тогда

$$C_{\text{изот}} = 0,52 / 0,122 = 4,26\%.$$

Это означает, что 4,26 новокаина произотонирует 100мл, значит 0,5 новокаина произотонирует  $\approx 12$ мл. Остальной объем 88мл (100мл-12мл) раствора должен быть произотонирован натрия хлоридом:  $88\text{мл} \times 0,9\% = 0,79$ .

Общей формулой для расчетов является:

$$M = (0,52 \times V) / (\Delta t_1 \times 100)$$

где  $M$  – масса вещества, необходимого для изотонирования 100мл, г;

$V$  – объем, в мл;  $\Delta t_1$  – депрессия 1% раствора лекарственного средства.

Изотонические растворы отпускают с дополнительной этикеткой «Изотонично».

Требование изотоничности для инъекционных и инфузионных растворов не является обязательным, поэтому в рецепте дается указание: «Произотонируй!» (рецепт 4).

**Изоионичность.** Под изоионичностью понимают соответствие ионного состава инфузионных растворов плазме крови. Для поддержания постоянного ионного состава вводят катионы: натрия, калия, кальция, магния; анионы: хлорида, гидрокарбоната, фосфата, сульфата и другие.

**Изогидричность.** Под изогидричностью понимают соответствие концентрации водородных ионов инфузионных растворов плазме крови. Значение рН плазмы крови находится в пределах 7,36 – 7,47.

В процессе жизнедеятельности клеток и органов образуются кислые продукты обмена, нейтрализуемые в норме за счет буферных систем крови. Именно поэтому в инфузионные растворы вводят аналогичные регуляторы рН среды: натрия гидрокарбонат, натрия ацетат и др.

**Изовязкость.** Кровяная плазма человека обладает необходимой вязкостью ( $0,0015 - 0,0016 \text{ Н} \times \text{с} / \text{м}^2$ ) за счет присутствия в ней растворенных белков.

Плазмозамещающие растворы быстро выводятся из организма из-за отсутствия необходимой вязкости. Поэтому для приближения инфузионных

растворов по физико-химическим свойствам к плазме крови, добавляют специальные ВМС (декстран, поливинилпирролидон).

Кроме того, в инфузионные растворы вводят глюкозу для обеспечения питания клеток и создания необходимого окислительно-восстановительного потенциала.

При различных патологических состояниях, сопровождающихся потерей крови, шоком, нарушением водно-электролитного баланса, кислотно-основного равновесия организма возникает необходимость введения значительных объемов кровезамещающих жидкостей.

Инфузионные растворы, которые по составу растворенных лекарственных средств способны поддерживать жизнедеятельность клеток и органов и не вызывать существенных сдвигов физиологического равновесия в организме называют плазмозамещающими (кровезамещающими, физиологическими).

Плазмозамещающие растворы должны полностью выводиться из организма, не нарушая функций органов, должны обладать постоянными физико-химическими свойствами и быть нетоксичными.

Классификация плазмозамещающих растворов включает в себя 6 групп.

1. Регуляторы водно-солевого и кислотно-основного равновесия.

К ним относят солевые растворы и осмодиуретики. Они осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, отеках мозга, токсикозах (раствор Рингера, раствор Рингера-Локка, дисоль, трисоль и др.).

Изготовление растворов этой группы заключается в последовательном растворении всех входящих в их состав солей в воде для инъекций.

2. Гемодинамические (противошоковые) растворы.

Предназначены для лечения шоков различного происхождения и восстановления нарушений гемодинамики, в том числе микроциркуляции. Противошоковые растворы представляют собой сочетание кровезамещающих растворов с различными лекарственными средствами, которые при шоковых состояниях способствуют повышению кровяного давления, нормализации

функций ЦНС и ВНС, восстановлению химизма крови и тканей (полиглюкин, рондекс и др.).

### 3. Дезинтоксикационные растворы.

Способствуют выведению токсинов при интоксикациях организма различной этиологии. Применяются при токсических формах желудочно-кишечных заболеваний, дизентерии, сепсисе, ожогах, отравлениях. Данные растворы способны связывать токсины, циркулирующие в крови (гемодез, полидес, раствор натрия тиосульфата и др.).

### 4. Препараты для парентерального питания.

Служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям. Легко включаясь в белковый обмен, они хорошо усваиваются и могут служить полноценным продуктом при различных заболеваниях, сопровождающихся белковой недостаточностью, при истощении организма, при заболеваниях, связанных с нарушением всасывания белков. Эти растворы вводят п/к, в/м, в/в и в/костно, при необходимости до 2 л в день (гидролизин, аминокептид, полиамин и др.).

### 5. Кровезаменители с функцией переноса кислорода.

Данные кровезаменители восстанавливают дыхательную функцию крови (солкосерил, полиглюкин и др.).

### 6. Кровезаменители комплексного действия.

Они обладают широким диапазоном действия, могут комбинировать несколько групп растворов.

В условиях аптеки готовят главным образом растворы первой группы.

Технология изготовления некоторых растворов имеет свои особенности.

При изготовлении *растворов натрия гидрокарбоната* следует учитывать следующее:

- натрия гидрокарбонат медленно растворяется в холодной воде, но взбалтывание, нагревание недопустимы, так как он быстро разлагается

- с выделением углекислого газа и карбоната натрия, колбы и подставки следует прикрывать стеклом;
- во избежание разрыва флакона в результате накопления углекислого газа, его заполняют на  $\frac{3}{4}$  (около 80 %) номинального объёма (к примеру, 150 мл в 250 мл флаконе, 50 мл в 150 или 100 мл и т.д.);
  - разгружать стерилизатор можно не ранее, чем через 20 — 30 мин (после снижения давления до атмосферного);
  - вскрывать флакон с раствором можно не ранее, чем через 2 ч после стерилизации, чтобы полностью произошла реакция соединения карбоната натрия и углекислого газа;
  - при нагревании натрия гидрокарбонат разлагается до карбоната натрия и углекислого газа, но при охлаждении идет обратная реакция соединения их с образованием исходного продукта, поэтому в процессе охлаждения для ускорения реакции рекомендуется флаконы с растворами несколько раз перевертывать для перемешивания раствора.

Натрия гидрокарбонат используют квалификации «х.ч.» или «ч.д.а.», в противном случае необходима стабилизация трилоном Б.

*Растворы натрия хлорида* изготавливают из натрия хлорида высокой чистоты («х.ч.» или «ч.д.а.»), который предварительно подвергают депирогенизации, т.е. стерилизуют порошок натрия хлорида в течение 2 часов горячим воздухом при 180°C. Небольшие объёмы раствора (100, 200мл) удобно готовить из специальных таблеток натрия хлорида по 0,9 г (таблетки-навески).

*Растворы калия хлорида* для инфузий оформляются дополнительной этикеткой «Обращаться с осторожностью», чтобы не путать их с раствором натрия хлорида, т.к. ионы натрия и калия являются антагонистами по действию на сердечную мышцу. В рецепте (накладной-требовании) и на этикетке калия хлорид подчеркивается красным цветом.

При изготовлении *раствора Рингера –Локка* необходимый объём воды для инъекций делят на две части и готовят два раствора. В одной части

растворителя готовят раствор солей, а в другой части – раствор натрия гидрокарбоната. Раствор Рингера – Локка изготавливают после стерилизации двух растворов: в асептических условиях вскрывают флаконы с растворами, раствор электролитов с глюкозой добавляют во флакон с раствором натрия гидрокарбоната. Приготовленные растворы сливают непосредственно перед введением больному. После объединения раствора Рингера–Локка показатель рН 7,5 – 8,2.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
К ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЕ «ИЗГОТОВЛЕНИЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»**

**Изготовление растворов для инъекций**

<p><b>Пример №1</b> Rp.: Sol. Coffeini-natrii benzoatis 10%-50ml Da. Signa. По 2мл подкожно 2 раза в день.</p>	<p><b>Фармацевтическая экспертиза рецепта</b> Форма рецептурного бланка (приказ МЗ РФ №1175н от 20.12.12г., в ред. приказов Минздрава России от 02.12.2013 <a href="#">N 886н</a>, от 30.06.2015 <a href="#">N 386н</a>, от 21.04.2016 <a href="#">N 254н</a>). Проверка фармацевтической (физико-химической, химической и фармакологической) совместимости ингредиентов прописи. Вывод. Лекарственные средства совместимы. Проверка доз. VRД п/к=0,4 ВСД п/к=1,0 РД=0,2 СД=0,4 Дозы не завышены. Учетные ЛС отсутствуют. Вывод. <u>Препарат изготавливать можно.</u> Оформление основной этикетки «Для инъекций» с предупредительными надписями «Стерильно», «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Стерилизовано» (оформление (маркировка) – Приказ МЗ РФ №751н от 26.10.2015г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»).</p>
--	---

**Физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных  
веществ**

**Aqua per injectionis** (вода для инъекций) – бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

Вода для инъекций хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключаящих возможность любой другой

контаминации. Хранение воды для инъекций осуществляется в специальных сборниках, не должно превышать 1 суток.

**Coffeini-natrii benzoas** (кофеин-бензоат натрия) – белый порошок без запаха, слабогорького вкуса. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

<p>Расчеты проводятся до изготовления раствора для инъекций</p> <p><b>Оборотная сторона ППК</b></p> <p><math>V_o=50\text{мл}</math></p> <p><math>m_{\text{кофеин-бензоата натрия}} = 5,0</math></p> <p>для стабилизации раствора добавляют 0,1М раствор натрия гидроксида:</p> <p>4мл – 1000мл раствора</p> <p><math>x - 50\text{мл}, x=0,2\text{мл}</math> (4 капли)</p> <p>Воды для инъекций до 50мл</p>	<p>Лицевая сторона ППК выписывается после изготовления раствора</p> <p><b>Лицевая сторона ППК</b></p> <p>Дата _____</p> <p>ППК к рецепту №1 _____</p> <p>Aquae per injectionis q.s.</p> <p>Coffeini-natrii benzoatis 5,0</p> <p>Sol. Natrii hydroxydi 0,1M</p> <p>0,2ml (gtts. IV)</p> <p><u>Aquae per injectionis ad 50ml</u></p> <p><math>V_o=50\text{мл}</math></p> <p>Подписи:</p> <p>Изготовил _____</p> <p>Проверил _____</p>
--	---

### Технология изготовления (с указанием названия стадий)

**1. Изготовление раствора.** В подставку помещают  $\approx 40\text{мл}$  воды для инъекций. Отвешивают 5,0 кофеин-бензоата натрия, растворяют. Добавляют 4 капли 0,1М раствора натрия гидроксида. Раствор переносят в мерный цилиндр и доводят водой для инъекций до 50мл. Небольшое количество раствора с заполненным ППК передают провизору-аналитику для контроля. После положительного результата анализа раствор фильтруют через предварительно промытый водой для инъекций фильтровальный материал во флакон для отпуска. Флакон укупоривают резиновой пробкой.

**2. Первичный контроль.** Раствор для инъекций проверяют на отсутствие механических включений на установке УК-2. Раствор просматривают на черном и белом фоне, медленно переворачивая флакон.

**3. Стерилизация.** Флакон обкатывают металлическим колпачком и стерилизуют в автоклаве при  $t=120^{\circ}\text{C}$  давлении 120 кПа 8 минут (приказ МЗРФ №751н от 26.10.15г.).

**4. Вторичный контроль.** После стерилизации раствор для инъекций снова проверяют на чистоту на установке УК-2. Одновременно проверяют цветность, прозрачность, объем заполнения и герметичность укупорки флакона.

**5. Регистрация результатов стерилизации.** Результаты стерилизации регистрируют в «Журнале регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления лекарственных препаратов для инъекций и инфузий» (утвержден приказом МЗРФ №214 от 16.07.97г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках»).

**6. Оформление (маркировка).** Основная этикетка «Для инъекций» с синей сигнальной полосой. Предупредительные надписи: «Стерильно», «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Стерилизовано».

### **Теоретическая основа технологического процесса и обоснование его стадий**

1. Раствор для инъекций готовят методом доведения.

2. Растворение лекарственных средств и вспомогательных веществ осуществляется в соответствии с правилами изготовления жидких лекарственных форм (приказ МЗРФ №751н от 26.10.2015г.).

3. Стерилизация раствора для инъекций проводится согласно приказу МЗРФ №751н от 26.10.2015г. (приложение 15, табл. 2).

### **Контроль препарата на стадиях изготовления**

Стадия 1 и 2. Бесцветный прозрачный раствор, механические включения отсутствуют. Химический контроль изготовленных растворов для инъекций проводится обязательно.

Стадия 3, 4, 5. Флакон укупорен герметично, колпачок не прокручивается. Раствор не содержит механических включений. Эффективность стерилизации проверяют с помощью индикаторов. Результаты стерилизации регистрируют.

Стадия 6. Основная этикетка и предупредительные надписи соответствуют НПА.

### **Контроль готового препарата**

1. Анализ документации. Фармацевтическая экспертиза проведена верно. Номера препарата, рецепта, паспорта соответствуют. Правильно сделаны расчеты. ППК оформлен верно.

2. Оформление. Основная этикетка с указанием номера аптеки, номера рецепта, Ф.И.О. больного, наименования лекарственного средства, вида ЛФ, способа применения, даты изготовления, срока годности, цены. Имеются предупредительные надписи и отдельный рецептурный номер (приказ МЗРФ №751н от 26.10.2015г.).

3. Упаковка с укупоркой. Вместимость флакона соответствует объему раствора для инъекций (50мл); укупорка герметичная – резиновая пробка и алюминиевый колпачок под обкатку.

4. Органолептический контроль. Бесцветный прозрачный раствор без механических включений.

5. Физический контроль. Отклонения в объеме укладываются в норму допустимых отклонений приказ №751н -  $\pm 4\%$  - 2мл; 50мл  $\pm$  2мл [48; 52].

**Вывод.** Препарат изготовлен удовлетворительно.

**Контроль при отпуске.** ФИО пациента и № рецепта на этикетке, рецепте и квитанции соответствуют. Основная этикетка оформлена верно.

**Вывод.** Препарат может быть отпущен пациенту.



<p>Расчеты проводятся до изготовления раствора для инъекций</p> <p><b>Оборотная сторона ППК</b></p> <p><math>V_o=20\text{мл}</math></p> <p><math>m_{\text{димедрола}} = 0,2</math></p> <p>Воды для инъекций до 20мл</p>	<p>Лицевая сторона ППК выписывается после изготовления раствора</p> <p><b>Лицевая сторона ППК</b></p> <p>Дата _____</p> <p>ППК к требованию №2</p> <p>Больница № _____</p> <p>Отделение _____</p> <p>Aquae per injectionis q.s.</p> <p>Dimedroli 0,2</p> <p><u>Aquae per injectionis ad 20ml</u></p> <p><math>V_o=20\text{мл}</math></p> <p>Подписи:</p> <p>Изготовил _____</p> <p>Проверил _____</p>
---	---

### Технология изготовления (с указанием названия стадий)

- 1. Изготовление раствора.** В подставку помещают  $\approx 10-16\text{мл}$  воды для инъекций. Отвешивают 0,2 димедрола, растворяют. Раствор переносят в мерный цилиндр и доводят водой для инъекций до 20мл. Небольшое количество раствора с заполненным ППК передают провизору-аналитику для контроля. После положительного результата анализа раствор фильтруют через предварительно промытый раствором димедрола фильтровальный материал во флакон для отпуска. Флакон укупоривают резиновой пробкой.
- 2. Первичный контроль.** Раствор для инъекций проверяют на отсутствие механических включений на установке УК-2. Раствор просматривают на черном и белом фоне, медленно переворачивая флакон.
- 3. Стерилизация.** Флакон обкатывают металлическим колпачком и стерилизуют в автоклаве при  $t=120^\circ\text{C}$  давлении 120 кПа 8 минут (приказ МЗРФ №751н от 26.10.15г.).
- 4. Вторичный контроль.** После стерилизации раствор для инъекций снова проверяют на чистоту на установке УК-2. Одновременно проверяют цветность, прозрачность, объем заполнения и герметичность укупорки флакона.

**5. Регистрация результатов стерилизации.** Результаты стерилизации регистрируют в «Журнале регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления лекарственных препаратов для инъекций и инфузий» (утвержден приказом МЗРФ №214 от 16.07.97г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках»).

**6. Оформление (маркировка).** Основная этикетка «Для инъекций» с синей сигнальной полосой. Предупредительные надписи: «Стерильно», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Стерилизовано».

### **Теоретическая основа технологического процесса и обоснование его стадий**

1. Раствор для инъекций готовят методом доведения.
2. Растворение лекарственных средств осуществляется в соответствии с правилами изготовления жидких лекарственных форм (приказ МЗРФ №751н от 26.10.2015г.).
3. Стерилизация раствора для инъекций проводится согласно приказу МЗРФ №751н от 26.10.2015г. (приложение 15, табл. 2).

### **Контроль препарата на стадиях изготовления**

Стадия 1 и 2. Бесцветный прозрачный раствор, механические включения отсутствуют. Химический контроль изготовленных растворов для инъекций проводится обязательно.

Стадия 3, 4, 5. Флакон укупорен герметично, колпачок не прокручивается. Раствор не содержит механических включений. Эффективность стерилизации проверяют с помощью индикаторов. Результаты стерилизации регистрируют.

Стадия 6. Основная этикетка и предупредительные надписи соответствуют НПА.

### **Контроль готового препарата**

1. Анализ документации. Фармацевтическая экспертиза проведена верно. Номера препарата, требования, паспорта соответствуют. Правильно сделаны расчеты. ППК оформлен верно.

2. Оформление. Основная этикетка с указанием номера аптеки, номера больницы, наименования отделения, наименования лекарственного средства, вида ЛФ, способа применения, даты изготовления, срока годности, номера анализа. Имеются предупредительные надписи и отдельный рецептурный номер (приказ МЗРФ №751н от 26.10.2015г.).

3. Упаковка с укупоркой. Вместимость флакона соответствует объему раствора для инъекций (50мл); укупорка герметичная – резиновая пробка и алюминиевый колпачок под обкатку.

4. Органолептический контроль. Бесцветный прозрачный раствор без механических включений.

5. Физический контроль. Отклонения в объеме укладываются в норму допустимых отклонений приказ №751н -  $\pm 8\%$  - 1,6мл; 20мл  $\pm 1,6$ мл [18,4; 21,6].

**Вывод.** Препарат изготовлен удовлетворительно.

**Контроль при отпуске.** Номер больницы, наименование отделения на этикетке и требования соответствуют. Основная этикетка оформлена верно.

**Вывод.** Препарат может быть отпущен медицинской организации.



**2. Первичный контроль.** Воду для инъекций проверяют на отсутствие механических включений на установке УК-2. Растворитель просматривают на черном и белом фоне, медленно переворачивая флакон.

**3. Стерилизация.** Флакон обкатывают металлическим колпачком и стерилизуют в автоклаве при  $t=120^{\circ}\text{C}$  давлении 120 кПа 8 минут (приказ МЗРФ №751н от 26.10.15г.).

Новокаин в порошке стерилизуют горячим воздухом при  $120^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов.

**4. Изготовление раствора.** После стерилизации флакон вскрывают в асептических условиях и растворяют 0,5 новокаина. Небольшое количество раствора с заполненным ППК передают провизору-аналитику для контроля. После положительного результата анализа флакон с раствором укупоривают резиновой пробкой.

**5. Вторичный контроль.** Раствор для инъекций проверяют на чистоту на установке УК-2. Флакон обкатывают металлическим колпачком.

**6. Регистрация результатов стерилизации.** Результаты стерилизации воды для инъекций и новокаина регистрируют в «Журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных веществ, изготовленных лекарственных средств, вспомогательных материалов, посуды и прочее» (утвержден приказом МЗРФ №214 от 16.07.97г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках»).

**7. Оформление (маркировка).** Основная этикетка «Для инъекций» с синей сигнальной полосой. Предупредительные надписи: «Стерильно», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Приготовлено асептически».

**Теоретическая основа технологического процесса и обоснование его стадий**

1. Раствор для инъекций готовят массо-объемным способом, метод доведения не используют.

2. Стерилизация раствора для инъекций не проводится. Стерилизуют предварительно воду для инъекций и порошок новокаина согласно приказу МЗРФ №751н от 26.10.2015г. (приложение 15, табл. 2).

3. Растворение лекарственных средств осуществляется в простерилизованном растворителе в асептических условиях в соответствии с правилами изготовления жидких лекарственных форм (приказ МЗРФ №751н от 26.10.2015г.).

### **Контроль препарата на стадиях изготовления**

Стадия 1 и 2. Бесцветная прозрачная жидкость, механические включения отсутствуют.

Стадия 3, 4. Бесцветный прозрачный раствор. Химический контроль изготовленных растворов для инъекций проводится обязательно.

Стадия 5, 6. Флакон укупорен герметично, колпачок не прокручивается. Раствор не содержит механических включений. Эффективность стерилизации проверяют с помощью индикаторов. Результаты стерилизации регистрируют.

Стадия 7. Основная этикетка и предупредительные надписи соответствуют НПА.

### **Контроль готового препарата**

1. Анализ документации. Фармацевтическая экспертиза проведена верно. Номера препарата, требования, паспорта соответствуют. Правильно сделаны расчеты. ППК оформлен верно.

2. Оформление. Основная этикетка с указанием номера аптеки, номера больницы, наименования отделения, наименования лекарственного средства, вида ЛФ, способа применения, даты изготовления, срока годности, номера анализа. Имеются предупредительные надписи и отдельный рецептурный номер (приказ МЗРФ №751н от 26.10.2015г.).

3. Упаковка с укупоркой. Вместимость флакона соответствует объему раствора для инъекций (10мл); укупорка герметичная – резиновая пробка и алюминиевый колпачок под обкатку.

4. Органолептический контроль. Бесцветный прозрачный раствор без механических включений.

5. Физический контроль. Отклонения в объеме укладываются в норму допустимых отклонений приказ №751н -  $\pm 10\%$  - 1мл; 10мл  $\pm 1$ мл [9; 11].

**Вывод.** Препарат изготовлен удовлетворительно.

**Контроль при отпуске** (см. пример №2).

### Изготовление растворов для инфузий

<p><b>Пример №4</b> Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 5%-200ml Da. Signa. Для внутримышечного введения.</p>	<p><b>Фармацевтическая экспертиза рецепта</b> Форма накладной-требования (приказ МЗ РФ №1175н от 20.12.12г., в ред. приказов Минздрава России от 02.12.2013 <a href="#">N 886н</a>, от 30.06.2015 <a href="#">N 386н</a>, от 21.04.2016 <a href="#">N 254н</a>).</p> <p>Проверка фармацевтической (физико-химической, химической и фармакологической) совместимости ингредиентов прописи. Вывод. Лекарственные средства совместимы. Дозы не проверяют, т.к. лекарственный препарат отпускается в медицинскую организацию. Учетные ЛС отсутствуют. Вывод. <u>Препарат изготавливать можно.</u> Оформление основной этикетки «Для инъекций» с предупредительными надписями «Стерильно», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Стерилизовано» (оформление (маркировка) – Приказ МЗ РФ №751н от 26.10.2015г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»).</p>
--	--

### Физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ

**Aqua per injectionis** (вода для инъекций) – см. пример №1.

**Natrii hydrocarbonas** (натрия гидрокарбонат) – белый кристаллический порошок без запаха, солено-щелочного вкуса, устойчив в сухом воздухе, медленно разлагается во влажном. Водный раствор имеет щелочную реакцию. Растворим в воде, практически не растворим в 95% спирте.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

<p>Расчеты проводятся до изготовления раствора для инфузий</p> <p><b>Оборотная сторона ППК</b></p> <p><math>V_o=200\text{мл}</math></p> <p><math>m_{\text{натрия гидрокарбоната}} = 10,0</math></p> <p>Воды для инъекций до 200мл</p>	<p>Лицевая сторона ППК выписывается после изготовления раствора</p> <p><b>Лицевая сторона ППК</b></p> <p>Дата _____</p> <p>ППК к требованию №2</p> <p>Больница № _____</p> <p>Отделение _____</p> <p>Aquae per injectionis q.s.</p> <p>Natrii hydrocarbonatis (х.ч.) 10,0</p> <p><u>Aquae per injectionis ad 200ml</u></p> <p><math>V_o=200\text{мл}</math></p> <p>Подписи:</p> <p>Изготовил _____</p> <p>Проверил _____</p>
---	--

### **Технология изготовления (с указанием названия стадий)**

**1. Изготовление раствора.** В подставку помещают  $\approx 100-160\text{мл}$  воды для инъекций. Отвешивают 10,0 натрия гидрокарбоната, растворяют, избегая сильного взбалтывания. Раствор переносят в мерный цилиндр и доводят водой для инъекций до 200мл. Небольшое количество раствора с заполненным ППК передают провизору-аналитику для контроля. После положительного результата анализа раствор фильтруют через предварительно промытый водой для инъекций фильтровальный материал во флакон для отпуска. Флакон укупоривают резиновой пробкой.

**2. Первичный контроль.** Раствор для инъекций проверяют на отсутствие механических включений на установке УК-2. Раствор просматривают на черном и белом фоне, медленно переворачивая флакон.

**3. Стерилизация.** Флакон обкатывают металлическим колпачком и стерилизуют в автоклаве при  $t=120^\circ\text{C}$  давлении 120 кПа 12 минут (приказ МЗРФ №751н от 26.10.15г.).

**4. Вторичный контроль.** После стерилизации раствор для инъекций снова проверяют на чистоту на установке УК-2. Одновременно проверяют

цветность, прозрачность, объем заполнения и герметичность укупорки флакона.

**5. Регистрация результатов стерилизации.** Результаты стерилизации регистрируют в «Журнале регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления лекарственных препаратов для инъекций и инфузий» (утвержден приказом МЗРФ №214 от 16.07.97г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках»).

**6. Оформление (маркировка).** Основная этикетка «Для инъекций» с синей сигнальной полосой. Предупредительные надписи: «Стерильно», «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Стерилизовано».

### **Теоретическая основа технологического процесса и обоснование его стадий**

1. Раствор для инъекций готовят методом доведения.
2. Растворение лекарственных средств осуществляется в соответствии с правилами изготовления жидких лекарственных форм (приказ МЗРФ №751н от 26.10.2015г.).
3. Стерилизация раствора для инъекций проводится согласно приказу МЗРФ №751н от 26.10.2015г. (приложение 15, табл. 2).

### **Контроль препарата на стадиях изготовления**

Стадия 1 и 2. Бесцветный прозрачный раствор, механические включения отсутствуют. Химический контроль изготовленных растворов для инъекций проводится обязательно.

Стадия 3, 4, 5. Флакон укупорен герметично, колпачок не прокручивается. Раствор не содержит механических включений. Эффективность стерилизации проверяют с помощью индикаторов. Результаты стерилизации регистрируют.

Стадия 6. Основная этикетка и предупредительные надписи соответствуют НПА.

### **Контроль готового препарата**

1. Анализ документации. Фармацевтическая экспертиза проведена верно. Номера препарата, требования, паспорта соответствуют. Правильно сделаны расчеты. ППК оформлен верно.
2. Оформление. Основная этикетка с указанием номера аптеки, номера больницы, наименования отделения, наименования лекарственного средства, вида ЛФ, способа применения, даты изготовления, срока годности, номера анализа. Имеются предупредительные надписи и отдельный рецептурный номер (приказ МЗРФ №751н от 26.10.2015г.).
3. Упаковка с укупоркой. Вместимость флакона соответствует объему раствора для инъекций (500мл ); укупорка герметичная – резиновая пробка и алюминиевый колпачок под обкатку.
4. Органолептический контроль. Бесцветный прозрачный раствор без механических включений.
5. Физический контроль. Отклонения в объеме укладываются в норму допустимых отклонений приказ №751н -  $\pm 2\%$  - 4мл; 200мл  $\pm 4$ мл [196; 204].

**Вывод.** Препарат изготовлен удовлетворительно.

**Контроль при отпуске.** Номер больницы, наименование отделения на этикетке и требования соответствуют. Основная этикетка оформлена верно.

**Вывод.** Препарат может быть отпущен медицинской организации.

## **ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ**

### **по теме «Парентеральные лекарственные формы»**

1. Какое определение парентеральным лекарственным формам дает ГФХIV ?
2. Что относят к инъекционным лекарственным формам?
3. Какие преимущества имеет инъекционный путь введения?
4. Какие недостатки имеет инъекционный путь введения?
5. Как классифицируют инъекционные лекарственные формы в зависимости от способа введения?
6. Что называют растворами для инъекций?
7. Что называют растворами для инфузий?
8. Какие нормативно-правовые акты регламентируют правила изготовления растворов для инъекций и инфузий?
9. В каких условиях изготавливают растворы для инъекций и инфузий?
10. Какие растворители применяют для изготовления растворов для инъекций и инфузий?
11. Какие показатели качества растворов для инъекций и инфузий являются основными?
12. Как достигается требование стерильности растворов для инъекций и инфузий?
13. Как классифицируют фармакопейные методы стерилизации?
14. Как осуществляется паровая стерилизация, и какие объекты могут быть простерилизованы данным методом?
15. Как осуществляется воздушная стерилизация, и какие объекты могут быть простерилизованы данным методом?
16. Как осуществляется химическая стерилизация, и какие объекты могут быть простерилизованы данным методом?
17. Как осуществляется стерилизация фильтрованием, и какие объекты могут быть простерилизованы данным методом?

18. Как осуществляется радиационная стерилизация, и какие объекты могут быть простерилизованы данным методом?
19. Какими методами могут быть простерилизованы растворы для инъекций и инфузий?
20. Каким образом можно сохранить стерильность растворов для инъекций и инфузий после вскрытия упаковки?
21. Какие лекарственные формы для парентерального применения не должны содержать антимикробных консервантов?
22. Как достигается требование апирогенности растворов для инъекций и инфузий?
23. Какими методами проводится испытание на пирогенность?
24. Как достигается требование на отсутствие механических включений растворов для инъекций и инфузий?
25. Как достигается требование стабильности растворов для инъекций и инфузий?
26. На какие группы делят лекарственные средства, требующие стабилизации?
27. Какой механизм стабилизации используют для лекарственных средств, подвергающихся гидролизу?
28. Какие способы стабилизации используют для растворов легкоокисляющихся лекарственных средств?
29. Каковы механизмы действия антиоксидантов?
30. Растворы каких лекарственных средств не нуждаются в стабилизации?
31. Каким образом могут быть выписаны растворы для инъекций и инфузий?
32. Какими общими правилами руководствуются при изготовлении растворов для инъекций и инфузий?
33. Каковы основные особенности технологии растворов для инъекций и инфузий?

34. Из каких основных стадий складывается изготовление растворов для инъекций и инфузий?
35. Каковы правила упаковки и оформления к отпуску растворов для инъекций и инфузий?
36. Какие инъекционные лекарственные формы называют асептическими?
37. Какие лекарственные средства относят к термолабильным?
38. Каковы особенности изготовления и оформления асептических растворов?
39. Какие растворы для парентерального применения относят к инфузионным?
40. Каковы показатели качества растворов для инфузий?
41. Что такое изотоничность растворов для инъекций и инфузий?
42. Как достигается требование изотоничности растворов?
43. Что понимают под изоионностью раствора?
44. Что понимают под изогидричностью раствора?
45. Что понимают под изовязкостью раствора?
46. Как классифицируют плазмозамещающие растворы?
47. Каковы особенности изготовления солевых инфузионных растворов?

## **СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ**

### **Задача №1**

*Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 5%-400ml*

*Sterilisetur!*

*D.S. Для внутривенного введения.*

После стерилизации в растворе появилась опалесценция. Какова возможная причина этого явления? Каким образом можно получить прозрачные устойчивые при хранении растворы натрия гидрокарбоната в условиях аптеки?

### **Решение.**

Причина помутнения раствора после термической стерилизации заключается во взаимодействии продуктов гидролиза натрия гидрокарбоната с примесями кальция и магния, содержащимися в субстанции, пробках и стекле используемых бутылок.

Опалесценция не наблюдается, если для изготовления растворов используется натрия гидрокарбонат сорта «Химически чистый» или «Чистый для анализа». При использовании натрия гидрокарбоната квалификации «Годен для инъекций», необходима стабилизация с помощью трилона Б в количестве 0,01% для 5% раствора, который связывает возможные примеси кальция и магния.

### **Задача №2**

Приготовлен 2%-ный раствор новокаина. При контроле после стерилизации обнаружено замасливание стенок флакона. Что произошло и какими причинами это могло быть вызвано? Подлежит ли данный раствор к отпуску?

### **Решение.**

Новокаин является солью синтетического азотистого основания. Водные растворы новокаина при термической стерилизации без стабилизатора подвергаются гидролизу, при этом выделяется основание новокаина в виде маслянистых пятен.

Данное явление могло произойти по причине недостаточной стабилизации раствора или увеличения времени стерилизационной выдержки. Данный раствор к отпуску не подойдет.

### Задача №3

Изготовленный 0,5% раствор новокаина для инъекций 400мл простерилизован текучим паром в течении 45 минут через 3 часа после изготовления. Дайте критическую оценку.

#### Решение.

Текучепаровой метод стерилизации растворов для инъекций используется, если в НПА он указан как единственно возможный. Поэтому раствор новокаина в соответствии с приказом МЗРФ №751н от 26.10.15г. следует стерилизовать паровым методом. Интервал времени от начала изготовления инъекционного раствора до стерилизации не должен превышать 3-х часов.

### Задача №4

*Rp.: Sol. Hexamethylentetramini 40%-10 ml*

*Sterilisetur!*

*D.t.d. №5*

*S. По 10 мл в/в.*

Фармацевт растворил 20,0 гексаметиленetetрамина в 50 мл воды для инъекций. Раствор профильтровал во флакон для отпуска и простерилизовал при температуре 120<sup>0</sup>С, давлении 120 кПа в течение 8 минут. Дайте критическую оценку.

#### Решение.

Лекарственная форма изготовлена неудовлетворительно, т.к. растворы гексаметиленetetрамина при термической стерилизации подвергаются гидролизу с образованием аммиака и формальдегида. Гексаметиленetetрамин сам оказывают бактерицидное действие и поэтому не нуждаются в стерилизации. Растворы гексаметиленetetрамина готовят асептически на простерилизованном растворителе.

### **Задача №5**

*Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 5%-100 ml*

*Sterilisetur!*

*D.S. Для внутривенного введения.*

Фармацевт изготовил раствор по прописи и профильтровал его в стерильный флакон емкостью 100 мл. Флакон укупорил резиновой пробкой, укупорил металлическим колпачком под обкатку. Затем простерилизовал в паровом стерилизаторе при температуре 120<sup>0</sup>С, давлении 120 кПа в течение 8 минут. Произошел разрыв флакона после стерилизации. Чем это объяснить? Дайте критическую оценку действиям фармацевта.

#### **Решение.**

При стерилизации натрия гидрокарбонат разлагается с выделением углекислого газа. Во избежание разрыва флакона в результате накопления углекислого газа, его заполняют на  $\frac{3}{4}$  (около 80 %) номинального объёма (к примеру, 150 мл в 250 мл флаконе, 50 мл в 150 или 100 мл и т.д.). Эта особенность изготовления раствора не была учтена.

Сама стерилизация проведена с нарушением режима, т.к. растворы объемом от 100мл стерилизуют в течение 12 минут.

### **Задача №6**

Изготовили 5%-ный раствор глюкозы для инъекций. При контроле после стерилизации обнаружено пожелтение раствора. Что произошло? Каким образом можно предупредить подобную ситуацию?

#### **Решение.**

При стерилизации растворов глюкозы для инъекций, особенно в щелочном стекле происходит ее окисление, полимеризация, карамелизация, при этом наблюдается пожелтение раствора. Для стабилизации растворов глюкозы применяют комплексный стабилизатор, состоящий из хлористоводородной кислоты и натрия хлорида. При рН 3-4 реакция

разложения глюкозы замедляется. Хлористоводородная кислота нейтрализует щелочность стекла, в результате уменьшается карамелизация глюкозы.

При изготовлении растворов глюкозы необходимо строго соблюдать температурный и временной режим стерилизации (т.к. увеличение времени стерилизации на несколько минут ведет к увеличению продуктов разложения) и, по возможности, обеспечить быстрое охлаждение раствора после стерилизации.

## **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ И УМЕНИЙ**

**Выберите один или несколько правильных ответов**

1. ВОДНЫЕ ИНЪЕКЦИОННЫЕ РАСТВОРЫ ИЗГОТАВЛИВАЮТ СПОСОБОМ:
  - 1) по массе
  - 2) по объему
  - 3) массо-объемным
  - 4) в концентрации по массе
2. РАСТВОРИТЕЛЬ НЕ УКАЗАН. В РАСТВОРАХ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИЙ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ:
  - 1) вода очищенная
  - 2) вода для инъекций
  - 3) вода очищенная, не содержащая углекислоты, восстанавливающих веществ, аммиака
  - 4) спирт этиловый
3. К ИНФУЗИОННЫМ РАСТВОРАМ ОТНОСЯТ РАСТВОРЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ОБЪЕМОМ:
  - 1) до 100мл
  - 2) 100мл и более
  - 3) до 10мл

- 4) до 50мл
4. НА 1 Л РАСТВОРА ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ СТАБИЛИЗАТОРА АПТЕЧНОГО БЕРУТ:
  - 1) 5% от количества глюкозы
  - 2) 5%
  - 3) 5мл
  - 4) 5% от выписанного объема
5. ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РАСТВОРОВ НОВОКАИНА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ИСПОЛЬЗУЮТ:
  - 1) 0,1 М раствор натрия гидроксида
  - 2) натрия гидрокарбонат
  - 3) 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной
  - 4) трилон Б.
6. ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ РАСТВОРА ДИБАЗОЛА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ИСПОЛЬЗУЮТ СТАБИЛИЗАТОР:
  - 1) 0,9% раствор натрия хлорида
  - 2)стабилизатор Вейбеля
  - 3) 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной
  - 4) готовят без стабилизатора
7. ВОЗДУШНЫМ МЕТОДОМ МОЖНО СТЕРИЛИЗОВАТЬ:
  - 1) водный раствор
  - 2) масла
  - 3) термостойкие порошки
  - 4) ватные тампоны
8. СПЕЦОДЕЖДУ (ХАЛАТ, КОЛПАК, МАРЛЕВУЮ ПОВЯЗКУ) СТЕРИЛИЗУЮТ:
  - 1) радиационным методом
  - 2) химическим методом
  - 3) ультрафиолетовым облучением
  - 4) паровым методом

9. К ИНЪЕКЦИОННЫМ РАСТВОРАМ НЕ ВСЕГДА ПРЕДЪЯВЛЯЕТСЯ ТРЕБОВАНИЕ:

- 1) стерильность
- 2) стабильность
- 3) изотоничность
- 4) апирогенность

10. ПРОСТЕРИЛИЗОВАННЫЙ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ ПОСЛЕ ВСКРЫТИЯ БИКСОВ ИСПОЛЬЗУЮТ В ТЕЧЕНИЕ:

- 1) 7 дней
- 2) 24 часов
- 3) 3 суток
- 4) 12 часов

11. В КАЧЕСТВЕ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ:

- 1) кофеин-бензоат натрия, натрия цитрат, натрия тиосульфат
- 2) натрия сульфит, натрия гидросульфит, натрия метабисульфит
- 3) 0,1 М раствор натрия гидроксида, гидрокарбонат натрия
- 4) барбамил натрия, мединал, адреналина гидрохлорид, аминазин

12. ИЗОТОНИЧЕСКИЙ ЭКВИВАЛЕНТ ПО НАТРИЮ ХЛОРИДУ ПОКАЗЫВАЕТ:

- 1) количество натрия хлорида, которое потребуется, чтобы растворы для инъекций были изотоничными
- 2) количество натрия хлорида, оказывающее осмотическое давление, равное осмотическому давлению слезной жидкости
- 3) количество натрия хлорида, создающее в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1,0 данного лекарственного средства

13. АТРОПИНА СУЛЬФАТ ОТНОСИТСЯ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ, ОБРАЗОВАННЫМ:

- 1) сильным основанием и слабой кислотой

- 2) слабым основанием и слабой кислотой
  - 3) сильным основанием и сильной кислотой
  - 4) сильной кислотой и слабым основанием
14. ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ В УСЛОВИЯХ АПТЕКИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ДЕПИРОГЕНИЗИРУЮТ:
- 1) калия хлорид
  - 2) глюкозу
  - 3) кислоту аскорбиновую
  - 4) натрия хлорид
15. К ТЕРМИЧЕСКОМУ МЕТОДУ СТЕРИЛИЗАЦИИ ОТНОСИТСЯ:
- 1) воздушный метод стерилизации
  - 2) паровой метод стерилизации
  - 3) стерилизация фильтрованием
  - 4) стерилизация газами
16. СРОК ХРАНЕНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ:
- 1) 3 суток
  - 2) 1 сутки
  - 3) 2 суток
  - 4) 5 дней
17. В КАЧЕСТВЕ СТАБИЛИЗАТОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ КОФЕИН-БЕНЗОАТА НАТРИЯ ИСПОЛЬЗУЮТ:
- 1) натрия сульфат
  - 2) натрия гидрокарбонат
  - 3) натрия тиосульфат
  - 4) 0,1 М раствор натрия гидроксида
18. 30 МЛ 5% РАСТВОРА ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ СТЕРИЛИЗУЮТ ПАРОВЫМ МЕТОДОМ ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ:
- 1) 120° – 45 мин
  - 2) 100° – 30 мин
  - 3) 120° – 8 мин

4) 120° – 12 мин

19. ЦЕЛЬ ДОБАВЛЕНИЯ КОНСЕРВАНТОВ К ИНЪЕКЦИОННЫМ РАСТВОРАМ:

- 1) создание определенного значения рН
- 2) предотвращение роста и развития микроорганизмов
- 3) предотвращение окисления лекарственных средств
- 4) нейтрализация щелочности стекла

20. К ХИМИЧЕСКИМ МЕТОДАМ СТЕРИЛИЗАЦИИ ОТНОСИТСЯ:

- 1) стерилизация паром
- 2) стерилизация фильтрованием
- 3) стерилизация растворами
- 4) стерилизация газами

21. ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РАСТВОРОВ КИСЛОТЫ АСКОРБИНОВОЙ ИСПОЛЬЗУЮТ СТАБИЛИЗАТОР:

- 1) натрия гидрокарбонат с натрия сульфитом
- 2) раствор натрия гидроксида 0,1 М
- 3) раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М
- 4) натрия тиосульфат

22. К РАСТВОРАМ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ГФ- XIV ПРЕДЪЯВЛЯЕТ ТРЕБОВАНИЯ:

- 1) стерильность, апирогенность, стабильность, изотоничность
- 2) стерильность, апирогенность, стабильность, изоионичность
- 3) чистота, стерильность, апирогенность, точная концентрация лекарственных средств
- 4) стерильность, апирогенность, стабильность, чистота

23. ДИБАЗОЛ ОТНОСИТСЯ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ, ОБРАЗОВАННЫМ:

- 1) сильным основанием и слабой кислотой
- 2) сильной кислотой и слабым основанием
- 3) сильным основанием и сильной кислотой

- 4) слабым основанием и слабой кислотой
24. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ (ВАТА, МАРЛЯ, БУМАГА) СТЕРИЛИЗУЮТ:
- 1) паровым методом
  - 2) химическим методом
  - 3) воздушным методом
  - 4) ультрафиолетовым облучением
25. ВОЗДУХ ПОМЕЩЕНИЙ АСЕПТИЧЕСКОГО БЛОКА ОБЕЗЗАРАЖИВАЮТ:
- 1) радиационной стерилизацией
  - 2) установкой приточно-вытяжной вентиляции
  - 3) газовой стерилизацией
  - 4) ультрафиолетовым облучением
26. НОВОКАИН ОТНОСИТСЯ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ, ОБРАЗОВАННЫМ:
- 1) слабым основанием и слабой кислотой
  - 2) сильным основанием и слабой кислотой
  - 3) сильной кислотой и слабым основанием
  - 4) сильным основанием и сильной кислотой
27. ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РАСТВОРОВ НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТА ИСПОЛЬЗУЮТ СЛЕДУЮЩИЙ СТАБИЛИЗАТОР:
- 1) натрия гидрокарбонат
  - 2) раствор натрия гидроксида 0,1 М
  - 3) раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М
  - 4) натрия сульфит
28. ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ 1Л 2% РАСТВОРА НОВОКАИНА СТАБИЛИЗАТОРА 0,1М РАСТВОРА ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ ПОТРЕБУЕТСЯ:
- 1) 4 мл
  - 2) 12 мл

3) 10 мл

4) 9 мл

29. ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ СТЕРИЛИЗУЮТ

МЕТОДОМ:

1) воздушным

2) паровым

3) ультрафиолетовым

4) текучепаровым

30. ИНТЕРВАЛ ВРЕМЕНИ ОТ НАЧАЛА ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА

ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ДО СТЕРИЛИЗАЦИИ НЕ ДОЛЖЕН

ПРЕВЫШАТЬ:

1) 1 часа

2) 2 часов

3) 3 часов

4) 4 часов

31. К ПРЕИМУЩЕСТВАМ ИНЪЕКЦИОННОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ

ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОТНОСЯТСЯ:

1) опасности внесения инфекции

2) возможности оказания экстренной помощи

3) высокой степени биологической доступности лекарственных средств

4) точности дозирования лекарственных веществ

32. ТЕРМОСТОЙКИЕ ПОРОШКИ В АПТЕЧНЫХ УСЛОВИЯХ

СТЕРИЛИЗУЮТ:

1) воздушным методом

2) ультрафиолетовым облучением

3) радиационным методом

4) паровым методом

33. РАСТВОР НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ НАДО

СТАБИЛИЗИРОВАТЬ:

1) 1 М раствором кислоты хлористоводородной

- 2) 0,1 М раствором натрия гидроксида
  - 3) раствором Вейбеля
  - 4) готовят без стабилизатора, т.к. используют химически чистый
34. РАСТВОРЫ, ОСМОТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ КОТОРЫХ РАВНО ОСМОТИЧЕСКОМУ ДАВЛЕНИЮ ПЛАЗМЫ КРОВИ:
- 1) изотоничные
  - 2) изогидричные
  - 3) изоионичные
  - 4) изовязкие
35. В КАЧЕСТВЕ СТАБИЛИЗАТОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОГО РАСТВОРА ГЛЮКОЗЫ ИСПОЛЬЗУЮТ:
- 1) 1 М раствор кислоты хлористоводородной
  - 2) 0,1 М раствор натрия гидроксида
  - 3) стабилизатор Вейбеля
  - 4) стабилизатор аптечный
36. 200 МЛ 0,9% РАСТВОРА НАТРИЯ ХЛОРИДА ДЛЯ ИНФУЗИЙ СТЕРИЛИЗУЮТ ПАРОВЫМ МЕТОДОМ ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ:
- 1) 120° – 15 мин
  - 2) 120° – 12 мин
  - 3) 180° – 30 мин
  - 4) 100° – 30 мин
37. ПЕРИОДИЧНОСТЬ ПРОВЕРКИ ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ НА АПИРОГЕННОСТЬ:
- 1) 1 раз в месяц
  - 2) 1 раз в полугодие
  - 3) 1 раз в квартал
  - 4) 2 раза в квартал
38. РЕЗИНОВЫЕ ПРОБКИ СТЕРИЛИЗУЮТ ПАРОВЫМ МЕТОДОМ:
- 1) 100° - 30 мин
  - 2) 180° - 60 мин

3) 200 ° - 15 мин

4) 120 ° - 45 мин

39.0,1 М РАСТВОР ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ СТАБИЛИЗАТОРА ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ:

1) совкаина

2) кофеин-бензоата натрия

3) натрия салицилата

4) натрия гидрокарбоната

40. НАИБОЛЬШИЙ ОБЪЕМ ИНЪЕКЦИОННОГО РАСТВОРА, КАЧЕСТВЕННО СТЕРИЛИЗУЕМЫЙ В ПАРОВОМ СТЕРИЛИЗАТОРЕ:

1) 100 мл

2) 500 мл

3) 1000 мл

4) 2000 мл

41. ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РАСТВОРОВ НАТРИЯ НИТРИТА ИСПОЛЬЗУЮТ СЛЕДУЮЩИЙ СТАБИЛИЗАТОР:

1) натрия гидрокарбонат

2) раствор натрия гидроксида 0,1 М

3) раствор кислоты хлористоводородной 0,1М

4) натрия сульфит

42. ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ 1Л 5% РАСТВОРА НОВОКАИНА ДЛЯ СПОННО-МОЗГОВОЙ АНЕСТЕЗИИ СТАБИЛИЗАТОРА 0,1М РАСТВОРА ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ ПОТРЕБУЕТСЯ:

1) 9 мл

2) 12 мл

3) 10 мл

4) раствор не стабилизируют

43. К ОСОБЕННОСТЯМ ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ НАТРИЯ  
ГИДРОКАРБОНАТА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ОТНОСЯТСЯ:

- 1) флакон заполняют на  $\frac{3}{4}$  номинального объема
- 2) готовят на прокипяченной воде
- 3) растворяют в воде комнатной температуры, избегая взбалтывания
- 4) флакон заполняют доверху

44. К ОСОБЕННОСТЯМ ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ КАЛИЯ  
ХЛОРИДА ДЛЯ ИНФУЗИЙ ОТНОСЯТСЯ:

- 1) флакон заполняют доверху
- 2) готовят на прокипяченной воде
- 3) оформляют предупредительной надписью «Приготовлено асептически»
- 4) оформляют предупредительной надписью «Обращаться с осторожностью»

Эталоны ответов

1 – 3	12 – 3	23 – 2	34 – 1
2 – 2	13 – 4	24 – 1	35 – 3,4
3 – 2	14 – 4	25 – 4	36 – 2
4 – 4	15 – 1,2	26 – 3	37 – 3
5 – 3	16 – 2	27 – 1	38 – 4
6 – 3	17 – 4	28 – 2	39 – 1
7 – 2,3	18 – 3	29 – 2,4	40 – 3
8 – 4	19 – 2	30 – 3	41 – 2
9 – 3	20 – 3,4	31 – 2,3,4	42 – 4
10 – 2	21 – 1	32 – 1	43 – 1,3
11 – 2	22 – 4	33 – 4	44 – 4

## **Рекомендуемая литература**

### **Основная литература:**

1. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: Учебник / 2010. - 624 с.: ил.
2. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: Учебник / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова// Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. – М.: ИЦ Академия, 2006. — 592 с.
3. Практикум по технологии лекарственных форм: Учебное пособие/ И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова и др.// Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. – М.: Академия, 2007. — 432 с.

### **Дополнительная литература:**

4. Технология лекарственных форм в 2-х томах. Учебник для вузов. Т. 17 Под ред. Т.С. Кондратьевой, - М.: Медицина, 1991, с.496.: ил., т.2. Под ред. Л.А. Ивановой - М.: Медицина, 1991, - 544 с: ил.
5. Погорелов В.И. Фармацевтическая технология: Учебное пособие / В.И. Погорелов, Э.Ф. Степанова и др. // Под редакцией В.И. Погорелова. - Ростов н/Д: Феникс, 2002. - 543 с.
6. Синёв Д.Н.Справочное пособие по аптечной технологии лекарств / Синёв Д.Н., Марченко Л.Г., Синёва Т.Д // Под редакцией Д.Н. Синева. – Изд-во СПХФА, СПб, 2001. – 316 с.

### **Список нормативных документов**

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание, 2015г.
2. Приказ МЗ РФ №751н от 26.10.2015г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными

предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Общая фармакопейная статья ГФ XIV

«Лекарственные формы для парентерального применения»

Лекарственные формы для  
парентерального применения

ОФС.1.4.1.0007.15

Взамен ст. ГФ XI «Инъекционные  
лекарственные формы»

Лекарственные формы для парентерального применения представляют собой стерильные жидкие, мягкие или твёрдые лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека путём инъекций, инфузий или имплантации (с нарушением целостности конных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт).

К жидким лекарственным формам для парентерального применения относят: растворы для инъекций, суспензии для инъекций, эмульсии для инъекций; растворы для инфузий, эмульсии для инфузий; суспензии для имплантации.

*Растворы для инъекций* – стерильные водные или неводные растворы действующего вещества (веществ) в соответствующем растворителе, предназначенные для инъекционного введения в определённые ткани или органы или в сосудистое русло.

*Суспензии для инъекций* – стерильные суспензии, предназначенные для инъекционного введения в определённые ткани или органы.

*Суспензии для инъекций с пролонгированным высвобождением* – суспензии для инъекций, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по специальной технологии, для замедленного непрерывного высвобождения действующих веществ.

*Эмульсии для инъекций* – стерильные эмульсии типа «масло в воде», предназначенные для инъекционного введения в определённые ткани или органы или в сосудистое русло.

Лекарственные формы для инъекционного введения в определённые ткани, могут быть предназначены для подкожного введения, для внутрикожного введения, для внутримышечного введения, для накожного скарификационного нанесения, для околосуставного введения, для проведения прик-теста и др.

Лекарственные формы для инъекционного введения в определённые органы, могут быть предназначены для внутриполостного введения, для внутрибрюшного введения, для внутрипузырного введения, для

внутрисуставного введения, для внутрисердечного введения, для интратекального введения, для экстраамниального и др.

Лекарственные формы для инъекционного введения в сосудистое русло (для внутрисосудистого введения) могут быть предназначены для внутривенного введения, для внутриартериального введения, для внутрикоронарного введения, для интралимфатического введения и др.

Лекарственные формы для инъекционного введения в ткани глаза должны соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы».

*Растворы для инфузий* стерильные водные растворы, предназначенные для парентерального применения, путём, как правило, медленного, часто капельного введения в циркулирующий кровоток с помощью инфузионных систем в объёме 100 мл и более.

*Эмульсии для инфузий* стерильные эмульсии типа «масло в воде», предназначенные для парентерального применения, путём, как правило, медленного, часто капельного введения в циркулирующий кровоток с помощью инфузионных систем в объёме 100 мл и более.

*Суспензии для имплантации* стерильные суспензии, предназначенные для имплантации с целью оказания системного действия в течение продолжительного периода времени.

К мягким лекарственным формам для парентерального применения относят гели для инъекций, гели для подкожного введения.

*Гели для инъекций* стерильные гидрофильные гели, предназначенные для инъекционного введения в определённые ткани и органы.

*Гели для подкожного введения* стерильные гидрофильные гели, предназначенные для введения непосредственно под кожу.

К твёрдым лекарственным формам для парентерального применения относят имплантаты, таблетки для имплантации.

*Имплантаты* стерильная твёрдая лекарственная форма за исключением таблеток для имплантации, имеющая подходящие для введения в ткани тела размеры и форму, предназначенная для имплантации и высвобождающая действующее вещество в течение длительного периода времени. Как правило, вводится подкожно, в иных случаях указывается путь введения.

*Таблетки для имплантации* стерильные таблетки, получаемые путём прессования, предназначенные для имплантации, обычно подкожной, с целью оказания местного или системного действия в течение продолжительного периода времени.

Лекарственные формы для парентерального применения могут быть выпущены готовыми к применению или быть приготовленными непосредственно перед применением в виде восстановленных лекарственных форм из порошком или лиофилизатов для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм или в виде разведённых лекарственных

форм из концентратов для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм.

*Порошки для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм или лиофилизаты для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм* стерильные порошки или лиофилизаты, предназначенные для получения растворов или суспензий для парентерального применения непосредственно перед применением путём растворения или диспергирования их в соответствующем стерильном растворителе.

Концентраты для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм – стерильные жидкие лекарственные формы, предназначенные для получения инъекционных или инфузионных лекарственных форм после разведения (разбавления) в соответствующем стерильном растворителе до требуемой концентрации.

Лекарственные формы для парентерального применения могут быть дозированными и недозированными.

Упаковка лекарственных форм для парентерального применения может быть однодозовой и многодозовой.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИЙ

Способ получения парентеральных лекарственных форм зависит от вида лекарственной формы.

Все лекарственные формы для парентерального применения должны быть стерильны. Методы и условия стерилизации лекарственных форм для парентерального применения должны соответствовать требованиям ОФС «Стерилизация».

***Растворители.*** Вода, используемая при производстве лекарственных форм для парентерального применения, должна соответствовать требованиям ФС «Вода для инъекций».

В качестве растворителей для получения водных растворов, кроме воды для инъекций, можно использовать изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, раствор глюкозы 5 % и др.

Для получения неводных растворов используют жирные растительные масла или другие органические растворители.

Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, растительные масла, предназначенные для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, должны соответствовать следующим требованиям: быть прозрачными при

температуре 10 °С, без запаха или почти без запаха и не иметь запаха прогорклости. Кислотное число должно быть не более 0,56, число омыления – от 185 до 200, йодное число – от 79 до 141. Могут использоваться также жидкие синтетические моно- и диглицериды жирных кислот, которые должны быть прозрачны при охлаждении до 10 °С и иметь йодное число, не превышающее 140.

В составе комплексных растворителей могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, макрогол 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и др.

Растворители, используемые для получения лекарственных форм для парентерального применения, должны отвечать требованиям фармакопейных статей или нормативной документации по показателям «Бактериальные эндотоксины» или «Пирогенность».

**Вспомогательные вещества.** В состав лекарственных форм для парентерального применения могут быть добавлены антимикробные консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, солюбилизаторы и другие вспомогательные вещества, указанные в фармакопейных статьях или нормативной документации.

В качестве вспомогательных веществ, повышающих стабильность лекарственных форм для парентерального применения, используют аскорбиновую, хлористоводородную, винную, лимонную, уксусную кислоты, натрия карбонат и натрия гидрокарбонат, натрия гидроксид, калия или натрия сульфит, натрия гидросульфит или натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, динатрия эдетат, натрия цитрат, натрия фосфат одно- или двузамещенные. В качестве антимикробных консервантов используют метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, хлорбутанол, крезол, фенол и другие вспомогательные вещества.

Количество используемых вспомогательных веществ, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации, не должны превышать следующих концентраций: для веществ, содержащих

ртуть и катионные поверхностно-активные вещества, – 0,01 %; для веществ, подобных хлорбутанолу, крезолу и фенолу, – 0,5 %; для сернистого ангидрида или эквивалентных количеств сульфита, бисульфита и метабисульфита калия или натрия – 0,2 %.

В многодозовые лекарственные формы для парентерального применения antimicrobные консерванты добавляют независимо от способа стерилизации, за исключением тех случаев, когда само действующее вещество обладает antimicrobной активностью.

Лекарственные формы для парентерального применения при разовой дозе, превышающей 15 мл, за исключением специальных случаев, а также лекарственные формы для внутрисердечных, внутривенных, внутриглазных инъекций или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, не должны содержать antimicrobных консервантов.

Инфузионные лекарственные формы обычно должны быть изотоничны по отношению к крови человека и не должны содержать antimicrobных консервантов.

## ИСПЫТАНИЯ

Все лекарственные формы для парентерального применения должны соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы» и выдерживать испытания, характерные для испытываемой лекарственной формы.

**Описание.** Указывают внешний вид и основные органолептические и другие свойства лекарственной формы для парентерального применения, характерные для испытываемой лекарственной формы.

**Стерильность.** Испытание проводят для всех лекарственных форм для парентерального применения в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

**Бактериальные эндотоксины или Пирогенность.** Испытание проводят для всех лекарственных форм для парентерального применения в соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины» или ОФС «Пирогенность».

**Аномальная токсичность.** Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Аномальная токсичность» для лекарственных форм для парентерального применения, полученных из сырья природного происхождения; для инъекционных и инфузионных лекарственных форм в упаковках из полимерных материалов и в других случаях, если это указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

**Гистамин и/или Депрессорные вещества.** Испытания проводят для лекарственных форм для парентерального применения, предназначенные для внутрисосудистого введения и полученные из фармацевтических субстанций, которые могут обладать депрессорным действием (субстанции микробиологического или животного происхождения), в соответствии с требованиями ОФС «Испытание на гистамин» и ОФС «Испытание на депрессорные вещества».

**pH.** Испытания проводят для жидких лекарственных формах для парентерального применения в соответствии с требованиям ОФС «Ионометрия» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации.

**Видимые механические включения.** Испытание проводят для лекарственных форм для парентерального применения в соответствии с требованиями ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

**Невидимые механические включения.** Испытание проводят для лекарственных форм для парентерального применения в соответствии с требованиями ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Однородность дозирования.** Испытание проводят для всех дозированных лекарственных форм для парентерального применения и лекарственных форм для парентерального применения в одноразовой упаковке в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования».

**Извлекаемый объём.** Испытание проводят для лекарственных форм

для парентерального применения в соответствии с требованиями ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения».

*Растворы для инъекций* дополнительно контролируют по показателям: **«Прозрачность»**, **«Цветность»** в соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей», ОФС «Степень окраски жидкостей» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейных статьях или нормативной документации.

Растворы для инъекций, содержащие высокомолекулярные соединения и другие вязкие растворы для инъекций дополнительно контролируют по показателю **«Вязкость»** в соответствии с требованиями ОФС «Вязкость» и нормативными значениями, указанными в фармакопейных статьях или нормативной документации.

Масляные растворы для инъекций дополнительно контролируют по показателю **«Плотность»** в соответствии с требованиями ОФС «Плотность» и нормативными значениями, указанными в фармакопейных статьях или нормативной документации.

*Эмульсии для инъекций* должны соответствовать требованиям ОФС «Эмульсии», включая показатель **«Вязкость»**.

Эмульсии для внутрисосудистого введения дополнительно контролируют по показателю **«Размер частиц»** в соответствии с методикой и нормативными значениями, указанными в фармакопейных статьях и нормативной документации. Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, то размер частиц не должен превышать 5 мкм.

*Суспензии для инъекций* должны отвечать требованиям ОФС «Суспензии», включая показатели **«Размер частиц»**, **«Пройодимость через иглу»**, **«Седиментационная устойчивость»**.

*Растворы для инфузий, эмульсии для инфузий* должны соответствовать требованиям, предъявляемым к растворам для инъекций и эмульсиям для

инъекций.

**Осмоляльность.** Для инфузионных лекарственных препаратов рассчитывают значение теоретической осмолярности. В случае если теоретическая осмолярность не может быть рассчитана, должно быть определено среднее значение осмоляльности в соответствии с ОФС «Осмолярность».

*Концентраты для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм* должны соответствовать требованиям ОФС «Концентраты» и настоящей общей фармакопейной статье.

Разведённые лекарственные формы для инъекций или разведённые лекарственные формы для инфузий, полученные с использованием концентратов для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм, должны соответствовать требованиям настоящей общей фармакопейной статье, предъявляемым к лекарственным формам для инъекций или лекарственным формам для инфузий.

Испытания по показателям «Прозрачность», «Цветность» и «рН» проводят на разведённой лекарственной форме, полученной при разбавлении концентрата тем растворителем и в той концентрации, которые указаны в инструкции по применению, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

*Порошки и лиофилизаты для приготовления инъекционных или инфузионных лекарственных форм* должны соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и ОФС «Ллиофилизаты».

Восстановленные лекарственные формы для парентерального применения, полученные с использованием порошков и лиофилизатов, предназначенных для приготовления, должны соответствовать требованиям настоящей ОФС, предъявляемым к лекарственным формам для инъекций или лекарственным формам для инфузий. В фармакопейной статье или нормативной документации указывают **«Время растворения/диспергирования»** и, при необходимости **«Описание»**

полученной лекарственной формы.

Испытания по показателям «Прозрачность», «Цветность», «рН» и «Механические включения» проводят на восстановленной лекарственной форме, полученной при растворении/диспергировании порошков или лиофилизатов в том растворителе и в той концентрации, которые указаны в инструкции по применению, если нет других указаний в фармакопейной статье.

*Гели для инъекций* должны соответствовать требованиям ОФС «Мази». Дополнительно гели для инъекций контролируют по показателям: **«Прозрачность»**, **«Цветность»**, **«Вязкость»** в соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей», ОФС «Степень окраски жидкостей», ОФС «Вязкость» и требованиями, указанными в фармакопейных статьях или нормативной документации.

Имплантаты для парентерального применения должны соответствовать требованиям ОФС «Импланты», в том числе по показателям **«Размеры имплантата»**, **«Однородность массы»**, **«Однородность дозирования»**, **«Растворение»**; требованиям настоящей общей фармакопейной статьи, предъявляемым к лекарственным формам для парентерального применения, а так же нормативным требованиям, указанным в фармакопейных статьях или нормативной документации.

Таблетки для имплантации должны соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и требованиям настоящей общей фармакопейной статьи, предъявляемым к лекарственным формам для парентерального применения.

Дополнительные испытания лекарственных форм для парентерального применения проводят, если продукты вымывания из системы упаковки и укупорки лекарственной формы могут оказать влияние на безопасность и эффективность лекарственного средства.

В рамках контроля технологического процесса производства растворы для инфузий в полимерной упаковке должны быть подвергнуты испытаниям по показателям **«Абсорбция в ультрафиолетовой области спектра»**,

**«Восстанавливающие вещества», «Гемолитически действующие вещества»** в соответствии с требованиями соответствующих ОФС.

### УПАКОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Лекарственные формы для парентерального применения могут быть выпущены в одноразовых (ампулы, картриджи, преднаполненные шприцы и др.) или в многодозовых (бутылки и др.), содержащих несколько доз действующего вещества. Объем лекарственной формы для парентерального применения в однодозовой упаковке должен быть достаточным для однократного введения, но не должен превышать 1 л.

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

Имплантаты и таблетки для имплантации упаковывают в индивидуальные стерильные упаковки.

### МАРКИРОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Для инфузионных лекарственных форм дополнительно указывают состав лекарственного препарата, для инфузионных растворов – значение осмолярности.

Стерильные лекарственные формы для парентерального применения должны иметь надпись «Стерильно». В случаях получения лекарственного препарата в асептических условиях без последующей стерилизации конечного продукта должна быть надпись «Приготовлено асептически».

### ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных

средств». В стерильной упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

**Изотонические эквиваленты лекарственных веществ по натрия хлориду (ГФ XIV , том 4, стр. 6999)**

Наименование препарата	Эквивалент	Наименование препарата	Эквивалент
Аминофиллин	0,1	Натрия пара-аминосалицилат	0,27
Апоморфина гидрохлорид	0,14	Натрия салицилат	0,35
Аскорбиновая кислота	0,18	Натрия сульфат	0,23
Атропина сульфат	0,10	Натрия тетраборат	0,34
Борная кислота	0,53	Натрия тиосульфат	0,30
Декстроза (безводная)	0,18	Натрия фосфат	0,40
Дифенгидрамин	0,20	Натрия хлорид	1,00
Калия йодид	0,35	Прокаин	0,18
Калия хлорид	0,76	Прокаинамид	0,22
Кальция глюконат	0,16	Серебра нитрат	0,33
Кальция хлорид	0,36		
Кодеина фосфат	0,12	Тетракаин	0,18
Кокаина гидрохлорид	0,14	Тиамин хлорид	0,21
Кофеин-бензоат натрия	0,23	Тримеперидин	0,22
Лобелина гидрохлорид	0,14	Физостигмина салицилат	0,16
Магния сульфат	0,14	Хлорпромазин	0,10
Меди сульфат	0,13	Цинка сульфат	0,12
Морфина гидрохлорид	0,15	Эметина гидрохлорид	0,10
Натрия бензоат	0,40	Этилморфина гидрохлорид	0,15
Натрия бромид	0,62		
Натрия гидрокарбонат	0,65	Эфедрин гидрохлорид	0,28
Натрия гидросульфид	0,60		
Натрия йодид	0,38		
Натрия метабисульфит	0,65		
Натрия нитрит	0,83		

Примечание. Изотонический эквивалент по натрия хлориду показывает количество хлорида натрия в граммах, создающее в одинаковых условиях

осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1 данной субстанции.

Таблица позволяет определить количество натрия хлорида, необходимое для изотонирования раствора.

Пример расчёта:

Тетракаина	3 г
Натрия хлорида	достаточное количество для получения изотонического раствора
Воды для инъекций	до 1 л

Для приготовления изотонического раствора только из натрия хлорида последнего нужно взять 9 г на 1000 мл раствора (изотоническая концентрация натрия хлорида равна 0,9%). Содержащийся в прописи тетракаин (3 г) создаёт определённое осмотическое давление, вследствие чего натрия хлорида нужно взять соответственно меньше. Эквивалент 1 г тетракаина по хлориду натрия равен 0,18. Следовательно, 3 г тетракаина будут создавать осмотическое давление, равное осмотическому давлению 0,54 г натрия хлорида ( $3 \cdot 0,18 = 0,54$ ). Таким образом, натрия хлорида необходимо взять:  $9 \text{ г} - 0,54 \text{ г} = 8,46 \text{ г}$ .

**Требования к режимам стерилизации лекарственных препаратов**

(приказ МЗ РФ №751н от 26 октября 2015г., приложение №15, табл. №1)

Растворы для инъекций и инфузий

№ п /п	Наименование лекарственного препарата	Состав	Режим стерилизации (температура, время)	Продолжительность хранения (сутки)	Примечание
1	2	3	4	5	6
1.	Раствор атропина сульфата 0,05%, 0,1%, 1%, 2,5%, 5%	Атропина сульфата 0,5 г, 1 г, 10 г, 25 г, 50 г, Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М 10 мл, Воды для инъекций до 1 л	120°С - 8 мин.	30	Хранение в защищенном от света месте
2.	Вода для инъекций		120°С - 8 мин.	30	
3.	Раствор глицерина 10%	Глицерина (в пересчете на безводный) 100 г, Натрия хлорида 9 г, Воды для инъекций до 1 л	120°С - 8 мин.	30	
4.	Раствор глюкозы 25%	Глюкозы (в пересчете на безводную) 50 г, 100 г, 200 г, 250 г, Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М до рН 3,0-4,1, Натрия хлорида 0,26 г, Воды для инъекций до 1 л	120°С - 8 мин.	30	
5.	Раствор глюкозы 5% с калия	Глюкозы (в пересчете на безводную) 50	120°С - 8 мин.	60	

	хлоридом 0,5% или 1%	г, Калия хлорида 5 г или 10 г, Воды для инъекций до 1 л			
6.	Раствор глюкозы 10% солевой	Глюкозы (в пересчете на безводную) 100 г, Калия хлорида 2 г, Кальция хлорида (в пересчете на безводный) 0,4 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин.	90	
7.	Раствор дибазола 0,5%, 1%, 2%	Дибазола 5 г, 10 г, 20 г, Раствора кислоты хлористоводор одной 0,1 М 10 мл, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин.	60 (0,5% и 1% p-p) 30 (2% p-p)	
8.	Раствор дикаина 0,1%, 0,25%, 0,3%	Дикаина 1 г, 2,5 г, 3 г, Раствора кислоты хлористоводор одной 0,1 М 10 мл, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин.	30	
9.	Раствор дикаина 1%, 2%	Дикаина 10 г, 20 г, Натрия тиосульфата 0,5 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	90	
10.	Раствор димедрола 1%, 2%	Димедрола 10 г, 20 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	Хранение в защищенном от света месте
11.	Жидкость Петрова кровозаменяющая	Натрия хлорида 15 г, Калия хлорида 0,2 г, Кальция хлорида 1 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	

12.	Раствор калия хлорида 0,5%, 1%, 3%, 5%, 7,5%, 10%	Калия хлорида 5 г, 10 г, 30 г, 50 г, 75 г, 100 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	
13.	Раствор калия хлорида 0,25%), 0,5%, 1% с глюкозой или натрия хлоридом	Калия хлорида 2,5 г, 5 г, 10 г, Глюкозы (в пересчете на безводную) 50 г или натрия хлорида 9 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	
14.	Раствор кальция глюконата 10%	Кальция глюконата 100 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	7	
15.	Раствор кальция хлорида 0,25%, 0,5%, 1%, 5%, 10%	Кальция хлорида 2,5 г, 5 г, 10 г, 50 г, 100 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	
16.	Раствор кардиоплегический				
	№ 1а	Натрия хлорида 4,5 г, Калия хлорида 2,22 г, Магния хлорида (в пересчете на безводный) 0,4 г, Глюкозы (в пересчете на безводную) 1 г, Маннита 18 г,	120°C - 8 мин	6 мес.	
	№ 1б	Воды для инъекций до 1 л Глюкозы (в пересчете на безводную) 50 г, Магния сульфата 15 г, Калия хлорида 45 г, Воды для инъекций до 1 л.	120°C - 8 мин	2 сут.	

17.	Раствор кардиоплегический				
	№ 2а	Калия хлорида 5,6 г Натрия хлорида 5,0 г Глюкозы (в пересчете на безводную) 6,45 г Маннита 23,65 г Воды для инъекций до 1 л	120°С - 8 мин	60	
	№ 2б	Глюкозы (в пересчете на безводную) 50 г, Магния сульфата 15 г, Калия хлорида 15 г, Воды для инъекций до 1 л.	120°С - 8 мин	2 сут.	
18.	Раствор кардиоплегический № 3	Натрия хлорида 4,5 г, Калия хлорида 1,125 г, Магния хлорида (в пересчете на безводный) 3,232 г, Кальция глюконата 0,3 г, Глюкозы (в пересчете на безводную) 1 г, Маннита 19 г, Воды для инъекций до 1 л	120°С - 8 мин	12 мес.	
19.	Раствор «Квартасоль»	Натрия гидрокарбоната 1 г, Натрия ацетата 2,6 г, Натрия хлорида 4,75 г, Калия хлорида 1,5 г, Воды для инъекций до 1 л	120°С - 8 мин	90	
20.	Раствор кислоты глутаминовой	Кислоты глутаминовой 10 г, Воды для	120°С - 8 мин	30	Хранение в защищенном от света месте

	1%	инъекций до 1 л			
21.	Раствор кофеина-бензоата натрия 10%, 20%	Кофеина-бензоата натрия 100 г, 200 г, Раствора натрия едкого 0,1М, 4 мл, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	
22.	Растрор магния сульфата 2%	Магния сульфата 20 г, Воды для инъекций до 1 л.	120°C - 8 мин	2 сут.	
23.	Раствор натрия бензоата 15%	Натрия бензоата 150 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	
24.	Раствор натрия бромида 5%, 10%, 20%	Натрия бромида 50 г, 100 г, 200 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	Хранение в защищенном от света месте
25.	Раствор натрия гидрокарбоната 3%, 4%, 5%, 7%	Натрия гидрокарбоната (х.ч. или ч.д.а) 30 г, 40 г, 50 г, 70 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	
26.	Раствор натрия гидрокарбоната 3%, 4%, 5%, 7%, 8,4% стабилизованный	Натрия гидрокарбоната 30 г, 40 г, 50 г, 70 г, 84 г Трилона Б 0,1 г (для 3-5% р-ра) и 0,2 г (для 7-8,4% р-ра) Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	
27.	Раствор натрия хлорида 0,45%, 0,9%, 5,85%, 10%	Натрия хлорида 4,5 г, 9 г, 58,5 г, 100 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	90	

28.	Раствор натрия хлорида 3%	Натрия хлорида 30 г, Воды для инъекций до 1 л.	120°C - 8 мин	2 сут.	
29.	Раствор натрия цитрата 4%, 5%	Натрия цитрата (в пересчете на сухое вещество) 40 г, 50 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	
30.	Раствор натрия парааминосалицилата 3%	Натрия парааминосалицилата 30 г Натрия сульфита безводного 5 г Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	7	Хранение в защищенном от света месте
31.	Раствор натрия салицилата 3%, 10%	Натрия салицилата 30 г, 100 г Натрия метабисульфита 1 г Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	Хранение в защищенном от света месте
32.	Раствор никотиотида 1%, 2%, 2,5%, 5%	Никотиотида 10 г, 20 г, 25 г, 50 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	Хранение в защищенном от света месте
33.	Раствор новокаида 0,25%, 0,5%, 1%, 2%	Новокаида 2,5 г, 5 г, 10 г, 20 г, Раствора кислоты хлористоводородной 0,1М до рН 3,8-4,5, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	Хранение в защищенном от света месте
34.	Раствор новокаида 2%, 5%, 10%	Новокаида 20 г, 50 г, 100 г, Раствора кислоты хлористоводородной 0,1М 4 мл, 6 мл, 8 мл, Натрия тиосульфата	120°C - 8 мин	90	Хранение в защищенном от света месте

		0,5 г, Воды для инъекций до 1 л			
35.	Раствор новокаина 5% для спинномозговой анестезии	Новокаина 50 г Воды для инъекций до 1 л	Раствор не стерилизуют. Новокаин в порошке стерилизуют горячим воздухом при 120°C в течение 2 часов. Готовят на стерильной воде с последующей микрофльтрацией раствора	1	Хранение в защищенном от света месте
36.	Раствор папаверина гидрохлорида 2%	Папаверина гидрохлорида 20 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	Хранение в защищенном от света месте
37.	Раствор Рингера - ацетата	Натрия хлорида 5,26 г, Натрия ацетата (в пересчете на безводный) 4,1 г, Кальция хлорида (в пересчете на безводный) 0,28 г, Магния хлорида (в пересчете на безводный) 0,14 г, Калия хлорида 0,37 г, Кислоты хлористоводородной разведенной (8%) 0,2 мл, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	
38.	Раствор Рингера - Локка	Натрия хлорида 9 г, Калия хлорида 0,2 г, Кальция хлорида 0,2 г, Натрия	120°C - 8 мин	30 (срок хранения каждого из растворов)	Получают путем смешивания равных объемов двух отдельно

		гидрокарбоната 0,2 г, Глюкозы (в пересчете на безводную) 1 г, Воды для инъекций до 1 л			приготовленны х и простерилизова нных растворов (натрия гидрокарбоната и глюкозы с солями)
39.	Раствор спазмолитина 0,5%, 1%	Спазмолитина 5 г, 10 г, Раствор кислоты хлористоводор одной 0,1 М 20 мл, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	Хранение в защищенном от света месте
40.	Раствор стрептоцида растворимого 5%, 10%	Стрептоцида растворимого (в пересчете на сухое вещество) 50 г, 100 г, Натрия тиосульфата 1 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	Хранение в защищенном от света месте
41.	Раствор тримекаина 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, 5%	Тримекаина (в пересчете на безводный) 2,5 г, 5 г, 10 г, 20 г, 50 г, Натрия хлорида 9 г, 7 г, 5 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	Хранение в защищенном от света месте 5% раствор не изотонируют
42.	Раствор фурагина растворимого 0,1% с натрия хлоридом 0,9%	Фурагина растворимого 10% с натрия хлоридом 90% - 10 г, Воды для инъекций до 1 л	100°C - 30 мин	7	Хранение в защищенном от света месте
43.	Раствор эфедрина гидрохлорида 2%, 3%, 5%	Эфедрина гидрохлорида 20 г, 30 г, 50 г, Воды для инъекций до 1 л	120°C - 8 мин	30	Хранение в защищенном от света месте
Примечание: Время стерилизационной выдержки указано для растворов объемом до 100 мл.					